



Trabalho de Farmacologia Veterinária I:

Antagonistas Adrenérgicos

Universidade Federal Fluminense
Medicina Veterinária

Grupo: Bianca Lourençone
Eduardo Burgarelli
Isadora Mathias
Nathália Lima

Niterói, 28 de outubro de 2015

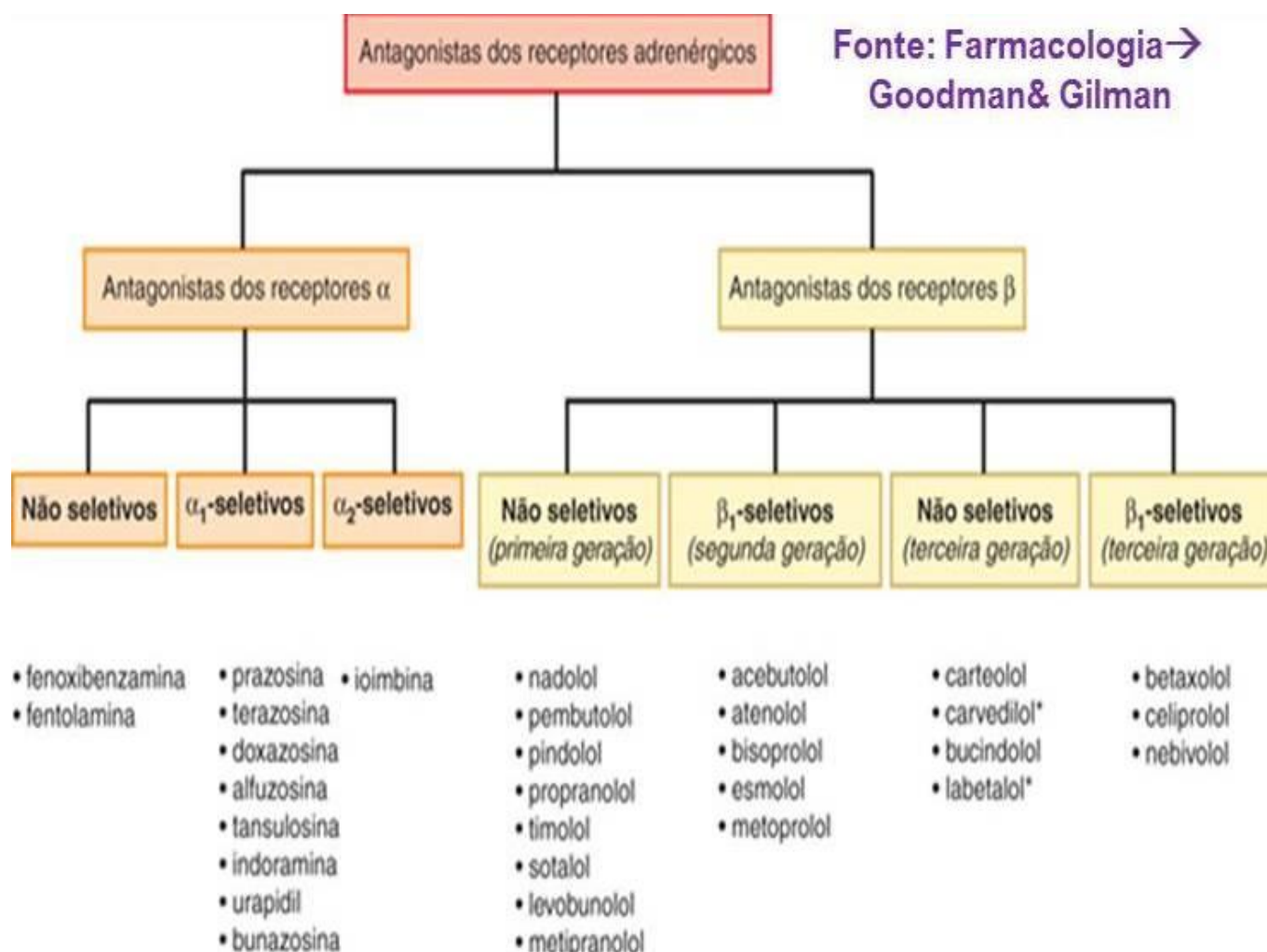
Antagonistas Adrenérgicos

O Sistema Nervoso Autônomo Simpático é responsável principalmente por “respostas ativas”, como luta e fuga, que aumentam o desempenho do órgão o qual inerva. A transmissão sináptica ocorre através do neurotransmissor Noradrenalina (NA), que pode atuar em dois tipos de receptores α -adrenérgico (alfa) e β – adrenérgicos (beta), que são receptores acoplados a proteína G e são amplamente distribuídos pelo corpo a nível central e periférico. Esses receptores possuem subdivisões: $\alpha 1$ e $\alpha 2$, além $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$, onde cada um ativar uma determinada função nos órgãos. As drogas que atuam no SNA simpático podem desempenhar papel de agonista ou antagonistas adrenérgicos.



Os antagonistas adrenérgicos são também denominados simpaticolíticos ou bloqueadores adrenérgicos, já que o seu mecanismo de ação é se ligar aos receptores da noradrenalina impedindo que ela exerça a sua atividade. Com o receptor ocupado, ele acaba impedindo a ação da noradrenalina, reduzindo assim, a capacidade de atividade nervosa simpática. Portanto, os antagonistas adrenérgicos são antagonistas competitivos que inibem direta ou indiretamente, de modo seletivo ou não seletivo, certas respostas da atividade nervosa adrenérgica, da noradrenalina, adrenalina e de outras catecolaminas simpaticomiméticas.

Fonte: Farmacologia →
Goodman & Gilman



Alfa-bloqueadores

Os principais grupos de antagonistas de receptores alfas adrenérgicos são:

- Antagonistas não seletivos dos receptores alfas (ex: fenoxibenzamina, fentolamina)
- Antagonistas alfa1 seletivos (ex: prazosina, doxazosina, terazosina)
- Antagonistas alfa2 seletivos (ex: ioimbina, idazoxano)

I. Antagonistas não seletivos dos receptores alfas adrenérgicos

A fenoxibenzamina não é específica para os receptores alfas, pois também antagoniza as ações da acetilcolina e histaminas. Ela é irreversível e de longa duração porque se liga covalentemente ao receptor. A fentolamina é mais seletiva, mas se liga reversivelmente ao receptor e sua ação é de curta duração. Esses fármacos causam queda na pressão arterial (por causa do bloqueio da vasoconstrição mediada pelos receptores alfas) e hipotensão postural. O débito cardíaco e a frequência cardíaca são aumentados. Essa é uma resposta reflexa à queda de pressão arterial, mediada através dos receptores beta. O bloqueio concomitante dos receptores alfa2 tende a aumentar a liberação de noradrenalina, fato este que potencializa a taquicardia reflexa por efeito de qualquer agente redutor da pressão sanguínea.

II. Antagonistas alfa1-seletivos

São altamente seletivos para receptores alfa1-adrenérgicos, e por isso causam vasodilatação e queda da pressão arterial, porém com menos taquicardia do que os antagonistas do receptor alfa não seletivos, presumivelmente porque não aumentam a liberação de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas. Pode ocorrer certo grau de hipotensão postural. Os antagonistas de receptores alfa1 causam relaxamento do músculo liso do colo da bexiga e da cápsula da próstata e inibem a hipertrofia desses tecidos.

III. Antagonistas alfa2-seletivos

Esses fármacos são usados experimentalmente para análise de subtipos de receptores alfas.

IV. Usos clínicos gerais e efeitos adversos dos antagonistas de receptores alfas adrenérgicos:

Os principais usos dos antagonistas de receptores alfas adrenérgicos estão relacionados à suas ações cardiovasculares. Esses fármacos já foram utilizados para muitos propósitos, porém possuem apenas limitadas aplicações clínicas. Na hipertensão, os fármacos não seletivos que bloqueiam receptores alfas adrenérgicos são insatisfatórios, por causa da sua tendência para produzir taquicardia, arritmias cardíacas e atividade gastrointestinal aumentada. Entretanto, os antagonistas de receptores alfa1-seletivos são úteis. Eles não afetam a função cardíaca apreciavelmente, e a hipotensão postural é menos problemática do que com prazosina ou antagonistas não seletivos dos receptores alfas.

Os antagonistas são importantes ferramentas farmacológicas no estudo do mecanismo de ação de vários agonistas.

Beta-bloqueadores

A função dos betas bloqueadores é impedir a ação do neurotransmissor adrenérgico no receptor beta, diminuindo a ação do sistema nervoso autônomo simpático nos órgãos onde estes receptores estão presentes.

Os receptores betas são principalmente encontrados no coração e na árvore brônquica, seus bloqueadores (antagonistas betas seletivos) são conhecidos como uma arma eficaz no tratamento de hipertensos e cardiopatas.

Há em evidência três tipos de receptores beta adrenérgicos: Beta 1, Beta 2 e Beta 3, sendo este último um desencadeador da lipólise. Os receptores beta 1 estão localizados principalmente no coração, os receptores beta 2 tem ação vasodilatadora, broncodilatadora e aumentam a produção insulina.

O bloqueio dos receptores é feito por fármacos que tem estrutura molecular similar às catecolaminas endógenas, sendo assim, competem com os seus receptores, impedindo a ligação das catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). O bloqueio causa principalmente diminuição da contratilidade cardíaca e diminuição da frequência cardíaca principalmente por ação em Beta-1. Já seus efeitos em Beta-2 incluem a broncoconstrição, e por isso é contraindicada em pacientes asmáticos.

Efeito do bloqueio β_1

- Redução de frequência cardíaca
- Atraso na velocidade de condução no nódulo A-V.
- Diminuição da força de contração (inotropismo negativo)
- Redução de pressão arterial
- Redução do volume sistólico

Efeito do bloqueio β_2

- Broncoconstrição
- Vasoconstrição coronária e muscular
- Glicogenólise e neoglicogênese diminuída
- Inibição da liberação de insulina
- Antagonismo do tremor induzido pelas catecolaminas

Usos clínicos dos antagonistas dos receptores β -adrenérgicos



- Sistema cardiovascular (ver Caps. 17 e 18):
 - hipertensão;
 - angina de peito;
 - após infarto do miocárdio (proteção contra arritmias e reinfartos);
 - arritmias.
- Insuficiência cardíaca clinicamente estável (prolongam a sobrevida).
- Outros usos:
 - glaucoma, por exemplo, **timolol** em gotas oftálmicas;
 - tireotoxicose (ver Cap. 28), como adjuvante para tratamento definitivo (por exemplo, no pré-operatório);
 - estados de ansiedade (ver Cap. 36), para controlar os sintomas somáticos associados à hiperatividade simpática, como palpitações e tremor;
 - profilaxia da enxaqueca (ver Cap. 12);
 - tremor essencial benigno (distúrbio hereditário).

Os antagonistas B-adrenérgicos podem ser seletivos para B1, ou não seletivos, atuando em B1 e B2. O primeiro composto descoberto foi o **dicloroisoprenalina**, mas tinha uma potência bastante baixa e agia como agonista parcial. Com avanços posteriores foi criado o **propranolol**, que é um antagonista muito mais potente, puro e não seletivo, atuando no bloqueio de B1 e B2.

As vantagens clínicas potenciais de fármacos que exibem alguma atividade agonista parcial e/ou seletividade para o receptor B1 levaram ao desenvolvimento de alguns fármacos, como: **practolol**, que é seletivo para B1, mas foi retirado do mercado em virtude da sua toxicidade; o **oxprenolol** e **alprenolol**, não seletivos e com considerada atividade agonista parcial; **atenolol**, um B1 seletivo sem atividade agonista.

Dois fármacos mais recentes foram criados e eles se mostraram mais eficazes do que os antagonistas B-adrenérgicos convencionais para o tratamento de insuficiência cardíaca. São eles: **carvedilol**, um antagonista não seletivo para os receptores B-adrenérgicos que apresenta também uma atividade bloqueadora dos receptores A1; **nebivolol**, antagonista B1 seletivo que, além disso, causa vasodilatação através de um mecanismo dependente de endotélio. Alguns riscos importantes sobre a ação desses fármacos é a Broncoconstrição e bradicardia com insuficiência cardíaca, e os agonistas parciais possivelmente apresentam menores chances para esses efeitos. Efeitos colaterais sobre o uso desses fármacos incluem extremidades frias, insônia, depressão e fadiga. Alguns desses fármacos mostram rápido metabolismo de primeira passagem, reduzindo sua biodisponibilidade.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS		
FÁRMACO	AÇÃO PRINCIPAL	USO/FUNÇÕES
FENOXIBENZAMINA	ANTAGONISTA ALFA	FEOCIMACITOMA
FENTATOMINA	ANTAGONISTA ALFA	RARAMENTE UTILIZADA
PRAZOSINA	ANTAGONISTA ALFA 1	HIPERTENSÃO
IOIMBINA	ANTAGONISTA ALFA 2	NÃO UTILIZADA CLINICAMENTE
PROPRANOLOL	ANTAGONISTA BETA	• ANGINA; • HIPERTENSÃO • DISRITMIA CARDÍACA • TREMOR DE ANSIEDADE • GLAUCOMA
ALPRENOLOL	ANTAGONISTA BETA	IDEM
PRACTOLOL	ANTAGONISTA BETA 1	• HIPERTENSÃO • ANGINA; • DISRITMIA CARDÍACA
METOPROLOL	ANTAGONISTA BETA 1	• ANGINA; • HIPERTENSÃO • DISRITMIA CARDÍACA
BUTONAMINA	ANTAGONISTA BETA 2	NÃO UTILIZADA CLINICAMENTE
LABETABOL	ANTAGONISTA ALFA/BETA	HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ