

FARMACOLOGIA: Agentes Anticolinesterásicos

**Prof. Dr. Wagner Rafael da
Silva**

Drogas colinomiméticas (agonistas muscarínicos)

1. Drogas de ação direta (agonistas muscarínicos)

Ocupam e ativam receptores muscarínicos e nicotínicos

2. Drogas de ação direta (antagonistas muscarínicos)

Ocupam e bloqueiam receptores muscarínicos e nicotínicos.

3. Drogas de ação indireta

Inibem a ação da acetilcolinesterase

Aumentam os níveis de ACh e potencializa seus efeitos.

Agentes anticolinesterásicos

- AChE função interromper a ação da Ach.
- Fármacos anti-AChEs são fármacos parassimpatomiméticos.
- Fisostigmina (*Physostigma venenosum*).

Colinesterases

- Acetilcolinesterases (ancorada a membrana)
- Butirilcolinesterases (pseudocolinesterases) (plasma e fígado).

Farmacos Anticolinesterásicos

Fisostigmina

Neostigmina

Piridostigmina

Edrofônio

Tacrina

Donepezila

Galantamina

**Composto
Tóxicos**

Tabun

Sarin

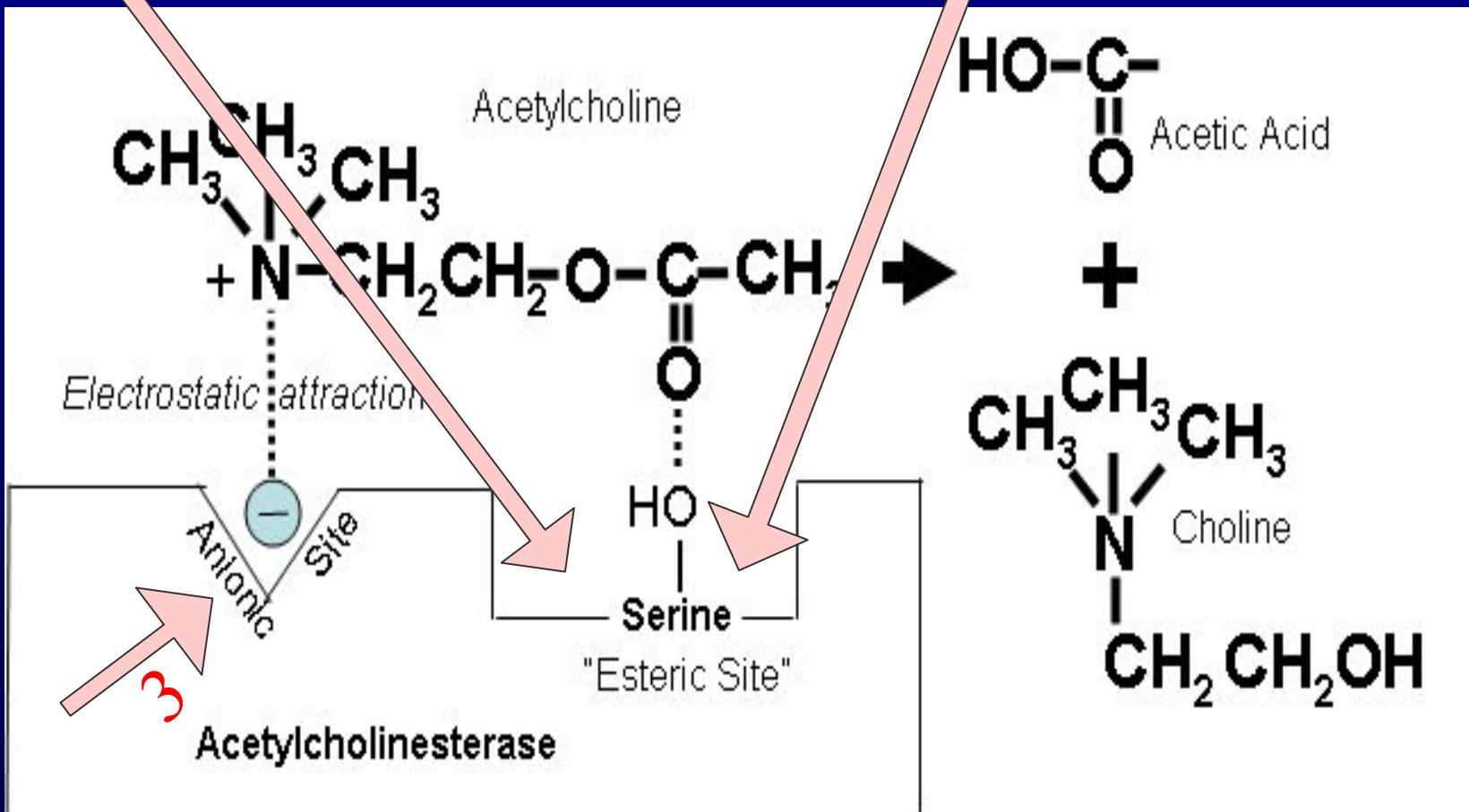
Soman

Sítios de ligação das Colinesterases

- Possuem 3 domínios onde se ligam as colinesterases:
 - 1-Bolsa acil do centro ativo;
 - 2-Subsítio de colina do centro ativo;
 - 3-Local aniónico periférico.

2

Colinesterase / 1



Mecanismos de Ação

- *Inibidores reversíveis: (até 25 minutos)*

Se ligam nos sítios 1 e 3 de maneira não covalente.

Inibidores reversíveis que possuem maior tempo de ação: *(até 45 minutos)*

Formam compostos carbamoilados com o sítio 1.

Mecanismos de Ação

- *Inibidores Irreversíveis: (até 1 hora e 30 minutos)*

Formam compostos fosforilados com 1 e 2.

ANTICOLINESTERÁSICOS

- REVERSÍVEIS:**
- 1) Curta Duração – Edrofônio-
até 20 minutos
 - 2) Média Duração – Carbamatos
até 45 minutos

IRREVERSÍVEIS: inseticidas organofosforados
(diflos; ecotiopato) até 1:30 minutos

COLINÉRGICOS INDIRETOS

COLINÉRGICOS INDIRETOS

Anti-colinesterásicos

Reversíveis : edrofônio, tacrina e donepezila.

1 2 3

1 2

*Reversíveis de ação prolongada: Fisostigmina, Piridostigmina, Neostigmina, Rivastigmina e Galantamina.
(Formam compostos carbamoilados).*

Irreversíveis :

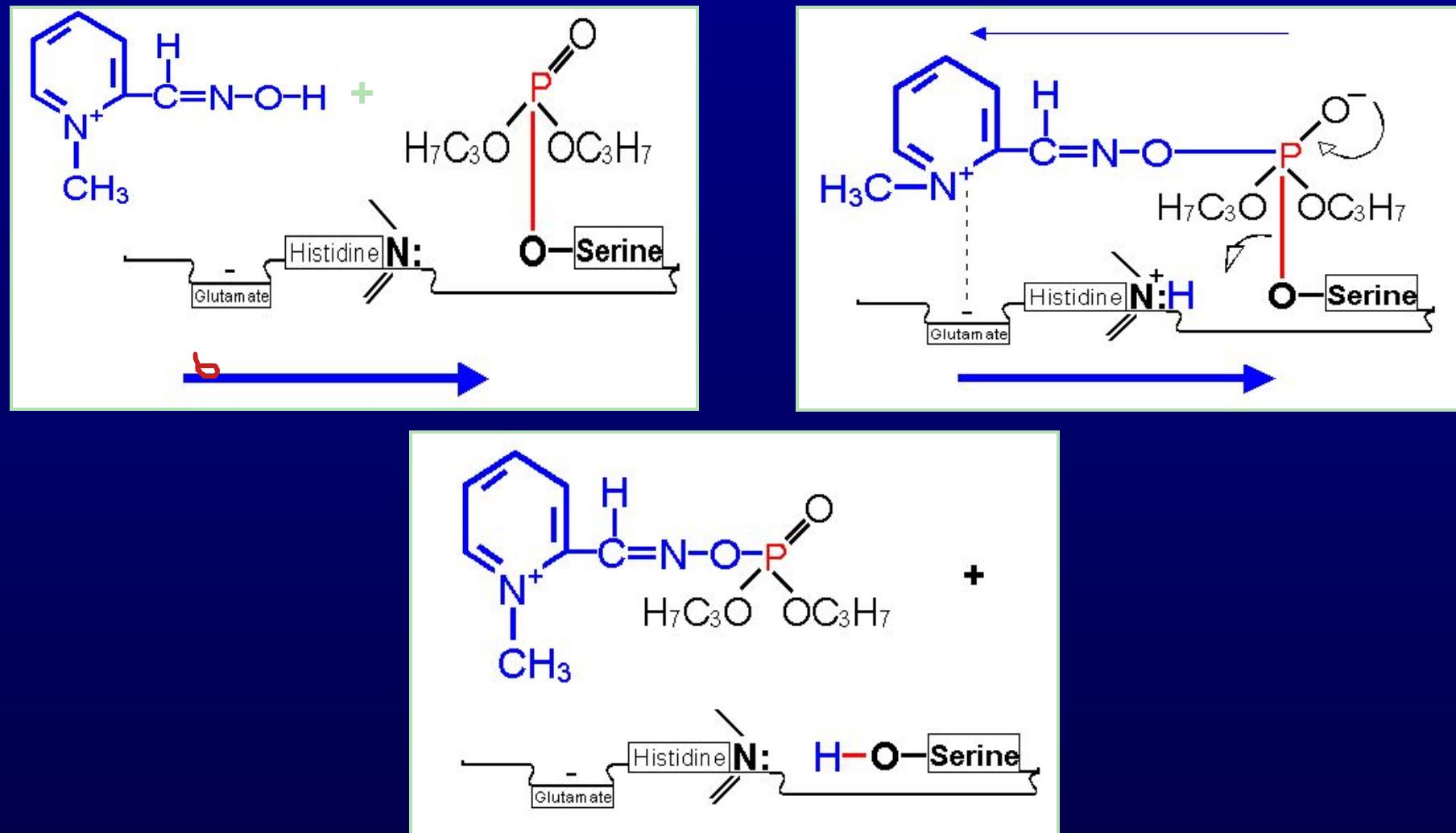
- organofosforados

inseticidas (diflos, ecotiofato, paration,...) (Veneno)

→ malation

gases bélicos (sarín, soman, tabun, VX,...)

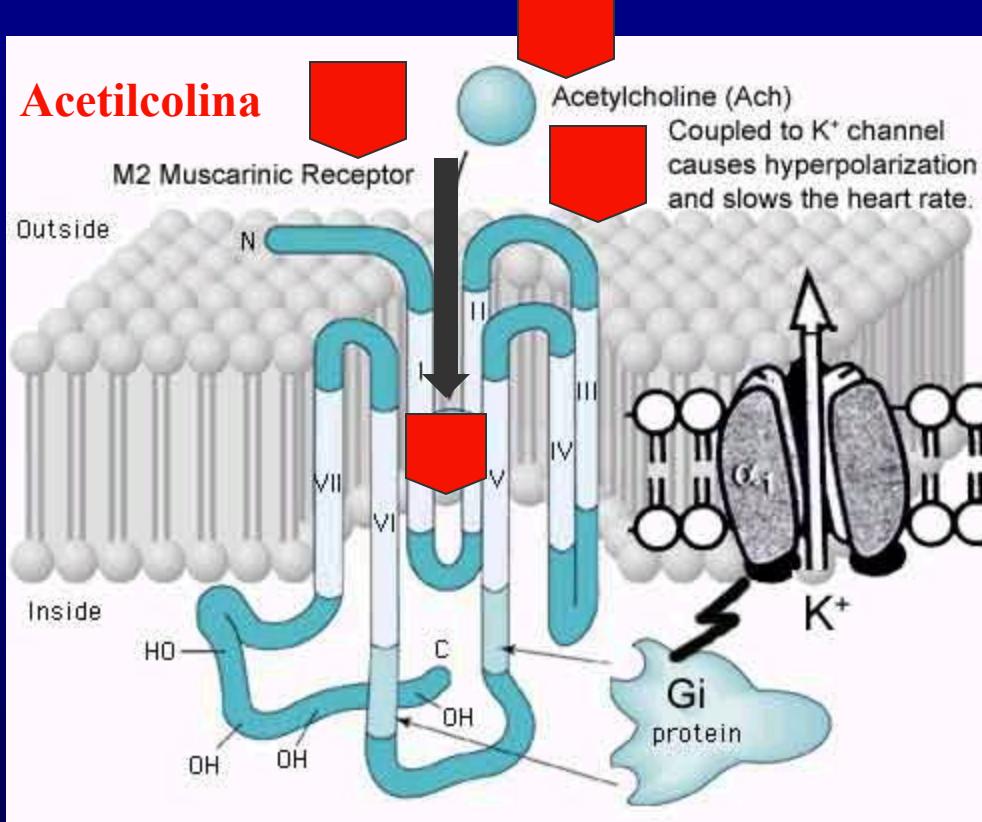
Mecanismo de recuperação da AChE pela pralidoxima



Fármacos Anticolinesterásicos

- Fármacos anticolinesterásicos potencializaram as ações da acetilcolina em qualquer lugar onde ocorra a sinalização deste neurotransmissor.

MECANISMO DE AÇÃO

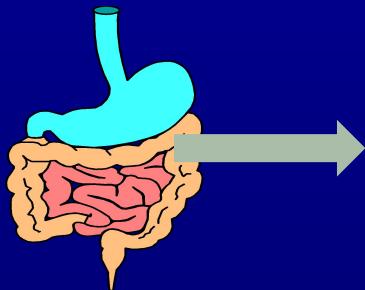


Fármacos Anticolinesterásicos

(Ação terapêutica).

- 4 doenças podem ser tratadas:
 - **Atônia do músculo liso da bexiga;**
 - **Miastenia gravis;**
 - **Glaucoma de ângulo aberto;**
 - **Alzheimer.**

Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica)

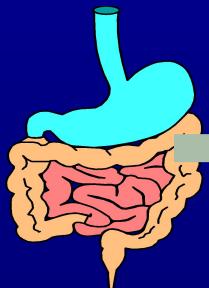


Contração musculatura lisa visceral (intestino, bexiga), ↑ peristaltismo, ↑ secreções –Neostigmina

↑ Constipação atônica, meteorismo (por exemplo, antes do exame radiológico); atonia intestinal pós operatória e retenção urinária; miastenia gravis pseudoparalítica;

↑ antagonista dos curarizantes (para neutralizar o efeito miorrelaxante do curare e dos preparados do mesmo tipo).

Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica)



- Contração musculatura lisa visceral
(intestino, bexiga), ↑ peristaltismo,
secreções –Neostigmina**
- ↑ Constipação atônica, meteorismo (por ex, antes do exame radiológico)
 - ↑ Adultos 1/2 a 1 ampola de 1 ml (0,25 - 0,5 mg) por via subcutânea ou intramuscular.
 - ↑ Atonia intestinal pós-operatória e retenção urinária Profilaxia: 1/2 ampola de 1 ml (0,25 mg) por via subcutânea ou intramuscular imediatamente após a cirurgia; repetir esta dose cada 4 a 6 h. horas, caso necessário.

Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica).



Miastenia gravis (Ptose Palpebral)
Miose e cont. músculo ciliar $\Rightarrow \downarrow$ PIO,
 \uparrow Lacrimejamento, Diagnóstico - **Edrofônio**
 \uparrow que aumenta a força de contração
 \uparrow após 45 segundos sem fasciculação
 \uparrow Lingual.
 \uparrow Tratamento: **piridostigmina** e **neostigmina**
 \uparrow **Ambenônio.**
 \rightarrow \uparrow Aumentando a força de contração em
 \uparrow Cerca de 2 à 6 horas.

Por E_cth + E_bth

Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica).

Miastenia gravis pseudoparalítica

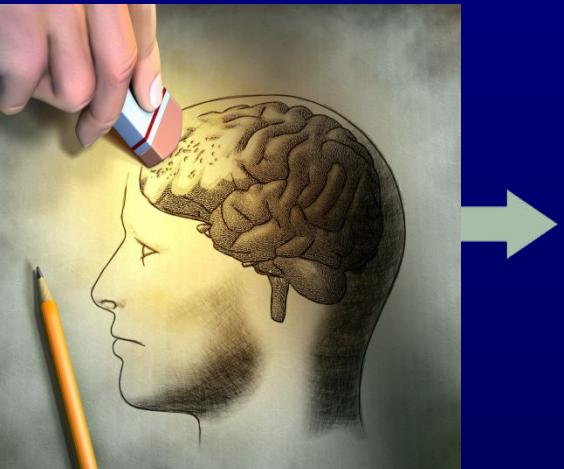
1 a 3 comprimidos 2 a 4 vezes ao dia; nos casos mais graves a posologia pode ser aumentada

Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica).



Glaucoma de ângulo aberto – Fisostigmina

Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica).



Caracteriza-se nesta doença uma diminuição de neurônios colinérgicos em áreas subcorticais do cérebro e esta fortemente correlacionado com o surgimento da demência.

Tacrina, donepezila e rivastigmina (lipofílicos) observou-se que o aumento de Ach neste locais retardam o aparecimento da demência.

Sx o P alteras ment

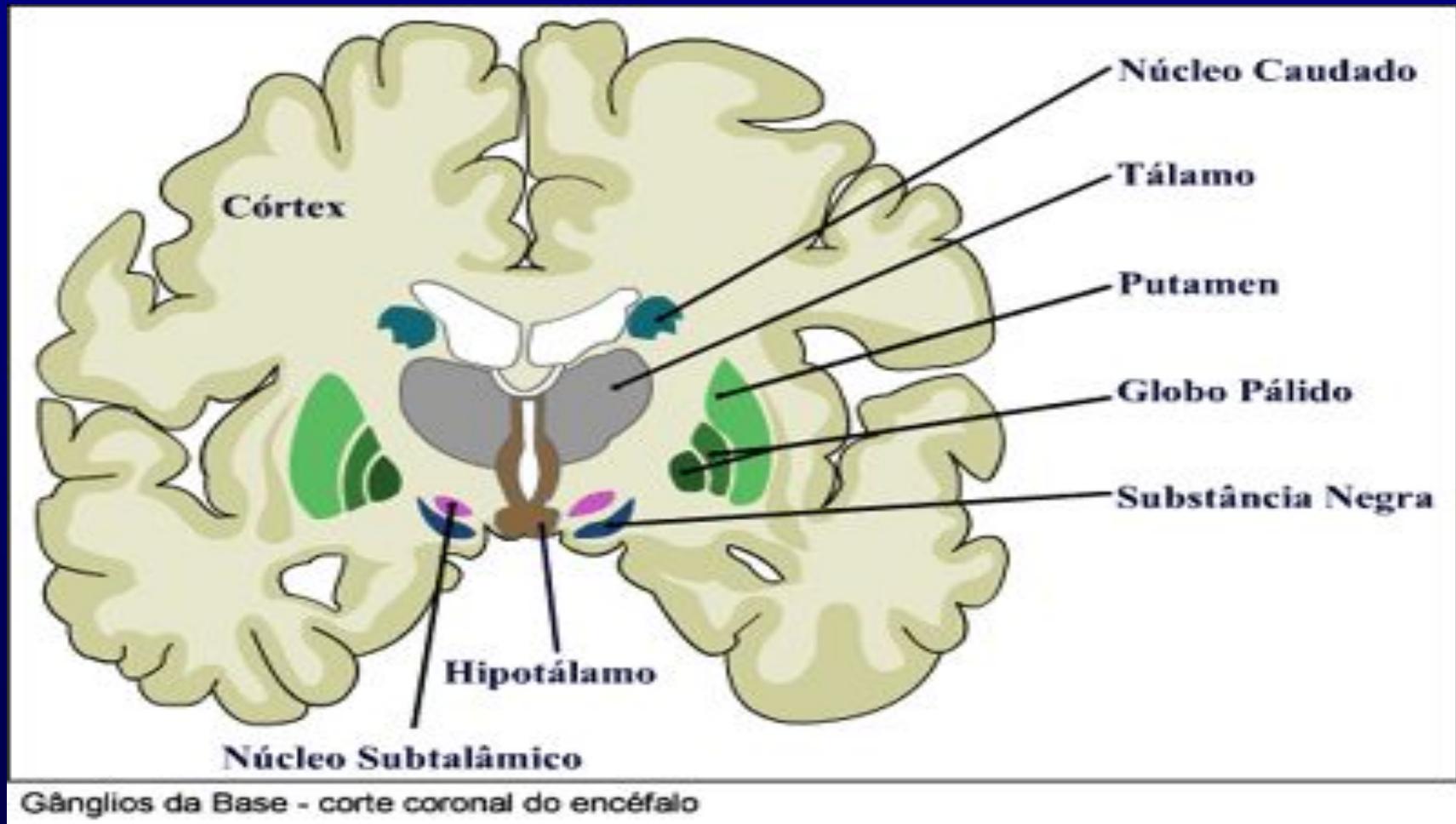
Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica).



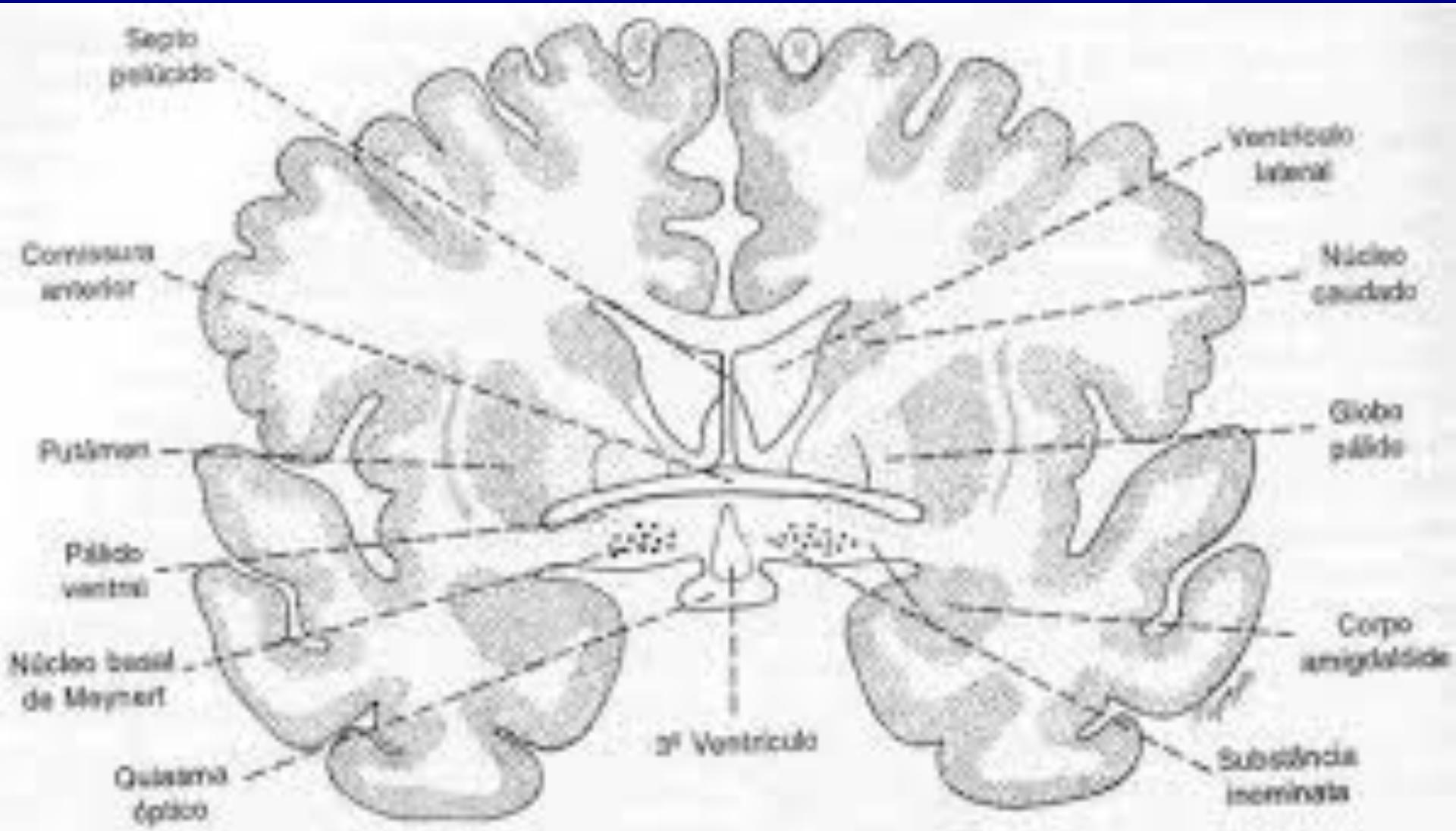
Os núcleos da base são compostos por três estruturas: o corpo estriado, o núcleo amigdalóide e o claustrum.

Fármacos Anticolinesterásicos

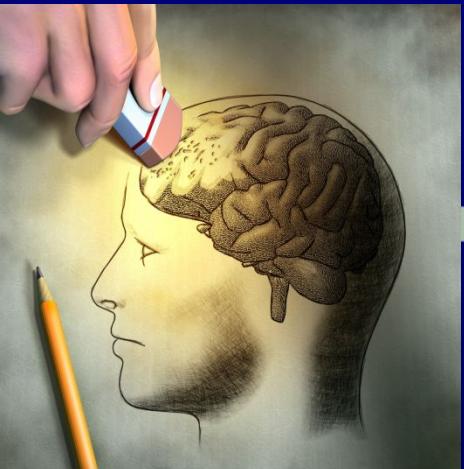
Núcleos da Base.



Núcleos de Meynert ou Substância Inonimata.



Fármacos Anticolinesterásicos (Ação terapêutica). Núcleos da Base.



Núcleos Basais de Meynert. Conjunto de neurônios colinérgicos (produtores de acetilcolina – importante neurotransmissor central e periférico) situado numa região conhecida como substância inominata, entre o globo pálido e a placa perfurada anterior. No mal de Alzheimer há degeneração de origem desconhecida destes núcleos produtores de acetilcolina levando o indivíduo a um estado de demência pré-senil.

Principais Efeitos Anticolinesterásicos

- SNC → Excitação inicial; convulsão; depressão
→ inconsciência
- JNM → *Junções nervo-músculo.*
Fasciculações; ↑ tensão de tremor → paralisia
→ parada respiratória
- Gânglios → Estimulação → bloqueio

Usos Clínicos Anticolinesterásicos

⇒ Glaucoma
fisostigmina / ecotiofato

⇒ Anestesia
neostigmina
(reversão de bloqueador neuromuscular)

⇒ Miastenia gravis (\downarrow receptores JNM, fraqueza muscular,
falência da transmissão NM)
edrofônio / neostigmina / piridostigmina

⇒ Veterinária → ectoparasiticidas e antihelmínticos
organofosforados

Exemplos de Organofosforados

-Tabun; Sarin; Soman; Agente VX
“Gases dos Nervos”

- DFP (Diisopropil fosfofluoridato) / Diflos
Potente inativador irreversível;
Inalação e absorção pela pele ; SNC

- Paration
Inseticida agrícola
Envenenamentos acidentais
Absorção pelas mucosas e pele Veremos

- Malation
Inseticida de rápida detoxicação
Pulverizações aéreas

Intoxicação por Organofosforados

Intoxicação por Organofosforados

Olho – miose, hiperemia e bloqueio do reflexo de acomodação.

Intoxicação por Organofosforados

Trato gastrointestinal – aumento da secreção de ácido gástrico.

Contraindicado em indivíduos com úlcera péptica.

Intoxicação por Organofosforados

Bexiga – Aumento da sensação de bexiga cheia.

Contraindicado em indivíduos com enurese.

Intoxicação por Organofosforados

Sistema cardiovascular  **Bradicardia e queda do débito Cardíaco.**

Intoxicação por Organofosforados

**Glândulas sudoríparas e salivares –
Aumento das secreções**

Intoxicação por Organofosforados

Pulmão – aumento das secreções traqueobrônquicas

Contraindicado em pacientes com asma.

Quando exatamente a fisostigmina é indicada no
tratamento da síndrome anticolinérgica (SAC)?

- A fisostigmina é reservada para casos graves de síndrome anticolinérgica com toxicidade no sistema nervoso central que não respondem a medidas de suporte. As indicações principais são delirium agitado, psicose severa ou convulsões refratárias, onde o paciente representa um risco para si ou para a equipe.

Por que a fisostigmina é usada para tratar a síndrome anticolinérgica e a neostigmina não?

- A diferença é a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. A fisostigmina (amina terciária) consegue atravessá-la, tratando os sintomas neurológicos centrais como delirium e agitação. A neostigmina (amina quaternária) não atravessa essa barreira, sendo ineficaz para as manifestações mais graves da síndrome, que são neurológicas.

Qual é a principal contraindicação da fisostigmina e por que é tão perigosa?

- A principal contraindicação é a intoxicação por antidepressivos tricíclicos (ADTs), como a amitriptilina. Embora causem SAC, os ADTs também bloqueiam os canais de sódio no coração. A fisostigmina pode agravar essa cardiototoxicidade, levando a arritmias fatais. Um alargamento do complexo QRS (>100 ms) no ECG é uma contraindicação absoluta.

O que acontece se for administrada uma dose excessiva de fisostigmina e como reverter?

- Uma dose excessiva pode causar uma crise colinérgica, um quadro de excesso de acetilcolina com sintomas como bradicardia, broncoespasmo, broncorreia, salivação e diarreia. Os efeitos mais perigosos são cardiorrespiratórios. O tratamento consiste em interromper imediatamente a infusão e administrar o antídoto, atropina, que deve estar preparada à beira do leito.

Drogas que interferem com a Síntese e Liberação de Ach

