

AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS OU DROGAS ADRENÉRGICAS - 2007
Dr. Andrés R- Pérez Riera

As drogas adrenérgicas são aquelas que afetam os receptores que são estimulados pela norepinefrina ou epinefrina.

- **Local de ação das drogas:** receptores adrenérgicos (adrenoreceptor)

Tipos de drogas:

=> **Agonistas** - ativam os receptores adrenérgicos (diretamente ou indiretamente).

=> **Antagonistas** - bloqueiam a liberação dos neuro-transmissores para os receptores adrenérgicos

Receptores Adrenérgicos (Adrenorreceptores)

No sistema nervoso simpático se identificaram 2 classes de adrenoceptores distinguidos pelo nome alfa e beta, e identificados baseado nas respostas dos adrenérgicos agonistas: epinefrina, norepinefrina e isoproterenol.

1) Os alfa receptores são subdivididos em alfa 1 e alfa 2.

Para os receptores alfa existe uma ordem decrescente de resposta: epinefrina >= norepinefrina >> isoproterenol

a) Receptores alfa 1: estão presentes na membrana dos órgãos efetores pós-sinápticos e são mediadores de efeitos clássicos.

Ex: constrição dos músculos lisos

Ativação de alfa 1 receptores inicia uma série de reações:=>ativação da proteína G da fosfolipase C, => geração de IP3, => causando liberação de Ca⁺ + do retículo endoplasmático para o citosol.

b) Receptores alfa 2: localizados nos terminais dos nervos pré-sinápticos e em outras células como a célula beta do pâncreas. Com a norepinefrina na fenda sináptica haverá a estimulação do alfa 1, com suas reações acima citada, assim como a estimulação do receptor alfa2 na membrana do próprio neurônio.

Esta estimulação do alfa 2 causa um "feedback" inibidor da própria liberação da norepinefrina.

O alfa 2 serve como mecanismo modulador local para a diminuição do neuromediador sináptico.

Os alfa 2 são mediados pela inibição da adenilciclase e o controle do nível de AMPc intracelular.

2) Beta receptores:

Os betas receptores exibem respostas diferentes daquelas vistas nos alfa receptores.

Para os betas receptores a ordem decrescente da resposta: isoproterenol > epinefrina > norepinefrina.

Os beta receptores são divididos em Beta 1 e Beta 2.

O receptor Beta 1 tem aproximadamente igual afinidade para a epinefrina e norepinefrina.

O receptor Beta 2 tem maior afinidade a epinefrina do que a norepinefrina.

Recepção do neurotransmissor através do beta 1 ou beta 2 resulta na ativação da adenilciclase aumentando a concentração de AMPc dentro da célula.

3) Distribuição dos receptores:

Órgãos e tecidos adrenergicamente inervados possuem predominância a um tipo de receptor.

Ex. vascularização dos músculos esqueléticos possuem alfa 1 e beta 2 com predomínio dos beta 2.

Outros podem ter exclusivamente um único tipo ou número insignificante de outros adrenoceptores.

Ex. Coração => Beta 1 receptores.

4) Desensibilização dos receptores:

Exposição prolongada às catecolaminas reduz a respostas destes receptores. Tem sido sugerido 3 mecanismos para explicar este fenômeno:

- (1) Seqüestro dos receptores => não é reconhecido pelos ligantes;
- (2) Baixa-regulação: desaparece o receptor também, pela destruição ou diminuição da síntese;
- (3) Inabilidade de acionar a proteína G pois o receptor foi fosforilizado, pelo lado do citoplasma, por outras proteínas kinases A ou Beta- kinase receptoradrenérgico

1- Características químicas

A beta-feniletilamina pode ser considerada como o composto original das aminas simpaticomiméticas. É constituída de um anel de benzeno e de uma cadeia lateral de etilamina. A estrutura permite substituições no anel aromático, nos átomos de carbono alfa e beta e no grupo amino terminal, dando origem a uma variedade de compostos com atividade simpaticomimética.

Adrenalina, noradrenalina, isoproterenol, dopamina, dobutamina e alguns outros agentes possuem grupos hidroxila substituídos nas posições 3 e 4 do anel benzênico. Como o O-diidroxibenzeno também é conhecido como catecol, as aminas simpaticomiméticas com essas substituições hidroxilicas no anel aromático são denominadas catecolaminas.

2-Suas principais ações

As aminas simpaticomiméticas são catecolaminas de ocorrência natural e drogas que imitam suas ações . A maioria das ações das catecolaminas e dos agentes simpaticomiméticos pode ser classificada em sete grandes tipos:

(A) Ação excitatória periférica sobre certos tipos de músculo liso , como os vasos sanguíneos que irrigam a pele , os rins e as mucosas , bem como sobre células glandulares , como as glândulas salivares e sudoríparas.

(B) Ação inibidora periférica sobre outros tipos de músculo liso , como os da parede intestinal , da árvore brônquica e dos vasos sanguíneos que suprem a musculatura esquelética.

(C) Ação excitatória cardíaca, responsável pelo aumento da frequência cardíaca e da força da contração.

(D) Ações metabólicas ,como aumento da taxa de glicogenólise no fígado e músculo e liberação de ácidos graxos livres no tecido adiposo.

(E) Ações endócrinas , como modulação da secreção de insulina , renina e hormônios hipofisários.

(F) Ações sobre o SNC, como estimulação respiratória e , no caso de algumas drogas , aumento do estado de vigília e atividade psicomotora e redução do apetite.

(G) Ações pré-sinápticas, que resultam em inibição ou facilitação da liberação de neurotransmissores , como noradrenalina e acetilcolina.

Nem todas as drogas simpaticomiméticas apresentam todos os tipos de ações descritas anteriormente com a mesma intensidade. Porém muitas das diferenças nos seus efeitos são apenas quantitativos , por isso as propriedades farmacológicas dessas drogas como classe são descritas detalhadamente no seu protótipo , a adrenalina. As características farmacológicas da adrenalina serão apresentadas mais a diante .

3-Classificação

As aminas simpaticomiméticas podem ser classificadas quanto a sua estrutura química (catecolaminas e não catecolaminas) e quanto ao seu tipo de ação nos receptores (direta , indireta ou mista) serem apresentados agora os principais exemplos :

3.1- De ação direta :

Catecolaminas- Dopamina* (*naturais) *Adrenalina
 Isoproterenol *Noradrenalina
 Dobutamina

Não-Catecolaminas- Fenilefrina(alfa); Clonidina (alfa2)
 Terbutalina (beta2); Isoetarina (beta2)
 Fenoterol (beta2); Albuterol (beta2)

3.2-De ação indireta

Anfetamina e Tiramina

3.3-De ação mista: direta e indireta

Efedrina e metaraminol

Ao avaliar a proporção de ações diretas e indiretas de uma amina simpaticomimética, o método experimental mais comum consiste em comparar as curvas de dose-resposta do agente num tecido alvo particular, antes e depois do tratamento com reserpina (Trendelenburg, 1972).

Os agentes cujas ações não são essencialmente alteradas após tratamento com reserpina são classificados como aminas simpaticomiméticas de ação direta (por exemplo, noradrenalina, fenilefrina) enquanto os agentes cujas ações são abolidas recebem o nome de aminas de ação indireta (por exemplo, tiramina). Muitos agentes exibem certo grau de atividade simpaticomimética residual após a administração de reserpina; todavia são necessárias doses mais elevadas dessas aminas para produzir efeitos comparáveis. Essas drogas são classificadas como aminas simpaticomiméticas de ação mista, isto é, possuem ações tanto diretas quanto indiretas.

ISOPROTERENOL

É um fármaco adrenérgico sintético, conhecido também por isoprenalina e que possui uma forte atividade broncodilatadora e inotrópica positiva

Nome: isoproterenol (Isuprel®)

Classe: Simpaticomiméticos

Descrição /Mecanismos

Amina sintética que estimula os receptores beta 1 e beta 2 adrenérgicos (não os alfa)

Aumenta tanto o inotropismo quanto o cronotropismo. A droga pode causar dilatação arterial atuando sobre os receptores beta 2 causando vasodilatação, a pressão diastólica cai, o débito cardíaco eleva-se em consequência do retorno venoso, o débito cardíaco é exacerbado pela ação inotrópica positiva e pela ação cronotrópica positiva.

Eventualmente empregado para o tratamento da asma e bronco espasmo pelo estímulo beta 2 causa relaxamento da musculatura lisa brônquica.

Não é usado como descongestionante nasal.

Efeito metabólico: causa lipólise encontra-se associado a estimulação de beta 1 onde ativa a lipase pela ação de AMPc, ocorre degradação de triglicérides em glicerol mais ácido graxo.

Glicogenólise no fígado aumento com estímulo de beta 2 que determina a liberação de glicose na circulação causando hiperglicemia.

Início da ação: 1-5 minutos

Duração: 15-30 minutos

Dose: diluir 2mg (10ml) em 500ml de soro glicosado a 5% infundir a velocidade de 0,25 a 1 ml/minuto 0,4 a 1mg cada 1 a 2h. Máxima 2mg. 1µg a 2µg/min

Crianças: 0,01 a 0,03mg/Kg. Infundindo 0,1 a 0,25 mcg/Kg/minuto.

Indicações

- 1) Bradiarritmias hemodinamicamente não responsivas a atropina;
- 2) Como prova farmacológica nas arritmias sinusais
- 3) Tormenta elétrica da síndrome de Brugada;
- 4) Em casos especiais para o tratamento das torsades de pointes das formas adquiridas do QT longo, que não respondem ao sulfato de Mg quando um marcapasso transvenoso não pode ser implantado imediatamente **Viskin S.Torsades de Pointes.Curr Treat Options Cardiovasc Med. 1999 Aug;1(2):187-195.)**
- 5) Como parâmetro para finalização do procedimento de radiofrequência na taquicardia supraventricular. (*Hummel, J.; e cols.; Am. J. Cardiol.; 75:628-30, 1995*). Silva, M.A. e cols. Assinalam que a radiofrequência na taquicardia por reentrada nodal deve ser aplicada apenas nas zonas 2 e 3 e sugerem que o critério para finalização do procedimento seja a não indução da taquicardia com infusão isoproterenol como o estabelece ***Hummel, J.; e cols.; Am. J. Cardiol.;75:628-30, 1995.***
- 6) *Na avaliação do risco de MS em portadores da Wolff-Parkinson-White (Brembilla-Perrot B.Electrophysiological evaluation of Wolff-Parkinson-White Syndrome. Indian Pacing Electrophysiol J. 2002 Oct 1;2(4): 143-52);*
- 7) Para desmascarar LQTS em casos especiais.

Contra-indicações

- 1) Hipotensão (Não relacionada a FC);
- 2) Parada cardíaca.
- 3) Doença isquêmica do coração: angina pectoris.Aumenta a demanda do oxigênio e pode aumentar o tamanho do infarto.Potencial dano celular.
- 4) Taquicardia causada por intoxicação digitálica.

Reações Adversas

- 1) Disritmias
- 2) Hipotensão
- 3) Angina
- 4) Parada cardíaca
- 5) Ataque de Stoke Adams
- 6) Rubor (flushing)

Interações medicamentosas

- 1) Inibidores da MAO e bretilio potencializam o efeito.
- 2) Agonistas beta adrenérgicos
- 3) Simpático miméticos e inibidores da fosfodiesterase podem exacerbar a resposta disrritimicas

