



Universidade Federal Fluminense

# Guia de estudos em Farmacologia Veterinária II



**Monitora: Maria Elizabeth Correa Jankovitz**

**Professores orientadores: Antonio Filipe Braga da  
Fonseca e Marcelo Cossenza Pettezzoni de Almeida**

# SUMÁRIO

Inflamação e mediadores inflamatórios.....	3
Histamina e Anti-histamínicos.....	5
Anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE).....	10
Anti-inflamatórios esteroidais (AIE).....	16
Opioides.....	20
Anestésicos Locais.....	25
Sedativos e Tranquilizantes.....	30
Anestésicos Gerais.....	33
Farmacologia do Sistema Respiratório.....	39
Farmacologia Cardíaca.....	42
Farmacologia Renal.....	45
Referências bibliográficas.....	48

## INFLAMAÇÃO E MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

Entende-se por inflamação uma reação dos tecidos vascularizados a um agente agressor, caracterizada pela saída de líquidos e células do sangue para o interstício. Isto é, com a chegada de um agente agressor (microorganismos, parasitos, agentes físicos e químicos e reações imunológicas), ocorre a liberação de mediadores químicos da inflamação, que irão promover respostas como aumento da permeabilidade vascular e saída do plasma e células para o interstício (diapedese).

O processo inflamatório é caracterizado pelos cinco sinais cardinais da inflamação: calor, rubor (vermelhidão), tumor (edema, inchaço), dor e perda de função.

A vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular irão resultar em calor e rubor. A exsudação de fluido para o interstício irá resultar em edema. A compressão de terminações nervosas e a liberação de algumas substâncias algogênicas irão provocar a dor. E, por último, a migração de leucócitos, formação de granulomas e tentativa de reparo tecidual podem gerar perda de função do tecido lesionado.

A inflamação tem efeitos benéficos para o organismo, como limitação do patógeno, sobrevivência, recuperação e reparo tecidual. No entanto, quando se apresenta de forma extensiva, prolongada e sem regulação, pode ser prejudicial.

A inflamação pode ser classificada em aguda ou crônica. Abaixo há um quadro comparativo que demonstra as diferenças entre elas.

	Inflamação	
	Aguda	Crônica
Agente causal	Patógenos orgânicos, radiação ionizante, agentes químicos, trauma mecânico	Persistência do estímulo inflamatório inicial, autoimunidade
Células envolvidas	Neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos	Macrófagos, linfócitos, fibroblastos
Mediadores primários	Aminas vasoativas, eicosanoides, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio	IFN- $\gamma$ , citocinas, fatores de crescimento, enzimas hidrolíticas
Início	Imediato	Tardio
Duração	Poucos dias	Meses ou anos
Evolução	Cicatrização com restituição <i>ad integrum</i> , formação de abscesso ou cronificação	Destruição tecidual e fibrose

Rev Bras Reumatol 2010;50(4):434-61

-Imunidade e inflamação - Etapas:

1. Danos teciduais provocam a liberação de fatores vasoativos e quimiotáticos que provocam um aumento local do fluxo sanguíneo e da permeabilidade capilar;
2. Capilares permeáveis permitem um influxo de fluido (exsudato) e de células para os tecidos;
3. Fagócitos migram para o local da inflamação (quimiotaxia);
4. Fagócitos e exsudato antibacteriano destroem bactérias.

-Para ser considerada um mediador químico da inflamação uma molécula deve:

- Promover vasodilatação;
- Aumentar a permeabilidade vascular;
- Promover quimiotaxia (atrair células para o local da lesão).

A Histamina possui essas três características anteriores + dor

-Mediadores químicos da inflamação e seus efeitos:

Mediador	Vasodilatação	Permeabilidade Vascular	Quimiotaxia	Dor
<b>Histamina</b>	++	+++	+	-
<b>Serotonina</b>	+/-	+	-	-
<b>Bradicinina</b>	+++	+	-	+++
<b>Prostaglandinas</b>	+++	+	+++	+
<b>Leucotrienos</b>	-	+++	+++	-

Para compreendermos os efeitos da vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, há dois conceitos importantes que devem ser elucidados: a transudação capilar e a exsudação capilar.

A **Transudação Capilar** é um processo fisiológico. O diâmetro dos capilares sanguíneos é menor do que o dos demais vasos, isto faz com que a resistência dentro deles seja maior. Quando o sangue passa das arteríolas para os capilares, ocorre um aumento da pressão hidrostática, devido a essa diferença de diâmetro e resistência. Esse aumento de pressão faz com que o líquido de dentro dos vasos extravase para o interstício. Com menos líquido no interior dos vasos, a concentração de proteínas aumenta, aumentando assim a pressão oncótica (ou pressão osmótica coloidal, gerada pelas proteínas do plasma sanguíneo). O aumento da pressão oncótica faz com que o plasma retorne para o interior dos vasos por diferença de concentração. Logo, pode-se dizer que o extravasamento capilar é uma medida para igualar a pressão novamente. Este é considerado um processo hemodinâmico normal.

Já **Exsudação Capilar** é um processo patológico. Durante a inflamação, os mediadores químicos irão provocar vasodilatação nos pequenos vasos, aumentando o fluxo sanguíneo. Com mais sangue passando pelos vasos, mais líquido irá extravasar para o interstício. Em um processo normal, este líquido voltaria aos vasos por diferença de concentração entre os meios. No entanto, os mediadores químicos da inflamação também provocam aumento da permeabilidade capilar (abertura de poros na parede dos vasos, por onde proteínas conseguem passar) fazendo com que as proteínas, que antes ficariam dentro dos vasos, também extravasem para o interstício. Com baixa concentração de proteínas dentro dos vasos, há uma menor pressão oncótica, e conseqüentemente, há um baixo retorno de líquido para dentro dos vasos, ocorrendo o fenômeno de exsudação (inchaço inflamatório).

Observe abaixo um esquema que ilustra esses dois fenômenos:



# HISTAMINA E ANTI-HISTAMÍNICOS

A histamina é a amina mais abundante dos tecidos animais. Ela foi o primeiro autacoide descoberto. Autacoides são moléculas produzidas localmente de acordo com a demanda.

A histamina é sintetizada a partir do aminoácido histidina, que sofre descarboxilação através da enzima histidina-descarboxilase, uma enzima expressa nas células de todo o organismo, inclusive nos neurônios do SNC, nas células da mucosa gástrica parietal, nas células tumorais, nos mastócitos e nos basófilos. Uma vez sintetizada, é armazenada em grânulos citoplasmáticos junto com resíduos de glicosaminoglicanos, heparina e proteases. As principais células que contêm os grânulos são os mastócitos teciduais e os basófilos na circulação. A degradação de histamina é feita pela enzima MAO (monoamina-oxidase).

A histamina é um modulador importante em processos inflamatórios e fisiológicos. Dentre os fisiológicos, podemos citar: proliferação celular, reações alérgicas, permeabilidade vascular, anafilaxia (reação alérgica grave) e secreção gástrica.

Em processos alérgicos, a histamina é liberada por mastócitos por meio da imunoglobulina IgE. Este anticorpo reconhece o alérgeno e apresenta ao mastócito, que irá liberar seus grânulos contendo histamina.

A maioria dos tecidos possui grandes concentrações de Histamina, como a pele, o pulmão e o trato gastrintestinal (TGI). O sangue possui baixas concentrações de Histamina, apenas nos basófilos a concentração de histamina é alta.

-Localização da histamina:

## 1. Células de defesa: Mastócitos e Basófilos

- Vasos (endotélio e vasculatura): Controle local da microcirculação;
- Músculos lisos: Brônquios (contração), intestino (contrações peristálticas).

## 2. Células da mucosa gástrica: Secretagogo de HCl

## 3. Neurônios:

- SNC: Neurotransmissão.
- Nocicepção: fibras C (dor, prurido, tosse)

## 1) RECEPTORES HISTAMINÉRGICOS

Até hoje, sabe-se que existem quatro tipos de receptores histaminérgicos: H1, H2, H3 e H4. Todos são metabotrópicos, isto é, possuem sete domínios transmembrana e são acoplados à proteína G.

### 1.1) RECEPTOR H1

- Acoplados à proteína Gq -> sistema PLC/fosfatidil inositol;
- Contração da musculatura lisa dos brônquios, intestinos e vasos;
- Nos vasos de grande calibre -> vasoconstrição; nos vasos de pequeno calibre-> vasodilatação;
- Aumenta a permeabilidade vascular (histamina estimula o endotélio a liberar óxido nítrico);
- Desenvolvimento de processos alérgicos e anafiláticos;
- Aumenta a síntese de Prostaglandina E2 (PGE2).

### 1.2) RECEPTOR H2

- Acoplados à proteína Gs -> ativa adenilato ciclase -> aumenta AMPc;
- Presente no estômago, vasos, SNC, trato respiratório e pele;
- No músculo -> relaxamento;

- No estômago -> aumenta a secreção de HCl;
- O aumento do AMPc promove um aumento da atividade metabólica das células mesenquimais, dos neurônios e do sistema imune;
- Apresenta efeitos inibitórios: diminui síntese de Ig, diminui proliferação de linfócitos T, diminui produção de citocinas;
- Os antagonistas H2 tratam úlceras estomacais.

-Histamina agindo em receptores H2 do músculo liso: PKA inibe MLCK, impedindo a contração. Logo, a histamina no músculo liso causa relaxamento.

-Histamina agindo em receptores H2 na célula parietal (estômago): PKA fosforila a bomba de prótons, aumentando sua atividade. Logo, histamina na célula parietal aumenta a secreção de HCl.

### 1.3) RECEPTOR H3

- Acoplado à proteína Gi;
- Receptor pré-sináptico que inibe a liberação de histamina pela inibição da adenilato ciclase (autorreceptor);
- Pode agir também como heterorreceptor, sendo capaz de inibir a síntese e liberação de outros neurotransmissores, como acetilcolina, dopamina, noradrenalina e serotonina.
- Funções cerebrais associadas: aprendizado, regulação do apetite, etc.

-Receptor H3 agindo como heterorreceptor em uma determinada sinapse: A diminuição da atividade da PKA por causa da ativação da ptn Gi diminui a condutância dos canais de cálcio, diminuindo a fusão de vesículas e modulando a sinapse.

### 1.4) RECEPTOR H4

- Acoplado à ptn Gi;
- Ações imunomoduladoras;
- Encontrados principalmente em mastócitos e eosinófilos no intestino, baço e timo; além de outras células do sistema imunológico, como neutrófilos, monócitos e linfócitos T.

## HISTAMINA E SECREÇÕES GÁSTRICAS

- Secreção gástrica: HCl e pepsina
- Receptor envolvido: H2
- Neurotransmissores e hormônios envolvidos na secreção:
  1. Acetilcolina: estimula as células gástricas secretoras. Logo: células peptídicas -> pepsinogênio; células parietais -> HCl; células mucosas -> muco
  2. Gastrina
  3. Histamina: produzida pelas células enterocromafins sob estimulação de gastrina
- Gastrina e histamina estimulam as células parietais
- Aumento de histamina ----> aumento da secreção de HCl

## HISTAMINA E SISTEMA CARDIOVASCULAR (H1 E H2)

-Vasos:

- Promove vasodilatação, gerando hipotensão (H1 no endotélio vascular e H2)
- Endotélio vascular: H1 -> dilatação via óxido nítrico (mais rápida)

H2 -> dilatação via AMPc (mais lenta e duradoura)

- Receptor H1 expresso no músculo liso: vasoconstrição
- Vasos de maior calibre tendem a contrair sob ação da histamina

- Histamina contribui para liberação de catecolaminas -> efeito hipertensor
- Receptores H1: além de vasodilatação no endotélio, promovem diapedese no infiltrado inflamatório

-O efeito final da histamina sobre os vasos vai depender da espécie animal e do balanço final entre a vasoconstrição em vasos de maior calibre e da vasodilatação em pequenos vasos

- EDEMA: efeito causado pela ação da histamina em receptores H1 das células endoteliais
- Efeito vasodilatador local + capacidade de aumentar a permeabilidade capilar com consequente extravasamento de fluidos e de proteínas plasmáticas para os tecidos = EDEMA

-Coração:

- H1 acoplados a proteína Gq (inositol, DAG e Ca<sup>2+</sup>): Lentificação da condução atrioventricular (AV). Algumas espécies apresentam aumento de força e frequência cardíaca.
- H2 acoplados a ptn Gs (AMPc): O aumento de AMPc leva a um aumento na frequência, força de contração e do automatismo cardíacos.
- Efeito final: aumento do débito cardíaco.

### HISTAMINA E MÚSCULO LISO

- H1: contração do músculo liso dos brônquios (broncoconstrição)
- H2: broncodilatação
- Contrações uterinas e intestinais: receptores H1

### HISTAMINA E SNC (H1, H2 e H3)

- Controle do estado de vigília-sono
- Controle do apetite, aprendizado e memória
- Controle do comportamento agressivo e da emoção
- Histamina despolariza as fibras C nociceptivas que enviam potenciais de ação para o processamento central da dor, prurido ou indução da tosse.

## 2) ANTAGONISTAS DA HISTAMINA

São os chamados "anti-histamínicos. Eles geram um antagonismo do tipo competitivo, isto é, competem com a histamina pelo sítio de ação nos receptores. Esse antagonismo pode ser revertido quando se aumenta a concentração de histamina ou de outro agonista. O antagonismo dos receptores H1 e H2 tem mais aplicação clínica. Outro tipo de antagonismo consiste na inibição da degranulação dos mastócitos

### **2.1) ANTAGONISTAS H1**

Ações farmacológicas:

- Diminuição do prurido;
- Diminuição do edema (diminui a permeabilidade das vênulas pós-capilares);
- Diminuição da vasodilatação;
- Diminuição da broncoconstrição;
- Ação anti-emética;
- Sedação/sonolência;
- Ação anti-muscarínica.

Indicações terapêuticas:

- Dermatoses (urticária, prurido, edema, angioneurótico, etc);
- Rinite alérgica;
- Resfriado comum;
- Enjôo do movimento;
- Associação a analgésicos opiáceos.

-Fármacos 1ª GERAÇÃO:

Fármaco	Duração acção (h)	Características
<b>Etanolaminas:</b>		
Dimenidrato	4 – 6	Sedação Enjoo do movimento
Difenidramina		
<b>Piperazinas:</b>		
Hidroxizina	6 – 24	Sedação Prurido
<b>Alquilaminas:</b>		
Bromofeniramina	4 – 6	Sedação ligeira
Dexbromofeniramina		
Clorfeniramina	4 – 6	Sedação ligeira
Dexclorfeniramina		
<b>Fenotiazinas:</b>		
Prometazina	4 – 6	Sedação Anti-emético
Dimetindeno	6 - 8	

-Fármacos 2ª GERAÇÃO (mais utilizados):

Fármaco	Duração acção (h)	Características
Fexofenadina	12 (24)	
Astemizol	18 – 24	Início de acção lento
Terfenadina	12	
Loratadina	18 – 24	
Desloratadina	18 – 24	Metabolito activo da loratadina
Cetirizina	18 – 24	Ki = 6,3 nmol/L
Levo cetirizina	24	Ki = 3,2 nmol/L
Buclizina	6 – 10	
Mizolastina	24	↑ QT, xerostomia, diarreia, sonolência
Oxatomida	12	Estabiliza o mastócito Sedação ligeira

Efeitos indesejados/Reações adversas:

- Efeitos anti-muscarínicos (parassimpaticolíticos);
- Sedação/excitação em crianças;
- Teratogênicos;
- Reações alérgicas em preparações tópicas.

## 2.2) ANTAGONISTAS H2

O mecanismo de ação dos antagonistas H2 consiste em competir reversivelmente com os receptores de histamina do tipo H2.

-Ações farmacológicas:

- Diminuição da secreção de H<sup>+</sup> basal estimulada;
- Aumento do pH intragástrico.

-Fármacos:

- Cimetidina (muitos efeitos colaterais. Principal deles: inibição da CYP3A4, importante enzima de metabolização hepática);
- Ranitidina;
- Famotidina.

Cimetidina:

- Pode causar ginecomasia e galactorreia;
- Diminuição de espermatozoides e impotência (transitória);
- Ligação aos receptores dos andrógenos;
- Inibição do catabolismo do estradiol (Cyp 450)

### **2.3) INIBIDORES DE LIBERAÇÃO DE HISTAMINA**

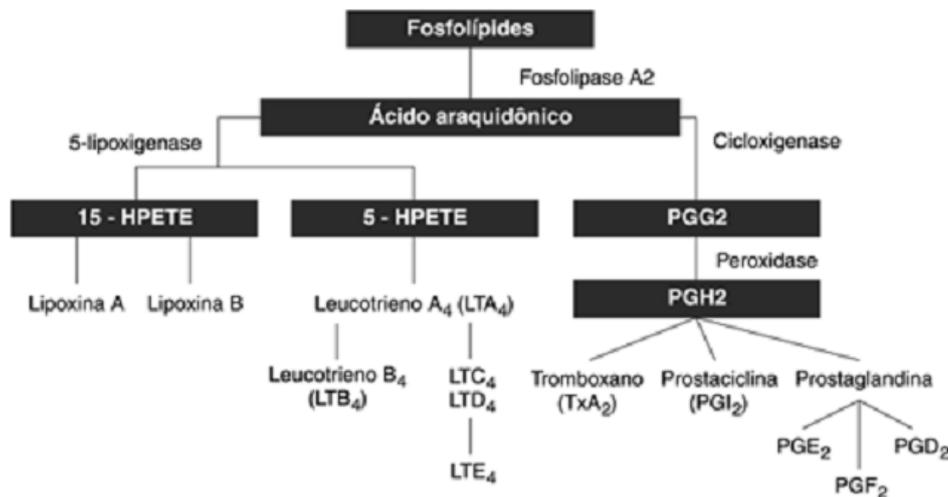
- Cromoglicato: molécula que impede a degranulação dos mastócitos;
- Nedocromil.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS (AINE)

Em uma resposta inflamatória, além da liberação de histamina, ocorre uma disponibilização de cálcio nas células lesionadas. O cálcio intracelular ativa a Fosfolipase A2 (PLA2), uma enzima capaz de clivar a fosfatidilcolina -um fosfolípido constituinte da membrana- em ácido araquidônico, que consiste em um ácido graxo de cadeia longa com 4 insaturações. O ácido araquidônico (AA) serve de substrato para outras enzimas, como as cicloxigenases e as lipoxigenases.

As Cicloxigenases (COX-1, COX-2 e COX-3) estão presentes na membrana do retículo endoplasmático e na membrana nuclear. Já as Lipoxigenases (5-LOX, 12-LOX e 15-LOX) variam em localização. A 5-lipoxigenase está ligada à membrana e é altamente relacionada à inflamação. As demais lipoxigenases encontram-se solúveis no citosol.

A partir do substrato ácido araquidônico, essas enzimas (COX e LOX) sintetizam mediadores químicos da inflamação, cuja ação foi descrita nas páginas 3 e 4. Abaixo pode-se observar um esquema da cascata do ácido araquidônico e síntese de mediadores químicos da inflamação.



Efeitos dos produtos das reações mediadas pelas COX e LOX:

- **PGD2:** vasodilatação arteriolar;
- **PGE2:** vasodilatação arteriolar, potencialização da dor e da permeabilidade vascular promovida por outros mediadores químicos;
- **PGI2 (prostaciclina):** inibe a agregação plaquetária; é produzida pelo endotélio; vasodilatação arteriolar; diminui a proliferação do músculo liso;
- **PGF2-alfa:** contração uterina;
- **TXA2:** produzido pelas plaquetas e pelos pulmões pela ação da enzima tromboxana sintase; agregação plaquetária; ação broncodilatadora e vasconstritora;
- **TXB2:** metabólico da TXA2 sem ação biológica;
- **LTA4, LTB4, LTC4, LTD4 e LTE4:** importantes em processos anafiláticos, principalmente os três últimos. LTB4 promove quimiotaxia.

As prostaglandinas (PG) são autacóides, ou seja, são moléculas produzidas localmente de acordo com a demanda. Diferentes tipos de PG são geradas a partir da PGH2, e irão se expressar de acordo com o tecido. Isso acontece pois, associadas às COX, existem isomerases tecido-específicas (ex: PGE2 sintase).

A hemodinâmica é dada pelo balanço entre o endotélio vascular, que produz PGE2 e PGI2 (inibe agregação plaquetária, faz vasodilatação) e as plaquetas, que produzem TXA2 (promove agregação plaquetária, faz vasoconstrição).

#### Papel das prostaglandinas e bradicinina na dor:

- Bradicinina: mediador inflamatório que ativa a via ascendente da dor;
- Prostaglandinas: são hiperalgésicas; aumentam a voltagem do potencial de repouso, reduzindo assim o limiar da dor;
- Ou seja, as PG são potencializadoras da sensação dolorosa, pois sem elas a bradicinina não atingiria o limiar e não causaria dor.

#### Papel das prostaglandinas na proteção gástrica:

- As PG protegem a mucosa estomacal pois diminuem a atividade da bomba de prótons (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) nas células parietais, além de estimular a produção de muco pelas células caliciformes;
- Esses efeitos protetores gástricos das PG ocorrem devido a presença de receptores EP3 presentes nas células parietais e nas caliciformes do estômago;
- AINEs inibidores COX-1 podem causar gastrites e úlceras pois inibem a síntese de prostaglandinas mediada pela COX.

### **ISOFORMAS DA CICLOXIGENASE**

As cicloxigenases são enzimas altamente conservadas e codificadas por dois genes independentes. Há três isoformas conhecidas: COX-1, COX-2 e COX-3. A COX-1 está mais relacionada à processos fisiológicos e a COX-2 à processos inflamatórios. Entretanto, atualmente já se sabe que a COX-1 pode ser induzida durante a inflamação, bem como a COX-2 está presente constitutivamente em tecidos desempenhando papéis fisiológicos.

#### **1) COX-1 ou PGHS-1**

- Forma constitutiva, MAS TAMBÉM PODE SER INDUZIDA EM CONDIÇÕES ESPECIAIS;
- Sofre inibição alostérica, portanto, requer altas concentrações de ácido araquidônico para iniciar a síntese (muito mais do que a COX-2);
- Produção de PG relacionadas a reações fisiológicas renais, gastrintestinais e vasculares.

#### **2) COX-2 ou PGHS-2**

- Forma induzida, gerada em resposta à inflamação, MAS TAMBÉM EXISTE DE FORMA CONSTITUTIVA EM ALGUNS TECIDOS (ósseo, endotelial, renal e cerebral);
- Requer 10x menos concentração de peróxido para sua ativação;
- Inibida por corticóides;
- Produção de PG em eventos inflamatórios, álgicos e térmicos;
- No endotélio vascular produz PGI2 (ação anti-trombótica).

#### **3) COX-3**

- COX cerebral
- Não existe certeza quanto a existência dessa isoforma. Muitos trabalhos destacam essa enzima como sendo uma variante de “splicing” alternativo das outras versões.

### **SÍNTESE DAS COX-2**

O gene para COX-2 está no genótipo das células e pode se expressar através dos estímulos inflamatórios, tais como:

- LPS (lipopolissacarídeo de bactérias gram-negativas)
- TNF-alfa (fator de necrose tumoral) - citocina inflamatória
- ROS (espécies reativas a oxigênio)
- IL2-beta
- IFN-gama
- Fatores de crescimento
- IL-1 (interleucina 1) - citocina inflamatória

**OBS:** citocinas são moléculas proteicas que causam modificação no fenótipo. Elas são derivadas de células mononucleares (monócitos e linfócitos) e servem de comunicação entre as células de defesa.

O **NF-κB** é um fator de transcrição para genes inflamatórios. Ele controla a expressão de vários genes envolvidos na inflamação e proliferação. Quando ativado, irá induzir a transcrição de citocinas, COX-2, iNOS (óxido nítrico-sintase induzida), VCAM-1 (molécula de adesão vascular), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular).

### **PRESENÇA DAS COX NA VASCULATURA**

- Plaquetas: COX-1 ----> TXA2 -----> agregação plaquetária e vasoconstrição
- Endotélio (mais COX-2 do que COX-1): COX-2 ----> PGE2/PGI2 -----> inibe agregação plaquetária
- M. liso (COX-2 > COX-1) ----> PGE2/ PGI2 -----> vasodilatação
- Macrófagos: COX-2 ----> TXA2/PGE2 ----> inflamação

### **INIBIDORES DE COX**

Os principais AINEs são inibidores de COX. Dores de contração de músculo liso e dores causadas por injúrias que causem processos inflamatórios são facilmente diminuídas com inibidores de COX. Os AINEs têm maior efeito sobre a dor somática do que a dor visceral. Porém, só serão eficazes nas dores potencializadas pela presença de prostaglandinas (dores associadas à inflamação).

Pela ação fisiológica das COX, principalmente da isoforma COX-1, a sua inibição costuma causar efeitos colaterais, tais como: gastrites e úlceras, falhas e lesões renais, e desequilíbrio do metabolismo hídrico.

Os inibidores seletivos de COX-2 produzem menos efeitos colaterais. No entanto, irão inibir a formação de PGI2 (prostaciclina) vascular, cujo efeito seria de vasodilatação e inibição da agregação plaquetária. Logo, ao bloquear os efeitos de PGI2, os inibidores seletivos de COX-2 predisõem a formação de trombos. Esses fármacos não possuem ação sobre a TXA2 plaquetária. Além disso, os inibidores de COX-2 podem causar efeitos colaterais renais, tendo em vista que o rim possui a versão constitutiva de COX-2. Logo, ao inibir essa enzima, pode-se diminuir o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular, comprometendo as funções dos rins.

### **ACÇÃO DE COX-1 E COX-2 NOS RINS:**

- A isoforma COX-2 está em toda estrutura do néfron na forma constitutiva;
- Os rins possuem mediadores para aumentar a pressão arterial (renina);
- A COX-2 protege os rins do aumento de pressão que ele sofre para que haja filtração renal (sistema renina-angiotensina-aldosterona);
- **OBS:** Sistema R-A-A: diminuição da pressão -> liberação de renina pelos rins -> angiotensinogênio -> Angiotensina I -> angiotensina II -> aumento da pressão e secreção de aldosterona. Aldosterona -> retenção de sódio
- PGE2 e PGI2 possuem ação vasodilatadora nos rins, além de estarem envolvidas na liberação de renina e transferência de eletrólitos;

- A inibição da COX-2 promove diminuição do fluxo sanguíneo renal e diminuição da filtração glomerular, podendo gerar problemas renais.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS TRADICIONAIS

Efeitos terapêuticos:

- **Eficácia Analgésica** (diminuição das PG significa menor sensibilização das terminações nervosas nociceptivas a mediadores inflamatórios como a bradicinina);
- **Eficácia Antipirética** (diminuição da PGE<sub>2</sub>, que é responsável pela elevação do ponto de ajuste hipotalâmico para o controle de temperatura na febre);
- Diferentes graus de **eficácia anti-inflamatória** (inibição da ciclooxigenase -> redução de PG vasodilatadoras (PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>) -> diminuição de edema). Não há redução do número de células inflamatórias, porém os AINEs impedem a saída do exsudato (enzimas, células de defesa, citocinas, proteínas do complemento);
- **Efeitos Hemodinâmicos** (Anti-agregante plaquetário vs. Efeitos trombogênicos)

**OBS:** AINE inibindo a via da COX aumenta a quantidade de ácido araquidônico disponível para a via da LOX -> aumenta formação de leucotrienos, que têm ação broncoconstritora e aumentam a permeabilidade vascular.

**OBS II:** efeito de AINEs independentes de COX -> inibição do NF-kappaB.

## FÁRMACOS

### 1) Aspirina (ácido acetilsalicílico)

- Único inibidor de COX irreversível. Porém, é pouco potente;
- Não permite a síntese de TXA<sub>2</sub>. Assim, a ação agregante plaquetária só é retomada após a síntese de novas plaquetas (8 a 10 dias);
- Um pouco mais seletivo para COX-1;
- Inibem a ativação do fator NFkappaB (inibem a enzima IKK) – diminuem a expressão de proteínas pró-inflamatórias (IKK fosforila IKB que ativa a NFkB).

Três doses de Aspirina:

(1) dose do cardiologista – Aspirina I: antitrombótica; COX-1 plaquetária

(2) dose do farmacêutico- Aspirina II: analgésica e antipirética; COX-1 e COX-2

(3) dose do reumatologista (maior dose)- Aspirina III: anti-inflamatória; COX-1, COX-2 e transcrição do sinal

### 2) Sulfassalazina

- Usada em inflamações crônicas (principalmente intestinais);
- Evidências de inibir a LOX.

### 3) Paracetamol

- Efeito analgésico e antipirético;
- Fraco inibidor da COX -> apresenta fraca ação anti-inflamatória;
- Indicado para estados febris -> atravessa a barreira HE (inibe COX-3 cerebral) -> ação anti-pirética;

- Altas doses: Hepatotxicidade devido reações bioquímicas com os grupamentos sulfidríla das proteínas hepáticas. A Glicuronil-transferase (enzima da fase 2 da biotransformação) reage com o fármaco e deixa o inerte;
- **OBS:** Os gatos possuem baixa quantidade de Glicuronil-transferase, então o Paracetamol é tóxico pois é pouco metabolizado;
- Não causa irritação gástrica;
- Não interfere na função plaquetária.

#### 4) Dipirona ou Metamizol

- Analgésico e antitérmico;
- Sem efeitos anti-inflamatórios;
- Excelente analgésico;
- Curta duração.

#### 5) Fenilbutazona

- Uso restrito veterinário (equinos) -> principalmente osteoartrites -> entretanto, baixa margem de segurança;
- Em cães deve ser administrado com cautela;
- Efeitos colaterais em cães: Ulceração, depressão medular, reses, discrasias sanguíneas, diminuição da função renal.
- Boa eficácia em dores anti-inflamatórias;
- Ação anti-oxidante;

#### 6) Carprofeno

- Inibidor COX-2 seletivo;
- Uso exclusivo veterinário;
- Usado no tratamento de osteoartrite em cães;
- Ação anti-edematosa e analgésica;
- Um dos AINEs mais seguros;
- Mais usado em cães do que a Fenilbutazona, visto que a margem de segurança desse último em cães é bem estreita;

#### 7) Indometacina

- Um dos mais potentes anti-inflamatórios;
- Inibe a COX de forma não seletiva (inibe COX-1 -> muitos efeitos colaterais);
- **OBS:** aumenta a degradação articular -> contraindicado em patologias condrodegenerativas;
- iCOX não seletivo com eficácia de inibição da PLA2 e PLC;
- Reduz a migração dos polimorfonucleados (PMN) e proliferação das células T e B;
- Um dos fármacos com maior produção de úlceras -> tóxico para cães.

#### 8) Diclofenaco

- Efeitos anti-inflamatórios e analgésicos;
- Ação dual: COX e LOX;
- Inibidor relativamente seletivo da COX-2;
- Inibe parcialmente LOX e PLA2.

#### 9) Ibuprofeno

- Inibe as 3 COX (inibidor não-seletivo);

- Antioxidante (inibe geração de radicais livres);
- Não é indicado para pequenos animais (baixa margem de segurança -> longa meia-vida -> 3-6h em cães) -> problemas gastrointestinais e nefrotoxicidade;
- Liga-se a aproximadamente 99% das proteínas plasmáticas.

#### 10) Nimesulida

- Seletividade razoável à COX-2 em relação a COX-1;
- Atividade antioxidante (inibe a produção de ROS, que contribuem para a inflamação e dor).

#### 11) Piroxicam

- Inibidor não-seletivo da COX;
- Tremenda ligação na migração de polimorfonucleados -> impede a ativação e agregação de neutrófilos;
- Inibe agregação plaquetária;
- Seu uso não é indicado em felinos.

12) **Tenoxicam**: muito parecido com o piroxicam

#### 13) Meloxicam

- Ação antipirética, anti-inflamatória e analgésica;
- Seletivo COX-2;
- **OBS:** os oxicams são excelentes anti-inflamatórios devido a inibição de moléculas de adesão (diapedese) fazendo com que não ocorra a passagem de leucócitos.

#### 14) Ácido meclofenâmico ou mefenâmico

- Inibe tanto a COX quanto a PLA2;
- Meclofenâmico potencializa os efeitos dos anticoagulantes, como a warfarina;
- Altera a formação fetal (contraindicado para gestantes).

#### 15) Cetorolaco

- Usado principalmente como analgésico;
- A associação de cetorolaco e dipirona é tão potente quanto o tramadol (derivado da morfina).

#### 16) COXIBs (intensos inibidores COX-2)

- Alguns de seus exemplares, como o Rofecoxibe, foram retirados do mercado;
- Outros coxibs permanecem em observação;
- Não deve-se utilizar concomitantemente a outros anti-inflamatórios (AIE ou AINE);
- Ideal: usar somente quando os AINEs convencionais não apresentarem efeitos.

OBS: AINEs mais seletivos para COX-2: Meloxicam, Nimesulida, Etodolaco e COXIBs (mais seletivos de todos)

### **PRINCIPAIS EFEITOS ADVERSOS NOS SISTEMAS**

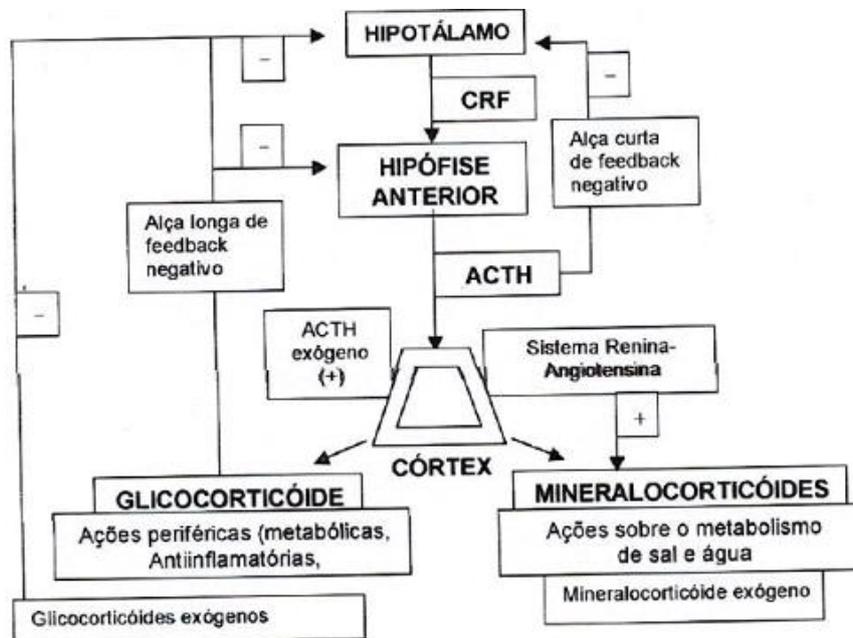
1. **Gastrintestinal:** dispepsia/dor; úlceras; sangramentos, perfuração;
2. **Hepático:** alterações enzimáticas
3. **Plaquetas:** diminuição de agregação; aumento do sangramento;
4. **Renal:** diminuição da filtração glomerular. Os AINEs inibem a síntese de prostaglandinas que servem para manter a perfusão renal.

## ANTI-INFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIS (AIE)

Quando a inflamação passa a ser crônica, os AINEs não são mais tão eficazes no tratamento (AINEs atuam na fase aguda da inflamação). Em uma inflamação crônica ocorre a liberação de metaloproteinases, enzimas que degradam a matriz extracelular (MEC), podendo gerar deformações macroscópicas.

Os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) apresentam poderosos efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios. Eles inibem manifestações tanto iniciais quanto tardias da inflamação, isto é, não apenas a vermelhidão, o calor, a dor e o edema iniciais, mas também os estágios posteriores de cicatrização e reparo de feridas e reações proliferativas observadas na inflamação crônica.

Os AIEs mimetizam as ações dos hormônios esteroides endógenos, que são produzidos em resposta ao estresse. Fisiologicamente, ao chegar um estímulo estressor, o hipotálamo libera o fator liberador de corticotrofina (CRF), o qual irá estimular a hipófise a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH irá atuar no córtex da adrenal, estimulando a liberação de glicocorticoides e mineralocorticoides, como evidenciado no esquema abaixo.



Os hormônios esteroides precisam de um núcleo básico, o colesterol, para serem produzidos. Eles são produzidos no córtex da glândula supra-renal, também chamada de glândula adrenal. O córtex da adrenal é dividido em:

1. **Zona glomerulosa:** mineralocorticoides (aldosterona) - sinalização feita principalmente pela Angiotensina I;
2. **Zona fasciculada:** glicocorticoides (cortisol e cortisona - são iguais, só muda a função orgânica);
3. **Zona reticular:** andrógenos (testosterona).

OBS: Glicocorticóide faz feedback negativo em seu próprio eixo.

OBS II: Aldosterona retém sódio e excreta potássio.

### MECANISMO DE AÇÃO GERAL DOS GLICOCORTICÓIDES

Os receptores para os glicocorticoides são: GR1 e GR2. São receptores nucleares, isto é, encontrados no núcleo das células. Os glicocorticoides são muito lipossolúveis. Dessa forma,

atravessam a membrana celular e se ligam aos receptores no núcleo, formando um complexo dimérico receptor-esteróide, modificando a expressão gênica.

O complexo dimérico receptor-esteróide age no DNA impedindo a expressão de diversos genes (principalmente aqueles ligados a resposta imune):

- Diminuição de prostanoídes;
- Diminuição de citocinas (IL-1, IL-2, TNF...);
- Diminuição de fatores de adesão celular (diminuição da diapedese dos polimorfonucleados - neutrófilos, eosinófilos e basófilos);

Logo, os glicocorticóides possuem uma importante ação imunossupressora.

Em alguns genes, os glicocorticóides podem causar ativação. Ou seja, viram fator de transcrição, transcrevendo as proteínas como:

- Lipocortina 1;
- Receptores beta2 (adrenérgicos);
- PKA (está na via de transdução de sinal beta2);

A Lipocortina 1 se liga aos fosfolípídeos de membrana, impedindo a ação da fosfolipase A2 (PLA2), bloqueando assim a cascata do ácido araquidônico. Dessa forma, ocorre a diminuição da produção de mediadores químicos inflamatórios. Além disso, os glicocorticóides comprometem a expressão gênica de COX, o que também contribui para a sua ação anti-inflamatória.

OBS: glicocorticóides também podem inibir a síntese de histamina.

## **CORTICÓIDES NA TERAPIA ASMÁTICA**

Na terapia asmática, normalmente é feita uma associação entre um agonista Beta2 (que causa broncodilatação) e um glicocorticóide (que aumenta disponibilidade de receptores Beta2 através da transcrição gênica de novos receptores).

Se o agonista Beta2 for usado sozinho prolongadamente, isso pode dessensibilizar os receptores, fazendo com que esses respondam menos à ação da adrenalina.

## **EFEITOS ADVERSOS DOS GLICOCORTICÓIDES**

Os efeitos globais dos Glicocorticóides são: redução da inflamação crônica e nas reações auto-imunes. Entretanto, ocorre também deterioração da cicatrização e diminuição nos aspectos protetores da resposta inflamatória.

### **NAS CÉLULAS INFLAMATÓRIAS:**

- Diminuição da saída de neutrófilos dos vasos sanguíneos (diminui a diapedese);
- Redução da atividade dos neutrófilos e dos macrófagos, devido a transcrição diminuída dos genes dos fatores de adesão celular e das citocinas relevantes;
- Diminuição da ação das células T auxiliares e proliferação clonal reduzida de células T, principalmente através da transcrição diminuída dos genes da IL-2 e de seu receptor;
- Diminuição da função dos fibroblastos e, portanto, menor produção de colágeno e de glicosaminoglicanos; a contribuição desses eventos para a inflamação crônica é reduzida, assim como a cicatrização e o reparo;
- Redução da função dos osteoblastos e aumento da atividade dos osteoclastos e, portanto, tendência ao desenvolvimento de osteoporose.

### **NOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E IMUNES:**

- Produção diminuída de prostanoídes, devido à expressão reduzida da ciclooxigenase-2;

- Redução na produção de citocinas : IL-1, IL-2, IL- 3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF e fatores de adesão celular, e fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos;
- Redução na concentração plasmática dos componentes do complemento;
- Redução na produção de óxido nítrico induzido;
- Redução da liberação de histamina.

#### AÇÃO NO METABOLISMO:

- Sobre os **carboidratos**: os glicocorticóides produzem redução da captação e utilização da glicose e aumento da gliconeogênese, resultando em hiperglicemia;
- Sobre as **proteínas**: produzem aumento do catabolismo e redução do anabolismo, ou seja, bloqueia a síntese de proteínas aumentando a taxa de aminoácidos no sangue devido a glicogenólise. Resultado: perda de massa muscular;
- Sobre as **gorduras**: causam efeito permissivo sobre os hormônios lipolíticos e redistribuição da gordura aumentando a gordura corporal e a taxa de colesterol, fosfolípidos e de ácidos graxos no sangue.

**OBS:** Os receptores para glicocorticoides e mineralocorticoides são muito parecidos. Dessa forma, os glicocorticoides exógenos podem se ligar aos receptores de mineralocorticoides, causando efeitos de retenção de líquido, que resulta no inchaço característico do uso desses fármacos.

#### NO SISTEMA CARDIOVASCULAR:

- Aumenta a volemia;
- Aumenta a tonicidade muscular;
- Aumenta o Débito cardíaco;
- Hipertensão.

#### NO SANGUE:

- Eosinopenia e linfopenia (diminuição de eosinófilos e linfócitos do sangue);
- Causado por estresse, por hiperadrenocorticismo ou administração de glicocorticoides que causam uma diminuição da meia-vida dos linfócitos por ação do cortisol.

#### NO APARELHO GASTROINTESTINAL:

- Estimula HCl e o aumento da pepsina.

#### NO SNC:

- Sobre o hipotálamo: alta concentração de glicocorticoides tem ação de retroalimentação negativa na hipófise e hipotálamo, resultando em diminuição da liberação dos glicocorticoides endógenos (feedback negativo).

### SÍNDROME DE CUSHING

Também conhecida como hiperadrenocorticismo, é uma síndrome causada pela alta concentração de cortisol no organismo que provoca sintomas como:

- Corcova de búfalo;
- Hipertensão;
- Pele fina;
- Braços e pernas finos devido atrofia muscular;
- Cataratas;
- Face de lua cheia com bochechas vermelhas;
- Aumento da gordura abdominal;

- Equimoses;
- Cicatrização deficiente das feridas.

### **PRINCIPAIS FÁRMACOS**

- De ação curta (8 a 12 horas): CORTISONA e HIDROCORTISONA
- De ação intermediária (12 a 36 horas): PREDINISONA, PREDNISOLONA e TRIAMCINOLONA (bastante potente)
- De longa ação (36 a 72 horas): DEXAMETASONA, BETAMETASONA, FLUDROCORTISONA

**OBS:** Os de longa ação são os mais usados na clínica.

## ANALGÉSICOS OPIÓIDES

Ópio, do grego *opos* (suco), é o nome dado ao suco extraído da planta Papoula (*Papaver somniferum*). O termo “opióides” é utilizado para se referir a qualquer composto com efeito farmacológico relacionável ao ópio. Já o termo “opiáceo” é utilizado para compostos encontrados no ópio.

Os opióides são substâncias naturais ou sintéticas que produzem efeitos semelhantes aos da Morfina atuando nos receptores opióides presentes no SNC e no organismo inteiro. Eles são usados principalmente na terapia de dor crônica e de dor aguda de alta intensidade (analgesia), para sedação (sonolência) e como medicação pré-anestésica.

Em doses elevadas podem promover euforia, estados hipnóticos e dependência. Além disso, alguns (morfina e heroína) são usados como droga recreativa de abuso.

OBS: euforia  $\neq$  excitação -> euforia é um estado de felicidade interna; excitação é a estimulação da atividade motora.

### Alcaloides do ópio (presentes na planta da papoula):

- Tebaina (0,2%)
- Codeína (0,5%): menos ativa que a morfina
- Papaverina (1%)
- Morfina (10%): euforia, sedação e analgesia

### Compostos semissintéticos:

- Hidromorfona
- Heroína: morfina diacetilada; muito potente e eficaz; foi banida; acumula no SNC.
- Dionina
- Etorfina
- Metopon

### Compostos sintéticos:

- Meperidina (petidina): Predominantemente agonista  $\mu$ , e inibidor da recaptação neuronal de serotonina; é hepatotóxico (não deve ser usado para tratamento de dor crônica)
- Fentanil: possui ações analgésicas semelhantes, porém mais rápidas que a morfina e a petidina
- Sulfentanil: mesmas ações do fentanil
- Pentazocina (tem ação mista: antagonista e agonista)
- Metadona (grande meia-vida): Agonista  $\mu$  com atividade prolongada e efeitos semelhantes a morfina. Altamente eficaz como medicamento oral, devido a sua alta disponibilidade, atividade prolongada e menor capacidade de gerar tolerância
- Remifentalina (mais moderno -> provoca menos rigidez torácica): ação muito rápida e meia-vida curta
- Difenoxilato e Loperamida: não atravessam a barreira hematoencefálica (HE); não possuem atividade central.
- Tramadol (menos potente do que os outros; é o mais utilizado na clínica) - atua como agonista  $\mu$  fraco (baixa eficácia), e inibidor da captação de serotonina e noradrenalina.

### Antagonistas opioides:

- Naloxona: reverte a ação ou bloqueia a ação de agonistas; útil na superdosagem por opióides; precipita síndrome de abstinência em usuários crônicos de opióides

- Nalorfina
- Diprenorfina
- Levalorfano

A morfina, juntamente com outros opióides, como codeína e tebaina, são até hoje produzidos a partir da purificação do ópio extraído da papoula. Outros derivados semissintéticos são produzidos a partir de alterações desses alcaloides.

## OPIOPEPTINAS

São peptídeos opióides endógenos. As primeiras opiopeptinas identificadas foram as met-enkefalinas e leu-enkefalinas. Depois foram descobertas as dinorfinas, neoendorfinas, e endorfinas.

Cada família de opiopeptinas possui seu precursor específico:

- Prepro-opiomelanocortina (POMC) - Endorfinas
- Preproencefalina – Enkefalinas
- Preprodinorfina - Dinorfinas

O peptídeo POMC (pro-opiomelanocortina) dá origem, além do ACHT, à endorfina. É por este motivo que no estresse intenso há uma baixa capacidade de sentir dor.

O POMC é encontrado principalmente no núcleo arqueado e núcleo do trato solitário; Projetam para áreas límbicas, tronco encefálico e medula espinhal. Preproencefalinas e preprodinorfinas são amplamente encontradas no SNC mas principalmente na medula espinhal, e na área parequedutal cinza.

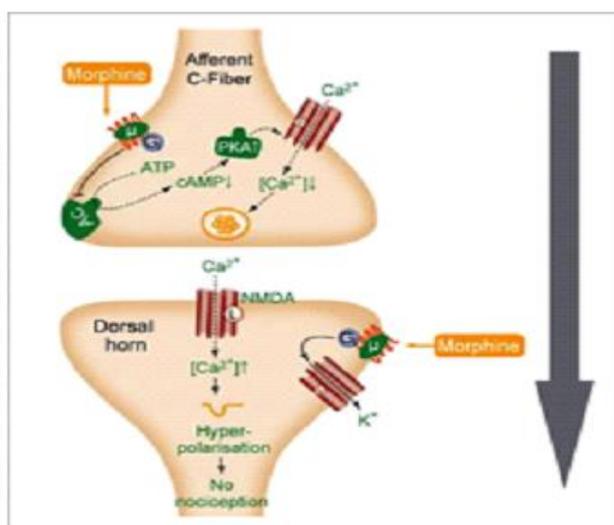
## RECEPTORES OPIOIDES

São receptores metabotrópicos acoplados à proteína Gi. Os clássicos são:

- $\mu$  - MOP
- $\delta$  - DOP
- $\kappa$  - KOP
- ORL-1 (OPIOID-RECEPTOR-LIKE 1, não possui afinidade com os ligantes opióides clássicos) - NOP

A maioria dos fármacos usados clinicamente são relativamente seletivos para o receptor  $\mu$ .

Como são associados a proteína G(i), sua ativação leva a inibição da enzima Adenilil Ciclase, abertura de canais de  $K^+$  e supressão do influxo de  $Ca^{2+}$ . Em geral, quando os opióides se ligam a seus receptores, promovem hiperpolarização.



Efeitos na célula pré-sináptica: diminuição dos níveis de AMPc -> diminuição da atividade da PKA -> diminui a condutância de cálcio -> diminui liberação de neurotransmissores.

Efeitos na célula pós-sináptica: subunidade beta-gama da proteína G se liga a canais de K<sup>+</sup> e os abre -> efluxo de K<sup>+</sup> -> hiperpolarização.

Os receptores  $\mu$  são mais predominantes nos terminais pré-sinápticos. Os receptores  $\delta$  e  $\kappa$  são mais encontrados nas porções pós-sinápticas.

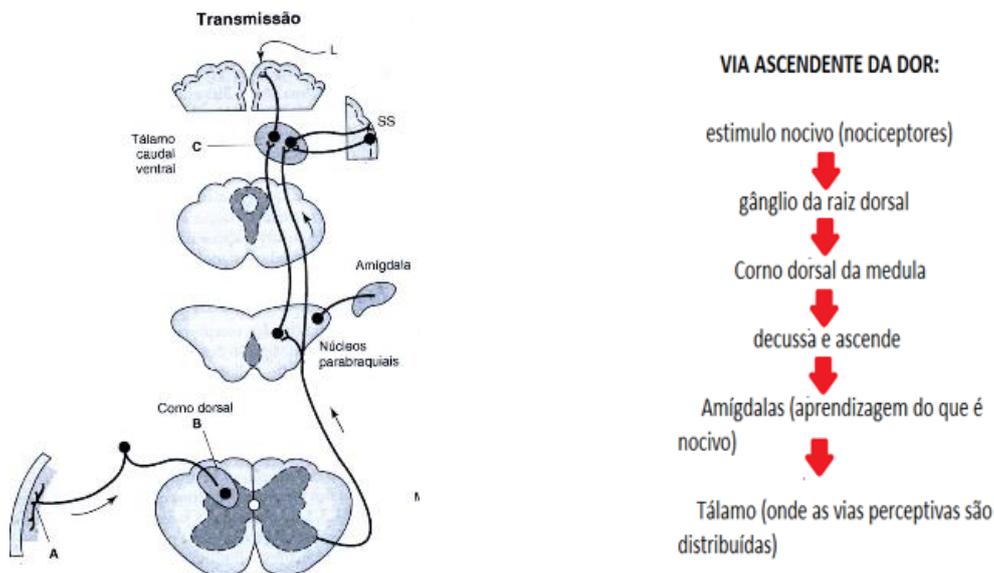
OBS: O uso de opioides sem a presença de dor é perigoso, pois pode levar a quadros de euforia, bem como à disforia (quadro de depressão profunda) quando há ausência do fármaco.

## DOR

A dor é sentida por neurônios especializados, os nociceptores, que levam à informação ao SNC para que haja o processamento do estímulo doloroso e a percepção da dor. Os nociceptores podem ser sensíveis à temperatura, choques mecânicos, polimodais (temperatura, mecânicos ou químicos) ou silenciosos.

Os nociceptores térmicos e mecânicos estão associados a fibras A $\delta$  (mielinizadas) e os polimodais a fibras C (não mielinizadas).

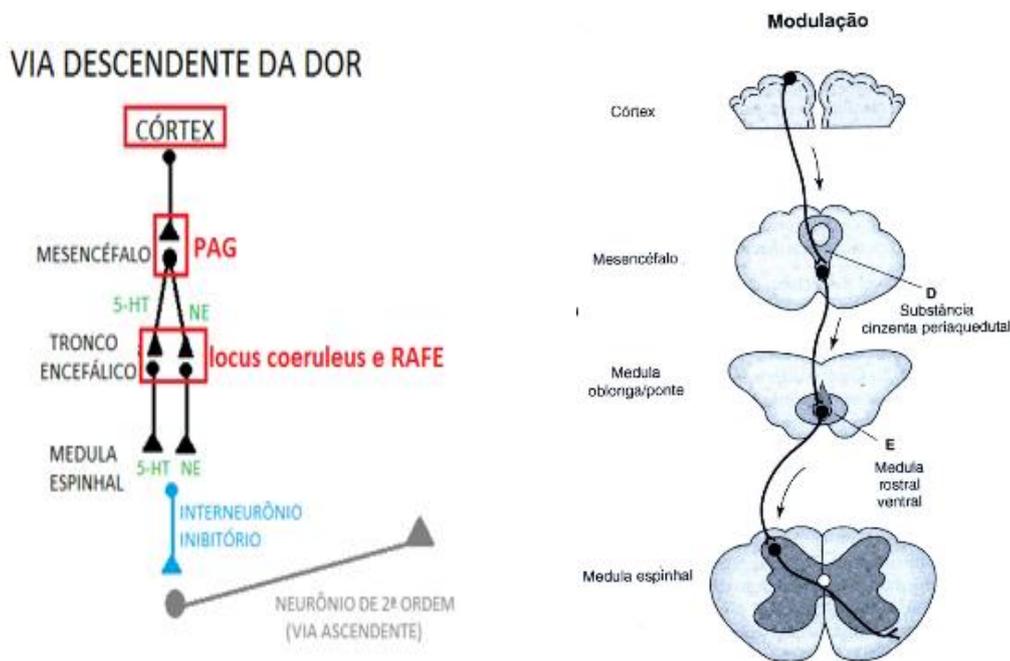
Estímulos nocivos são transmitidos por meio dos nociceptores ao corno posterior da medula espinhal, local de interação de múltiplos sinais sensoriais, nocivos ou não. Do corno posterior, o sinal é enviado para o tálamo e tronco encefálico e de lá, para as áreas de processamento cortical e límbico, para que haja o aprendizado do que é nocivo. Esse caminho do estímulo doloroso é conhecido como **Via Ascendente da Dor**, que pode ser ilustrada pelos dois esquemas abaixo:



A dor é uma experiência sensorial importante para a sobrevivência, visto que sem ela não aprenderíamos o que é nocivo e não evitaríamos situações perigosas. Entretanto, o excesso de dor causa incômodo e desconforto, e o organismo possui mecanismos intrínsecos para aliviar esses sinais. Certas áreas, como a área paraventricular cinza (PAG), promovem forte analgesia através de vias serotoninérgicas e noradrenérgicas descendentes. Esta via é conhecida como **Via Descendente da Dor** ou Via Modulatória da Dor.

Via Modulatória da Dor (descendente): Essa via funciona como um freio da via ascendente. Neurônios do Córtex descendem e fazem sinapse no Mesencéfalo (PAG) e continuam descendo pelo Locus Coeruleus e Núcleos da Rafe, indo para a Medula Espinhal. Esses neurônios são Serotoninérgicos (5-HT) e os neurônios do Locus Coeruleus ainda liberam noradrenalina (NE) para

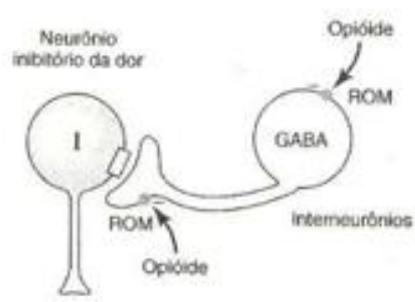
priorizar a informação. A Noradrenalina e Serotonina estimulam os interneurônios da medula a liberarem encefalinas que inibem os estímulos excitatórios da via ascendente da dor. Observe abaixo um esquema que ilustra essa via.



**OBS:** Núcleos da RAFE -> vários núcleos de serotonina no tronco encefálico. Locus Coeruleus -> "quartel general" da noradrenalina; também no tronco encefálico, mas bem mais pontual.

O organismo, portanto, é capaz de controlar a dor. Entretanto, sentir dor é importante para a sobrevivência, e precisamos senti-la. Para tal, existe um neurônio GABAérgico que inibe a via descendente da dor. Ou seja, quando esse interneurônio está ativado, a dor acontece.

Esse interneurônio GABAérgico tem receptores do tipo  $\mu$  (tanto no terminal quanto no soma), ou seja, quando chega o opioide, a liberação de GABA é diminuída. Isto é, o opioide é capaz de inibir esse interneurônio GABAérgico (que é o que inibe a via descendente). Dessa forma, a via descendente fica ativada e consegue agir, inibindo a via da dor (ascendente). O mecanismo de ação dos opioides consiste, portanto, na inibição da dor através da ativação da própria via modulatória do organismo.



**Fig. 31.4** Circuito local do tronco encefálico subjacente à analgesia mediada por receptores opioides  $\mu$  (ROM). O neurônio inibitório (I) da dor é indiretamente excitado por opioides (exógenos ou endógenos) que inibem um interneurônio inibitório (GABAérgico) (GABA).

Os receptores opioides também estão presentes na própria PAG e outras regiões do tronco encefálico, onde também possuem capacidade analgésica.

## **FUNÇÃO DOS OPIOIDES**

Os opioides são usados para tratamento da dor independente de sua causa. Dentre as características comuns entre os opioides podemos citar: são potentes analgésicos; antitussígenos; antiperistálticos intestinais; possuem alto potencial de abuso e desenvolvimento de dependência física.

### **EFEITOS:**

- Analgesia (principalmente  $\mu$ )
  1. Analgesia supramedular (encéfalo) - receptor  $\mu$
  2. Analgesia medular (medula) - receptores  $\mu$ , delta e k
  3. Analgesia periférica (nociceptores) - receptores  $\mu$  e k
- Depressão respiratória (receptores  $\mu$  e delta)
- Constrição da pupila ( $\mu$  e k) - miose devido às ações parassimpáticas (bloqueáveis pela atropina). Pequena tolerância a esse efeito.
- Redução da motilidade GI ( $\mu$ , delta e k)

OBS: Devido ao atraso do esvaziamento gástrico e à lentificação do trânsito intestinal, a absorção de outros fármacos pode ser lentificada.

- Euforia (receptor  $\mu$ )
- Disforia (receptor k) -> agonista k causa disforia
- Sedação (receptores  $\mu$  e k) - em algumas espécies pode gerar excitação (gatos, cavalos)
- Dependência física ( $\mu$  e k)

OBS: agonista parcial do  $\mu$  e antagonista k -> provoca menos alterações de humor. Ex: buprenorfina

- Náuseas e vômitos: estimulação da zona quimiorreceptora de disparo do vômito no bulbo (provável lib. de dopamina).
- Rigidez de tronco: aumento do tônus muscular - mais pronunciada com agentes lipofílicos (fentanil)
- Diminuição do Limiar de Crises Convulsivas: efeito incomum de altas doses de agonistas MOP. Existem diferenças individuais.

## **FÁRMACOS OPIOIDES EM ANIMAIS DOMÉSTICOS**

- Cães: respondem à opióides de maneira idêntica aos humanos. Em geral, dosagens para administração intramuscular de opióides em humanos podem ser adaptados para cães para tratamento de analgesia, anestesia, tosse e diarreia.
- Gatos: Por outro lado, gatos apresentam respostas completamente diferentes. O tratamento com opióides pode provocar euforia e midríase. Possuem metabolismo hepático mais lento, portanto a dosagem deve ser reduzida e a combinação com AINEs evitada.
- Cavalos: Assim como os gatos, tratamento com opióides tem efeitos colaterais excitatórios. A Analgesia gerada parece ser significativamente menor do que outras espécies. Apresentam maior resistência que humanos, sendo necessárias dose significativamente maiores. Normalmente são usados apenas em baixas concentrações, e associação com agonistas  $\alpha_2$ .

## ANESTÉSICOS LOCAIS

O termo “anestesia” corresponde à perda total ou parcial da sensibilidade. Os anestésicos locais provocam esse efeito localmente. A cocaína foi primeira substância anestésica local isolada, sendo atualmente não mais utilizada, devido a seu potencial como droga de abuso. A benzocaína, derivada da cocaína, é muito tóxica e atualmente só é utilizada em pastilhas de garganta, agindo localmente nas mucosas.

De acordo com a sua estrutura química, os anestésicos locais podem ser divididos em dois grupos: os Ésteres e as Amidas. A procaína deu origem ao grupo dos ésteres. O grupo Amida é mais usado no dia a dia da clínica, devido à sua potência e segurança.

OBS: período de latência = período entre a aplicação do fármaco e o início de sua ação. No caso dos Anestésicos locais, até o início da dessensibilização das fibras nervosas.

### MECANISMO DE AÇÃO

Os Anestésicos Locais (AL) bloqueiam a geração e condução do impulso nervoso de forma reversível, impedindo a entrada rápida de sódio ( $\text{Na}^+$ ) para o interior dos axônios, responsável pela despolarização da membrana celular.

Os canais de  $\text{Na}^+$  podem se apresentar em três estados: repouso (fechado), inativado e aberto. A ligação do AL depende da conformação desses canais. A afinidade pela conformação fechada é baixa, mas pela conformação inativada e aberta é alta, principalmente pela conformação inativada. Dessa forma, o AL se liga preferencialmente à forma inativada do canal de sódio, não-condutora, o que irá impedir a condução do estímulo nervoso. Logo, pode-se dizer que quanto mais canais inativados existirem na membrana neuronal, maior será a facilidade do bloqueio nervoso.

Os AL são bases fracas pouco estáveis, pouco miscíveis e pouco solúveis, características que dificultam sua entrada em tecidos e ultrapassagem de membranas. Para resolver esse problema, a farmacotécnica elaborou soluções de ácidos fortes, contendo cloridrato por exemplo, para conferir aos AL estabilidade, miscibilidade e solubilidade. Dentro dessas soluções, os AL encontram-se principalmente sob a forma ionizada, pois como são bases fracas, irão se dissociar em meios ácidos.

Ao ser aplicado em tecidos normais (pH aprox 7,4), os AL são tamponados pelos sistemas tampões teciduais, ficando em sua maior parte sob a forma não-ionizada, a qual é mais lipossolúvel e capaz de ultrapassar as membranas neuronais. Assim, os AL adentram no neurônio, que possui um pH intracelular ligeiramente ácido (pH aprox 6,8). O meio ácido fará com que haja uma nova dissociação, e o AL novamente fica sob a sua forma ionizada. Esta forma ionizada é a forma ativa do AL, isto é, é a que irá realizar seu mecanismo de ação, o qual consiste na ligação do AL na porção hidrossolúvel dos canais de sódio ( $\text{Na}^+$ ), bloqueando-os. Isso resultará em um bloqueio do potencial de ação, visto que sem influxo de  $\text{Na}^+$  não há despolarização neuronal.

Em tecidos inflamados os AL não têm ação, pois normalmente esses tecidos possuem pH ácido. Como o anestésico é uma base fraca, ao adentrar nesses tecidos, irá se dissociar e se concentrar principalmente sob a forma ionizada, que não é lipossolúvel o suficiente para ultrapassar a membrana neuronal. Sem adentrar nos neurônios, os AL não realizam sua ação.



meio dos Nódulos de Ranvier, que é o espaço em que as fibras entram em contato com o interstício.

## **ESTRUTURA QUÍMICA**

Todos os AL têm um anel benzênico, uma amina terciária ou secundária e uma cadeia intermediária.

- **Anel benzênico:** Porção terminal responsável pelas características de lipossolubilidade da molécula, bem como, pela maioria reações de hipersensibilidade;
- **Amina terciária ou secundária:** Porção terminal responsável pelas características de hidrossolubilidade da molécula, sendo essa porção ionizável, sofrendo influências do pH do meio;
- **Cadeia intermediária:** Representa o esqueleto da molécula, permitindo a classificação dos AL em 2 grupos distintos: Ésteres e Amidas.

OBS: Ao aumentar a cadeia intermediária, aumenta-se a potência, mas aumenta-se também a toxicidade. A cocaína, por exemplo, tem uma cadeia intermediária muito extensa, sendo considerada muito tóxica.

O que faz a droga ser um éster ou uma amida é a ligação entre o anel aromático e a cadeia intermediária:

- Éster: C=O com o anel
- Amida: -NH (amina) com o anel

## **ÉSTERES (família pequena)**

- Benzocaína
- Procaína
- Cloroprocaína
- Tetracaína

## **AMIDAS (família maior; fármacos variam em potência)**

Fármacos que promovem de 30 a 360 minutos de anestesia

- Lidocaína (60-120')
- Prilocaína
- Dibucaína
- Etidocaína
- Articaína
- Mepivacaína
- Bupivacaína (360') -> maior potência
- Ropivacaína
- Levobupivacaína

## **ESTEREOISOMERIA**

Imagens em espelho:

- Forma S (-) ou levógira: potência e toxicidade menores -> maior segurança
- Forma R (+) ou dextrógira: menos segura

A maioria das formulações são misturas racêmicas de ambas formas em concentrações iguais. EXCEÇÃO: Ropivacaína e Levobupivacaína, que apresentam apenas a forma levógira em sua composição (potência e toxicidade menor).

## COMPORTAMENTO DOS AL EM SOLUÇÃO E NO ORGANISMO

- A taxa de ligação às ptns plasmáticas não é tão relevante no uso de anestésicos locais;
- Grau de ionização: A velocidade de ação dos AL é inversamente proporcional ao grau de ionização, que depende de seu pKa e do pH do meio em que está dissolvido;
- Como o pKa é constante para cada fármaco, é o pH do ambiente que determinará as quantidades das formas ionizadas e não-ionizadas;
- Os AL são bases fracas, pouco solúveis, pouco miscíveis e pouco estáveis. Pela farmacotécnica transforma-se o sal básico original dos AL em sais ácidos como cloridratos, picratos, etc, tornando-os mais solúveis mais miscíveis e mais estáveis. No entanto a forma ativa dos AL é a forma de sal básico não ionizada. Conclusão: ganha-se estabilidade, solubilidade e miscibilidade mas perde-se potência;
- Os fármacos que possuem o pKa mais próximos do pH fisiológico (pH = 7,40), apresentam a forma não-ionizada em maior quantidade que aqueles fármacos de maior pKa, o que implica em instalação mais rápida do bloqueio;
- O que ocorre no momento da administração dos A.L. nos tecidos? O AL na forma de sal ácido, ao adentrar nos tecidos e encontrar o pH fisiológico de 7.4, irá se dissociar e retornar à sua forma básica (ativa), recuperando a potência.

OBS: pKa= pH da solução em que a substância encontra-se 50% na forma ionizada e 50% na forma não-ionizada

## FARMACOCINÉTICA

-Absorção:

- Deve ser evitada;
- Associação de AL com vasoconstritores -> diminui em 30% a velocidade de absorção; evitar em extremidades. É feita associação do AL com adrenalina. Isso permite o uso de doses mais elevadas e reduz a toxicidade;
- Os AL são ineficazes em pele íntegra (mínima ou nenhuma absorção). São eficazes quando aplicados em pele lesionada (sem inflamação), mucosas e sobre a córnea;
- AL+ hialuronidase (enzima que quebra ácido hialurônico) = expansão da área de dessensibilização. Ponto negativo -> baixo custo/benefício;
- Em doses utilizadas clinicamente, os AL têm ação vasodilatadora (aumenta a absorção). Exceção: Ropivacaína apresenta apenas efeito vasoconstrictor.

-Distribuição:

- Distribuem-se por todos tecidos e suas concentrações variam em função do tempo, perfusão vascular e massa tecidual;
- Os AL tipo amida se distribuem amplamente pelo organismo após injeção intravenosa. Já a distribuição dos tipo éster é muito mais limitada porque sua meia vida plasmática é muito curta, em função de extensa metabolização pela pseudocolinesterase plasmática;
- A hipercapnia (elevadas concentrações de CO<sub>2</sub>) e acidose no SNC podem levar ao aumento do fluxo sanguíneo regional e, conseqüentemente, as concentrações do AL no cérebro e um aumento no risco de intoxicação;
- A ligação proteica é outro fator que pode influenciar as concentrações plasmáticas da droga, à medida que influencia a disponibilidade da droga livre para exercer sua atividade bem como para ser depurada pelo fígado;

OBS: Se o AL se liga bem às ptns plasmáticas ele é um bom anestésico pois também consegue interagir bem com os canais de Na<sup>+</sup>

#### -Biotransformação:

- Ésteres são metabolizados mais rapidamente do que as amidas, pois sofrem a ação de esterases plasmáticas e esterases hepáticas;
- Amidas têm metabolismo exclusivamente hepático;
- Produto da metabolização dos ésteres -> Ácido para-aminobenzoico (PABA) -> está relacionado aos processos de reações alérgicas aos AL;
- As amidas são conjugadas com o ácido glicurônico, sendo assim, os gatos apresentam uma lentificação nesse processo (deficiência na glicuronil transferase) e maior propensão a apresentar efeitos colaterais.

#### -Excreção:

- Todos os AL são excretados pela urina;
- Em carnívoros: excreção mais rápida (urina ácida);
- Em herbívoros: excreção mais lenta (urina básica).

OBS: A maior parte dos A.L. contêm radicais aminoalcalinos e a excreção em urina ácida é maior por causa da ionização aumentada (maior hidrossolubilidade). Na urina alcalina, a eliminação desses compostos é mais lenta porque a droga permanece, predominantemente, na forma não-ionizada (lipossolúvel), podendo ser reabsorvida.

#### **ANESTÉSICO LOCAL IDEAL:**

- Bloqueio nervoso sensorial REVERSÍVEL (álcool e fenol têm ação irreversível);
- Ausência ou baixa toxicidade local (neural) e sistêmica (SNC e sistema cardiovascular);
- Ser estável e solúvel em água (AL tem pKa básico e pH ácido em solução);
- Período curto de latência e duração de bloqueio previsíveis e consistentes;
- Ser compatível com outras substâncias, como vasopressores;
- Baixo custo.

## SEDATIVOS E TRANQUILIZANTES

As drogas que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC) normalmente agem de forma centrípeta (de fora para dentro):

- **Tranquilização:** mais superficial (não atinge áreas muito profundas do encéfalo);
- **Anestesia geral:** mais profunda/central (deprime vários centros, como o bloqueio do centro da dor). OBS: não pode atingir o tronco cerebral; se atingir, óbito (morte cerebral);
- **Eutanásia:** paralisia bulbar (atinge o tronco cerebral);
- **Coma induzido:** coma temporário induzido por fármacos anestésicos e sedativos, que auxilia na recuperação de pacientes em estado grave.

Não existe diferença química e farmacológica entre os sedativos e tranquilizantes. Em tese são diferentes, pois os tranquilizantes promovem uma menor depressão central do que os sedativos, mas são usados como sinônimos.

Esses fármacos antecedem indução anestésica, ou seja, realizam uma pré-sedação. Eles têm por objetivo diminuir a agitação e ansiedade e acalmar o paciente.

As classes de sedativos e tranquilizantes são:

- 1) **Benzodiazepínicos** (ex: Diazepam, Midazolam)
- 2) **Alfa-2 agonistas** (ex: Xilazina, Detomidina, Medetomidina)
- 3) **Fenotiazínicos** (ex: Acepromazina, Clorpromazina)
- 4) **Opióides** (ex: Morfina, Fentanil)

OBS: Butirofenos são semelhantes aos Fenotiazínicos e estão caindo em desuso (ex: Droperidol, Haloperidol, Azoperona)

### 1. BENZODIAZEPÍNICOS

São utilizados como ansiolíticos, tranquilizantes, indutores do sono e anticonvulsivantes na crise. Seu mecanismo de ação consiste em potencializar a ação do GABA, principal neurotransmissor inibitório do SNC. Dessa forma, deprimem os reflexos cerebrais e espinhais e elevam o limiar da convulsão.

**OBS:** efeitos paradoxais extrapiramidais: se utilizados em baixa dose, os benzodiazepínicos podem gerar efeitos de excitação, pois o sistema nervoso simpático tenta compensar a leve inibição.

-Farmacocinética:

- Absorção: são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal (TGI), sendo essa via (oral) não utilizada em Medicina Veterinária. Possuem absorção irregular por via intra-muscular (IM). Seu maior uso é por via intra-venosa (IV), em situações de pré-anestesia e convulsões;
- Distribuição: alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, alto Volume de Distribuição (Vd);
- Biotransformação: Sofrem metabolismo no fígado pelo S.M.H (sistema microssomal hepático) = d-alquilação, hidroxilação, glicuronização;
- OBS: metabólitos ativos prolongam o efeito.
- Excreção: renal.

Seus efeitos tóxicos em animais são raros. O que pode ocorrer são os efeitos extrapiramidais paradoxais, explicados acima. Em humanos, há muitas intoxicações.

O antagonista específico dos benzodiazepínicos é o Flumazenil.

**-Fármacos:** Diazepam, Clonazepam, Flurazepam, Estazolam, Oxazepam, Temazepam, etc.

## **2. AGONISTAS ALFA 2**

São utilizados como tranquilizantes, sedativos, analgésicos (ação analgésica central) e relaxantes musculares de ação central, podendo ser utilizados também para indução de êmese em carnívoros. Seu mecanismo de ação consiste em atuar nos receptores alfa 2, que são neuromoduladores (autorreceptores). Isto é, quando o ligante (noradrenalina/adrenalina ou agonista) se liga ao receptor, há uma diminuição na liberação de noradrenalina na fenda sináptica, diminuindo os efeitos simpáticos e gerando os efeitos de sedação.

Seus principais efeitos são sedação com relaxamento muscular, depressão cardiovascular e respiratória, alterando também a termorregulação. Ocorre uma bradipneia precedida de apneia transitória, depois o paciente segue em bradipneia.

-Farmacocinética:

- Absorção: só parenteral (IV, IM, SC);
- Distribuição: Têm um curto período de latência. Tempo de meia-vida em equinos de aproximadamente 50min;
- Biotransformação: hepática, com oxidação e hidrólise, gerando metabólitos inativos;
- Excreção: principalmente renal; pelo leite também (5-21h após).

-Interações farmacológicas mais frequentes:

- Acepromazina: aumenta hipotensão, esta pois bloqueia os receptores alfa1 (que faz vasoconstrição);
- Cetamina: associada ao alfa-2 agonista ou não (são compatíveis, depende da conduta do veterinário). OBS: a cetamina é um anestésico dissociativo;
- Atropina: deve-se avaliar o paciente antes de pensar em fazer a associação; Atropina aumenta a atividade simpática; junto com o agonista alfa2 diminui os efeitos deste, como a bradicardia, hipotensão, bradipneia, além de diminuir as secreções do TGI, o que é muito interessante durante um procedimento cirúrgico;
- Opióides: aumenta a analgesia.

-Precauções e contra-indicações:

- Disfunções cardíacas, hipotensão, dispnéias, fim de gestação, sem jejum (pois provoca êmese), não usar como anestésico.

Seu antagonista específico é a Ioimbina (não é comercial; muito rápido em gatos). Deve-se realizar assistência cardio-respiratória.

**-Fármacos:** Cloridrato de Xilazina, Detomidina, Romifidina, Medetomidina

## **3. FENOTIAZÍNICOS**

São classificados como tranquilizantes maiores (neurolépticos) e utilizados na pré-anestesia e contenção química de longa duração. Podem ser usados em carnívoros, equídeos e suínos. Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio de receptores dopaminérgicos e noradrenérgicos (bloqueadores alfa1) deprimindo as conexões entre córtex e tronco cerebral.

-Farmacocinética:

- Absorção: enteral e parenteral;
- Distribuição: bom Vd, tempo de meia-vida de aproximadamente 6 horas;
- Biotransformação: hepática, com oxidação, hidroxilação e conjugação;
- Excreção: renal e intestinal.

-Efeitos: sono/sedação, anti-emético;

-Efeitos indesejáveis: tremores, calafrios, excitação em equinos, hipotensão, relaxamento de esfínteres e exposição do pênis;

**-Fármacos:** Acepromazina (uso veterinário), Clorpromazina, Prometazina (via IV).

OBS: prometazina IV (efeito sedativo) x prometazina IM (efeito anti-histamínico) -> fenômeno de superdosagem relativa (mesma dose, só muda a via).

#### **4. NEUROLÉPTOANALGESIA**

-Neuroléptico = tranquilizante/sedativo

- Classificação: associação de opioíde (Fentanil) + neuroléptico derivado butirofenólico (Droperidol).
- Mecanismo de ação: bloqueio da liberação de noradrenalina e dopamina no SNC (droperidol) + bloqueio de receptores opioídes nas áreas receptoras da dor (fentanil).

-Farmacocinética:

- Absorção: vias IV, IM, SC (gatos) -> facilidade de vias (praticamente qualquer via parenteral);
- Duração: 40-90min

-Uso: neuroléptoanalgesia; associação a anestésicos gerais (usado previamente ao AG);

-Contra-indicações: animais de consumo (pode deixar resíduos na carne), raça Australian Terrier (não funciona).

-Efeitos adversos: Nistagmo (não é uma droga boa para procedimentos oftalmológicos), efeitos respiratórios, como “woody chest” ou peito de madeira (edurecimento torácico).

-Antagonismo: Naloxona (antagonista opioide) + 4 aminopiridina (estimula o SNC).

## ANESTÉSICOS GERAIS

Anestesia geral é todo ato anestésico reversível que satisfaz os seguintes requisitos básicos:

- Perda da consciência ou sono artificial ou narcose;
- Supressão temporária da percepção dolorosa;\*
- Proteção neurovegetativa;
- Relaxamento muscular.

**\*OBS:** os anestésicos gerais não impedem que a dor aconteça, apenas impedem que ela seja percebida pelo cérebro.

Os Anestésicos gerais (AG) são diferentes dos analgésicos e dos AL, pois estes não causam perda da consciência, e também dos hipnóticos, pois estes não causam analgesia.

São utilizados em procedimentos cirúrgicos ou outros que causem dor, associados a outros fármacos. Os AG devem alcançar anestesia suave e rápida, manutenção estável e durante o tempo necessário, além de rápida recuperação.

### Fases da anestesia:

1. Avaliação pré-anestésica: exames físicos e laboratoriais;
2. Medicação pré-anestésica (sedativos e tranquilizantes): para evitar o estresse e agitação do animal (permite a canulação da veia, tricotomia, etc). A aplicação pode ser IV ou IM, sendo a última menos estressante para o animal;
3. Indução: onde a maioria dos anestésicos gerais injetáveis ou inalatórios se aplicam;
4. Manutenção do plano anestésico;
5. Recuperação.

### Efeitos da anestesia geral:

- Baixas doses: amnésia, euforia (pois o simpático tenta compensar), analgesia, hipnose, excitação (simpático), hiperreflexia;
- Altas doses: sedação profunda, relaxamento muscular, resposta motora diminuída, diminuição das respostas autônomas, proteção miocárdica contra isquemia, depressão cardiovascular/respiratória, hipotermia, náuseas, êmese, morte.

### Medicação pré-anestésica – objetivos:

- Minimizar a dor;
- Suavizar a apreensão;
- Facilitar o manejo;
- Minimizar a atividade reflexa indesejável do SNA;
- Suplementar a anestesia geral;
- Minimizar complicações indesejáveis da recuperação pós-anestésica;
- Prevenir infecção (na veterinária, é controverso o uso de antibióticos para prevenção de infecções antes do procedimento cirúrgico);
- Continuar o tratamento de doença intercorrente.

### ESTÁGIOS DA ANESTESIA GERAL:

A depressão do SNC causada pelo uso de AG é classificada em quatro estágios: I, II, III e IV

- Estágios I e II: estágios de estresse (animal acordado) até o início da perda da consciência;
- Estágios III e IV: perda da consciência e começo da analgesia.

OBS: Estágios I + II = indução anestésica (uma boa medicação pré-anestésica pode minimizar os efeitos indesejados).

#### **-Estágio I:**

- Estágio de analgesia, indução e excitação voluntária ou de analgesia e amnésia.;
- Começo da indução à perda da consciência;
- Resistência voluntária à contenção e aos vapores anestésicos.

#### **-Estágio II:**

- Estágio de delírio, excitação involuntária ou ação desinibida;
- Período da perda da consciência até o começo da respiração automática.

#### **-Estágio III:**

- Estágio cirúrgico;
- Período do início da respiração automática até a parada respiratória;
- Subdividido em 4 planos de anestesia (planos I, II, III e IV), relacionados ao grau de complexidade da cirurgia:
  1. plano I: cirúrgico leve
  2. plano II: cirúrgico moderado
  3. plano III: cirúrgico profundo
  - 4: plano IV: cirúrgico excessivo

#### **-Estágio IV:**

- Estágio de paralisia respiratória ou superdosagem;
- Intervalo entre a parada respiratória e cardíaca.

#### **Observações importantes:**

- Na maioria dos animais, no primeiro plano do estágio III já ocorre perda do reflexo laringo-faríngeo. No gato, isso só ocorre no segundo plano;
- A maioria das cirurgias são feitas com o primeiro e segundo plano anestésico do estágio III;
- O plano IV é para indicar que deve-se voltar da anestesia;
- É muito mais fácil reverter o plano anestésico com o uso de anestésicos inalatórios do que com o uso de anestésicos parenterais.

## **ANESTÉSICOS GERAIS INALATÓRIOS**

Dentre os AG inalatórios, há dois tipos de droga: os líquidos que volatilizam (correspondem à maioria) e o óxido nitroso. A composição química é basicamente compostos halogenados (Cl-Fl-Br-I).

Deve-se avaliar duas principais características nos anestésicos inalatórios: a concentração nos alvéolos e a solubilidade nos tecidos, que serão elucidadas mais adiante no tópico físico-química. A solubilidade e a concentração (coeficiente de partição) do óxido nitroso em sangue é maior do que no gás. Ou seja, é necessária uma maior dose de óxido nitroso para haver anestesia.

**-Farmacodinâmica:** inespecífica. Até hoje o mecanismo de ação dos AG inalatórios não foi bem elucidado. O que se sabe é que as ações dos anestésicos inalatórios atingem o sistema reticular de ativação, o hipotálamo, o córtex e a medula espinhal, alterando a transmissão axonal e sináptica

através da alteração da produção, liberação e captação de vários neurotransmissores. Já foi descrito que os anestésicos inalatórios potencializam receptores gabaérgicos do tipo GABA<sub>A</sub>, receptores de glicina e canais de potássio, todos alvos inibitórios, além de também inibirem alvos excitatórios, como receptores glutamatérgicos tipo NMDA e AMPA e receptores nicotínicos. Além disso, sabe-se que esses anestésicos imobilizam reversivelmente todos os animais vertebrados e invertebrados, podendo até mesmo impedir o movimento de protozoários e plantas (aquelas com folhas contráteis sensíveis ao toque). Não se sabe por que esses efeitos farmacológicos foram conservados em filos tão diversos, podendo sugerir que o mecanismo molecular de ação dos anestésicos inalatórios envolva interações com componentes celulares que são essenciais a todas as formas de vida.

### **-Farmacocinética:**

- Pulmão -> sangue -> cérebro (migra por diferença de concentração)
- Biotransformação insignificante (taxa de metabolização hepática geralmente é baixa)
- Eliminação pelas vias aéreas (praticamente do mesmo jeito que foi administrado)

OBS: O anestésico inspirado é expirado. Dessa forma, deve haver um sistema fechado para que os profissionais não inspirem.

Para aprofundar ou superficializar a anestesia basta manipular a emissão de anestésico, o que torna a técnica muito mais segura do que a administração de anestésicos parenterais (injetáveis).

### **FÍSICO-QUÍMICA:**

#### **-CAM (concentração alveolar mínima)**

- É a concentração alveolar mínima necessária para promover imobilidade em 50% de uma espécie;
- Varia conforme a espécie;
- Quanto menor a CAM, maior a potência do anestésico (precisa de poucos alvéolos para atingir a anestesia) -> período de indução é mais rápido.

#### **-Coeficiente de partição (CP)**

- Representa a solubilidade do anestésico inalatório;
- Relacionado à potência, tempo de indução e de recuperação;

Dois coeficientes principais:

1. Coeficiente de partição SANGUE/GÁS: diz o quanto de afinidade o anestésico tem pelo sangue (não é interessante pois não chega direto ao SNC);
  2. Coeficiente de partição ÓLEO/GÁS: quanto maior o potencial anestésico no óleo mais rápido é seu poder de indução, pelo fato de sua alta lipossolubilidade favorecer sua passagem pela barreira hemato-encefálica;
- Melhor indutor: baixo CP sangue/gás e alto CP óleo/gás;
  - No entanto, o que induz mais rápido (maior CP óleo/gás) demora mais a recuperar (mas de qualquer forma, geralmente a eliminação do anestésico inalatório é rápida).

### **FÁRMACOS:**

- Clorofórmio: extremamente hepatotóxico, não é mais utilizado.
- Éter dietílico: irritante para as vias aéreas, não é mais utilizado.
- Usados atualmente: Halotano, Isoflurano, Eflurano
- Mais modernos (e mais caros): Desflurano, Sevoflurano
- Exceção: Metoxiflurano (sofre metabolismo hepático)

## ANESTÉSICOS GERAIS PARENTERAIS

1) Barbitúricos	1.1) Tiobarbitúricos	Tiaminal Tiopental
	1.2) Oxobarbitúricos	Metó-hexital Pentobarbital Fenobarbital Barbital
2) Compostos Imidazólicos	Etomidato	
3) Alquil-fenóis	Propofol	
4) Derivados da Fenciclidina	Quetamina Tiletamina	

### 1. BARBITÚRICOS

São indicados como anestésicos gerais e anticonvulsivantes. Seu mecanismo de ação consiste em potencializar a ação do GABA, ligando-se a um sítio específico no receptor GABA<sub>A</sub> (são agonistas GABAérgicos).

Observe abaixo uma tabela demonstrativa que evidencia o tempo de duração dos barbitúricos:

Classificação dos barbitúricos conforme o período de duração			
Ação	Fármaco	Período de latência	Duração
Longa	Barbital	22 min.	6-12h
Longa	Fenobarbital	12 min.	6-12h
Curta	Pentobarbital	30-60 seg.	60-120 min.
Ultracurta	Tiopental	15-30 seg.	10-20 min.*
Ultracurta	Tiamilal	15-30 seg.	10-20 min.

Apenas os barbitúricos de ultracurta duração, como o Tiopental e o Tiamilal, são utilizados como anestésicos gerais e, portanto, serão abordados nessa apostila. Os outros barbitúricos são utilizados para o tratamento de epilepsia, tendo em vista seu grande período de ação no organismo.

#### 1.1 TIOBARBITURATOS (Tiopental)

-Farmacocinética:

- Administração via intravenosa apenas;
- Alta lipossolubilidade;
- Concentração máxima no cérebro em 1 minuto (por conta da lipossolubilidade; mas é excretado rápido também, por isso o efeito de ultracurta duração);
- A alta redistribuição resulta em perda do estado anestésico (alta concentração no sangue -> redistribui -> SNC -> alta concentração no SNC e no tecido adiposo -> redistribui -> baixa concentração no sangue);
- Como o tempo de duração desses fármacos é muito curto, quando o procedimento cirúrgico demora são feitos repiques (administra-se várias vezes). Isso resulta em acúmulo no tecido adiposo, pois o fármaco é muito lipossolúvel e tende a migrar para esse compartimento. A alta concentração de anestésico no tecido adiposo prolonga o tempo de recuperação do animal;
- Atenção: o tecido adiposo é limitado. A saturação do tecido adiposo faz com que, em um novo repique, toda a dose do fármaco administrado vá direto ao SNC sem ir para o tecido adiposo (pois não haverá mais diferença de concentração no tecido adiposo). O aumento de

fármaco no SNC pode levar o animal ao quarto estágio da anestesia, com paralisia bulbar e morte.

-Efeitos:

- Apneia (principal efeito), espasmos de glote e musculatura bronquiolar;
- Depressão cardiovascular;
- TGI – relaxamento de esfíncter (principalmente do cárdia);
- Não causa vômito, mas recomenda-se jejum.

-Vantagens e desvantagens

- Vantagens: Indução rápida, não aumenta secreções, não predispõe a arritmias, não aumenta a pressão intracraniana (diminui a PIC, sendo indicado para traumatismos crânio-encefálicos);
- Desvantagens: Analgesia limitada, pouca duração do estado cirúrgico, depressão respiratória.

## **2. DERIVADOS DA FENCICLIDINA (Cetamina/Tiletamina)**

São classificados como anestésicos dissociativos. Seu mecanismo de ação consiste em antagonizar de forma não-competitiva os receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (impedem as ações do glutamato sobre os NMDA). Seus metabólitos podem se ligar em menor grau a receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, opióides e canais de Na<sup>+</sup>

Baixas concentrações de Cetamina bloqueiam o canal fechado. Altas concentrações bloqueiam tanto o aberto quanto o fechado. Em baixas doses provocam analgesia e em altas doses, analgesia e anestesia.

**OBS:** Tiletamina, no Brasil, só é vendida em associação com o benzodiazepínico. Ex: zoletil (Tiletamina+Zolazepam), uso em cães e gatos.

-Farmacocinética:

- Tem um elevado Vd e um rápido clearance, o que a torna ideal para infusão contínua;
- Pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV) e intramuscular (IM);
- As concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1 minuto após administração IV, 5 a 15 minutos após injeção IM;
- Distribuída para os tecidos altamente irrigados, incluindo o cérebro, fígado e rins, onde atinge concentrações quatro a cinco vezes superiores à do plasma;
- Biotransformação hepática (citocromo p450).

## **3. ALQUIFENÓIS - PROPOFOL**

É um fármaco de ultracurta-duração. Utilizado para indução e manutenção da anestesia geral e sedação para procedimentos médicos. Seu mecanismo de ação consiste em exercer uma atividade agonista de receptores do tipo GABA (abertura de canais de íons cloreto -> hiperpolarização neuronal). Não produz boa analgesia em animais domésticos. Tem pouca ação cardiovascular.

-Farmacocinética:

- Uso IV induz a hipnose, com excitação mínima, usualmente em menos de 40 segundos;
- O tempo de meia-vida de equilíbrio circulação-cérebro é aproximadamente de 1 a 3 minutos, dependendo da velocidade da indução da anestesia;
- Metabolização 10x mais rápida que os barbitúricos;
- Recuperação mais demorada em gatos.

#### **4.IMIDAZOLÍNICOS - ETOMIDATO**

É um fármaco com propriedades anestésicas e amnésicas, porém pouco efeito analgésico. Seu mecanismo de ação consiste em modular receptores do tipo GABA contendo subunidades  $\beta$ . Produz mínimos efeitos cardiovasculares e respiratórios (aumenta a oferta e diminui a demanda de oxigênio para o miocárdio), sendo indicado para anestesia de pacientes portadores de cardiopatias.

- Anestesia de 10-15 minutos com relaxamento muscular;
- Pode causar dor, vômito, excitação (administra-se Benzodiazepínico, que irá diminuir a excitação + Metoclopramida, que é um anti-emético);
- Metabolismo: hepático e esterases plasmáticas;
- Diminui a PIC sem causar alterações no fluxo sanguíneo cerebral (é o melhor fármaco para traumatismo cranioencefálico).

-Índice terapêutico (IT) = 16 (seguro)

- OBS: IT = razão entre a dose tóxica para 50% da população sobre a dose eficaz para 50% da população. Uma droga segura deve possuir IT > 10. O IT do tiopental, por exemplo, é 7.

# FARMACOLOGIA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A importância do estudo nesta área advém da alta incidência de doenças respiratórias na grande maioria das espécies domésticas de companhia e de interesse zootécnico. As patologias que acometem o trato respiratório podem ser de origem infecciosa, parasitária, alérgica ou multifatorial.

Inicialmente, deve-se identificar o agente causal mais frequente de acordo com a epidemiologia ou através de análises laboratoriais, e então estabelecer um tratamento medicamentoso contra o agente, utilizando antibióticos, antifúngicos, anti-parasitários, etc. Em seguida, deve-se estabelecer o tratamento sintomático, que tem como finalidade:

- Aliviar o desconforto respiratório;
- Melhorar as trocas gasosas;
- Evitar danos e complicações posteriores ao aparelho respiratório.

As principais drogas utilizadas no tratamento sintomático são os expectorantes, os antitussígenos e os broncodilatadores, além de anti-inflamatórios e anti-histamínicos.

## **1. EXPECTORANTES**

Têm como finalidade reduzir a viscosidade das secreções. O muco normal é composto de 95% água, 5% carboidratos, lipídeos, subst. inorgânicas, imunoglobulinas, enzimas e outras proteínas. Já o muco patológico tem uma diminuição do percentual de água + morte celular, havendo liberação de DNA, o que deixa o muco altamente viscoso, também chamado de esputo ("catarro").

Os expectorantes são classificados em: Reflexos (mais populares), Mucolíticos (mais eficazes) e Inalantes (pouco utilizados).

### **1.1 EXPECTORANTES REFLEXOS:**

Seu mecanismo de ação consiste na estimulação das terminações vagais das glândulas da faringe, esôfago e traqueobrônquicas, aumentando a produção de muco com menor viscosidade. São drogas de pouca potência, eficácia mediana e efeitos que podem durar mais de 6 horas

Exemplos: iodeto de K<sup>+</sup> (iodepol), guaifenesina (xarope vick), ipeca (ipecacuanha) etc.

OBS: xarope é diferente de antitussígeno. Xarope é uma solução saturada de açúcar. Antitussígeno é um fármaco utilizado para alívio da tosse.

-Precauções e contra-indicações:

- Todos podem promover náuseas e vômito;
- O iodeto de K<sup>+</sup> por mais de 3 semanas pode mimetizar hipotireoidismo e atravessar a placenta podendo alterar o funcionamento da tireoide fetal;
- A guaifenesina produz diminuição da adesão plaquetária.

### **1.2 EXPECTORANTES MUCOLÍTICOS**

São mais eficazes e potentes, tendo maior uso clínico. Seu efeito principal é a diminuição da viscosidade das secreções pulmonares, facilitando a eliminação

#### **1.2.1 BROMEXINA**

- Seu mecanismo de ação consiste em aumentar a atividade das enzimas lisossômicas, hidrolisando as fibras mucopolissacarídicas do esputo. Inclui outros efeitos, como aumento de imunoglobulinas e broncodilatação.
- Pode ser associada a antibióticos como oxitetraciclina, amoxicilina e cefaloridona.

- Vias: oral, IM

### 1.2.2 DEMBREXINA

- É um metabólito ativo da bromexina (sputolysin®)
- Mecanismo de ação: atua a nível das células serosas das mucosas nasal, traqueal e brônquica e nas células alveolares tipo II aumentando a produção do surfactante;
- Droga mais moderna com uso mais difundido em equinos;
- Vias: oral ou IV

### 1.2.3 N-ACETILCISTEÍNA

- Mais usada em pequenos animais;
- Mecanismo de ação: possui um grupamento tiólico livre que quebra as pontes dissulfídicas das fibras mucopolissacarídicas e do DNA do catarro, fazendo com que o esputo fique menos viscoso e mais fácil de expectorar;
- Vias: oral e inalatória (mais utilizada);
- Associada a  $\beta$  adrenérgicos como a isoprenalina;
- Associada também a antibióticos.

## **1.3 EXPECTORANTES INALANTES**

Possuem baixa eficácia e uso limitado. Não são indicados para casos graves.

-Exemplos:

- Benzoina – resina do eucalipto
- CO<sub>2</sub> – hiperemia da mucosa brônquica e movimentos respiratórios mais profundos a 5%
- NaCl 0,9% - nebulização

## **2. ANTITUSSÍGENOS**

Existem dois tipos de tosse: a produtiva, que serve para limpeza e eliminação de agentes. E a improdutiva, que indica cronicidade, irritação e lesões do parênquima pulmonar e até alterações circulatórias sistêmicas.

O efeito desejado da administração de antitussígenos é diminuir tanto a gravidade quanto a frequência da tosse, mas sem comprometer a defesa promovida pelo sistema mucociliar.

Os antitussígenos deverão ser medicamentos coadjuvantes no tratamento e, portanto, detectar a causa primária da tosse é essencial para o tratamento adequado.

### **2.1 ANTITUSSÍGENOS BÉQUICOS (XAROPES)**

São soluções saturadas de açúcar que provocam alívio da tosse, ex: mel. Possuem baixa eficácia e seu efeito é pouco duradouro. Muitos possuem associações inapropriadas e incompatíveis, como por exemplo com expectorantes.

### **2.2 ANTITUSSÍGENOS NARCÓTICOS**

A maioria dos hipnoanalgésicos (derivados opióides) tem propriedades antitussígenas, como por exemplo: codeína, hidrocodona, butorfanol. Estes apresentam menor risco de dependência.

## **2.3 ANTITUSSÍGENOS NÃO-NARCÓTICOS**

São opióides sintéticos não-narcóticos que possuem atividade antitussígena igual à da codeína e 20x menor que o butorfanol. Efeitos colaterais incluem narcose, depressão respiratória e irritação do TGI. Não induz dependência.

Exemplo: Dextrometorfano (dextro pulmo®, tossbel®)

## **3. BRONCODILATADORES**

### **3.1 AGONISTAS $\beta$ ADRENÉRGICOS:**

- Ação em receptores Beta2, causando broncodilatação;
- Estimulam o movimento ciliar; reduzem a viscosidade do muco;
- Ex: Salbutamol, terbutalina, clenbuterol;
- Indicação: COPD (doença pulmonar crônica obstrutiva), alergias, bronquite, influenza.

### **3.2 METILXANTINAS**

- Inibem competitivamente a enzima fosfodiesterase, aumentando a concentração do AMPc, diminuindo a ação da PKA, diminuindo a cinase da cadeia leve da miosina e diminuindo a contração da musculatura lisa bronquiolar;
- Ex: Teofilina, teobromina, cafeína;
- Efeitos colaterais incluem excitação do SNC, irritação do TGI, estimulação cardíaca. Baixo IT.

### **3.3 ANTICOLINÉRGICOS**

- Inibem a ação da acetilcolina; não são seletivos, podendo agir em M2 e M3; efeito esperado é broncodilatação;
- Ex: Atropina, glicopirrolato, ipratrópio (usados principalmente em equinos com COPD, pois evitam os efeitos colaterais das drogas adrenérgicas).

# FARMACOLOGIA CARDÍACA

## (Digitálicos e Antiarrítmicos)

### 1. DIGITÁLICOS

A origem desses fármacos advém das plantas do gênero *Digitalis* e *Strophantus*. O digitálico mais utilizado é a Digoxina.

Os digitálicos são importantes na síndrome da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), uma síndrome clínica que se desenvolve quando o débito cardíaco se reduz abaixo do necessário para proporcionar a circulação sanguínea adequada às necessidades corpóreas, resultando em retenção e acúmulo de líquidos extracelulares. É tratável mas não curável. Ocorre hipertensão pulmonar, podendo gerar edema pulmonar. Podem ocorrer também edemas diversos, em membros, bolsa escrotal, fígado, baço, edema generalizado, ascite, etc.

Dentre as causas mais comuns da ICC, podemos citar: doença arterial coronariana, enfarte do miocárdio (sem importância na MV), hipertensão (em animais, é secundária a outra patologia), Doença de válvula cardíaca ou Endocardiose de mitral (muito comum na MV, principalmente em cães de pequeno porte), Cardiomiopatia dilatada e hipertrófica (causa idiopática, caracteriza-se pela capacidade reduzida de contração do miocárdio; a dilatada é mais comum em cães de médio a grande porte, principalmente boxer e dobermann; a hipertrófica é mais comum em gatos), Doença cardíaca congênita e Dirofilariose (principal causa não-idiopática da ICC).

-Eventos cardíacos na ICC:

- Mecânico – hipertrofia ventricular principalmente (cardiomegalia);
- Bioquímico – grau de conversão de energia química (ATP) em energia mecânica está diminuída devido a atividade reduzida das ATP-ases das miofibrilas do miocárdio insuficiente;
- Sustentação – reservas e biossíntese de Noradrenalina estão reduzidas e a resposta de estimulação simpática também.

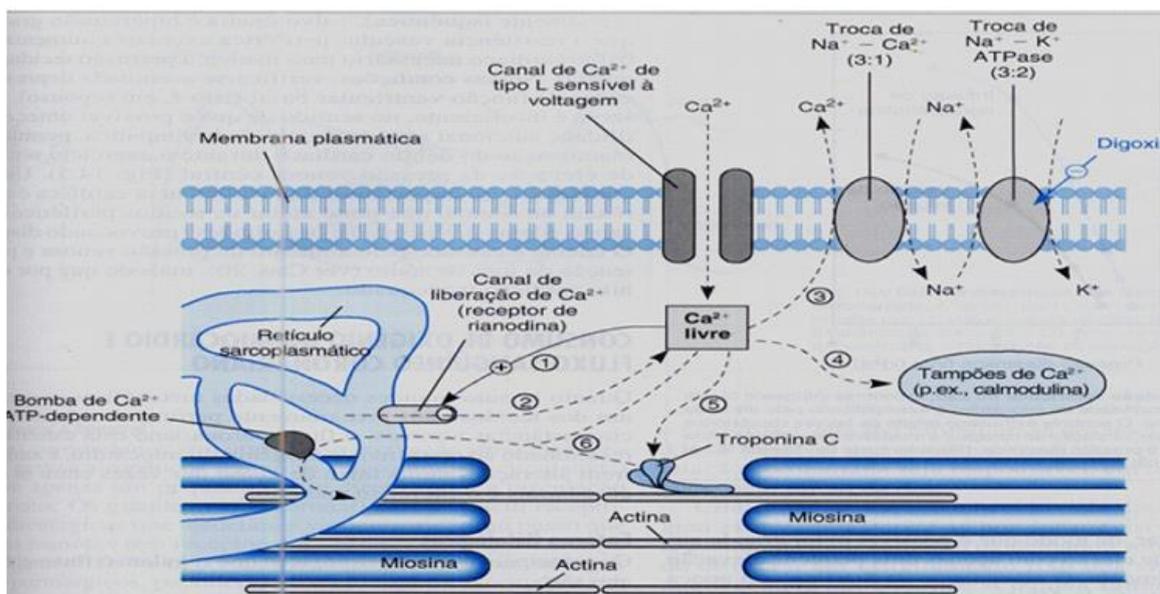
Dessa forma, a ICC, de maneira geral, causa: depressão da contratilidade, déficit energético e redução do trabalho cardíaco efetivo (DC). Uma droga ideal para tratar tal quadro deveria: aumentar a força de contração do miocárdio, não aumentar a frequência cardíaca e não gastar ATP. Os digitálicos fazem isso.

### FARMACODINÂMICA DOS DIGITÁLICOS:

-Digoxina:

- Inibidor de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (tem muitos efeitos colaterais, pois essa bomba está presente em uma grande diversidade de células);
- Inibindo a bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, aumenta o Na<sup>+</sup> intracelular -> canais de cálcio (Ca<sup>++</sup>) dependentes de voltagem abrem -> entra Ca<sup>++</sup> -> aumenta a estocagem de cálcio no retículo sarcoplasmático -> com mais cálcio e a mesma quantidade de ATP anterior, ocorre a contração muscular (digoxina aumenta a força de contração do miocárdio sem gastar ATP);
- A digoxina, através dessa ação, acaba restaurando a frequência cardíaca (FC). Geralmente, na ICC a FC está alta; quando os digitálicos atuam aumentando a força de contração e aumentando o débito cardíaco (DC), a FC é restaurada.

Observe abaixo um esquema sobre o mecanismo de ação dos digitálicos:



### EFEITOS:

- Inotropismo positivo;
- Cronotropismo negativo;
- Clinicamente teremos: melhor esvaziamento sistólico, melhora do DC, diminuição do ritmo e da cardiomegalia.

### FARMACOCINÉTICA:

-Digitoxina:

- Absorção: 100% absorção oral;
- Biotransformação hepática;
- Eliminação renal 85% na forma de metabólitos inativos.

-Digoxina:

- Absorção: 60-80% oral;
- Tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) mais curto do que o da digitoxina;
- Não sofre biotransformação (vantajoso, pois poupa o fígado);
- Eliminação renal na forma ativa (pois não sofre biotransformação).

### INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA:

Em média, 25% dos cães tratados com digitálicos apresentam sintomas de intoxicação, tais como inapetência, letargia, diarreia, vômito e perda de peso.

A conduta clínica nesses casos deve partir dos princípios: reavaliar as doses, tratar os sintomas e não suspender o tratamento.

## 2. DROGAS ANTIARRÍTMICAS

Conceitos importantes:

- Cronotropismo= frequência
- Dromotropismo = capacidade de condução dos estímulos
- Batmotropismo = excitabilidade

As arritmias são irregularidades no batimento cardíaco, em que há bloqueio em diferentes pontos da transmissão do impulso pelo miocárdio, gerando anormalidades no percurso da transmissão do impulso.

Os impulsos podem ser gerados espontaneamente em quase toda área cardíaca (relativamente comum na anestesia geral; fibrilação cardíaca; pode evoluir para parada cardíaca e morte)

Classificação das arritmias

- Extra-sístoles: batimento cardíaco prematuro, uma contração do coração antes do período de tempo em que se realiza uma contração normal (arritmia mais comum);
- Taquicardia paroxística: série de batimentos interpostos no ECG;
- Fibrilação e Flutter: átrios e ventrículos se contraem assincronicamente e de forma muito rápida.

## **CLASSES DE ANTI-ARRITMICOS**

**-Classe I:** bloqueadores de canais de Na<sup>+</sup>, diminuem a despolarização

- Ia: age em células normais e lesadas, prolongando o PA. Ex: quinidina, procainamida
- Ib: age apenas em células cardíacas lesadas. Ex: lidocaína, mexiletina
- Ic: age em células normais e lesadas, menos usados em Medicina Veterinária. Ex: encainamida, lorcainida

**-Classe II:** bloqueadores adrenérgicos, diminuem a velocidade de condução dos estímulos

- Ex: propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol

**-Classe III:** retardam o PA bloqueando canais de K<sup>+</sup>, aumentam o período refratário

- Ex: amiodarona, sotalol, bretílio

**-Classe IV:** bloqueadores de canais de Ca<sup>++</sup>, deprimem a fase 4 do PA

- Ex: verapamim, diltiazem

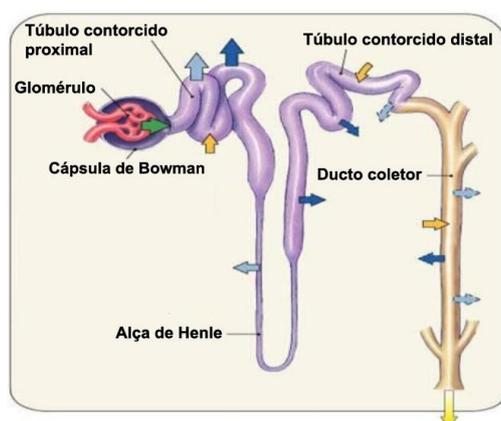
## FARMACOLOGIA RENAL (Diuréticos)

Para melhor compreensão dos mecanismos pelos quais os diuréticos atuam no organismo animal, há necessidade de algumas noções sobre a fisiologia renal.

Inúmeras funções são atribuídas ao rim, como a filtração do sangue e excreção de metabólitos tóxicos, a síntese de hormônios e a manutenção do equilíbrio ácido-básico, eletrolítico e hídrico.

O adequado funcionamento renal requer um grande afluxo de sangue, e o volume filtrado pelos rins corresponde a cerca de 20 a 25% do débito cardíaco.

A unidade morfofuncional dos rins é o néfron. O néfron é composto pelos glomérulos, onde o sangue é filtrado, e por seus segmentos renais associados (túbulo contornado proximal, alça de Henle e túbulo contornado distal), onde as substâncias filtradas são absorvidas (voltam para o sangue) e para onde os componentes plasmáticos são excretados, o fluido tubular. Abaixo há um desenho esquemático que representa a estrutura do néfron.



A filtração do sangue pelos glomérulos resulta no filtrado glomerular, um fluido composto de várias substâncias essenciais (tais como água, eletrólitos, bicarbonato, glicose, proteínas etc) para o organismo, grande parte delas reabsorvidas, além de substâncias que devem ser eliminadas.

Uma grande quantidade de água é reabsorvida já no primeiro segmento do néfron, o túbulo contornado proximal, sendo o restante da absorção regulado de acordo com o equilíbrio hídrico do indivíduo, ao longo da alça de Henle, do túbulo contornado distal e dos ductos coletores.

OBS: a reabsorção tubular refere-se ao retorno de substâncias e água do néfron para os vasos sanguíneos, ou seja, o organismo reabsorve moléculas essenciais para evitar perdas. Já a secreção tubular refere-se à secreção de substâncias pelos vasos sanguíneos em direção ao néfron, ou seja, o organismo deseja eliminar substâncias que não são mais essenciais.

**Glomérulo:** responsável pela filtração do sangue que chega através das arteríolas aferentes.

**Túbulo contornado proximal:** cerca de 2/3 do sódio presente no filtrado glomerular são isotonicamente reabsorvidos nessa porção do néfron. Grande quantidade de água é reabsorvida nesse segmento.

**Alça de Henle:** a reabsorção de água ao nível desse segmento ocorre de forma passiva.

**Túbulo contornado distal:** este segmento do néfron é impermeável à água, portanto, ocorre a formação local de urina mais diluída. Somente o sódio, o cloreto e outros íons são reabsorvidos nesta área.

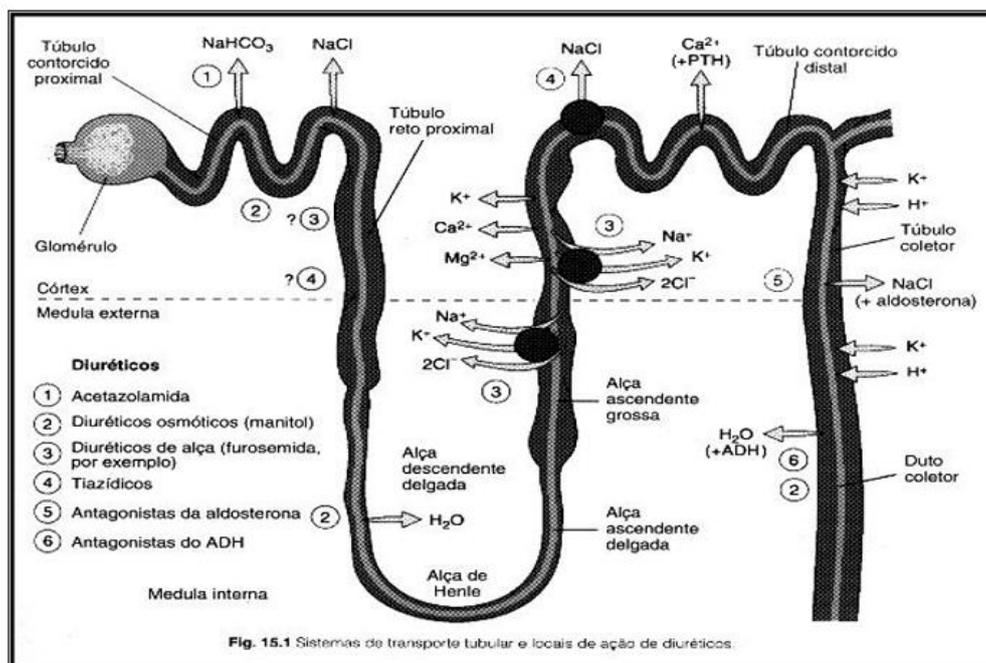
**Ducto coletor:** o hormônio antidiurético (ADH) age em ambos os segmentos (cortical e medular) do ducto coletor e a aldosterona apenas no segmento cortical. A aldosterona aumenta a permeabilidade ao sódio, favorecendo a saída deste íon para o sangue. O ADH aumenta a permeabilidade das células dos túbulos renais à água, permitindo que o organismo conserve água, aumentando assim a concentração da urina e diminuindo seu volume.

Os diuréticos podem atuar em diversas porções do néfron.

## DIURÉTICOS

- Acetazolamida: ação principalmente no túbulo contornado proximal
- Diurético osmótico: ação em toda a estrutura do néfron
- Diurético de alça: ação na alça de Henle
- Tiazídicos: ação nos túbulos contornados distal e reto proximal
- Antagonista da aldosterona; ação no túbulo reto proximal, na alça ascendente de Henle e no túbulo coletor
- Antagonista do ADH: ação no túbulo coletor

Dentre esses, o diurético osmótico, diurético de alça e os tiazídicos são os mais utilizados.



## CLASSIFICAÇÃO DOS DIURÉTICOS

Podem ser classificados de acordo com a excreção de sódio em:

- Alta eficácia (de alça). Ex: furosemida (mais relevante), bumetanida, piretanida
- Eficácia média. Ex: tiazídicos (clorotiazida, renzotiazida)
- Fracos (não afetam eletrólitos, apenas íons). Ex: Na MV -> agentes osmóticos (manitol). Mas também há as Xantinas e os poupadores de K<sup>+</sup>

## DIURÉTICOS DE ALÇA

- Alta eficácia (>15%)
- Sulfamídicos (furosemida, bumetanida, piretanida)
- Mecanismo de ação da furosemida: comum ao dos restantes diuréticos da alça, e consiste na inibição do transportador Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> na alça de Henle, e em menor extensão nos túbulos contornados proximal e distal. Esta inibição impede a reabsorção de sódio e cloro, o que

causa uma diminuição da pressão osmótica no sentido da reabsorção de água, que é assim excretada em maior quantidade.

- Indicações: Edema agudo do pulmão; hipercalemia; insuficiência renal aguda; dose excessiva de ânions (Br, F, I)
- Toxicidade: Alcalose metabólica hipocalêmica; ototoxicidade (reversível); hiperuricemia (menor reabsorção de ác. úrico no túbulo proximal).

### **DIURÉTICOS TIAZÍDICOS**

- Eficácia média (5-10%)
- Tiazídicos (clorotiazida, renzotiazida, hidroclortiazida)
- Mecanismo de ação: diminui a reabsorção de NaCl no túbulo contornado distal e porção terminal do túbulo proximal, e aumenta a reabsorção de Ca<sup>++</sup> no túbulo contornado distal
- Indicações: ICC; hipertensão; nefrolitíase devido a hiper calciúria idiopática
- Toxicidade: Alcalose metabólica hipocalêmica; hiperglicemia; hiperlipidemia.

### **DIURÉTICOS OSMÓTICOS**

- Fracos (<5%)
- Agentes osmóticos: Manitol (uso IV; é um açúcar, que atrai água; é uma droga inerte, que não se liga a receptor nem a proteínas plasmáticas)
- Indicações: Aumenta o volume urinário para impedir anúria em casos em que a hemodinâmica do rim está comprometida; reduz a pressão intracraniana (PIC) e intra-ocular (PIO), pela diurese hídrica.
- Toxicidade: Expansão do volume extracelular, por extrair água dos compartimentos intracelulares; desidratação e hipernatremia, com uso excessivo.

**OBS:** Os diuréticos mais utilizados em Medicina Veterinária são os diuréticos de alça (ex: Furosemida) e os diuréticos osmóticos (ex: Manitol)

**OBS II:** A glicose hipertônica pode ser utilizada como um indutor da diurese na ausência dos fármacos diuréticos ou quando estes fármacos possuírem alguma contra-indicação ao paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SPINOSA, H. S.; GÓRNIAC, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 824p.

RANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011, 778p.

CUNNINGHAM, J. G.; KLEIN, B. G. *Tratado de Fisiologia Veterinária*. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 710p.

KATSUNG, B. G; TREVOR, A. J; *Farmacologia Básica e Clínica*. 13. Ed. São Paulo: Artmed, 2017. 1216p.

FANTONI, D. T.; CORTOPASSI, S. R. G. *Anestesia em cães e gatos*. 2. Ed. São Paulo: Roca, 2010. 620p.

GRIMM, K. A. et al. *Anestesiologia e Analgesia em Veterinária*. 5. Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017. 1038p.