

FARMACOLOGIA: Agonistas Muscarínicos

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

Sistema nervoso autônomo (SNA)

Walter Cannon:

Função simpática: *fight or flight* (lutar ou fugir);

Situações de emergência na qual o indivíduo se confronta, por exemplo, com a iminência de um ataque perante o qual deverá exercer grande esforço físico, seja para lutar ou para fugir;

Função parassimpática: *rest and digest* (repousar e digerir);

Participação da divisão parassimpática na contínua homeostasia do dia-a-dia. Funções normais do repouso fisiológico, em particular as digestivas.

Farmacologia da Transmissão Colinérgica

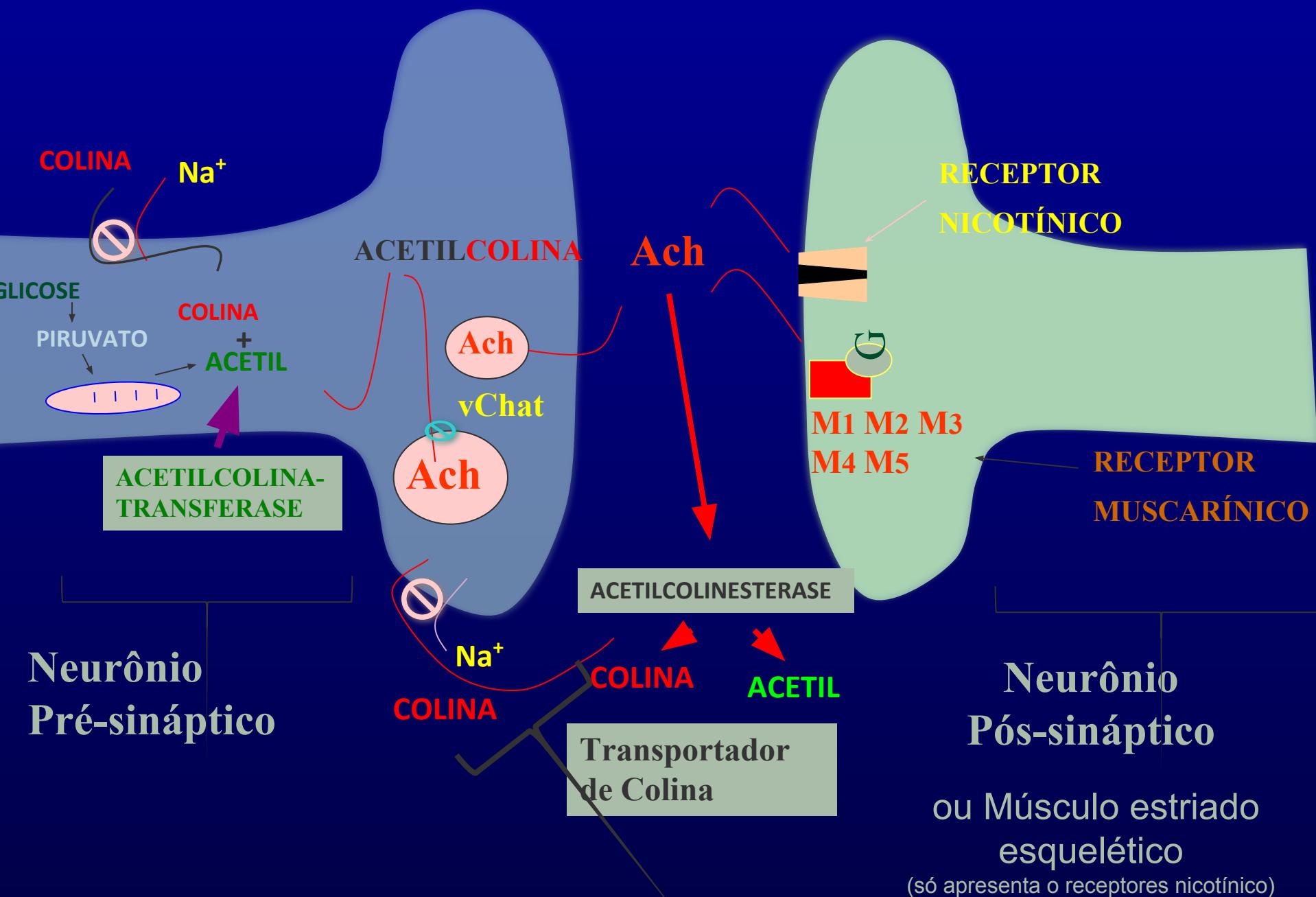
**Sistema nervoso
central**

Onde encontramos a Acetilcolina?

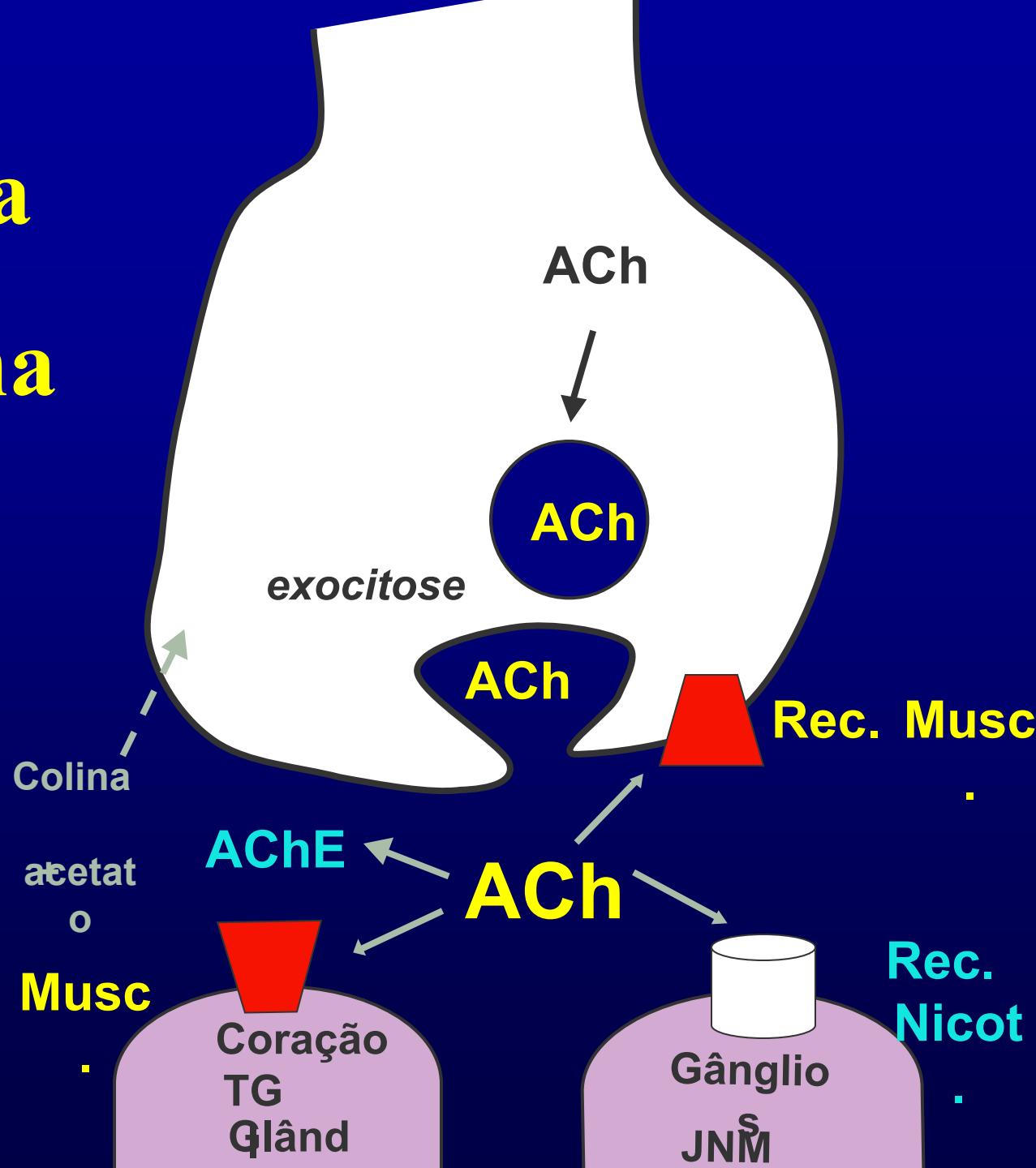
**Sistema nervoso
periférico**

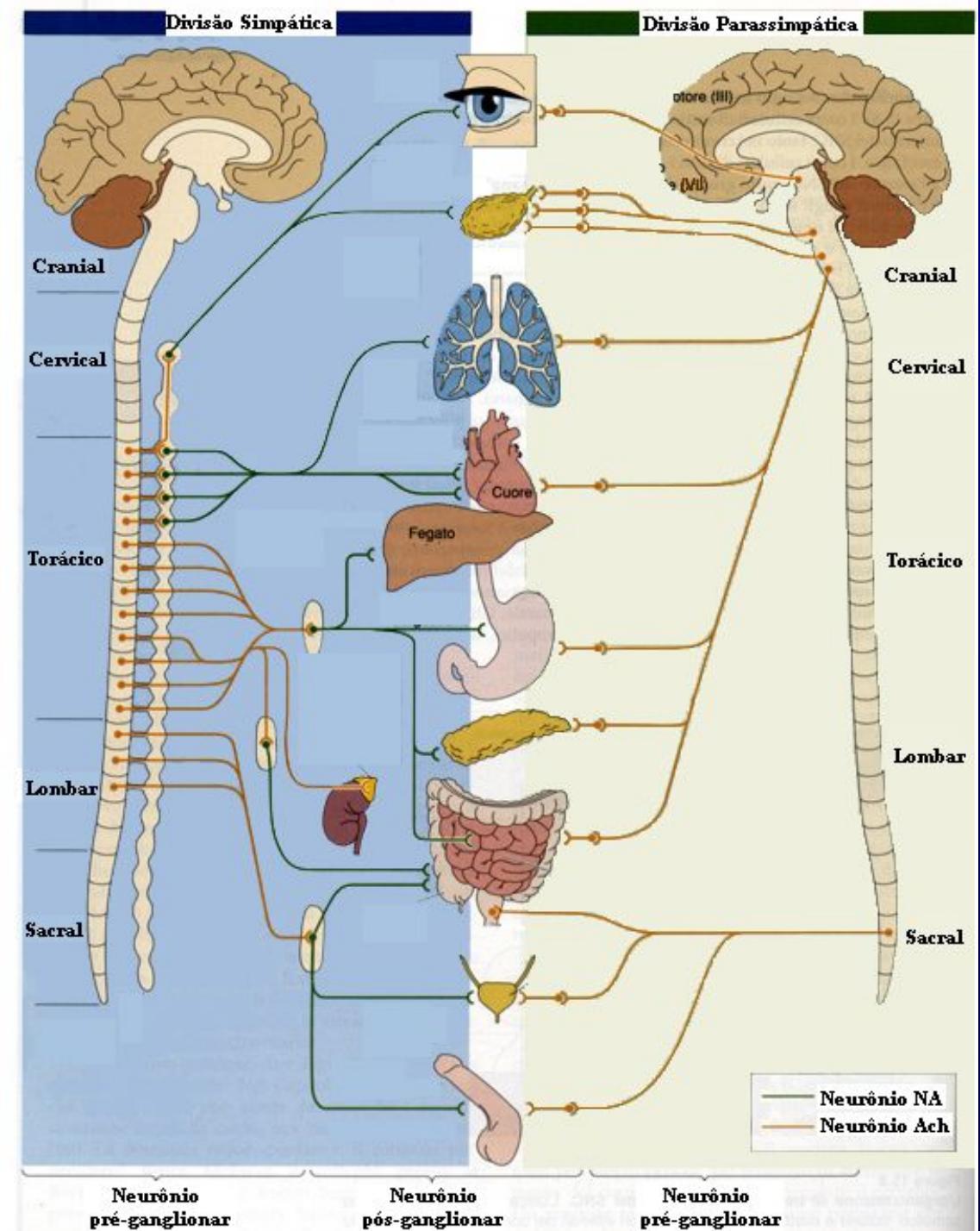
SÍNTESE E LIBERAÇÃO DA ACETILCOLINA

SISTEMA DE NEUROTRANSMISSÃO COLINÉRGICA

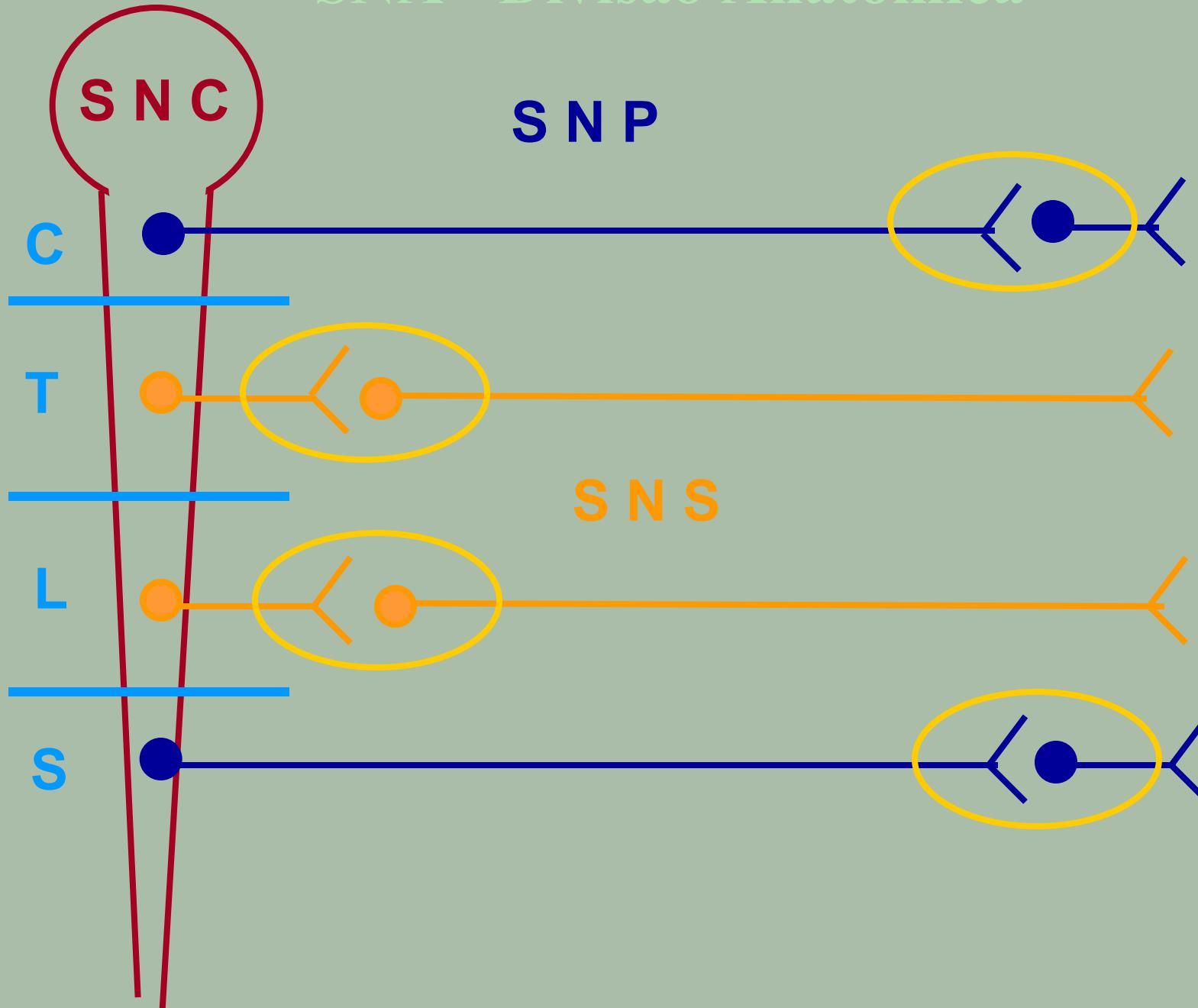


Destino da Acetilcolina



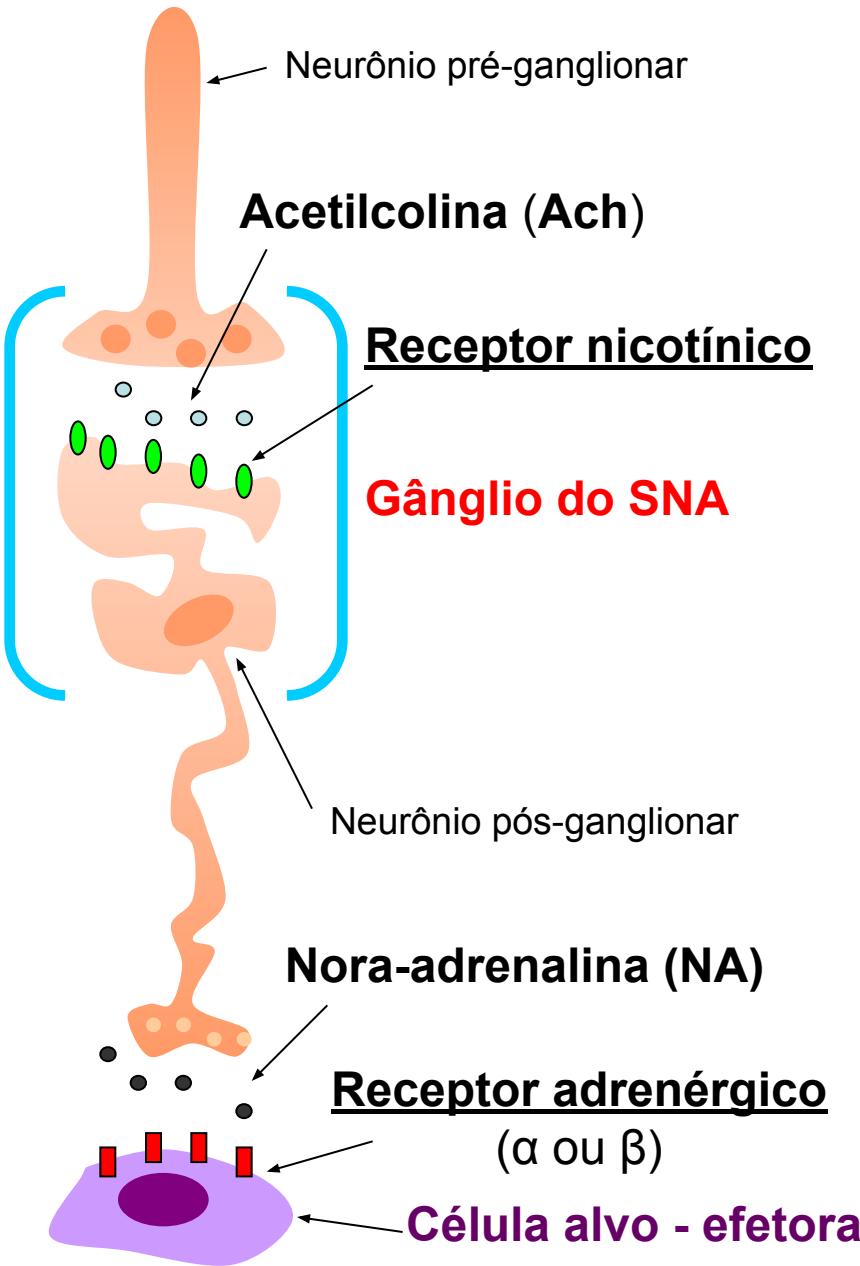


SNA - Divisão Anatômica

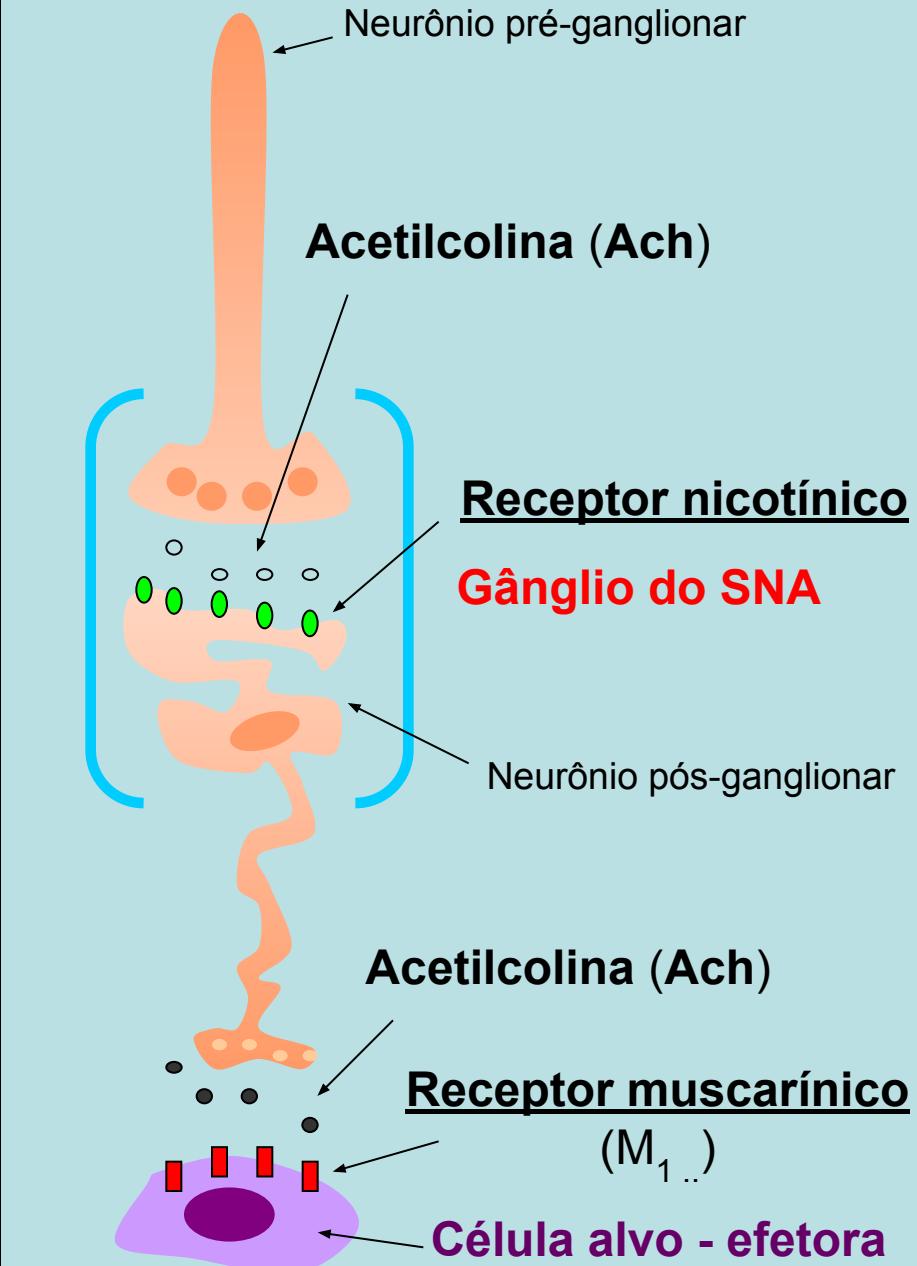


ÓRGÃO E FETOR

DIVISÃO SIMPÁTICA



DIVISÃO PARASSIMPÁTICA



SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Órgão ou tecido	Ativação simpática	Ativação parassimpática	Mecanismo
Bexiga	Enchimento (relaxamento da musculatura lisa e contração do esfíncter interno)	Esvaziamento (contração da musculatura lisa e relaxamento do esfíncter interno)	Antagonista
Brônquios	Broncodilatação (relaxamento da musculatura lisa)	Broncoconstrição (contração da musculatura lisa)	Antagonista
Coração	Taquicardia e aumento da força contrátil	Bradicardia e diminuição da força contrátil	Antagonista
Cristalino	Acomodação para longe (relaxamento do músculo ciliar)	Acomodação para perto (contração do músculo ciliar)	Antagonista
Esfíncteres digestivos	Fechamento (contração da musculatura lisa)	Abertura (relaxamento da musculatura lisa)	Antagonista
Fígado	Aumento da liberação de glicose	Armazenamento de glicogênio	Antagonista

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Órgão ou tecido	Ativação simpática	Ativação parassimpática	Mecanismo
Glândulas digestivas	Diminuição da secreção	Aumento de secreção	Antagonista
Glândulas lacrimais	Lacrimejamento (vasodilatação secreção)	Aumento do lacrimejamento (vasoconstrição)	Antagonista
Glândulas salivares	Salivação viscosa	Salivação fluida	Sinergista
Glândulas sudoríparas	Sudorese (alguns terminais colinérgicos, que também provocam secreção)	-	Sinergista ou exclusivo
Íris	Midríase (contração das fibras radiais)	Miose (contração das fibras circulares)	Antagonista
Órgãos linfóides (timo, baço e linfonodos)	Imunossupressão (redução da produção de linfócitos)	Imunoativação (aumento da produção de linfócitos)	Antagonista

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

Órgão ou tecido	Ativação simpática	Ativação parassimpática	Mecanismo
Pâncreas endócrino	Redução da secreção de insulina	Aumento de secreção de insulina	Antagonista
Pênis e clitoris	Supressão da ereção e do intumescimento após o orgasmo	Ereção e intumescimento (vasodilatação)	Antagonista
Tecido adiposo	Lipólise e liberação de ácidos graxos	-	Exclusivo
Trato gastrintestinal	Diminuição do peristaltismo (relaxamento da musculatura lisa)	Ativação do peristaltismo (contração da musculatura lisa)	Antagonista

SUBTIPOS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

RECEPTORES MUSCARÍNICOS

- A Clonagem dos cDNAs que codificam esses receptores muscarínicos identificou cinco produtos genéticos diferentes (Bonner e cols., 1987).

RECEPTORES MUSCARÍNICOS-CARACTERÍSTICA S

CORAÇÃO M₂ e M₃

PÂNCREAS M₂ e M₃

SNC M₁ a M₅

GLÂNDULAS M₁ e M₃

M. LISO M₂ e M₃

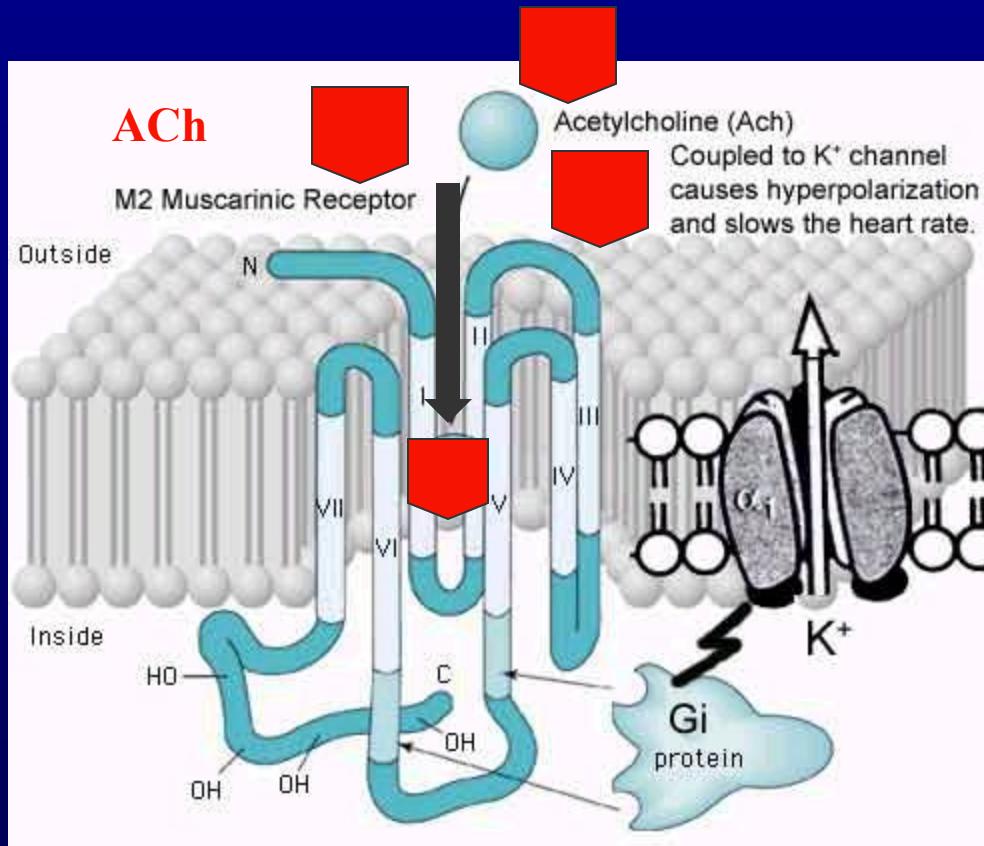
BEXIGA M₂ e M₃

PULMÕES M₂ e M₃

ESTÔMAGO M₂ e M₃

INTESTINO M₂ e M₃

MECANISMO DE AÇÃO



RECEPTORES MUSCARÍNICOS-CARACTERÍSTICA S

-Ligados a proteína G.

-Metabotrópicos.

-Possui 5 isoformas:

M1

M3

M5

M2

M4

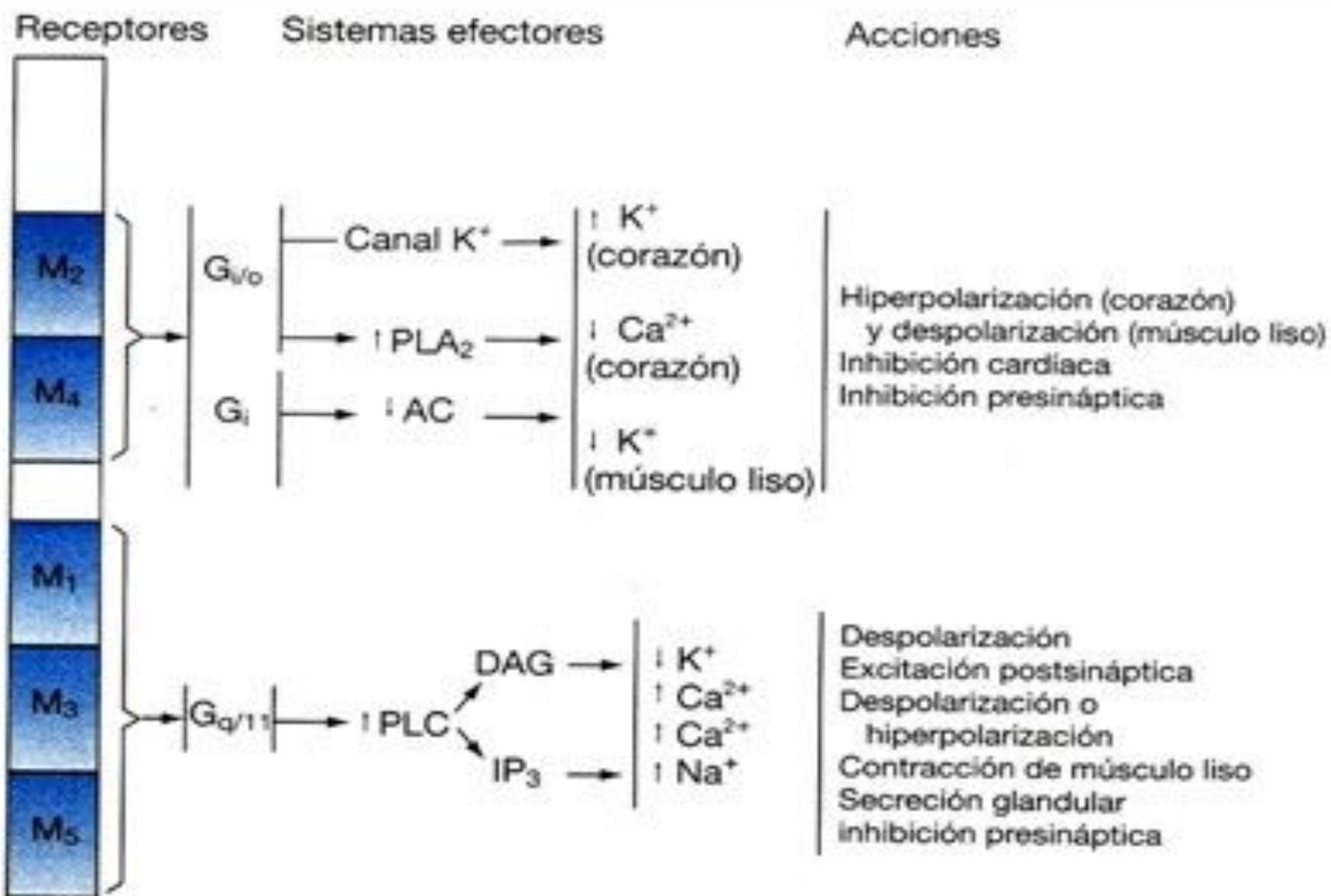
Estimulátorio

Gq/11

Inibitório

Gi/Go

Sistema Nervioso Autónomo Colinérgico –Mecanismos Moleculares al Activarse Receptores Muscarínicos



Agonistas e Antagonistas Colinérgicos

Agonistas

- ACETILCOLINA
- Betanecol
- Carbachol
- Pilocarpina
- Metacolina
- Cevemelina

Antagonista

- ATROPINHA
- Escopolamina
- Homotropina
- Pirenzepina
- Ipratrópio
- tiotrópio

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.

COLINÉRGICOS DIRETOS

AGONISTAS MUSCARÍNICOS

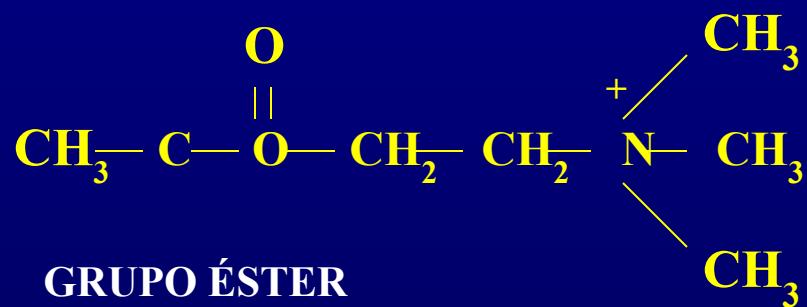
- 1) Ésteres de colina:**
 - acetilcolina
 - metacolina
 - betanecol
 - carbachol

- 2) Alcalóides:**
 - pilocarpina
 - muscarina

ACETILCOLINA E ÉSTERES DE COLINA

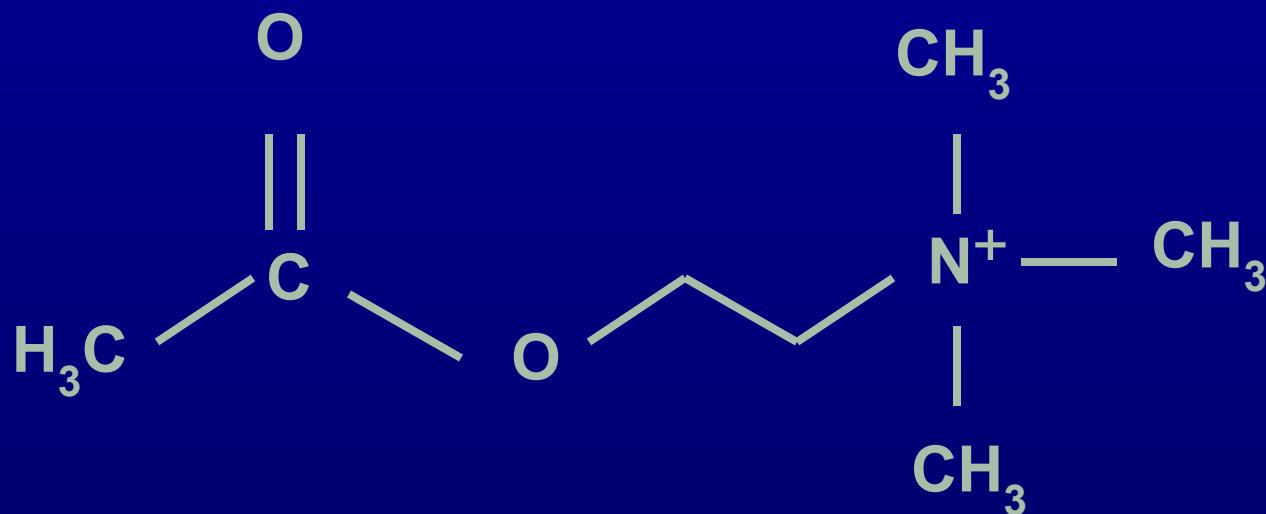
RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE

ACETILCOLINA



GRUPO AMÔNIO
QUATERNÁRIO

Acetylcolina

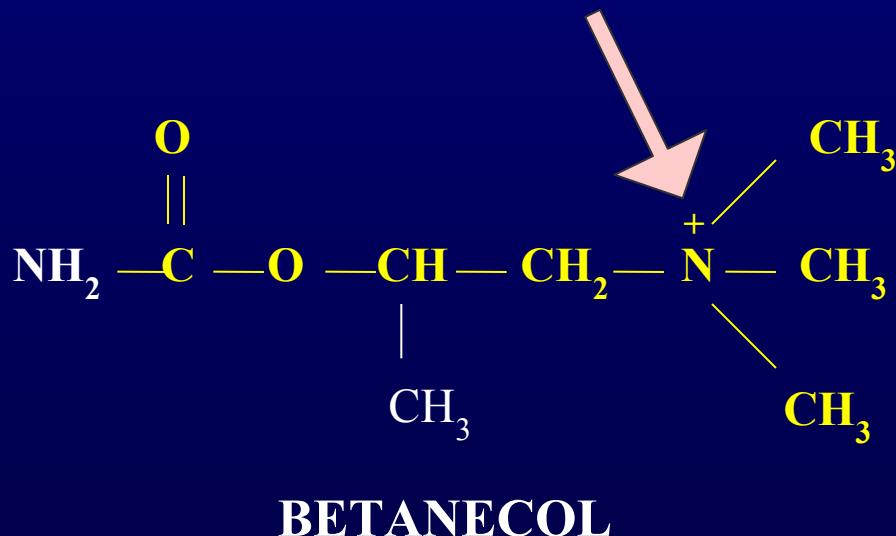
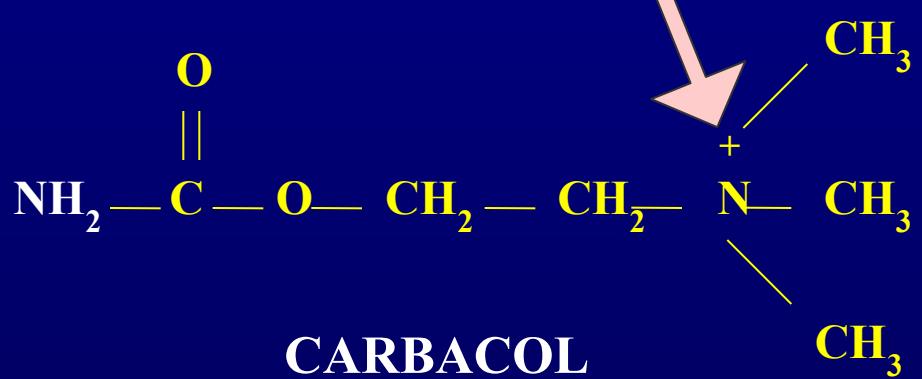
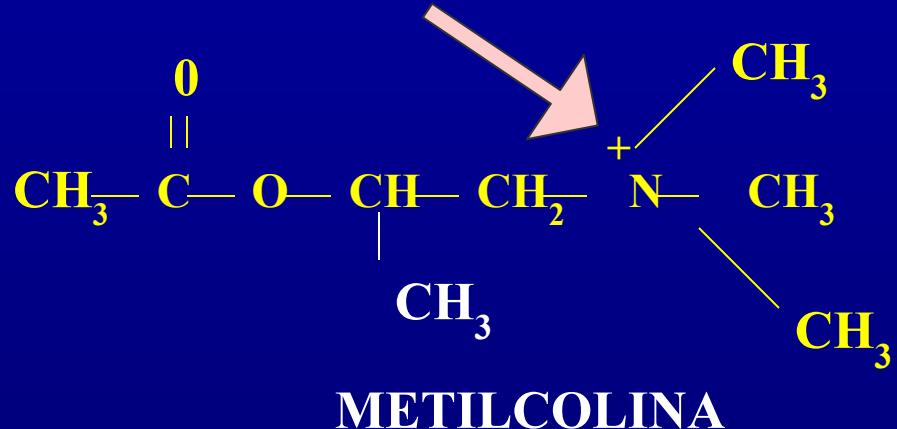


Grupo éster

Grupo amônio
quaternário

hidrólise pela
colinesterase

↑ grupos substituintes
↓ afinidade por receptores nicotínicos



Propriedades químicas

II. Aminas quartenárias

1. n^{MAIS}s hidrossolúveis
2. mal absorvidos / VO
3. não atravessam a BHE

Aminas Quartenárias

Metanecol, Betanecol e Carbacol

N⁺ carregado positivamente

Alta hidrofilicidade

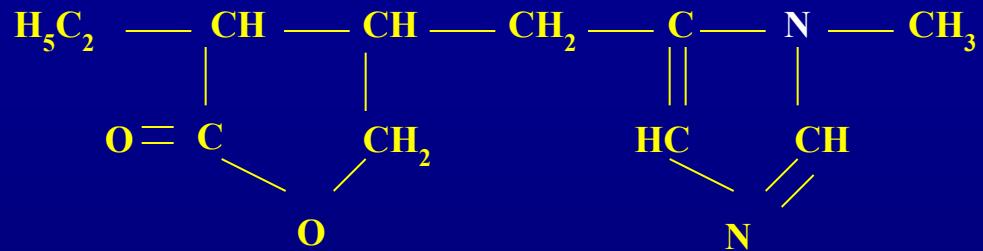
Difícil absorção oral

Tempo de meia vida curto

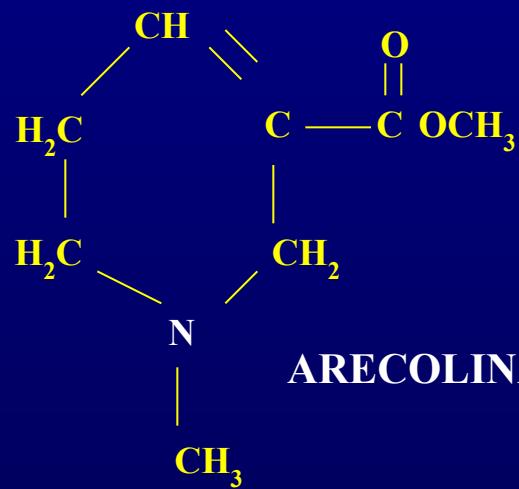
Rápida eliminação

ALCALÓIDES

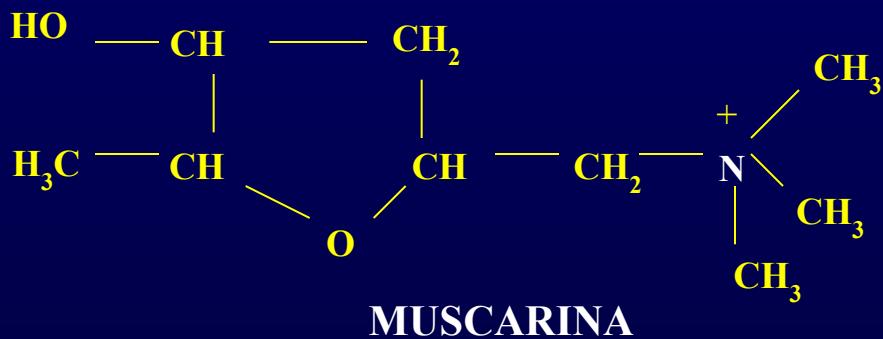
RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE



PILOCARPINA



ARECOLINA



Aminas Terceárias

Nitrogênio da amina não é carregado estando portanto na sua forma molecular.

Aumentando assim a sua lipofilicidade.

Maior absorção por via oral

Grande associação a proteínas plasmáticas

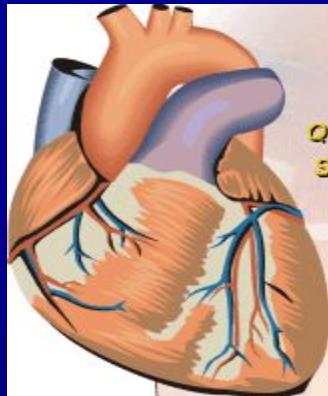
Lenta eliminação

Propriedades químicas

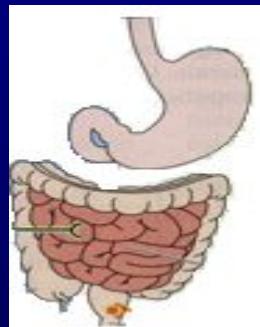
I. Aminas terciárias e alcalóides

- Lipossolúveis
- bem absorvidos por qualquer via
- atravessam a BHE

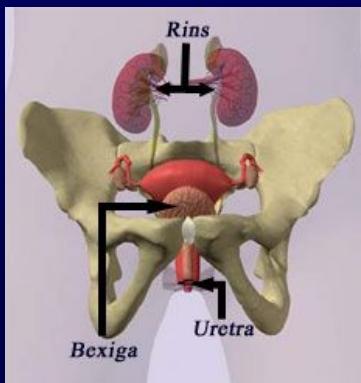
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS



- VASODILATAÇÃO
- EFEITO CRONOTRÓPICO NEGATIVO
- EFEITO DROMOTRÓPICO NEGATIVO
- EFEITO INOTRÓPICO NEGATIVO



- AUMENTO DO TONO
- AUMENTO DA PERISTALSE
- AUMENTO DAS SECREÇÕES

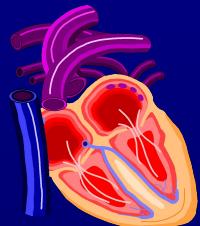


- AUMENTO DA PERISTALSE
- CONTRAÇÃO DO MÚSCULO DETRUSOR DA BEXIGA
- AUMENTO DA PRESSÃO MICCIONAL

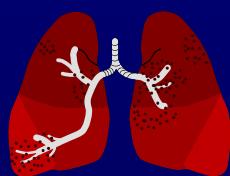
Principais Efeitos Agonistas Muscarínicos



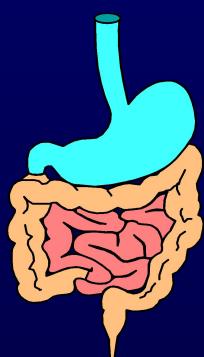
Miose e cont. músculo ciliar \Rightarrow \downarrow PIO,
 \uparrow lacrimejamento



Bradicardia, \downarrow FC, vasodilatação \Rightarrow \downarrow PA



Broncoconstrição, \uparrow secreções



Contração musculatura lisa visceral
(intestino, bexiga), \uparrow peristaltismo,
 \uparrow secreções

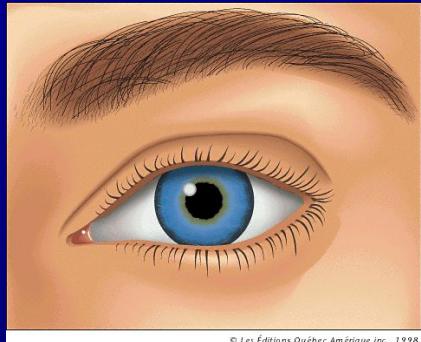
Potência, Afinidade e Eficácia x Seletividade.

- Os Agonistas muscarínicos podem atuar marjoritariamente em todos os órgãos inervados pelo sistema parassimpático, porém seu uso terapêutico é mais restrito a bexiga, olho e pulmão.

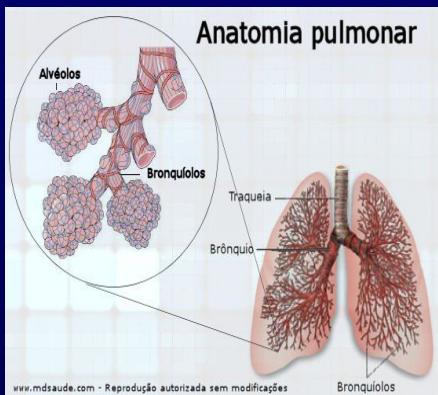
PILOCARPINA	ATIVIDADE
Sensibilidade a AChE	-
Ação Cardiovascular	+
TGI	+++
Ocular (tópico)	++
Antagonismo pela atropina	+++
Atividade nicotínica	-

BETANECOL	ATIVIDADE
Sensibilidade a AChE	-
Ação Cardiovascular	Pouco significativa
TGI	+++
Ocular (tópico)	++
Antagonismo pela atropina	+++
Atividade nicotínica	-

Usos Clínicos Agonistas Muscarínicos

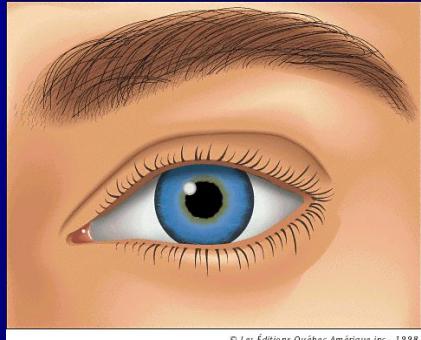


- ⇒ **Acetilcolina** utilizada para
- ⇒ induzir miose em cirúrgias
- ⇒ Oftálmica (sol 1%).



- ⇒ **Metacolina** utilizado no
- ⇒ Diagnóstico da hiper-
- ⇒ Reatividade brônquica
- ⇒ Sem asma clínica aparente
- ⇒ (inalação).

Usos Clínicos Agonistas Muscarínicos

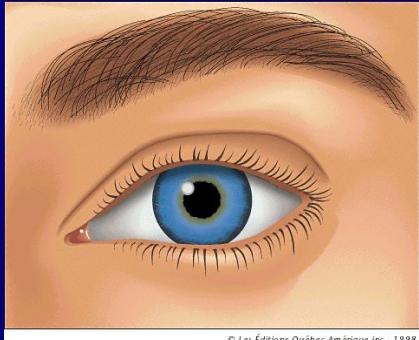


- ⇒ **Carbacol** é utilizado no
- ⇒ **Tratamento do glaucoma e**
- ⇒ **Indução de miose em cirúrgia**
- ⇒ **Oftalmica (sol. 0,01 a 3%).**



- ⇒ **Betanecol** utilizado no
- ⇒ **Tratamento da retenção Urinária e disfunções**
- ⇒ **Gastrointestinais.**
- ⇒ **(vo 10 - 20 mg 3x dia)**

Usos Clínicos Agonistas Muscarínicos



© Les Éditions Québec Amérique Inc., 1998

- ⇒ **Pilocarpina** é utilizado no
- ⇒ **Tratamento da xerostomia**
- ⇒ **Após radioterapia de cabeça**
- ⇒ **E pescoço e glaucoma.**
- ⇒ **v.o (5-10 mg 3x ao dia)**

- ⇒ **Cevemelina** utilizado para
- ⇒ **Aumentar as secreções**
- ⇒ **Lacrimais e salivares em**
- ⇒ **Pacientes com síndrome de**
- ⇒ **Sjogren. (30 mg, 3x ao dia).**



Efeitos colaterais dos Agonistas Muscarínicos

- Principais locais para efeitos adversos:
- Sistema respiratório
- Sistema digestivo
- Sistema cardiovascular
- Sistema urinário.

Efeitos colaterais dos Agonistas Muscarínicos

- Sistema respiratório

Efeito:

Broncoconstrição

*Contraindicado em pacientes com
asma crônica e DPOC.*

Efeitos colaterais dos Agonistas Muscarínicos

- Sistema digestivo

Efeito

aumento da motilidade gástrica causando diarreia, náusea e vômito.

Contraindicado em pacientes com úlceras pépticas e obstruções do TGI.

Efeitos colaterais dos Agonistas Muscarínicos

- Sistema cardiovascular

Efeitos:

Bradicardia e hipotensão.

*Contraindicado em pacientes hipotensos e com hipertireoidismo.
(fibrilação atrial).*

Efeitos colaterais dos Agonistas Muscarínicos

- Sistema urinário.

Efeitos:

Aumento da diurese

Contraindicado em pacientes com obstrução urinária.

Toxicologia

- A intoxicação por agonistas muscarínicos pode ser explicada pelos estudos de intoxicação de cogumelos do gênero *Inocybe*
Salivação, cefaléia, lacrimejamento, náuseas, vômito, distúrbios visuais, bradicardia, hipotensão e choque.

Toxicologia

- *Infusão de atropina intramuscular de 1-2 mg de atropina a cada 30 minutos bloqueia potencialmente os efeitos da intoxicação.*

Fármacos agonistas muscarínicos

- Suscetível a acetilcolinesterase e butirilcolinesterase:
Acetylcolina e Metacolina.

Atividade Nicotínica:
Acetylcolina, Metacolina e Carbachol.

Mecanismo de atuação AG muscarínicos

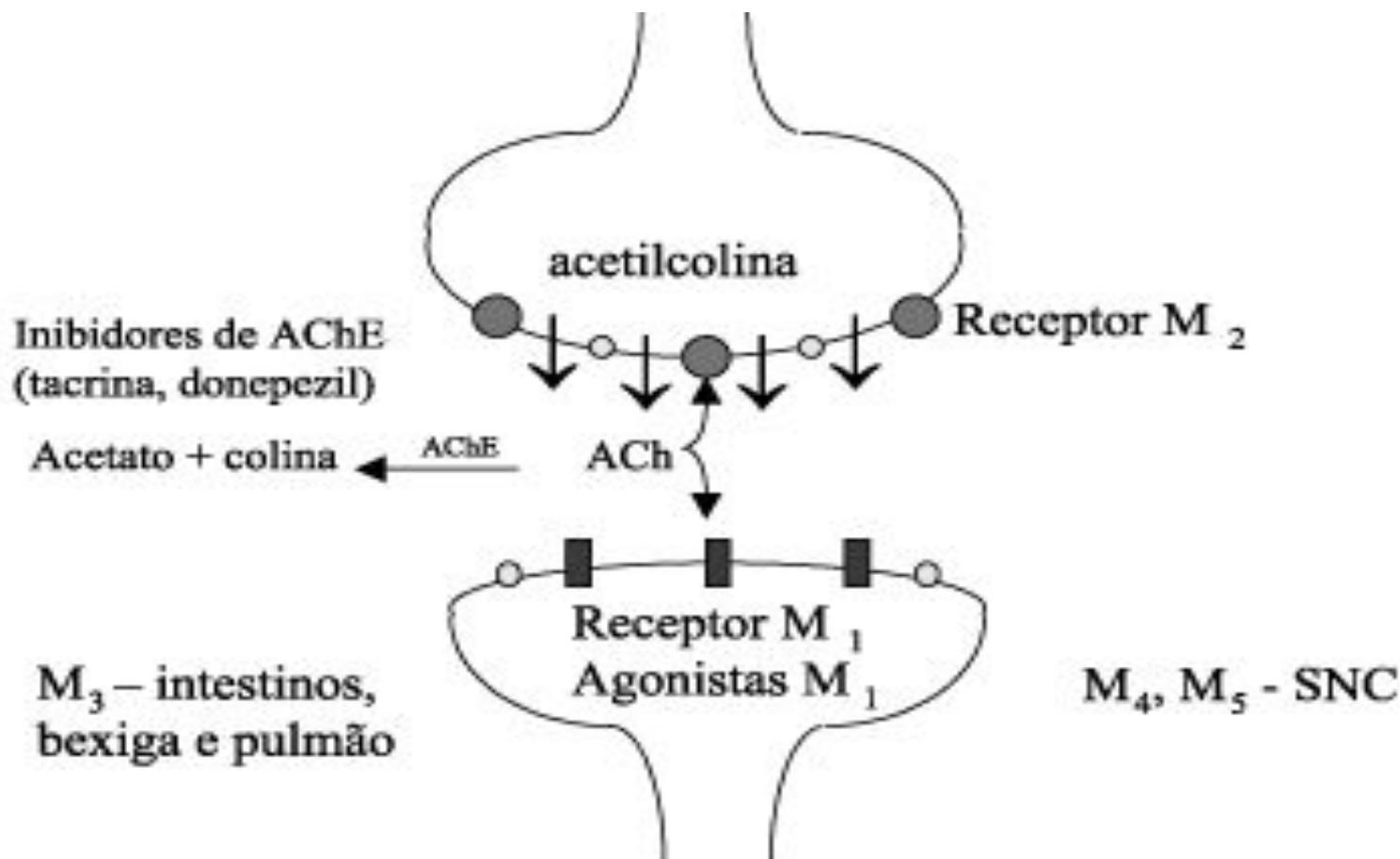


Figura 2. Visão esquemática da hipótese colinérgica e localização dos receptores muscarínicos. Adaptada da Ref. 12

NOMES COMERCIAIS

- BETANECOL
- CARBACOL
- METACOLINA

LIBERAN R
MIOSTAT R
FRIXOPEL R

