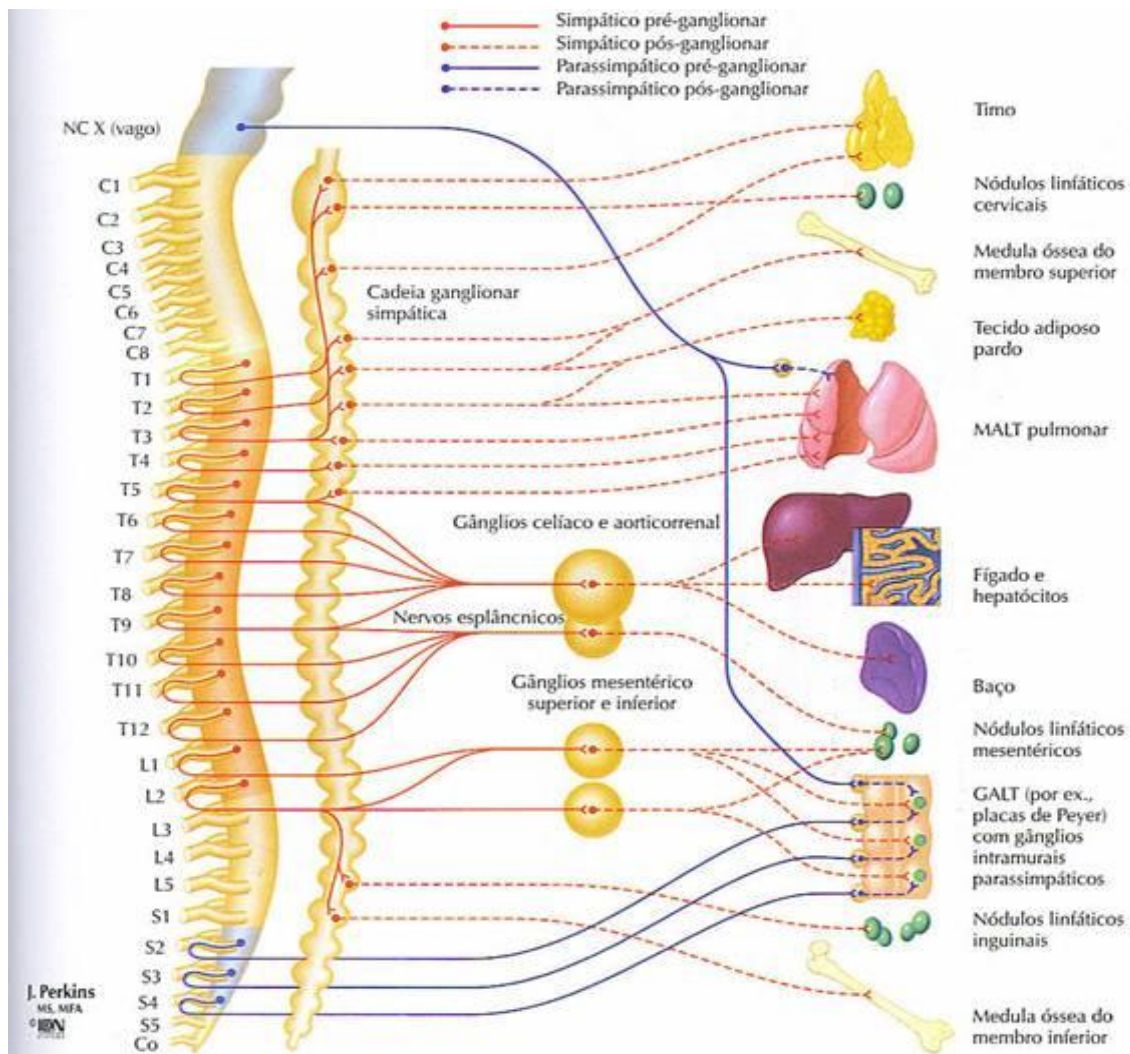


DROGAS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO PARASSIMPÁTICO

- A) DROGAS PARASSIMPATICOMIMÉTICAS = COLINÉRGICAS = COLINOMIMÉTICAS
- B) DROGAS PARASSIMPÁTICOLÍTICAS = ANTI-COLINÉRGICAS = COLINOLÍTICAS

DROGAS PARASSIMPATICOMIMÉTICAS

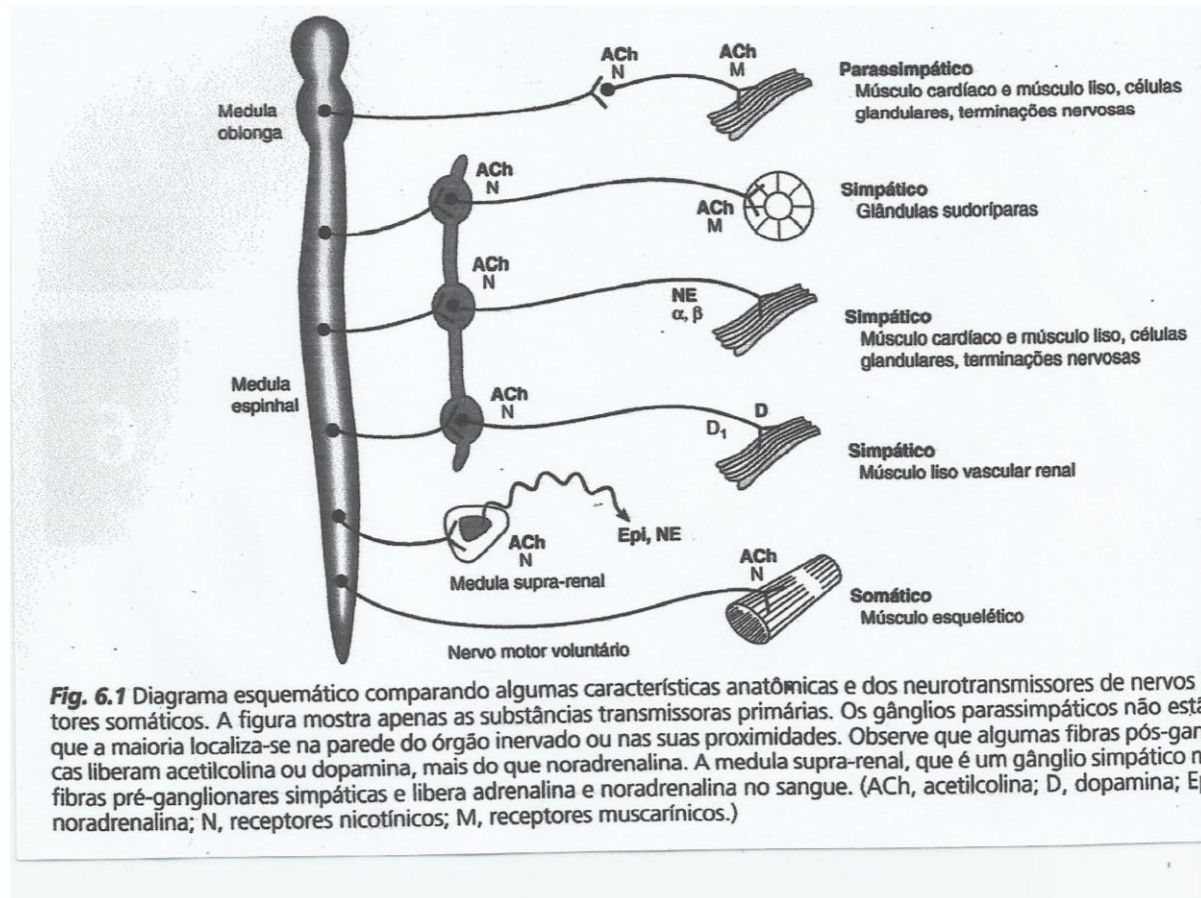
NEUROTRANSMISSOR: ACETILCOLINA



ACETILCOLINA

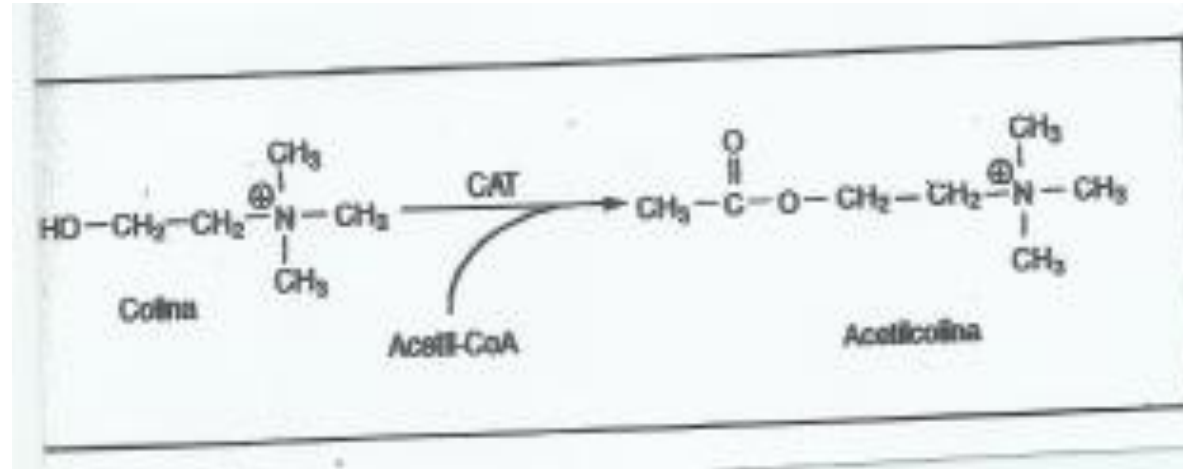
- ▶ LOCAIS :
- ✓ SINAPSE NEUROEFETORA PARASSIMPÁTICA
- ✓ GÂNGLIOS AUTONÔMICOS
- ✓ SINAPSE NEUROMUSCULAR ESQUELÉTICA (PLACA MOTORA)
- ✓ SISTEMA NERVOSO CENTRAL

ACETILCOLINA



ACETILCOLINA

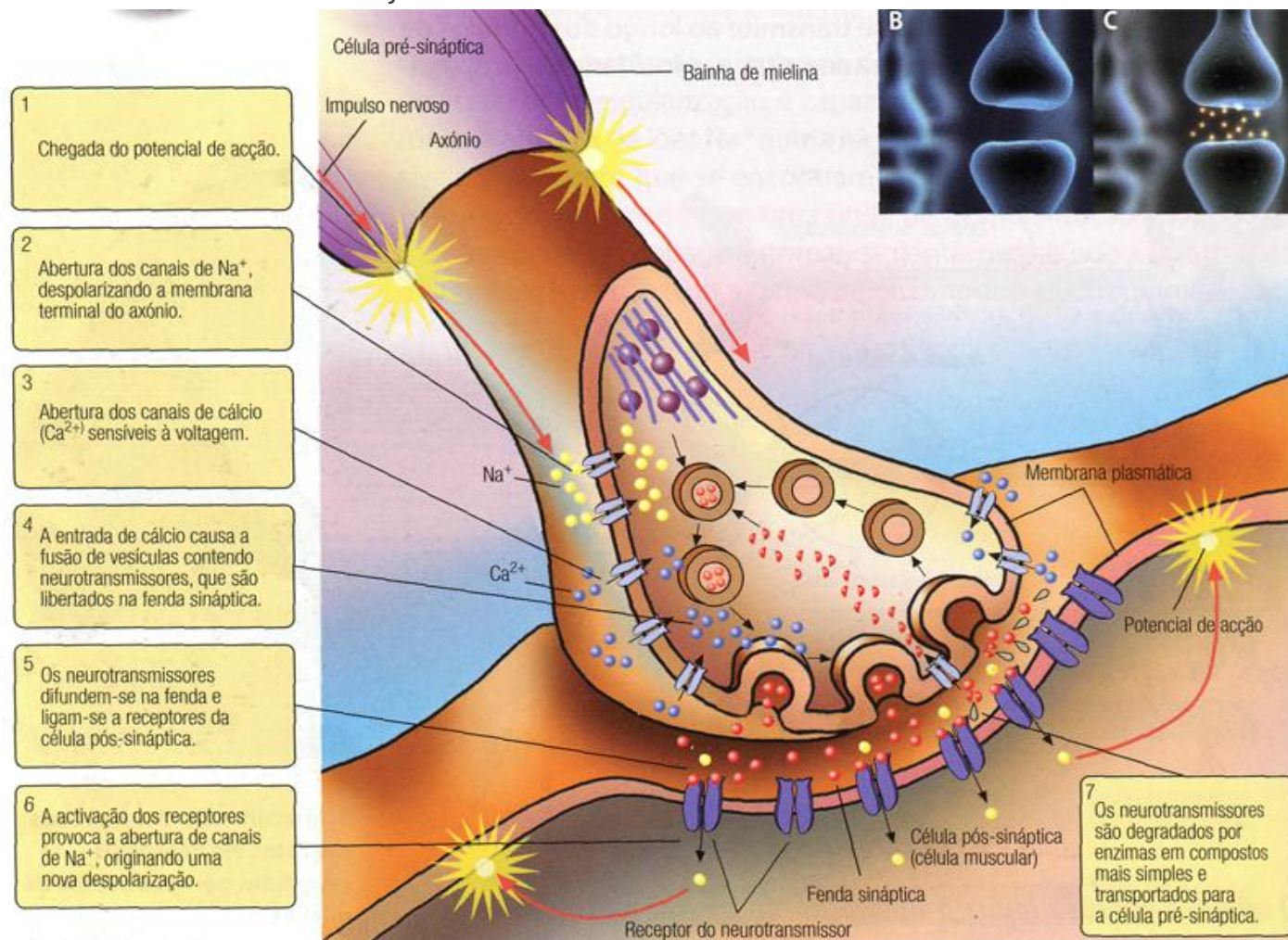
► SINTESI:



(CAT:COLINA-ACETIALTRANSFERASE)

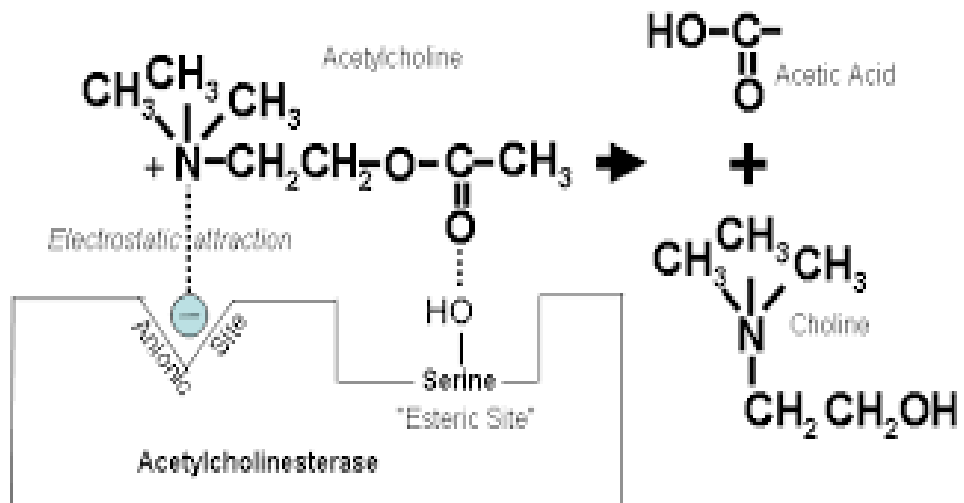
ACETILCOLINA

► ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO :



ACETILCOLINA

► INTERAÇÃO COM RECEPTORES E CATABOLISMO :



Receptores

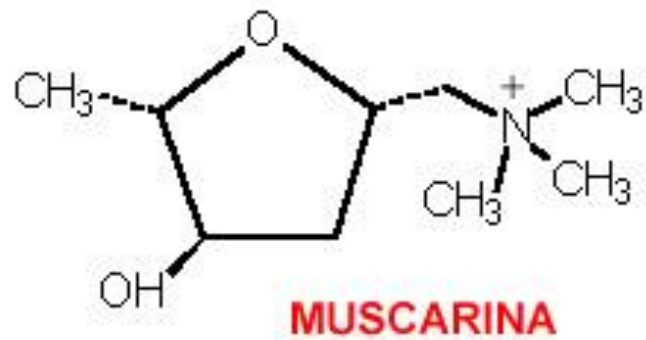
Quadro 7.1 Subtipos e características dos receptores colinérgicos

Tipo de Receptor	Outros Nomes	Localização	Características Estruturais
M ₁	M _{1a}	Nervos	Sete segmentos transmembranosos, ligados à proteína G
M ₂	M _{2a} , M ₂ cardíaco	Coração, nervos, músculo liso	Sete segmentos transmembranosos, ligados à proteína G
M ₃	M _{3a} , M ₃ glandular	Glândulas, músculo liso, endotélio	Sete segmentos transmembranosos, ligados à proteína G
m ₁		?SNC	Sete segmentos transmembranosos, ligados à proteína G
m ₂		?SNC	Sete segmentos transmembranosos, ligados à proteína G
N _M	Tipo muscular, receptor da placa terminal	Junção neuromuscular do músculo esquelético	Pentâmero ($\alpha_1\beta\delta\gamma$) ²
N _N	Tipo neuronal, receptor ganglionar	Corpo celular pós-ganglionar, dendritos	Subunidades α e β apenas, como $\alpha_2\beta_2$ ou $\alpha_3\beta_3$

¹Foram clonados genes, porém os receptores funcionais ainda não foram identificados de modo definitivo.

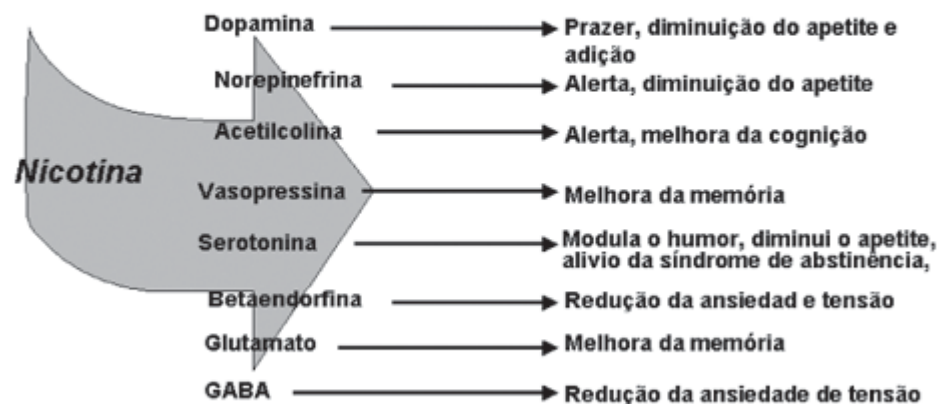
²Estrutura no órgão elétrico do Torpedo e no músculo fetal de mamífero. No músculo do adulto, a subunidade γ é substituída por uma subunidades α e β diferentes em diferentes tecidos de mamíferos (Lukas et al., 1999).

Amanita muscaria



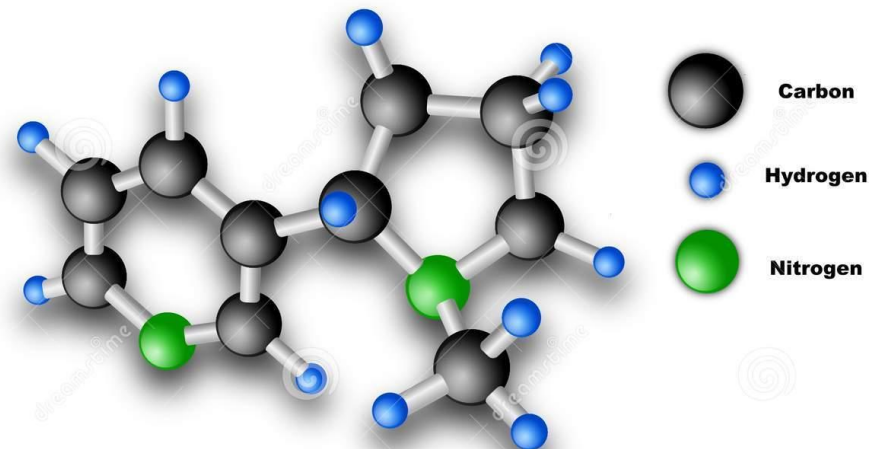
Nicotina

Neurotransmissores liberados no SNC por ação da nicotina



Kellar KJ, 1998

Nicotine



Download from
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.

ID 11084558

e Barбора Bartova | Dreamstime.com

Classificação dos fármacos

Drogas de Ação direta

- ✓ Esteres da colina
- ✓ Alclóides colinomiméticos

Drogas de Ação indireta = inibidores das colinesterases

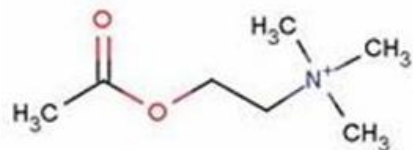
- ✓ Drogas de uso clínico
- ✓ Organofosforados
- ✓ Carbamatos



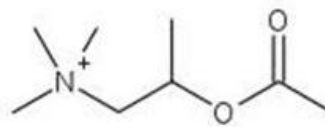
Importância toxicológica

Drogas de Ação direta

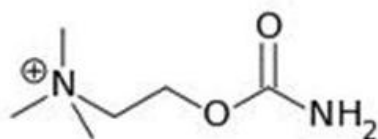
► Ésteres da colina



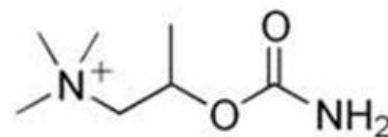
ACETILCOLINA



METACOLINA



CARBACOL



BETANECOL

Ésteres da colina

Ésteres da colina

QUADRO 7.1 Estruturas Químicas (A) e Escopo das Propriedades Ativadoras do Receptor Colinérgico (B) de Alguns Ésteres da Colina

A.	Composto	Estrutura	Propriedades Agonistas				
			Suscetibilidade à Colinesterase		Receptores Muscarínicos		Receptores Nicotínicos
B.	Verdadeira	Pseudo	CV	GI	B	O	
Colina							
Acetilcolina	+++	+++	+++	+++	++	+	+++
Metacolina	+	-	+++	++	++	+	±
Carbacol	-	-	+	+++	+++	++	+++
Betanecol	-	-	±	+++	+++	++	-

Nota: CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal; B = bexiga; O = olho.

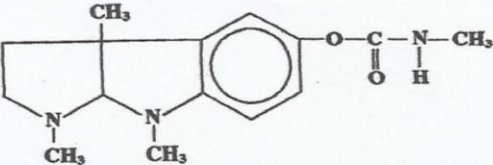
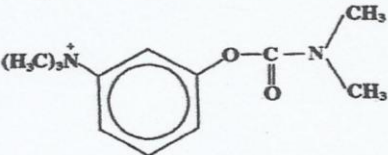
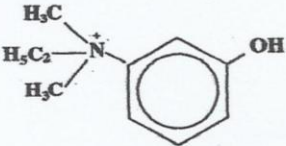
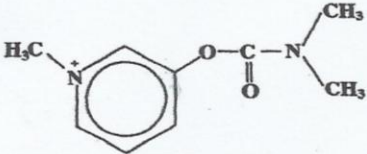
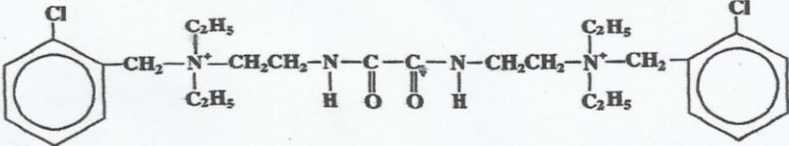
Drogas de Ação direta

Quadro 6.1 Estruturas químicas de alcalóides colinomimético naturais e análogos sintéticos

Muscarina	$ \begin{array}{c} \text{HO}-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH} \quad \text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} $
Pilocarpina	$ \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \text{O}=\text{C} \quad \text{CH}_2 \quad \text{HC} \quad \text{CH} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{N} \end{array} $
Arecolina	$ \begin{array}{c} \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \quad \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \quad \text{COCH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{N} \end{array} $
Oxotremorina	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{CH}_2 \quad \text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_2-\text{CH}_2 \quad \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} $
McN- A-343	$ \begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{C}_6\text{H}_4 \quad \text{NH} \quad \text{C}(=\text{O}) \quad \text{O} \quad \text{CH}_2 \quad \text{C}\equiv\text{C} \quad \text{CH}_2 \quad \text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array} $

Drogas de ação indireta

Quadro 6.3 Estruturas químicas de alguns agentes anticolinesterásicos reversíveis

Fisostigmina	
Neostigmina	
Edrofônio	
Piridostigmina	
Ambenônio	

► EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

ESTIMULAÇÃO PARASSIMPÁTICA COMO AUMENTO DA CONTRATIBILIDADE DE
ORGÃOS ÔCOS (EXCETO ÚTERO) E MUSCULATURA RADIAL DA PUPILA

► USO CLÍNICO :

ATONIA INTESTINAL, RUMINAL E VESICAL

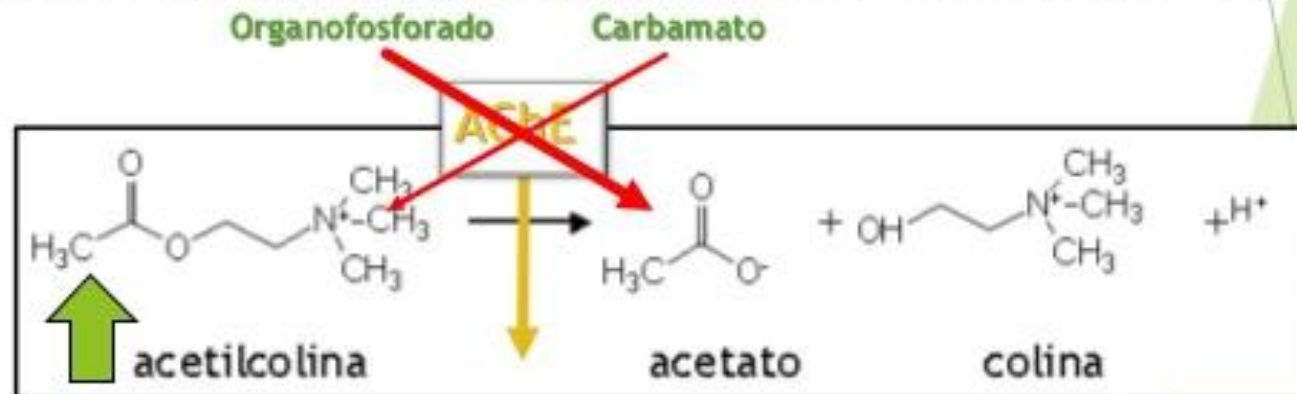
GLAUCOMA

REVERSÃO DO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Intoxicação colinérgica provocada por agentes anticolinesterásicos

Mecanismo de Ação

- ◆ Bem absorvido via pele, pulmões e trato gastrointestinal
 - ◆ Organofosforado: extensa distribuição sistêmica e lento metabolismo hepático
 - ◆ Carbamato: ação curta e metabolização hepática e pelo soro (12-24h)
- ◆ Após um período (depende do composto) a ligação se torna:
 - ◆ IRREVERSÍVEL (Organofosforados) com a Acetilcolinesterase (AChE)
 - ◆ REVERSÍVEL (Carbamatos) com a Acetilcolinesterase (AChE) (Hidrólise Espontânea em 48h)



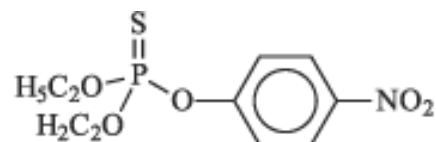
Intoxicação colinérgica provocada por agentes anticolinesterásicos

► Organofosforados

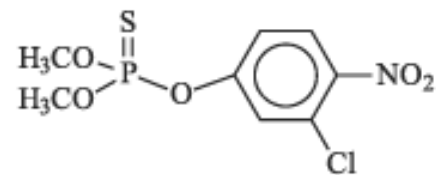
Quadro 6.4 Estruturas químicas de alguns compostos organofosforados

Tabum	$\begin{array}{c} (\text{CH}_3)_2\text{N} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{CN} \end{array}$
Sarin	$\begin{array}{c} i\text{-C}_3\text{H}_7\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{F} \end{array}$
Somam	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CCHO} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{F} \end{array}$
Paraoxon	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$
Paration	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O} \end{array} \text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$
Malation	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \quad \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$
Ecotiofato	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3 \end{array}$

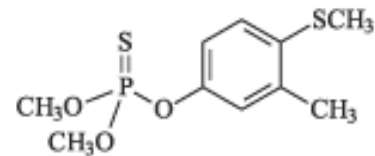
ORGANOFOSFORADOS



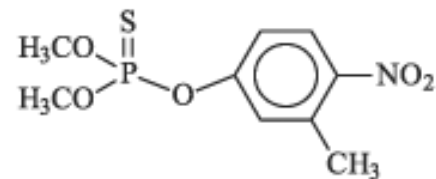
Parathion (15)



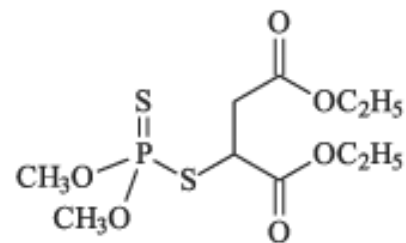
Chlorthion (16)



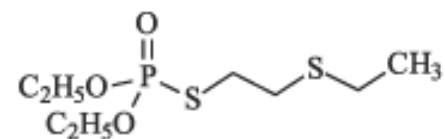
Fenthion (17)



Fenitrothion (18)



Malathion (19)



Demeton-S (20)

Figura 9. Inseticidas organofosforados responsáveis pelo grande avanço de pesticidas na agricultura







Possibilidade de recuperação da enzima

- **PRALIDOXIMA**: capaz de regenerar a AchE ligada ao organofosforado.

Não deve ser administrada sem a realização concomitante da atropina.

Dose: 1g dil 100ml SF0,9% IV em 30 min

Nos casos mais graves: 400mg 6/6h por até 48h ou mais

Deve ser usada o mais precocemente possível!!!

Avaliação da eficácia terapêutica: dosagem da atividade da acetilcolinesterase nas células vermelhas sanguíneas.

**SOMENTE DEVE SER INDICADA EM INTOXICAÇÃO POR
ORGANOFOSFORADO EM QUE HAJA SINAIS NICOTÍNICOS,
DEPRESSÃO DO SNC, OU QUANDO O AGENTE INTOXICANTE ESTÁ
ASSOCIADO À OCORRÊNCIA DE NEUROPATIA TARDIA!**

Intoxicação colinérgica : carbamatos

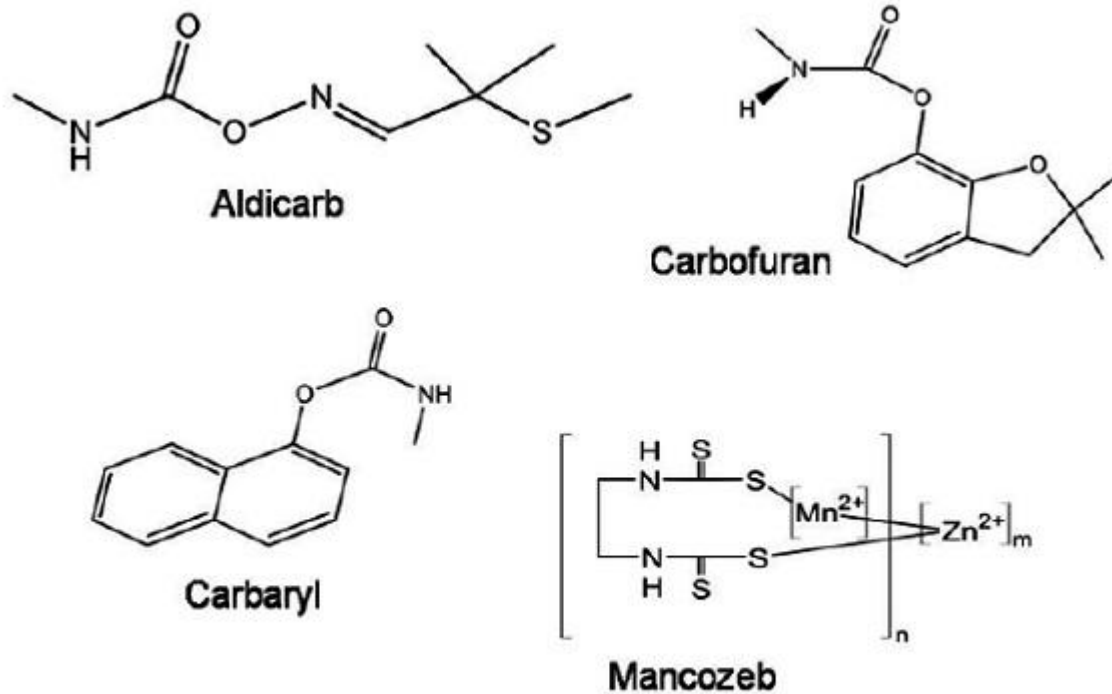


Figura 3. Estrutura química de alguns carbamatos e ditiocarbamatos.

Tabela 3. Produtos comerciais que mais causaram as intoxicações no Distrito Federal reportadas ao Ciat-DF no período de 2004 a 2007.

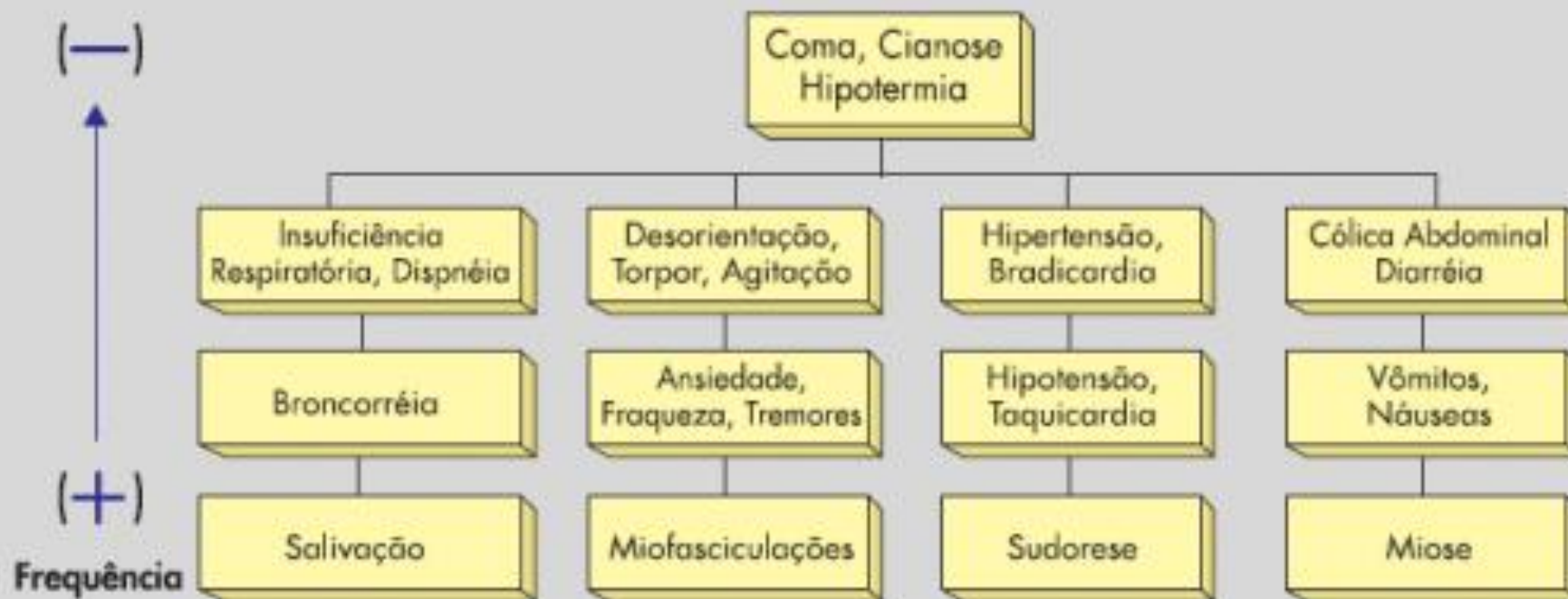
	# casos	Uso	Grupo/composto	Clandestino
Chumbinho	194	raticida	Carbamato e organofosforado	sim
Baygon ¹	31	Inseticida doméstico	Piretroide/organofosforado/carbamato	não
K-Othrine	26	Inseticida doméstico	Piretroide/deltametrina	não
Butox	18	carrapaticida/veterinário	Piretroide/deltametrina	não
Barrage	14	inseticida/ veterinário	Piretroide/cipermetrina	não
Era Rato	8	raticida	desconhecido	sim
Ratol	8	raticida	Cumarínico/bradifacum	não
Furadan	7	inseticida/ agrícola	Carbamato/carbofurano	não

¹Formulações diferentes.

Aldicarb = chumbinho (carbamato)



Quadro V - Sinais e Sintomas mais frequentes na admissão de pacientes intoxicados com organofosforados e carbamatos



Fonte: Caldas & Unes, 1998

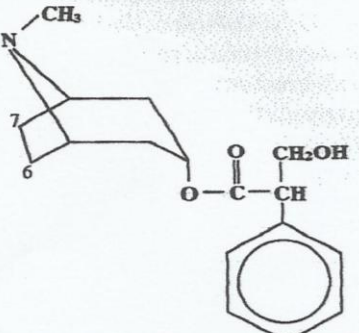
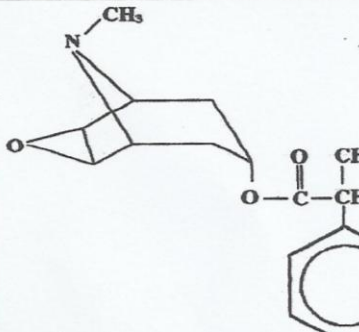
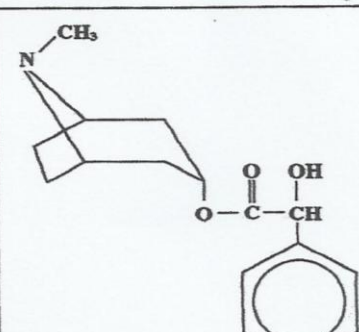


► Chumbinho como raticida

- Chumbinho (no BR) é um produto clandestino, irregularmente utilizado como raticida.
- Não possui registro na Anvisa.
- O agrotóxico aldicarb (carbaryl) , encontrado em cerca de 50% dos ‘chumbinhos’ analisados.
- A outra metade são organofosforados diversos, anticoagulantes e outros.
- Matéria prima = entrada ilegal de produtos químicos pela fronteira.
- Uso está relacionado a assassinatos, suicídios, e mortes por intoxicação acidental.
- Estudos comprovam que seu uso como raticida não é eficiente.
- Os estudos do hábito dos ratos demonstram que, comumente, é o mais velho o primeiro a se alimentar, e, logo que ele morre, os mais novos rejeitam o alimento
- Saiba mais em: Anvisa Portal Anvisa

Drogas anti-colinérgicas de ação muscarínica

Quadro 6.5 Estruturas químicas de alguns anticolinérgicos

Atropina	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H]([C@H]2COC(=O)C(c3ccccc3)CO)C3</chem>
Escopolamina	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H]([C@H]2COC(=O)C(c3ccccc3)CO)C3</chem>
Homatropina	 <chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H]([C@H]2COC(=O)C(c3ccccc3)CO)C3</chem>

Atropa belladonna



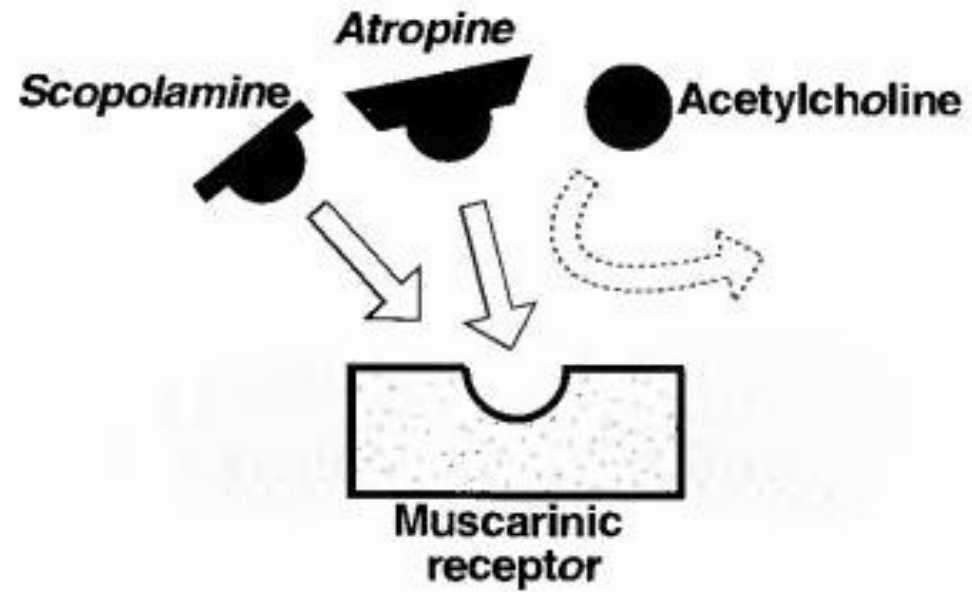
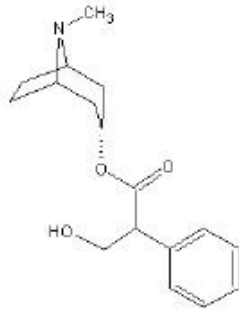


Figure 5.3

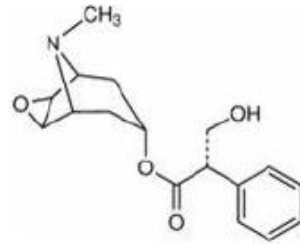
Competition of *atropine* and *scopolamine* with acetylcholine for the muscarinic receptor.

Anti-muscarínicos sintéticos

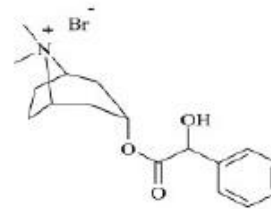
Antagonistas Muscarínicos



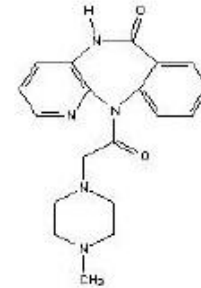
Atropina



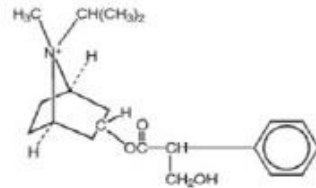
Escopolamina



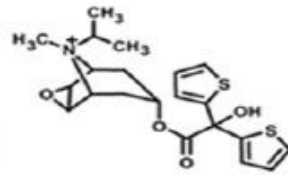
Homatropina



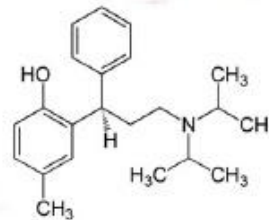
Pirenzepina



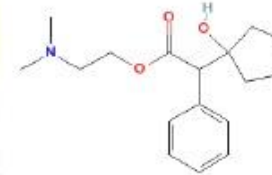
Ipratrópio



Tiotrópio



Tolterodina



Ciclopentolato

EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

- ▶ APARELHO CARDIOVASCULAR -
AUMENTO DA F. CARDÍACA
DÉBITO CARDÍACO TENDE A AUMENTAR
AUMENTO DA VELOCIDADE DE CONDUÇÃO A.V.
PRESSÃO ARTERIAL (INERVAÇÃO COLINÉRGICA INSIGNIFICANTE)

EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

- ▶ TRATO GASTROINTESTINAL -
MOTILIDADE INTESTINAL BASTANTE REDUZIDA
TANTO O TÔNUS QUANTO O PERISTALTISMO (ESTÔMAGO AOS CÓLONS)
SECREÇÕES GLÂNDULARES REDUZIDAS (SOBRETUDO SALIVAR)
NÃO PROMOVE REDUÇÃO DA ACIDEZ GÁSTRICA

EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

- ▶ TRATO RESPIRATÓRIO -
BRONCODILATAÇÃO
REDUÇÃO DAS SECREÇÕES TRAQUOBRÔNQUICAS

EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

- ▶ TRATO URINÁRIO -
RELAXAM MUSCULATURA LISA DA BEXIGA E URETERES
EFEITO ANTI-ESPASMÓDICO NA CÓLICA RENAL

EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

- ▶ OCULAR -
RELAXAMENTO DO ESFÍNCTER DA ÍRIS (MIDRIÁSE PERSISTENTE)
CUIDADO NOS PACIENTES COM GLAUCOMA

EFEITOS FARMACOLÓGICOS :

► S.N.C. -

DOSES TERAPÊUTICAS NÃO CAUSAM EFEITOS IMPORTANTES

DOSES EXCESSIVAS = EXCITAÇÃO

USO CLÍNICO :

- ✓ M.P.A.
- ✓ OFTALMOLOGIA (EXAME DE FUNDO DE OLHO - TROPICAMIDA 1%)
- ✓ ANTIESPASMÓDICO NAS CÓLICAS INTESTINAIS, RENAIIS E BILIARES
- ✓ INTOXICAÇÃO POR ANTICOLINESTERÁSICOS (O=P; CARBAMATOS)
- ✓ PARADA CARDÍACA

✓ INTOXICAÇÃO POR ANTICOLINESTERÁSICOS (O=P; CARBAMATOS)

- ▶ 0,2-2,0 mg/Kg - I.V. - pequenos animais (seguir com medicação I.M. ou S.C.)
- ▶ 0,4 mg/Kg - I.M. - grande porte
- ▶ Pralidoxina (contrathion®)- 40mg/Kg cães....20mg/Kg gatos - 12/12h

EFEITOS ADVERSOS :

- ✓ TAQUICARDIA
- ✓ CONSTIPAÇÃO
- ✓ AUMENTO DA P. INTRA-OCULAR
- ✓ FOTOFOBIA, XEROSTOMIA
- ✓ DESORIENTAÇÃO E EXCITAÇÃO DE S.N.C.

TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO ATROPÍNICA :

- ✓ AGENTES ANTICILINESTERÁSICOS (NEOSTIGMINA, FISIOSTIGMINA)
- ✓ BENZODIAZEPÍNICOS



TERAPIA DE APOIO

- ▶ Soroterapia
- ▶ Banho
- ▶ Suporte ventilatório
- ▶ Anticonvulsivantes





Acabou !!!!!!!!