

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

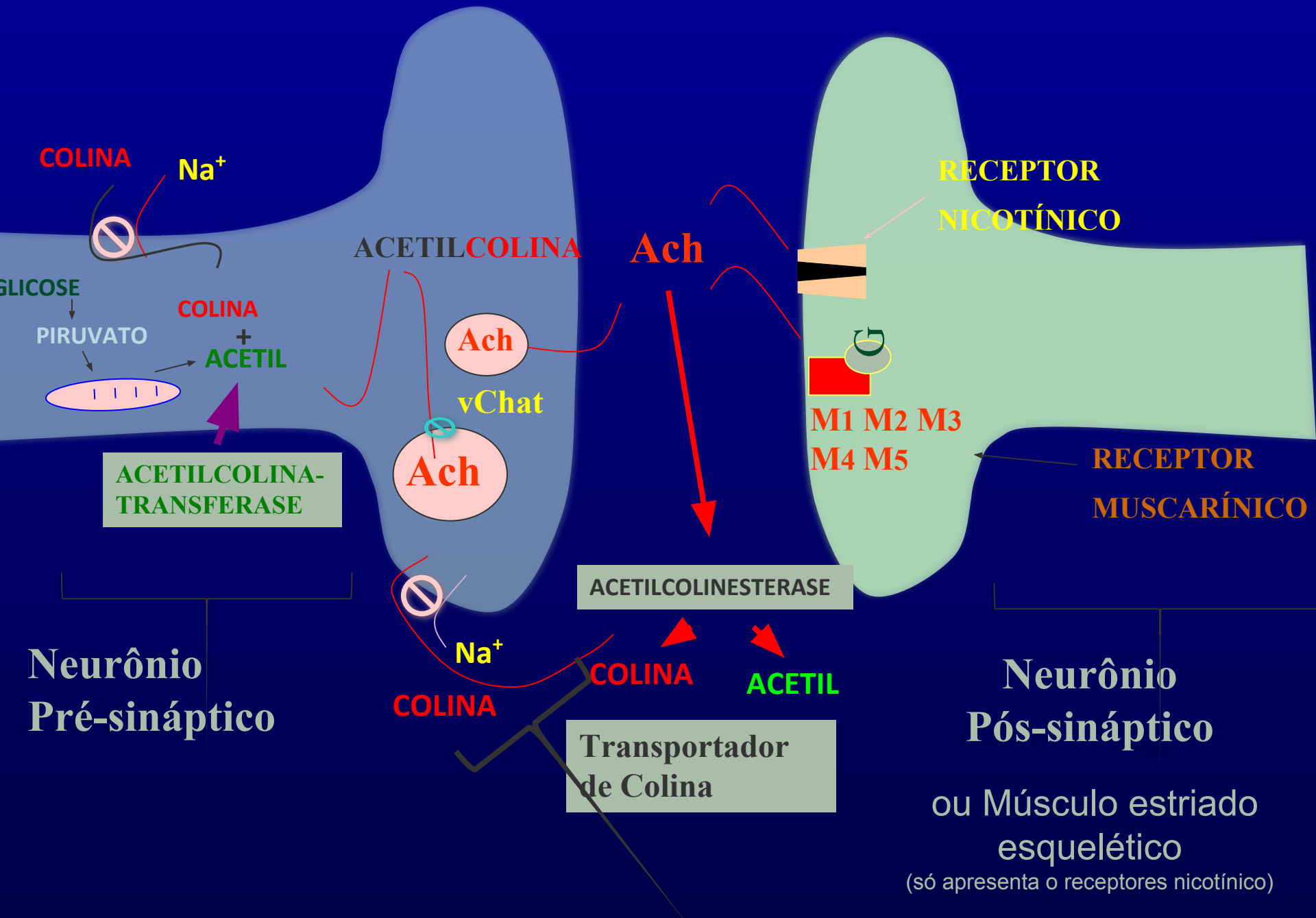
**Sistema nervoso
central**

Onde encontramos a Acetilcolina?

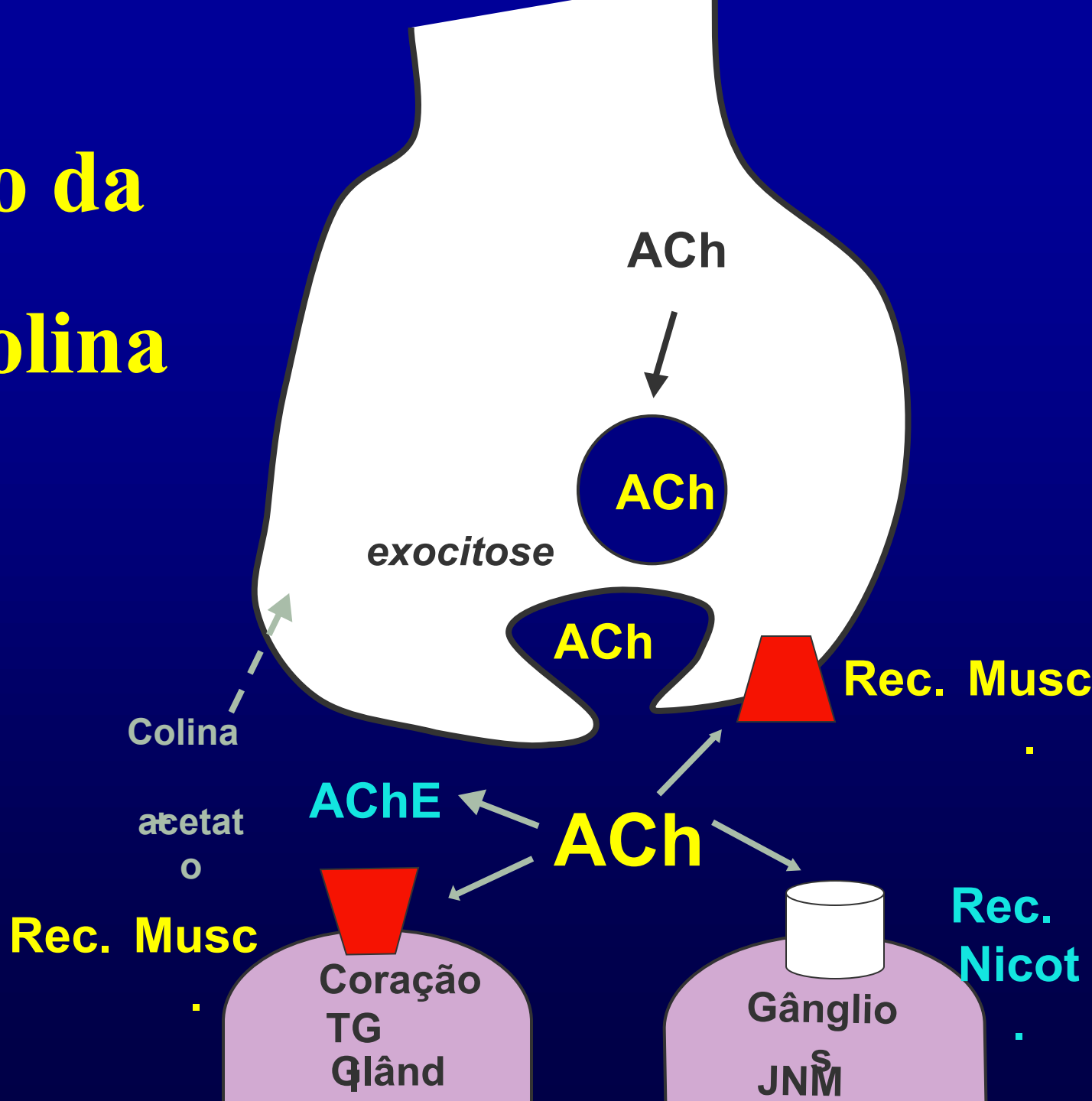
**Sistema nervoso
periférico**

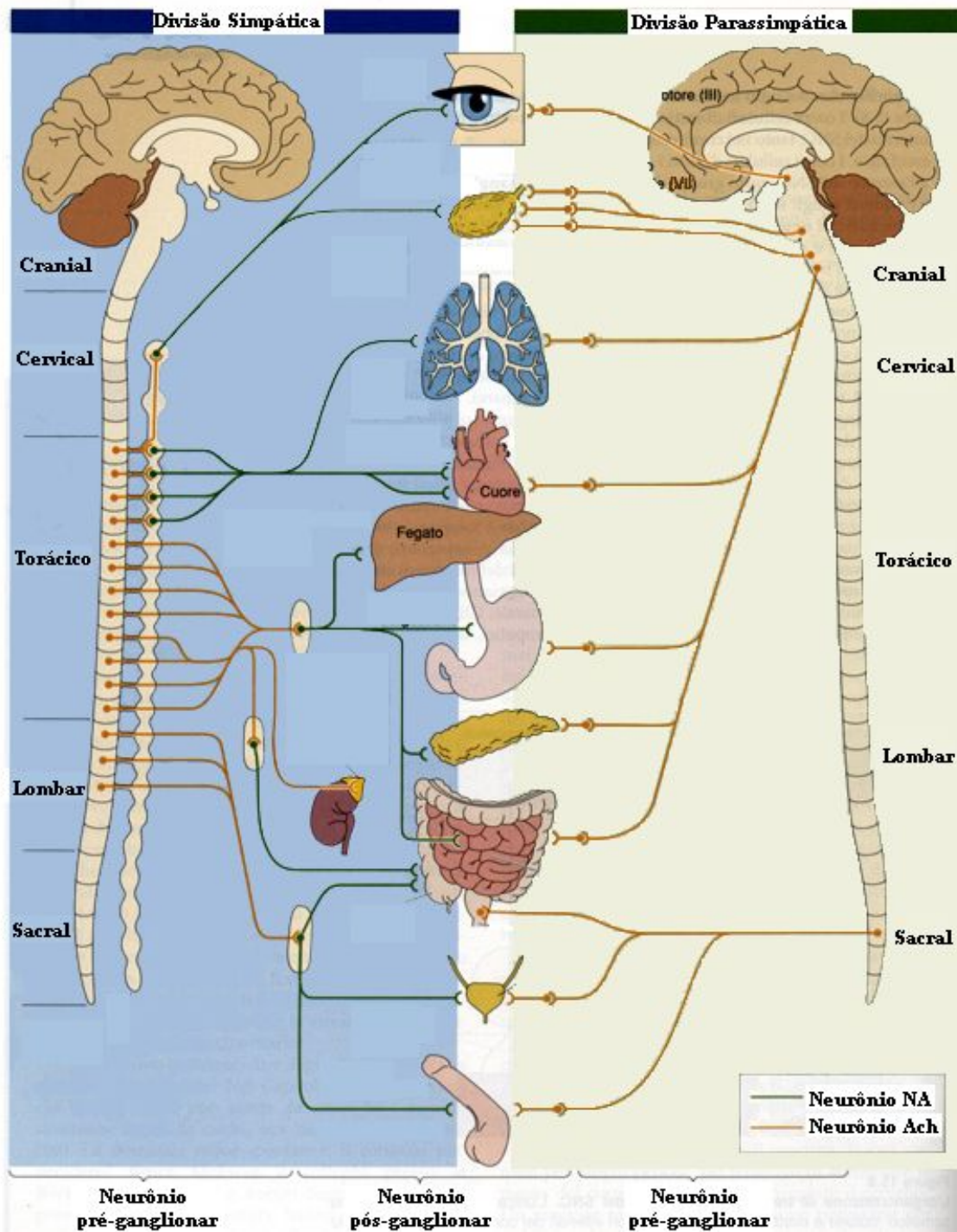
SÍNTESE E LIBERAÇÃO DA ACETILCOLINA

SISTEMA DE NEUROTRANSMISSÃO COLINÉRGICA

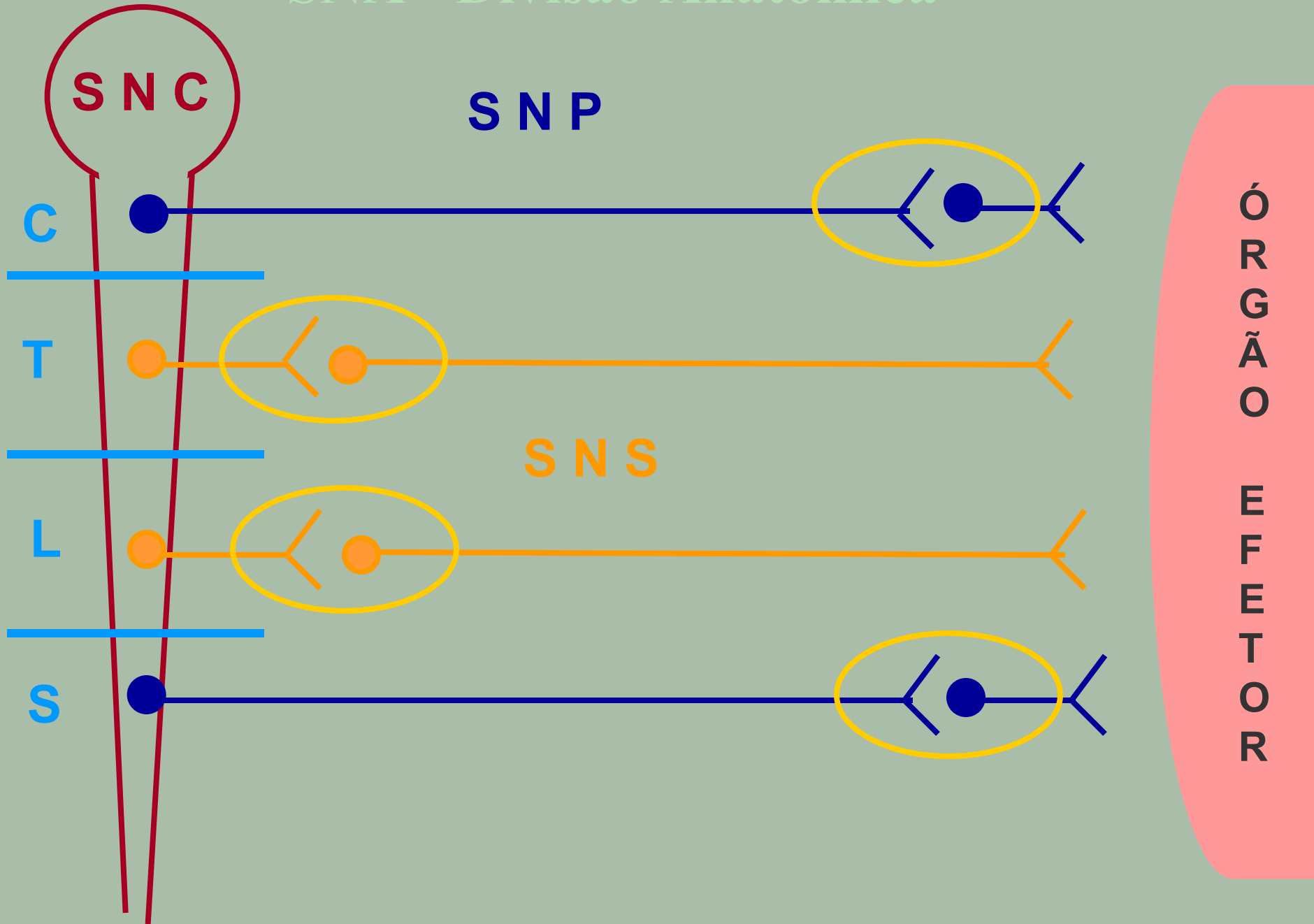


Destino da Acetilcolina

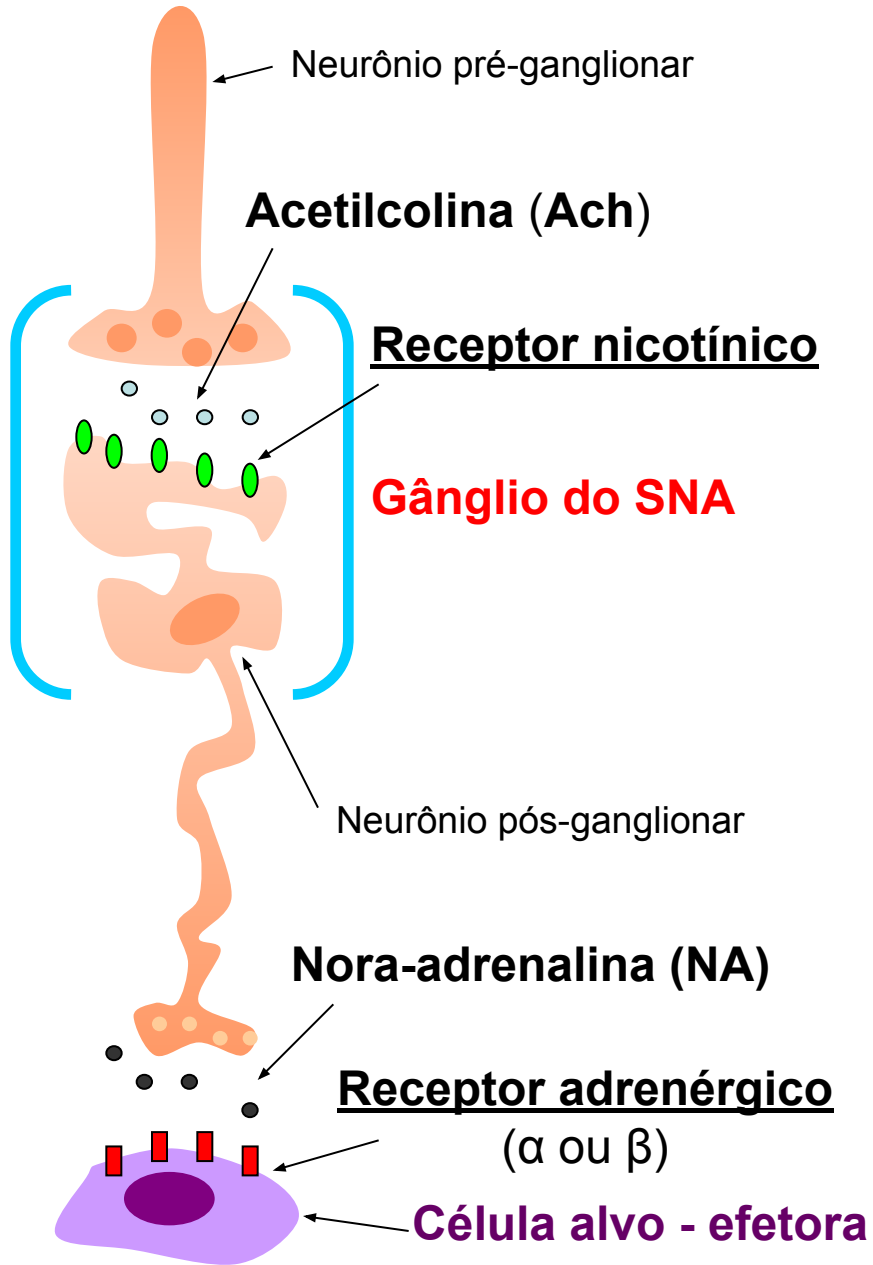




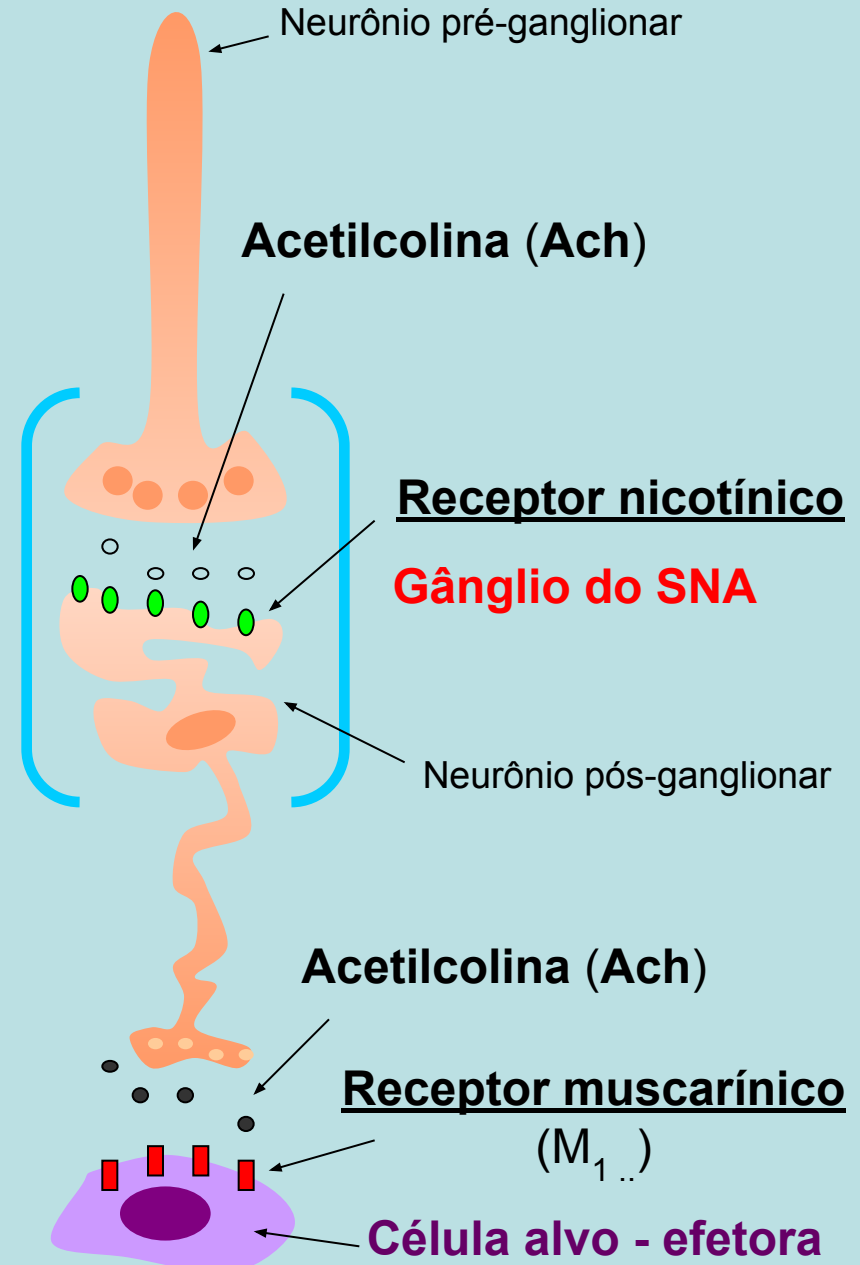
SNA - Divisão Anatômica



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 e 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-CARACTERÍSTICAS

CORAÇÃO M2 e M3

PÂNCREAS M2 e M3

SNC M1 a M5

GLÂNDULAS M1 e M3

M. LISO M2 e M3

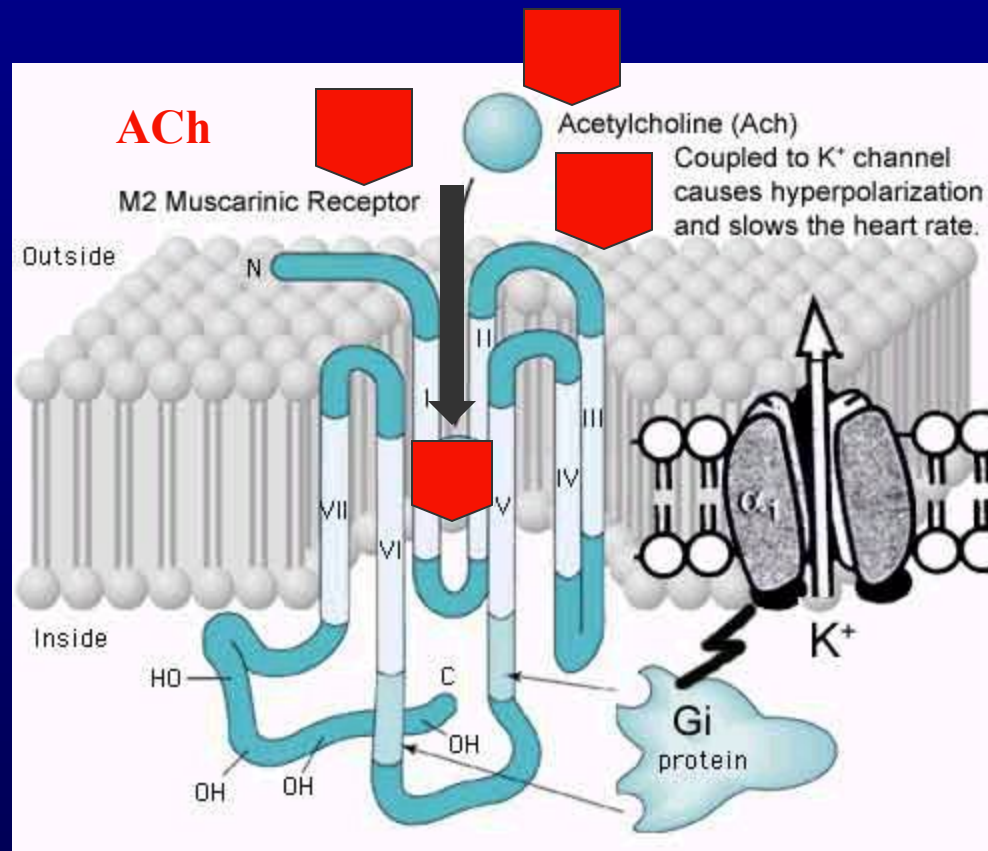
BEXIGA M2 e M3

PULMÕES M2 e M3

ESTÔMAGO M2 e M3

INTESTINO M2 e M3

MECANISMO DE AÇÃO



RECEPTORES MUSCARÍNICOS-CARACTERÍSTICAS

- Ligados a proteína G.
- Metabotrópicos.
- Possui 5 isoformas:

M1

M2

Inibitório

M3

Estimulatório

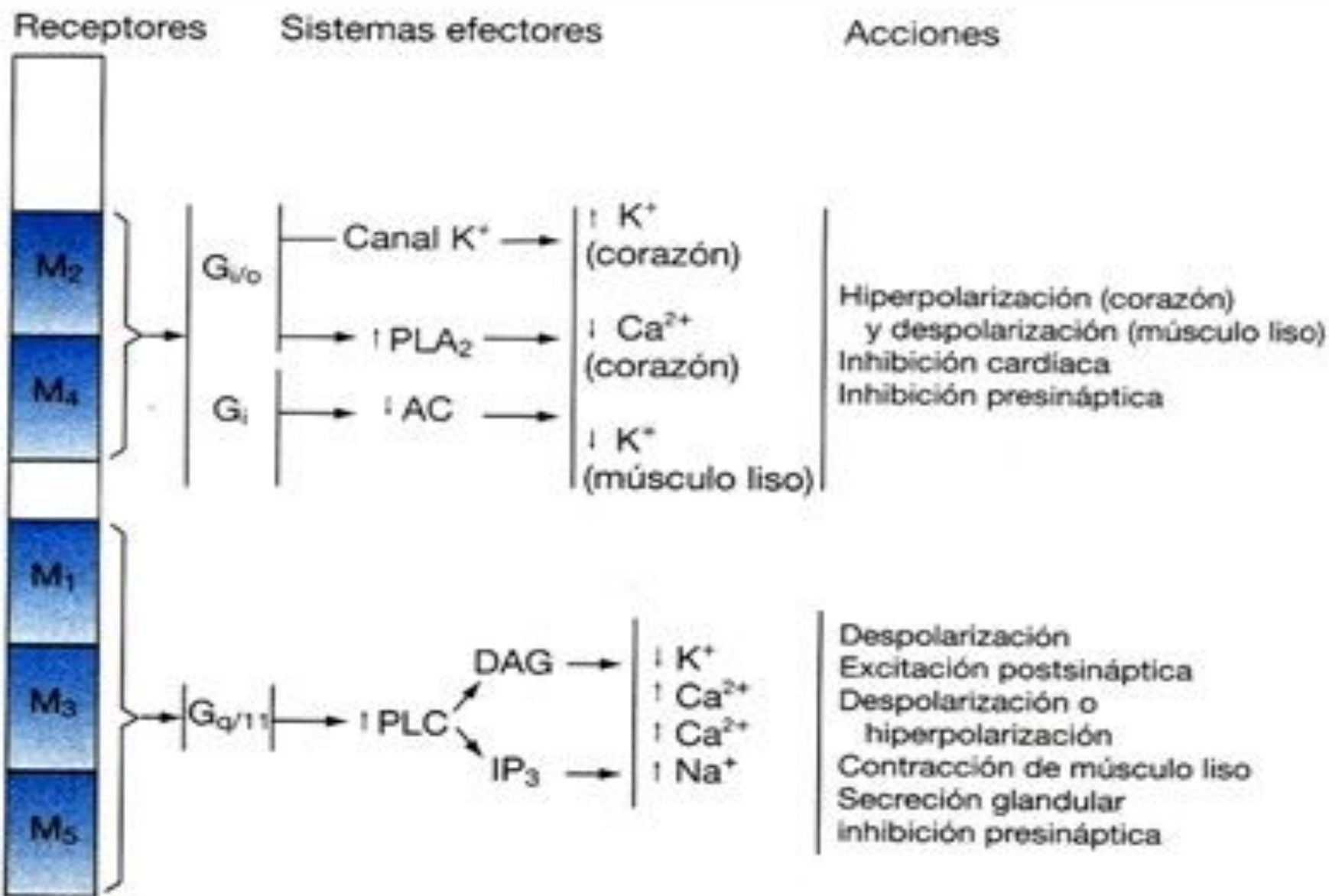
M4

Gi/Go

M5

Gq/11

Sistema Nervioso Autónomo Colinérgico –Mecanismos Moleculares al Activarse Receptores Muscarínicos



Agonistas e Antagonistas Colinérgicos

Agonistas

- ACETILCOLINA
- Betanecol
- Carbacol
- Pilocarpina
- Metacolina
- Cevemelina

Antagonista

- ATROPINA
- 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

- carbacol

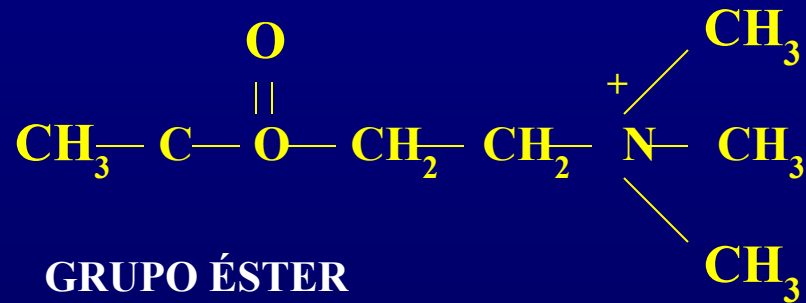
2) Alcalóides: - pilocarpina

- muscarina

ACETILCOLINA E ÉSTERES DE COLINA

RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE

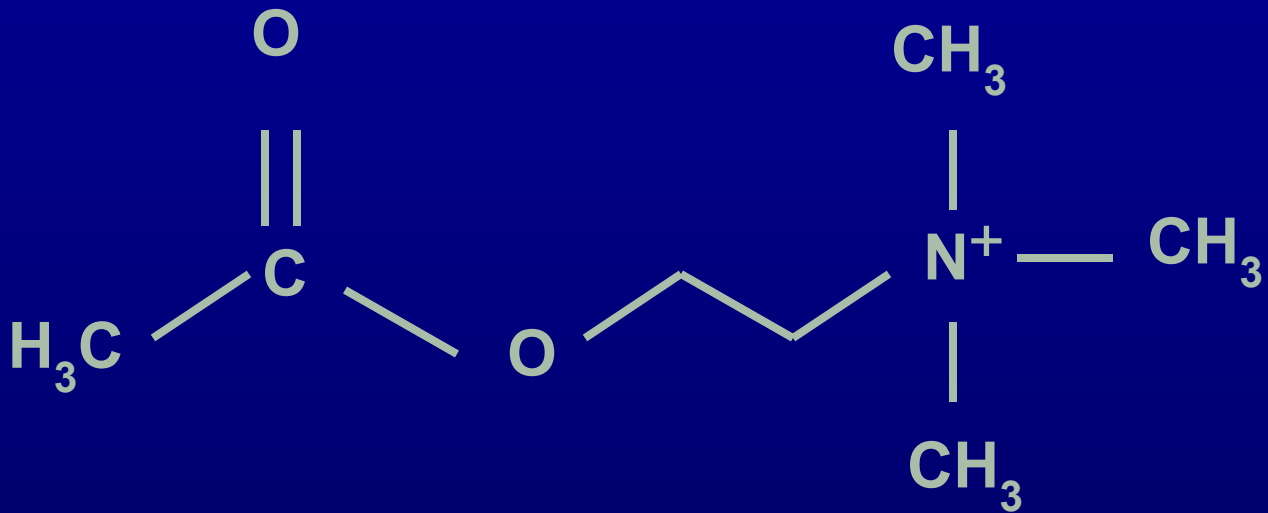
ACETILCOLINA



GRUPO ÉSTER

GRUPO AMÔNIO
QUATERNÁRIO

Acetilcolina



Grupo éster

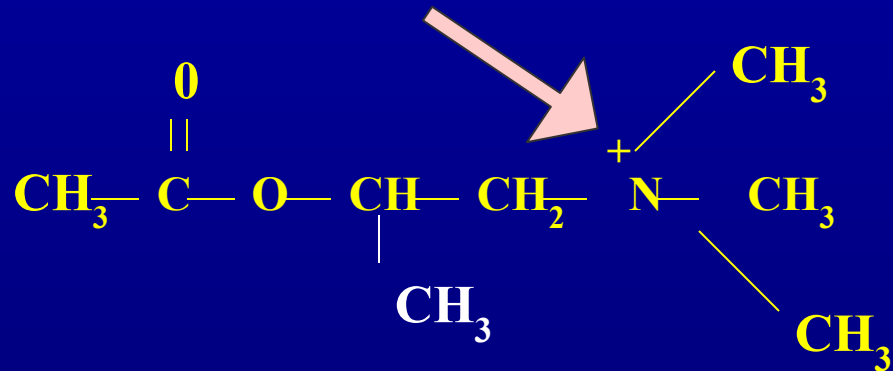


hidrólise pela
colinesterase

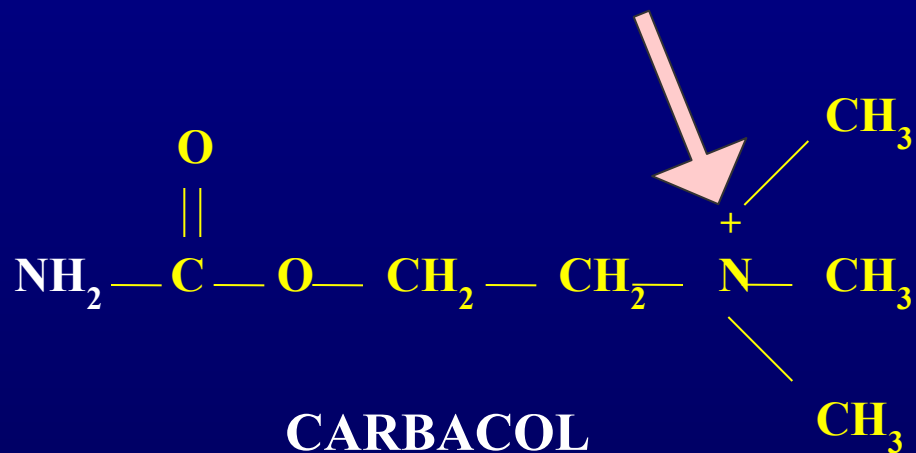
Grupo amônio
quaternário



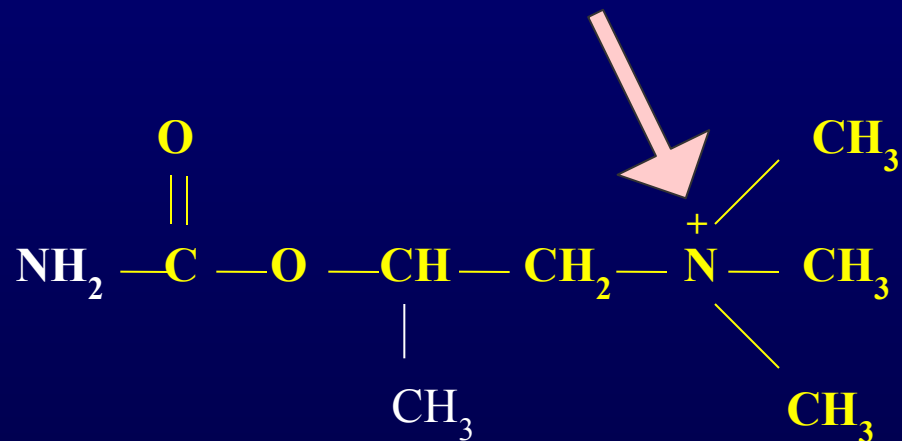
↑ grupos substituintes
↓ afinidade por receptores nicotínicos



METILCOLINA



CARBACOL



BETANECOL

Propriedades químicas

```
graph TD; A[Propriedades químicas] --> B[ ]; B --> C[ ]; C --> D[II. Aminas quartenárias<br/>1. nMAISs hidrossolúveis<br/>2. mal absorvidos / VO<br/>3. não atravessam a BHE];
```

II. Aminas quartenárias

1. nMAISs hidrossolúveis
2. mal absorvidos / VO
3. não atravessam a BHE

Aminas Quartenárias

Metanecol, Betanecol e Carbacol

N⁺ carregado positivamente

Alta hidrofiliçidade

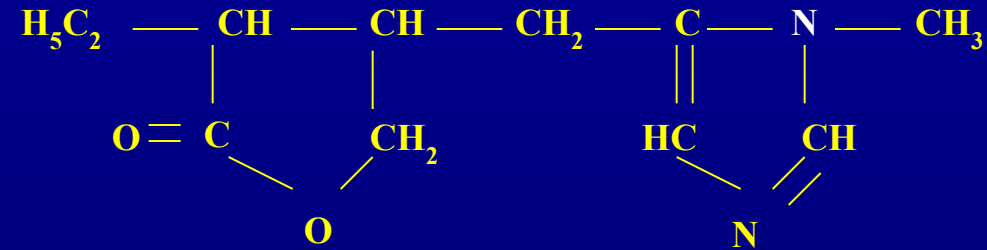
Difícil absorção oral

Tempo de meia vida curto

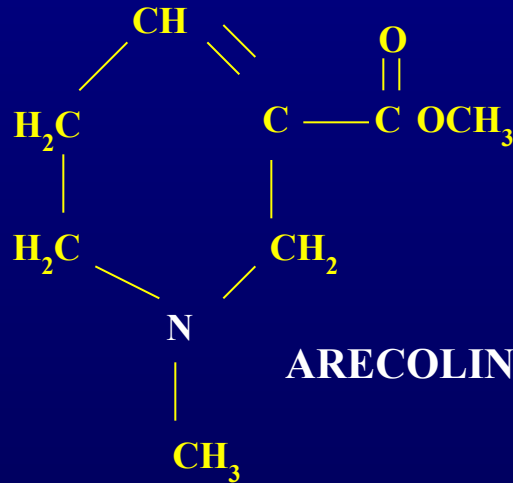
Rápida eliminação

ALCALÓIDES

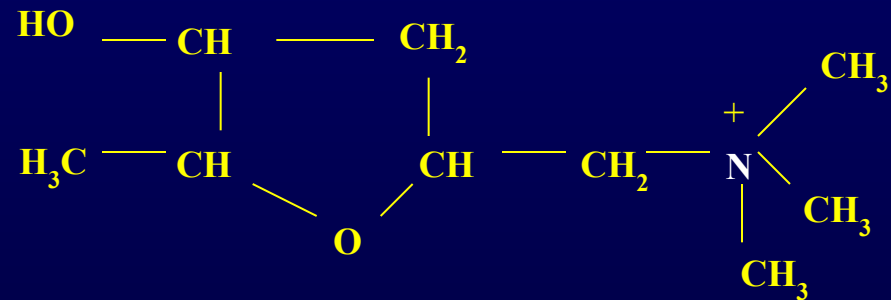
RELAÇÃO ESTRUTURA ATIVIDADE



PILOCARPINA



ARECOLINA



MUSCARINA

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

```
graph TD; A[Propriedades químicas] --> B[I. Aminas terciárias e alcalóides]; A --> C[ ]; B --> D[• Lipossolúveis]; B --> E[• bem absorvidos por qualquer via]; B --> F[• atravessam a BHE]; C --> G[ ];
```

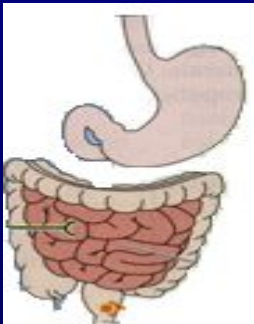
I. Aminas terciárias e alcalóides

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

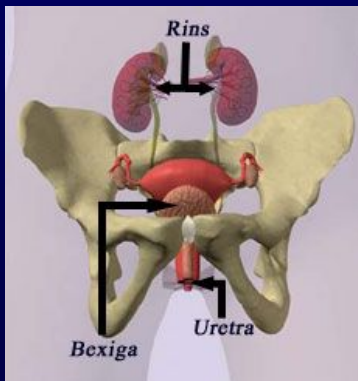
PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS



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



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

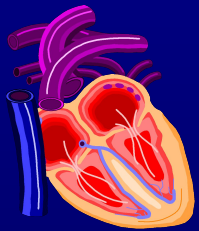


- AUMENTO DA PERISTALSE
- CONTRAÇÃO DO MÚSCULO DETRUSOR DA BEXIGA
- AUMENTO DA PRESSÃO MICCIONAL

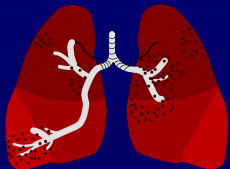
Principais Efeitos Agonistas Muscarínicos



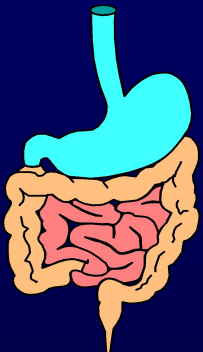
→ Miose e cont. músculo ciliar \Rightarrow \downarrow PIO,
 \uparrow lacrimejamento



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



→ Broncoconstrição, \uparrow secreções



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

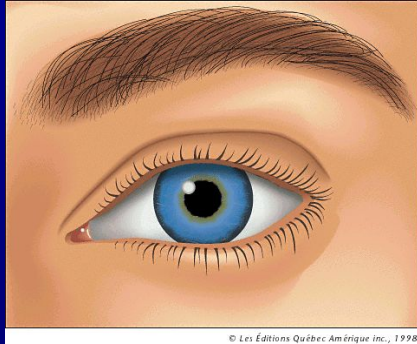
Potência, Afinidade e Eficácia x Seletividade.

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

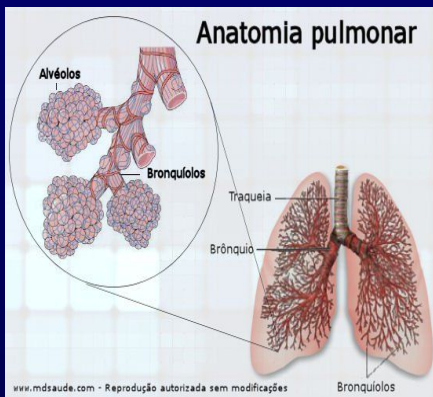
PILOCARPINA	ATIVIDADE
Sensibilidade a AChE	-
Ação Cardiovascular	+
TGI	+++
Ocular (tópico)	++
Antagonismo pela atropina	+++
Atividade nicotínica	-

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

Usos Clínicos Agonistas Muscarínicos

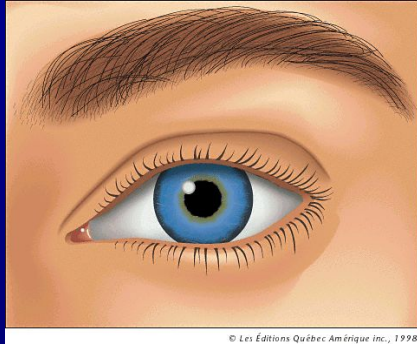


- ⇒ **Acetilcolina** utilizada para
- ⇒ induzir miose em cirúrgias
- ⇒ Oftálmica (sol 1%).



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

Usos Clínicos Agonistas Muscarínicos

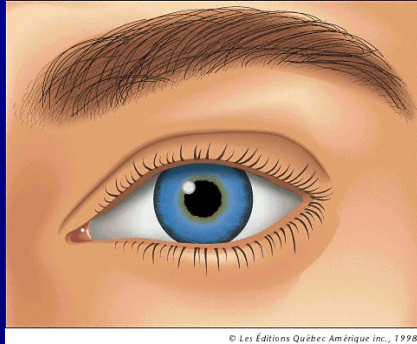


- ⇒ **Carbacol** é utilizado no
- ⇒ Tratamento do glaucoma e
- ⇒ Indução de miose em cirurgia
- ⇒ Oftálmica (sol. 0,01 a 3%).



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

Usos Clínicos Agonistas Muscarínicos



- ⇒ **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:
Acetilcolina e Metacolina.

Atividade Nicotínica:

Acetilcolina, Metacolina e Carbacol.

Mecânismo de atuação AG muscarínicos

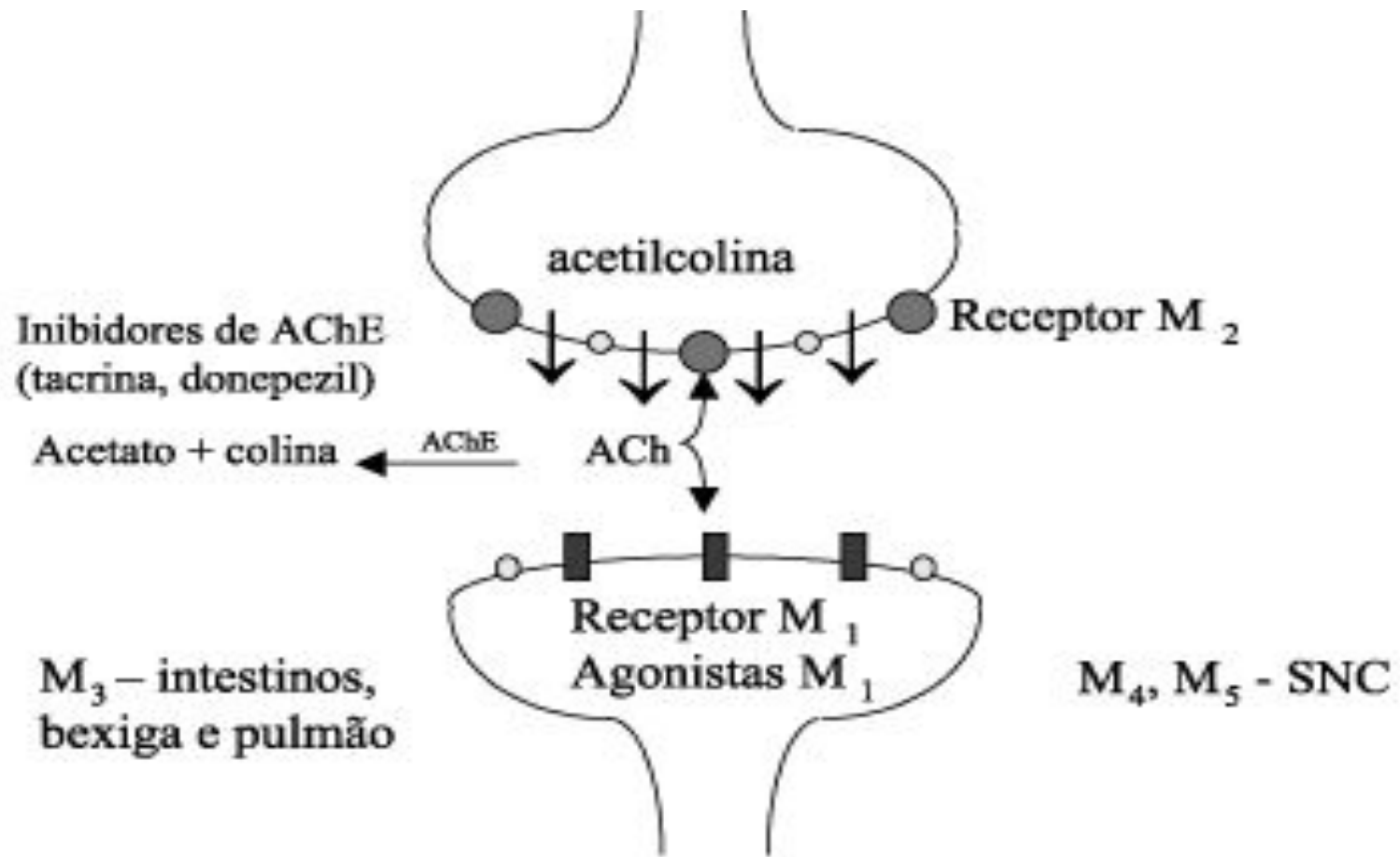


Figura 2. Visão esquemática da hipótese colinérgica e localização dos receptores muscarínicos. Adaptada da Ref. 12

NOMES COMERCIAIS

- BETANECOL
- CARBACOL
- METACOLINA

LIBERAN_R

MIOSTAT_R

FRIXOPEL_R

