

Agonistas e Antagonistas Colinérgicos

A acetilcolina é sintetizada a partir da acetilCoA mais a Colina e ela sofre uma ação de uma enzima que é a colinacetiltransferase que facilita essa formação. A Ach é armazenada em vesículas sinápticas onde essas vesículas contém também ADP e Ca^{++} . Com a chegada do impulso nervoso há a abertura de canais da Ca^{++} e esse influxo de cálcio promove a exocitose dessas vesículas liberando a Ach. Ach na fenda sináptica vai se ligar aos receptores da membrana pós- sináptica e uma parte vai ser hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase (que degrada também todos os ésteres, sendo mais específica para a Ach e por isso é conhecida como colinesterase verdadeira).

A Ach se liga a receptores nicotínicos e muscarínicos dando a resposta fisiológica ou farmacológica quando nós utilizamos drogas com efeitos colinérgicos. Ao cair na circulação e após se ligar ao receptor (por meio de uma ligação fraca) ela vai ter sua ação limitada pela presença de enzimas plasmáticas que são a acetilcolinesterase (AchE) e a butirilcolinesterase (BuchE)

Ach AchE colina + acetato

BuchE

Existem drogas que tem função de inibir essas enzimas e são chamadas de anticolinesterásicas. Essas drogas são chamadas de colinérgicas indiretas, pois ao inibir a ação da AchE e da BuchE elas aumentam os níveis de Ach, impedindo a sua degradação. O efeito de uma intoxicação por anticolinesterásicos é justamente devido ao aumento do nível de Ach, não é que essas drogas impeçam a Ach de se ligar ao seu receptor, mas sim porque inibem as anticolinesterases que iriam degradar a Ach. Um exemplo dessas drogas anticolinesterásicas (que são bastante lipossolúveis) temos SARIN, SOMAN E TABUN, utilizados na Guerra do Golfo, as quais se ligam irreversivelmente as AchE produzindo um efeito parecido com uma estimulação vagal contínua, ocasionando bradicardia, queda da PA, sialorréia intensa (produção excessiva de saliva), sudorese, convulsões (estimulação da placa motora, ação nicotínica) e morte do paciente.

Bem, dentre as drogas que temos como ativadoras dos receptores colinérgicos existem as nicotínicas e muscarínicas e dentre os muscarínicos sabemos hoje que há receptores M1 M2 M3 e M4 (M maiúsculo e m minúsculo a nível de SNC). Os ativadores colinérgicos podem ter ação direta, quando atuam nos receptores nicotínicos e muscarínicos, ou indiretos que são os anticolinesterásicos.

Os ativadores muscarínicos são derivados da colina e são: Ach, betanecol, metacolina e carbacol. Além desses, têm-se os colinomiméticos naturais que são os Alcalóides: pilocarpina e muscarina.

Os ativadores indiretos, os anticolinesterásicos, podem ser Reversíveis e Irreversíveis, quanto a ligação com a enzima colinesterásica.

Dentre os irreversíveis temos os fosfatos, os organoclorados (inseticidas), organofosforados, alglin (?) que formam ligações covalentes e dentre os reversíveis temos o edrofônio, fisiostigmina (ou eserina), neostigmina, pirostigmina que possuem aplicação terapêutica devido sua ligação fraca com a enzima colinesterásica.

O baygon é um carbamato que em concentrações elevadas provoca uma ligação bastante duradoura, causando intoxicação. Os inseticidas, principalmente os organoclorados, são bastante lipossolúveis e penetram na pele, que é uma via de absorção rápida. Um paciente com uma intoxicação por inseticidas vai apresentar um quadro clínico semelhante aos efeitos da Ach. Um possível tratamento é a aplicação de atropina que é um bloqueador muscarínico, aplicação de um bloqueador neuromuscular para tetania, uma droga antiarrítmica caso se tenha uma arritmia cardíaca.

A diferença entre a Ach, a metacolina, betanecol, e o carbacol é que a Ach é hidrolisada tanto pela AchE quanto pela BuchE., tendo assim pouca utilidade clínica devido a esse pouco tempo de meia vida. A metacolina foi sintetizada no sentido de se ter uma ação mais prolongada, mas ainda sofre ação grande da BuchE e assim foi-se criando novas drogas como o betanecol e carbacol com ação mais duradoura, bastante utilizados em casos de retenção urinária pela bexiga.

Quanto ao tipo de receptores existentes temos que no olho o receptor é M3 que é responsável pela ativação do músculo ciliar e m circular, produzindo miose e cicoplegia (parada da musculatura). Daí porque essas drogas podem ser utilizadas como drogas mióticas e cicoplégicas para exame de fundo de olho ou muitas vezes para detecção do glaucoma.

No coração temos receptores muscarínicos tipo M2, presentes no nó Sinoatrial e nos átrios, ocasionando cronotropismo e inotropismo negativo. Sabemos que nas paredes dos vasos não se encontram receptores muscarínicos, mas no endotélio sim, sendo responsável pela liberação do EDRF, observando-se assim o efeito vasodilatador

Na musculatura lisa dos brônquios temos M3 que causa broncoconstricção, conseqüentemente em uma intoxicação por anticolinesterásicos vai-se observar no paciente uma respiração sibilante, semelhante a um quadro de asma.

No trato gastrointestinal, na musculatura lisa temos receptores M3 nos esfíncteres, em termos de secreção gástrica que é aumentada, e no plexo mioentérico temos M1. Então, na musculatura lisa ele contrai e nos esfíncteres ele relaxa.

Conseqüência disso: o paciente vai chegar com diarréia e micção involuntária, e no caso dos homens também vai apresentar ereção peniana. Quando se aumenta a secreção gástrica, propicia-se a formação de úlcera péptica

Dentre os agonistas colinérgicos o mais utilizado é o betanecol, principalmente no pós-operatório, para tratamento de retenção urinária e distensão gástrica. Os efeitos colaterais dos agonistas colinérgicos são aqueles que são conseqüentes da estimulação vagal, ou seja, náusea, bradiquardia, hipotensão, visão turba, diarréia. As reações adversas que podem acontecer por meio de doses elevadas são: o colapso circulatório, o bloqueio cardíaco, ataque asmático e arritmia.

Contra-indicações: pacientes que apresentam retenção urinária mas que possuem bradicardia severa não podem fazer uso da droga, assim como hipotensos, nos casos de úlceras, no Parkinsonismo e no hipertireoidismo. Os pacientes com Parkinson além da deficiência de dopamina, eles apresentam exacerbação vagal. As principais interações que podem ocorrer são com as drogas antiarrítmicas e com os bloqueadores ganglionares.

As oximas são drogas que funcionam como antídoto de anticolinesterásicos

irreversíveis como o Sarin o Soman, e o Tabun. As oximas deslocam estas drogas da ligação com a AchE, formando ligações fracas, podendo assim, serem posteriormente retiradas, permitindo que a AchE degrade a Ach ligada ao receptor. Os principais bloqueadores muscarínicos são derivados da atropa belladonna e são: a atropina e escopolamina e a hiosciamina, utilizadas na intoxicação por colinérgicos. Esses bloqueadores possuem um mecanismo de ação que é de antagonismo competitivo pelo receptor muscarínico. A ação farmacológica no coração: em doses pequenas observa-se uma bradicardia, dita bradicardia paradoxal, possivelmente porque em pequenas doses a droga atravessa a barreira hematoencefálica, atingindo o SNC e vai inibir os neurônios pré-ganglionares, os quais são responsáveis pelo feedback da acetilcolina. No entanto, em doses maiores esses bloqueadores promovem uma taquicardia. No trato gastrointestinal: há uma diminuição do peristaltismo e são utilizadas como anti-diarréicos; na bexiga eles vão inibir o efeito de relaxamento do esfíncter e contração da musculatura, sendo, assim, utilizados no tratamento de incontinência urinária. Nos pulmões vão promover um efeito que é o oposto produzido pela Ach, ou seja, bronquodilatação.

Na procura por drogas bloqueadoras muscarínicas de maior duração criou-se a Pirenzepina. Esta tem atuação clínica na síncope (falência) do seio carotídeo onde se tem um bradicardia; como medicação pré-anestésica (em cirurgias abdominais e manipulação de vísceras, para o relaxamento da musculatura , evitar o excesso de secreções e lentificação acentuada da ação do coração, se bem que o seu uso deve ser um pouco restringido devido a existência de drogas menos irritativas. Pode-se usar também a atropina, mas como esta atravessa a barreira hematoencefálica, ela vai ter ação no SNC, provocando alucinações no paciente. A pirenzepina também pode ser usada no tratamento da úlcera péptica (pois reduz a secreção gástrica), porém tem-se preferido outras drogas, como anti-histamínicos H2. Contra-indicações: glaucoma, cardiopatias, hipertrofia prostática.

ATIVADORES DOS RECEPTORES COLINÉRGICOS

AÇÃO DIRETA
MUSCARÍNICOS NICOTÍNICOS

ÉSTERES DE COLINA ALCALÓIDES GANGLIONARES NEUROMUSCULARES

AÇÃO INDIRETA (INIBIDORES COLINESTERÁSICOS)

REVERSÍVEIS IRREVERSÍVEIS

EDROFÔNIO FOSFATOS

CARBAMATOS ORGANOCLORADOS

SARIN, SOMAN e TABUN

Considerações finais:

- 1- Patu, digo, Gamarra foi implacável na marcação CORPO à CORPO a Oséas e acabou sendo eleito o Craque Bhrama da partida de um certo churrasco...
- 2- Nandito deve estar radiante, conseguiu um apelido que não zonasse de seu Dom conquistador ou de seu cabelo: Salviano, que de quebra ainda é personagem da novela que seu ídolo e amado Alexandre Pires canta a música de entrada
- 3- é inegável a extrema semelhança entre nosso novo colega Victor Homero e Henrique (Edson Celulari), não entendo porque algumas meninas da sala insistem em negar
- 4- Jamanta e seu peculiar hábito de levantar "as calças" poderia evitar esse transtorno se ao invés de usar o cinto para puxar o seu caminhãozinho ele usasse para segurar a calça
- P5-oney, quero ver se o galã vai dobrar mais uma professora, dessa vez a gordinha de farmaco
- 6-Leo quase que vai dizer " a bença padre" quando viu João Paulo de coroinha.
- 7- Mauro acabou o namoro e se nega fevorosamente a devolver as suas bermudas do caralh...!
- 8- Pela ausência da ala feminina, aí vai um beijão para todas elas!