

Farmacologia



Resumo e Apontamentos

Ana Santos

Dezembro de 2007
Ano Lectivo 2007/2008

- Farmacologia Geral

- Farmacocinética
- Farmacodinâmica

- Farmacologia Especial

- Terapêutica na Insuficiência cardíaca

- Cardiotônicos
- Vasodilatadores Venosos
- Vasodilatadores Arteriais
- Diuréticos

- Terapêutica na Hipertensão

- Diuréticos
- Vasodilatadores Arteriais
- Depressores da Actividade Adrenérgica

- Terapêutica na Cardiopatia Isquémica

- Terapêutica Antiagregante
- Terapêutica Anticoagulante
- Antidislipidémicos

- Terapêutica no Enfarte do Miocárdio

- Terapêutica com Acção no Sistema Nervoso

- Acções e Funções: SNSimpático e SNParassimpático
- SNParassimpático
 - Parassimpaticomiméticos
 - Parassimpaticolíticos
- SNSimpático
 - Catecolaminas
 - Simpaticomiméticos
 - Simpaticolíticos
 - Depressores da Actividade Adrenérgica
 - Alfa Bloqueantes
 - Beta Bloqueantes

- Terapêutica na Asma

- Antagonistas Colinérgicos
- Agonistas Adrenérgicos Beta (Simpaticomiméticos)
- Anti-Inflamatórios
 - Corticóides (Glicocorticóides)
 - Antagonistas Leucotrienos
- Xantinas
- Anti-Asmáticos de Acção Profilática

- Corticóides

- Terapêutica nas Alterações Gastrointestinais

- Antiácidos e Antiulcerosos
- Anti-Espasmódicos
- Modificadores da Motilidade Gastrointestinal
 - Gástrica ou Prócinéticos (Anti-Eméticos)
 - Intestinal (Laxantes e Antidiarreicos)

Farmacologia Geral

1. Conceitos Principais:

Farmacologia: Ciência que estuda os fármacos/medicamentos

- Enraizados na natureza, os fármacos são utilizados pelos animais e pelo Homem, desde a Pré-História

Fármaco: químico que exerce acção farmacológica (actua a nível de um ou vários processos fisiológicos do organismo); todo o agente químico que seja capaz de modificar as funções dos seres vivos; não provoca alterações anatómicas mas sim fisiopatológicas.

Veneno: fármaco cuja a acção é clara e altamente nociva para o organismo

Meio Químico de Diagnóstico: fármaco utilizado no diagnóstico de doença, pela eficácia da sua acção ou pelas alterações decisivas que induz no sentido da determinação da doença.

Medicamento: fármaco cuja acção farmacológica resulta em efeito benéfico no tratamento de doenças (*fármaco com efeito terapêutico*), dando-nos a possibilidade de intervir na prevenção, tratamento ou alívio sintomático da doença.

Farmacognosia: conhecimento acerca das drogas, suas origens e princípios activos, e sua manipulação

Farmácia: local onde se produz e fabrica o medicamento

Farmacodinâmica/ Farmacocinética: estudo do percurso (absorção, biotransformação e excreção) , efeitos e interacções dos medicamentos ao longo do organismo

Farmacogenética: estudo das drogas capazes de algum nível de manipulação genética.

Toxicologia: estudo dos efeitos tóxicos dos medicamentos, tendo em conta a avaliação da sua dose correspondente e duração do tratamento.

Tempo de Meia Vida: tempo que o fármaco demora a reduzir a sua concentração plasmática a 50% da dose total absorvida.

Nota: A meia vida é determinada pela capacidade do indivíduo para metabolizar e excretar um determinado medicamento. Como a maioria dos indivíduos metaboliza e excreta o mesmo medicamento à mesma velocidade, a meia vida aproximada da maioria dos medicamentos é conhecida, o que permite o cálculo das doses e da frequência de administração.

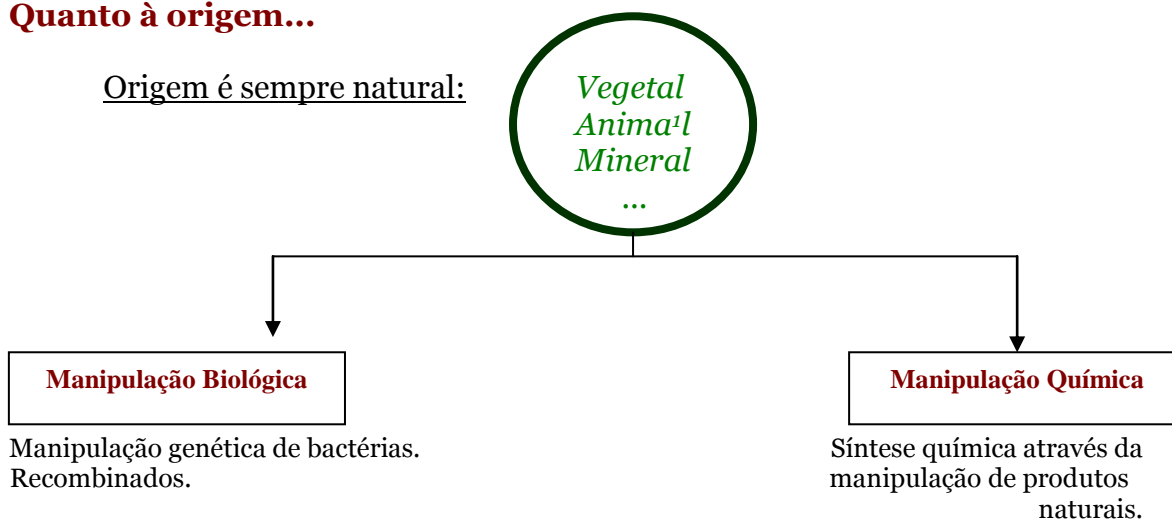
Nota: Em casos de alteração da função renal ou hepática, a meia vida de um medicamento torna-se maior devido à incapacidade de metabolizar ou excretar o medicamento.

Ciência Galénica: arte de preparar, conservar e apresentar medicamentos adaptados ao seu meio de administração, garantindo dose, estabilidade e utilização adequada e simples, permitindo uma boa adesão ao medicamento.

Formas Galénicas: formas de apresentação do medicamento (xarope, comprimido, drageia, cápsula, ...)

2. O medicamento

Quanto à origem...



Quanto à natureza...

Drogas Naturais: ervanária, venda livre. Podem interagir com medicamentos e causar reacções adversas – são de difícil controle, visto que a sua frequência e utilização cultural não as definem como drogas

Drogas Químicas: sintetizados a nível laboratorial, com mesmos princípios activos, permitem associações vantajosas (como a alteração da absorção de um princípio activo, alteração do seu tempo de meia vida, etc. ...)

Nota: a Bula é obrigatória em todos os medicamentos de origens químicas. Distingue naturais (ervanária) de químicos.

Quanto aos efeitos...

Terapêuticos: que se utilizam para a prevenção, tratamento ou alívio sintomático de determinada patologia.

Adversos: não concorrem para a resolução da situação patológica mas fazem parte da acção do medicamento. Podem ser:

- Sintomas sem relevância prática (mas não são prejudiciais)
- Reacções de toxicidade e interacção medicamentosa prejudiciais (têm relevância prática pois levanta novos problemas)

¹ As bactérias utilizadas na manipulação biológica não se integram em nenhuma das categorias mencionadas. (Ter em atenção que não são de origem animal, né?)

Quanto ao tipo de acção...

- **Medicamentos Organotrópicos:** condicionam determinadas acções e alterações de um parâmetro biológico.
- **Medicamentos Etiotrópicos:** acção directa sobre agentes patológicos, órgão ou tecidos doentes ou reacções adversas (infecção, fractura óssea, queimadura, estafilococos, corte, etc. ...)

Quanto à designação...

- **Nome Comercial:** nome com que um determinado laboratório regista um medicamento. **Ben-U-Ron**
- **Nome Clínico:** radiografia da composição do medicamento; designa todos os seus componentes; constituição química exacta do medicamento
- **Nome por Princípio Activo:** Denominação Comum Internacional; **Paracetamol**

Nota: **Genérico** = Princípio Activo + Excipientes

3. Vias de Administração

A via de administração depende, em parte, do tempo de que dispomos ou do tempo que pretendemos que demore o medicamento a entrar em circulação.

Entérica

- Oral ou Per Os
- Sublingual
- Bucal
- Sonda Nasogástrica
- Tópica
- Rectal
- Vaginal
- Otológica
- Inalatória (Parênquima Pulmonar)
- Oftálmica

Parentérica

(passagem artificial para além das barreiras naturais)

- Subcutânea
- Intradérmica
- Intramuscular
- Endovenosa

4. Formas Galénicas da Via Oral

- Formas Sólidas

(Pérola, Comprimido, Pílula, Grânulos, Granulados, Pó, Cápsulas, Pastilhas)

- Formas Líquidas

Xaropes, Elixir, Emulsão, Suspensão, Solução, Gota, Geleia, Poção)

Nota: **Comprimido** (composição)

- Pó comprimido num pequeno disco
- Aglutinante que permite coesão
- Desintegradores (permitem dissolução do medicamento)
- Lubrificante (facilitar passagem no tubo digestivo)
- Excipiente (forma e tamanho)

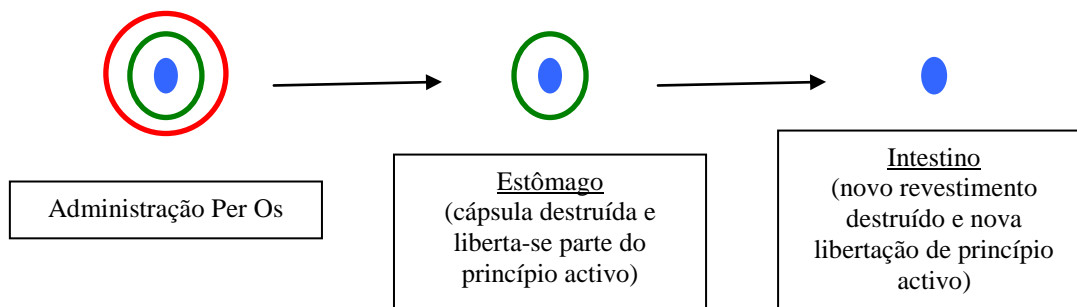
Nota: **Cápsula**

- . Actuam por diferentes níveis de dissolução dos grânulos permitindo acção prolongada e redução do número de doses diárias.

Níveis de actuação:

Formas de Libertação Lenta/prolongada: prolongam, devido à sua composição, a dispersão do princípio activo nos locais adequados – no Tempo.

Formas Retard: retardam a absorção de princípio activo – no local (através de revestimentos)



nota: A absorção do Princípio Activo é rápida quando este é libertado, mas é retardada pelos revestimento do comprimido. Há diferentes tipos de revestimento de acordo com o local em que se pretende libertação de princípio activo.

Formas de Absorção Acelerada: absorção rápida do princípio activo (rápida desintegração e absorção do medicamento – efervescentes, comprimidos reversíveis, etc. ...)

Farmacocinética



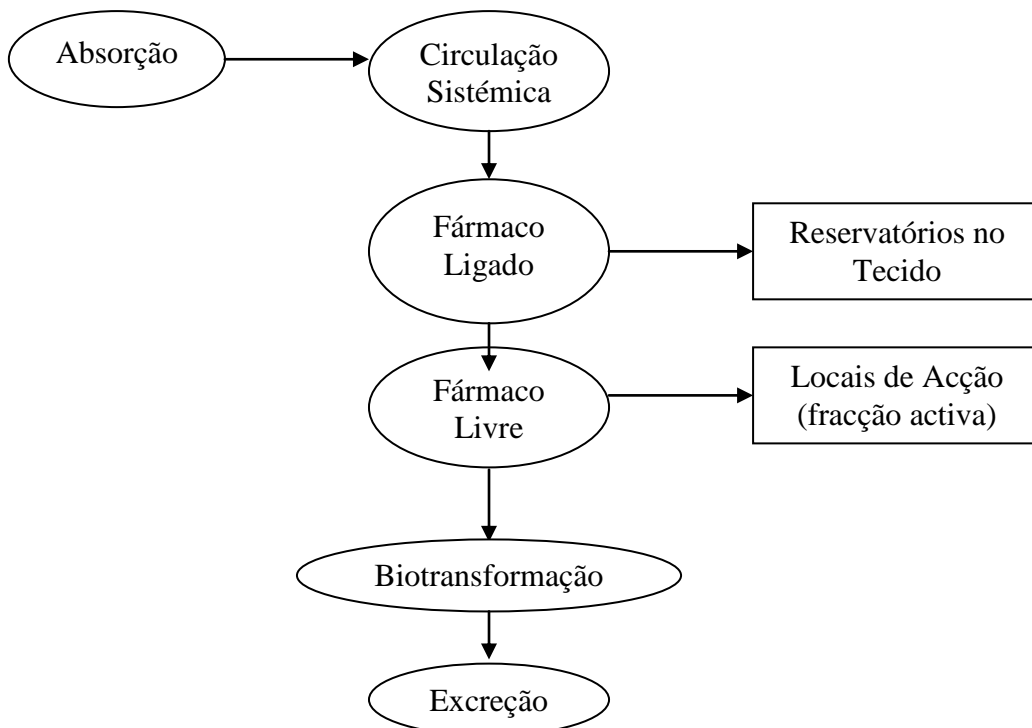
A que condições deve obedecer uma substância para ter um efeito no organismo?

- Deve ser *digerível*, absorvível para o organismo e para a corrente sanguínea;
- Tem que chegar ao local de acção desejado em quantidade/concentração suficiente para ter um efeito.

Por sua vez, a concentração do medicamento no local de acção depende...:

- Dose, que não é indiferente, varia de pessoa para pessoa e com determinadas características (peso, idade...);
- Depende da quantidade e qualidade da absorção do medicamento no organismo.

Ciclo Geral do Medicamento



Via Oral

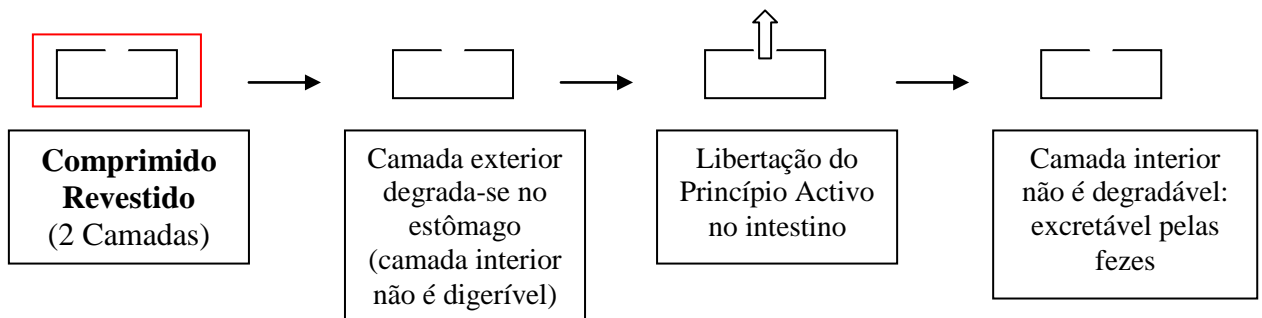
- Comprimidos (únicos que podem ser triturados com segurança)
- Cápsulas
- Drageias ou Comprimidos Revestidos
- ...

Nota:

Comprimidos Revestidos

- Por norma não podem ser partidos (os comprimidos revestidos com ranhura só podem ser partidos NA ranhura)
- Proteger o princípio activo das enzimas do organismo e dos sucos gástricos
- Proteger a mucosa do organismo da acção corrosiva do princípio activo
- Permitem libertação *Retard*

Ex. Nitratos



Nota:

Cápsula

- Por norma não podem ser abertos
- A maioria não é destruída pelos sucos gástricos (acção intestinal)

Nota:

Comprimido

- Se triturar um comprimido vou ter uma suspensão ou uma solução (dependendo se as substâncias constituintes são ou não solúveis em água): há uma associação do Princípio Activo à água
- Quando se diluem os comprimidos A+B+C (ex. Per Os em doente submetido a entubação nasogástrica), podem ocorrer interações e alterações dos fármacos:
 - Estrutura e função alteradas:
 - Medicamentos sem efeito
 - Medicamento com efeitos não desejados

Resultados não previsíveis

Farmacocinética da Via Oral

ENTRADA (DEGLUTIÇÃO E PASSAGEM NO ESÓFAGO)

- Ingestão com Água ou outros líquidos que sejam compatíveis com o fármaco, se não houver contra-indicações

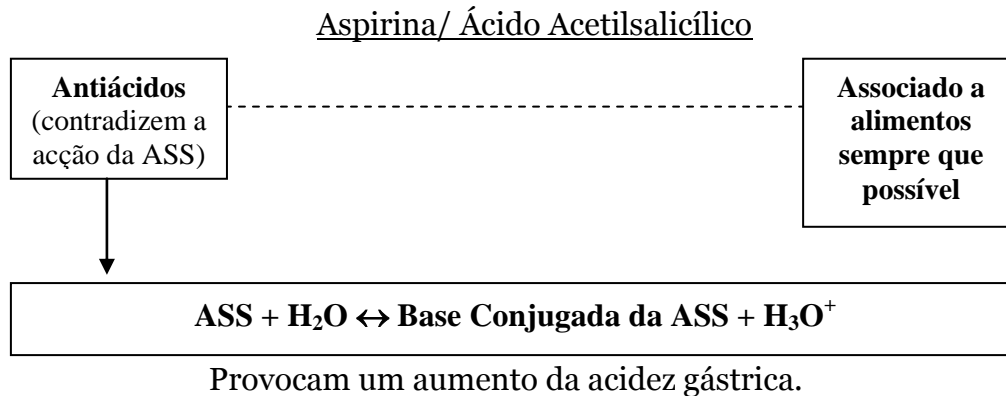
Que quantidade de líquido é minimamente recomendável?

Sem água: agressão da mucosa do esófago.

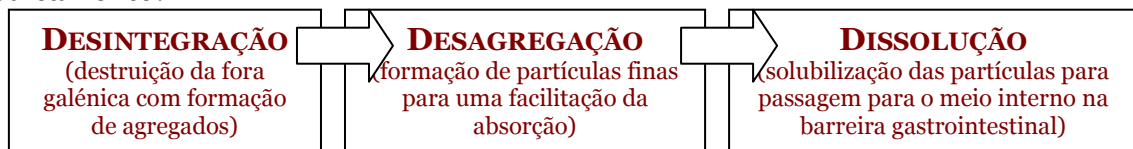
O esófago é um tubo virtual, que permanece colapsado e cede apenas com a passagem de conteúdo. É importante a ingestão de uma quantidade de água equivalente ao volume total do esófago, no que diz respeito à administração Per Os, para evitar traumatismo. Aproximadamente 60 ml.

ESTÔMAGO

- Digestão mecânica da forma de apresentação do medicamento
- Os únicos fármacos absorvidos a nível do estômago são os Ácidos.
Ex.:

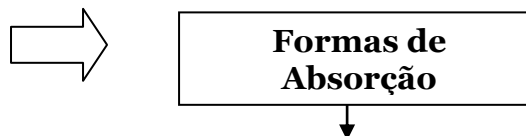


Medicamento:



INTESTINO

- Tamanho da molécula?
- Forma da molécula?
- Lipossolúvel? Hidrossolúvel?



A passagem dos medicamentos através do epitélio digestivo faz-se essencialmente por difusão passiva

Tubo Digestivo → Meio Interno

- A favor do gradiente de concentração (maior quantidade de princípio activo no tubo digestivo e menor quantidade na corrente sanguínea)
- Limitado pela saturação (a porção que não é absorvida vai ser absorvida posteriormente ou eliminada)

CIRCULAÇÃO SANGUÍNEA

- BIODISPONIBILIDADE

- Quantidade de medicamento que chega ao local de acção em condições de fazer efeito?

Os fármacos, quando entram na circulação sanguínea distinguem-se em duas fracções:

- A primeira fracção liga-se às proteínas, preferencialmente à albumina. Esta fracção denomina-se por **fracção ligada**, não tem efeito activo e constitui o **Complexo Fármaco-Proteína**. Este complexo altera a estrutura do fármaco, inactivando-o. Está mais protegida da degradação.

- A segunda fracção permanece livre, a Fracção livre, onde os fármacos livres vão ter efeitos, com forma, estrutura e função preservadas, na presença de receptores disponíveis para ligação no local de acção. Está **BIODISPONÍVEL, mas mais exposta à degradação**.

Existe um equilíbrio no organismo entre as quantidades de fracção livre e de fracção ligada. Quando a fracção livre é biotransformada e excretada, a fracção ligada transforma-se parte dela em fracção livre, dando continuidade à acção do fármaco. É por esta razão que há princípios que permanecem em acção mesmo com a suspensão da administração.

Quanto menor a quantidade de albumina presente no organismo, maior será a fracção livre de um medicamento. As doses de medicamento são calculadas tendo em conta um nível mínimo de albumina. Se esse nível for demasiado reduzido na pessoa (idosos, pessoas subnutridas, grandes queimados, grávidas, doentes oncológicos...) existe uma acção potenciada do fármaco, mas com mais efeitos adversos e maior velocidade de acção. Nestes casos a dose tem que ser reduzida.

Há que ter igualmente em conta que a afinidade dos diferentes fármacos para se ligar à albumina é diferente, assim, um fármaco com uma grande afinidade tem que ser fornecido numa dose maior, para ser assegurado um nível de fracção livre minimamente adequada para ter um efeito terapêutico.

Maior saturação – maior nível de fracção livre.

Ex: VARFARINA E ASPIRINA

Doentes que tomem varfarina como anticoagulante oral não podem tomar aspirina. A aspirina tem uma grande afinidade de ligação à albumina, deixando a maioria da varfarina em versão de fracção livre, potenciando grandemente o seu efeito e aumentando de forma vertiginosa o risco hemorrágico do doente.

Nota:

No caso da via oral só sabemos a dose de fármaco que foi administrada. Não sabemos a dose de fármaco biodisponível:

- Extensão do local de absorção? (área intestinal disponível)
- Vómitos, Náuseas e Diarreia (mucosa irritada)
- Integridade da mucosa *Permeabilidade da Absorção?*
- Aceleração da motilidade intestinal?
- Conteúdo gástrico apropriado: *Intimidade do Contacto*

Manipulação da Intimidade do Contacto entre o fármaco e a mucosa gástrica: Calendarização da administração

- Há medicamentos que têm que ser tomados em jejum (em estômago vazio que permanece vazio; tem melhor absorção nesta condição)
- Há medicamentos que têm que ser tomados antes das refeições (podem interferir com a motilidade intestinal; melhor absorvidos com estômago meio cheio)
- Há medicamentos que são melhor absorvidos com o estômago cheio ou durante a refeição (ex.: Ferro+ Sumo de Laranja)

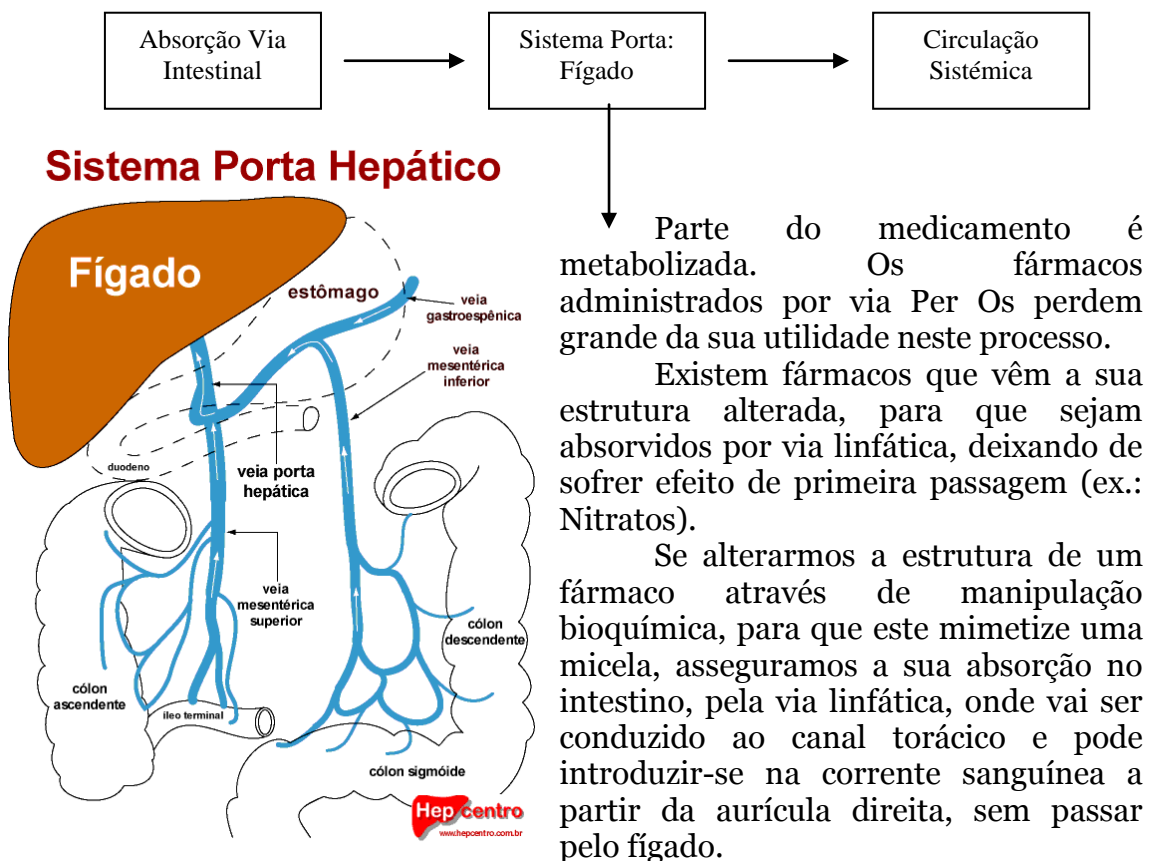
BIOTRANSFORMAÇÃO/METABOLISMO

Degradação dos fármacos para os tornar mais facilmente degradáveis e excretáveis.

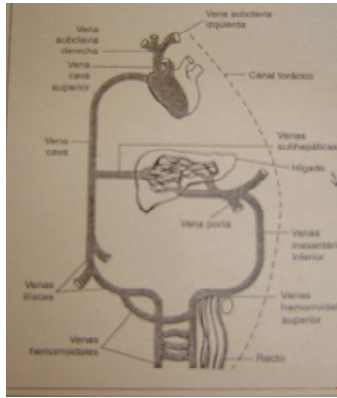
A excreção, biotransformação e acção ocorrem em simultâneo.

Quando são absorvidos para a corrente sanguínea, uma porção do fármaco é logo inactivada pelo fígado:

EFEITO DE PRIMEIRA PASSAGEM



As vias rectal e sublingual não sofrem efeito de primeira passagem, tendo uma maior biodisponibilidade. Tem uma acção potenciada num espaço de tempo menor. Deve-se no entanto preferir a via sublingual pois a via rectal tem uma absorção muito irregular e mais lenta.



Via rectal

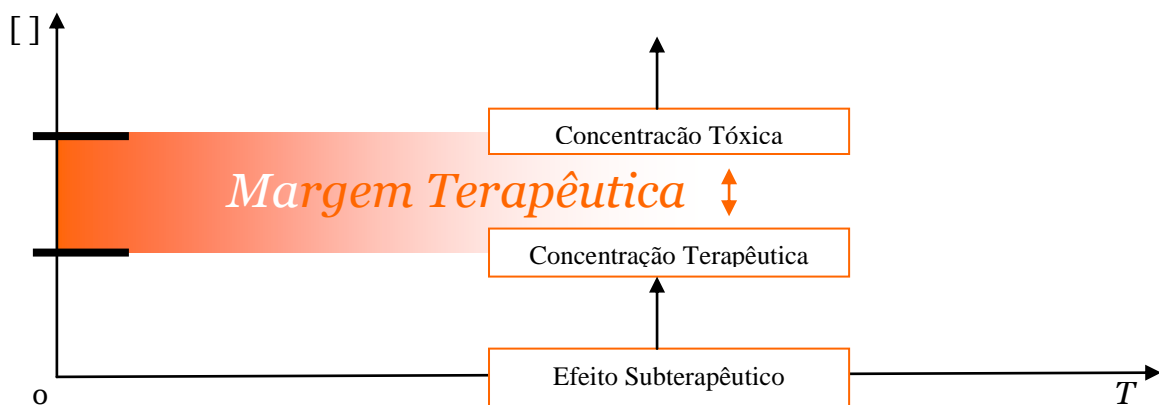


Via Sublingual

Os medicamentos têm uma manipulação sensível, que implica o conhecimento de dosagens e margens terapêuticas, assim com interações e reações com a bioquímica do próprio organismo:

- Reações Idiossincráticas: (reação própria, pessoal de certa forma imprevisível, de cada pessoa. Não depende da dosagem)
- Reações de Tolerância (passa com a interrupção do fármaco)
- Reações de Afinidade a Tecidos Reservatório: (como exemplo, o caso das substâncias lipossolúveis ao tecido adiposo e ao SNC. Se estes fármacos provocarem reações adversas estas irão manter-se no tempo durante um período muito mais alargado do que seria de esperar) (não passam com a suspensão do fármaco)

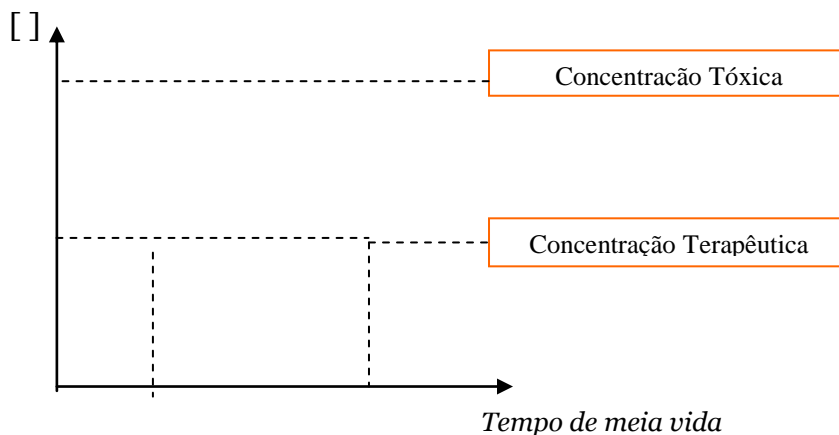
A margem terapêutica consiste num intervalo específico de concentrações sistémicas de fármaco no organismo, entre as quais o fármaco começa a ter efeito e o seu efeito é máximo:



- Na concentração máxima incluída na margem terapêutica temos o efeito máximo do fármaco. Quando manipulamos estas situações, pequenas mudanças no horário de administração do fármaco podem suscitar níveis tóxicos.
- Se um medicamento tiver uma margem terapêutica estreita, mais vale não repor as tomas esquecidas.

Nota: Mesmo quando a concentração de fármaco não é suficiente (efeito subterapêutico) podem já ocorrer efeitos secundários!

Administração IV vs Administração Oral



- Na via Oral, o medicamento demora mais tempo a fazer efeito, mas mantém-se em concentrações terapêuticas durante um período de tempo maior.
- É portanto, mais indicada para administrações frequentes.

Para que um medicamento tenha um efeito tem que ocorrer uma saturação dos receptores, num equilíbrio entre fracção livre e fracção ligada, em que a fracção livre ocupa todos os receptores e a fracção ligada vai substituindo-a dando progressão ao efeito desejado.

Para que se atinja o planalto (efeito terapêutico) e este equilíbrio, são necessárias várias tomas para alcançar uma concentração de fármaco mais ou menos constante.

Ex.: Em tratamentos continuados, para se atingir a dose ideal do medicamento, são necessárias 5 tomas (como alguns antibióticos).

No início, a reposição de tomas esquecidas não é tão prejudicial porque os níveis de concentração do fármaco ainda não atingiram a fase de planalto.

Janela Terapêutica

Tempo que decorre desde que se suspende a terapêutica até que as concentrações de fármaco no organismo sejam nulas.

Medicação e Metabolismo

Nem todos os medicamentos necessitam de ser metabolizados para ter efeito terapêutico.

Os principais órgãos envolvidos nos processos de metabolização são o fígado, os rins e o pulmão. A duração e via do processo dependem do próprio fármaco em questão.

Metabolização dos Medicamentos

Medicamento Activo → Metabolito Inactivo

Habitualmente menos tóxico que o medicamento activo.

Medicamento Activo → Metabolito Activo

Esta transformação pode originar actividade, por parte do metabolito activo, igual ou diferente, mas em regra geral de intensidade menor.

Medicamento Activo → Metabolito Tóxico

Ex.: Paracetamol (hepatotóxico)

Medicamento Inactivo → Metabolito Activo

Pró-Fármacos

Ex.: Corticosteróides – Fenilbutazona: não sofre efeito de primeira passagem, logo é rentabilizado. Se não houver actividade adequada do órgão metabolizador a obtenção da molécula activa fica comprometida.

No idosos o metabolismo efectua-se de forma mais lenta, num organismo mais desgastado, enquanto que nas crianças existe um certo grau de imaturidade que pode levar a uma maior toxicidade do fármaco.

A indução enzimática é algo que é utilizado para manipular a metabolização. Através deste processo podemos acelerar a metabolização, aumentando os efeitos tóxicos e terapêuticos dos medicamentos. Nem sempre este processo é consciente, e é dele que advém muitas das interacções químicas dos medicamentos no nosso organismo.

Ex.:

Álcool + indutor do sono

Coca-Cola (cafeína) + aspirina



Farmacodinâmica

- Para ter eficácia, um fármaco necessita não só de chegar ao local adequado, em condições e concentração adequadas, mas precisa também de demonstrar uma grande afinidade aos receptores livres a que se pretende ligar.

- Quando o princípio activo do fármaco se liga ao receptor e demonstra um efeito, exhibe uma actividade intrínseca.

- Quando existem vários fármacos no circuito sistémico, estes estabelecem entre si relações de interacção, consoante a maior ou menor afinidade que demonstrem para se ligarem a

um receptor e consoante a acção que têm perante os outros fármacos. Consoante estes parâmetros, estas relações podem-se classificar como:

- **AGONISMO OU SINERGISMO:** demonstram afinidade para um receptor e actividade intrínseca igual, produzindo o mesmo efeito.

AGONISMO OU SINERGISMO ADITIVO:

A acção de dois medicamentos que competem no mesmo receptor. Um soma-se ao efeito do outro, independentemente das concentrações a que se encontrem. Como os receptores são saturáveis, aumentar as doses dos fármacos só vai, a partir de certo ponto, vai deixar de haver aumento do efeito terapêutico e começa a aumentar a probabilidade de efeitos adversos de algum deles (não sabemos qual).

A administração de várias drogas que mantenham esta relação é feita em doses baixas: a sua acção conjunta vai permitir um efeito terapêutico adequado, mas há diminuição da probabilidade dos efeitos adversos respectivos (há menores quantidade de cada medicamento).

AGONISMO OU SINERGISMO POTENCIAÇÃO:

Um medicamento vai potenciar a acção de um segundo, sendo que a acção dos dois em simultâneo é superior à soma dos seus efeitos, nas mesmas dosagens.

- **ANTAGONISTAS:** quando possuem afinidade para um receptor, mas têm uma actividade intrínseca diferente, produzindo efeitos contrários.

ANTAGONISTAS COMPETITIVO:

Os princípios activos dos diferentes fármacos tem afinidade para o mesmo receptor. O fármaco presente em maior concentração no local de acção/ligação dos receptores será o fármaco que terá um efeito mais extenso.

Ex.: Protrombina/Varfarina para ligação à Vit. K

ANTAGONISTAS FARMACOLÓGICO:

Não é competitivo: não está dependente das concentrações dos fármacos nos locais de acção. Ambos os fármacos têm actividade intrínseca mas possuem efeitos contrários.

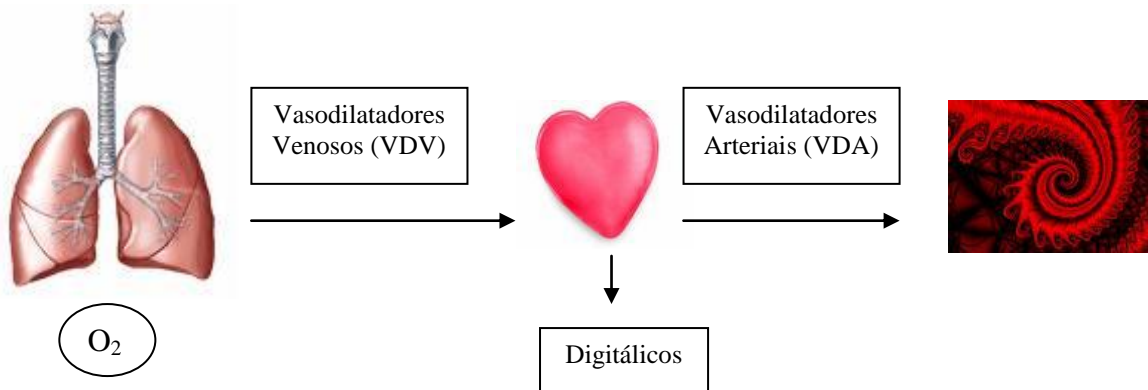
Ex.: Atropina/Noradrenalina

- **ANTÍDOTOS:** ambos os fármacos anulam-se quimicamente, neutralizando-se, impedindo a chegada mútua aos seus receptores de origem. As moléculas de *antídoto* vão ligar-se ao fármaco, molécula por molécula, e anular o seu efeito, impedindo a chegada do princípio activo ao local de acção (objectivo do antídoto).

Ex.: Paracetamol/N-Acetilcisteína

Farmacologia Especial

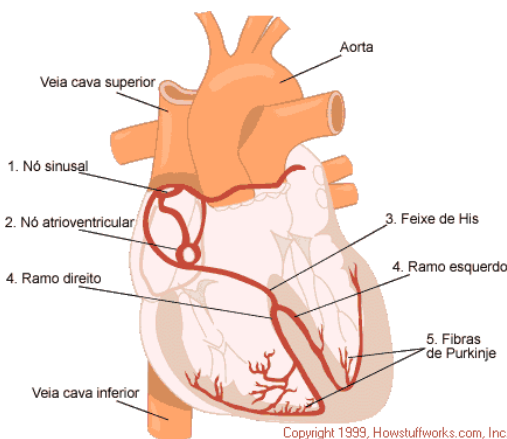
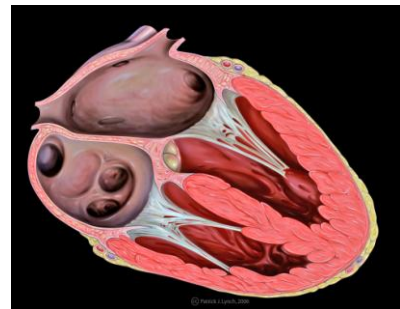
Terapêutica na Insuficiência Cardíaca



Revisão Anátomo-Fisiologia:

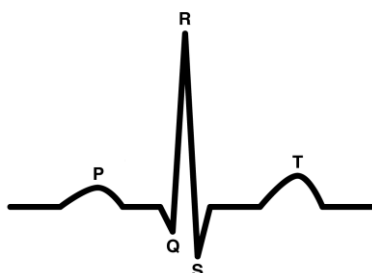
O coração é uma bomba que funciona em circuito fechado, bombeando o sangue e mantendo-o em circulação no organismo. Do ponto de vista funcional, podemos dividir este órgão em duas vertentes:

- O coração bomba, mecânico, que possui quatro cavidades (as aurículas e os ventrículos, também dividido em coração direito – aurícula direita e ventrículo direito, responsáveis pela recepção do retorno venoso e envio da sangue venoso aos pulmões – e em coração esquerdo – aurícula esquerda e ventrículo esquerdo, responsáveis pela recepção de sangue arterial e o seu envio a todas as estruturas do organismo);



- O coração eléctrico, a bateria que permite e dirige correctamente, a um ritmo e força adequados, a continua contracção do coração. É constituído por células especializadas que sofrem e transmitem a despolarização mais facilmente às restantes fibras estriadas da estrutura cardíaca. Estabelecem a seguinte estrutura:

- Nódulo SinoAuricular: responsável por estabelecer o ritmo sinusal (ritmo normal das contracções cardíacas)
- Nódulo Aurículo Ventricular
- Feixe de His (ramo direito e ramo esquerdo)
- Rede de Purkinje



Onda P – Despolarização Auricular (N. SA)

Onda QRS – Despolarização Ventricular (N. AV+ Feixe de His + Rede de Purkinje)

Onda T – Repolarização Ventricular

Nota: a repolarização auricular não aparece representada na onde típica de ECG pois é simultânea às ondas QRS

As patologias de foro cardíaco, as cardiopatias, podem ter origem num destes sistemas, sem que o outro esteja afectado. É exemplo a fibrilhação auricular, em que o coração mecânico se encontra intacto mas existe uma disfunção na sua porção eléctrica. A longo prazo esta problemática irá reflectir-se na globalidade do órgão, afectando igualmente a vertente mecânica, mas a sua causa é puramente eléctrica.

A existência de cardiopatia não implica necessariamente que exista uma insuficiência cardíaca, mas em casos crónicos prolongados de doença ou em situações mais graves, na maioria dos casos, estas duas situações são *sinónimos*.

Revisão Enfermagem Médica:

A sintomatologia da **Insuficiência Cardíaca (IC)**:

- Cansaço/Fadiga (insuficiente reserva cardíaca²)
- Dispneia (ocorre diminuição do débito cardíaco por incapacidade da bomba cardíaca enviar ao organismo o sangue *oxigenado* que recebe dos pulmões. Este sangue acumula-se a nível da circulação pulmonar, em estase, provocando então uma congestão pulmonar. Surgem alvéolos edemaciados com diminuição de superfície de trocas gasosas. Derivado da estase sanguínea ocorre extravasamento de proteínas plasmáticas para o espaço intra-alveolar e um aumento crescente da pressão intrapulmonar. Um indicador fiel desta situação é a presença de expectoração espumosa. Pode evoluir para Edema Agudo do Pulmão)
- Cianose e diminuição da temperatura das regiões periféricas (não há aporte suficiente de sangue arterial aos tecidos; verificar mucosa oral, língua e lobos dos pavilhões auriculares)
- Edema (os sinais de edema só se tornam visíveis a partir do momento em que os tecidos *internos* já se encontram *saturados*. A pele tem uma maior capacidade de contenção e maior elasticidade, mas esta presença neste órgão já indica uma grande quantidade fluidos no espaço extra vascular e extra celular. Falamos de uma desidratação de nível celular, pois o fluído pode existir em quantidade adequada no organismo, mas está deslocado. Existe uma falta de oxigénio nas células – hipóxia – e um agravamento da possível isquémia que daí advém por aumento da pressão nos tecidos devido ao próprio edema.)
- Sistema Renal (os rins encontram-se, como os restantes órgãos do organismo, com perfusão arterial inadequada: ocorre uma hipertrofia para um aproveitamento máximo dos nefrónios que não são atingidos pela isquémia. Diz-se então que o doente tem um Rim Gordo ou um Toque Renal. São características desta condição a oligúria, por diminuição da taxa de filtrado glomerular, em que o doente urina maiores quantidades durante a noite devido à reabsorção parcial dos edemas, e a Proteinémia³ (presença de proteína na urina, devido a um mal funcionamento e início de falência do nefrónio).
- Sistema Nervoso (alterações e flutuações entre estados de consciência)
- Aparelho GastroIntestinal (a mucosa gástrica encontra-se igualmente edemaciada induzindo várias consequências: sensação de enfartamento constante; anorexia; como os tecidos internos do tubo digestivo se encontra mais distendidos e tensos o risco de lesão por traumatismo também se encontra bastante elevado. Existe nestes doentes uma dificuldade de absorção de nutrientes e uma diminuição do

² **Reserva Cardíaca**: capacidade do coração fazer face ao esforço aumentando a FC e a perfusão dos tecidos e posteriormente retornar a um estado normal quando o esforço é suplantado.

³ A primeira proteína indicadora de lesão no rim, que irá ser o primeiro parâmetro elevado na evolução clínica deste tipo de doentes, é a microalbuminémia.

peristaltismo e um risco acrescido de obstipação. Nestes doentes a obstipação é de evitar a todo o custo devido ao esforço para defecar que daí advém – manobra de Valsava e aumento da pressão do leito esplénico e cavidade torácica).

- Quanto aos satélites digestivos, nomeadamente no caso do Fígado, existe também presença de isquémia, uma maior estase e diminuição da produção de bÍlis, podendo precipitar a formação de cálculos renais. Na ausência ou diminuição de bÍlis existe a impossibilidade de uma adequada digestão de ácidos gordos. Ocorre igualmente desregulação dos níveis de bilirrubina (podendo ocorrer icterícia).

Intervenção Terapêutica:

No caso da **Insuficiência Cardíaca (IC)** um menor aporte de sangue ao coração significará um menor sobrecarga do coração. Neste sentido, a terapêutica utilizada neste conjunto de patologias visam a dilatação dos vasos venosos que transportam o sangue ao coração, implicando um menor trabalho cardíaco (o coração tem menos sangue para receber); a utilização de fármacos que sejam capazes de permitir uma melhor irrigação e contracção do coração, melhorando a perfusão cardíaca, uma melhor contracção e débito cardíacos; e fármacos dilatadores arteriais vão permitir uma melhor aporte de O₂ aos diferentes órgãos do corpo.

Nestes casos também são utilizados como terapêutica adjuvante os diuréticos (para permitir uma diminuição da volémia controlando o volume de sangue circulante, mantendo-o dentro de valores suportáveis para o trabalho cardíaco) e anticoagulantes e antiagregantes, que com a maior estase da circulação vão prevenir a formação de trombos e êmbolos e manter a fluidez do sangue.

Cardiotónicos

Agentes com efeito inotrópico⁴ positivo.

Os principais fármacos que tem uma acção a nível cardíaco são os digitálicos e as aminas.

AMINAS SIMPATICOMIMÉTICAS

São estimulantes cardíacos utilizados em situações de grave falência cardíaca, em contexto hospitalar com monitorização rigorosa. Só via IV. Ver Simpaticomiméticos.

DIGITÁLICOS:

DIGOXINA/DIGITOXINA

Existe uma maior concentração de sódio (e de cloro e cálcio) no meio extracelular e de potássio no meio intracelular. Estas concentrações são mantidas pela bomba de sódio-potássio que desloca através da membrana celular, por transporte activo, os iões contra o seu gradiente de concentração, (três de sódio para fora e dois iões de potássio para dentro) por cada molécula de ATP utilizada.

Para despolarizar (=contrair, no caso das fibras musculares) a célula é necessário que haja uma inversão destes dois iões: o sódio entra e o potássio sai, iniciando-se a partir do ponto onde ocorre esta inversão uma propagação de um potencial de membrana que vai permitir a contracção do músculo na totalidade.

⁴ **Inotropia:** capacidade do coração gerar força.

Quando a despolarização atinge o ponto máximo esta situação começa a reverter-se e os iões retornam às suas localizações e concentrações iniciais (repolarização). Durante este período existe um intervalo em que a célula não pode ser estimulada a produzir outro estímulo, o denominado período refractário.

Os digitálicos são fármacos que interferem com os canais/bombas de sódio-potássio inibindo a ATPase (sem ATP o sistema de transporte activo da bomba não funciona). Com a inactivação da bomba de sódio-potássio, o potássio vai difundir-se, por difusão passiva, a favor do seu gradiente de concentração, para o meio extracelular e, por sua vez, o sódio irá difundir-se para o meio intracelular.

O sódio ao permanecer no interior da célula vai prolongar o período de repolarização e consequentemente o período refractário das fibras musculares cardíacas, o que se vai traduzir por um afastamento das sístoles e prolongamento das diástoles (a Frequência Cardíaca diminui e o coração relaxa por um maior período de tempo: é melhor irrigado, as cavidades cardíacas enchem adequadamente e o débito cardíaco aumenta).

Efeitos Positivos:

- **Inotrópicos** + (relativos à força de contracção do músculo cardíaco)

- **Cronotrópicos** - (relativos à frequência)

A diminuição da frequência cardíaca permite um melhor enchimento e irrigação do coração e o aumento da força de contracção do coração permitem um melhor débito cardíaco.

Efeitos Negativos:

- **Dromotrópico** - (relativos à condutibilidade das células cardíacas)(útil como escape na taquicardia juncional)

- **Batmotrópico** + (relativos à excitabilidade) (existe uma despolarização facilitada das células cardíacas: presença de arritmias, extrassístoles ventriculares...)

Estes fármacos têm uma margem de utilização estreita e não podem ser administrados em pessoas com enfarte, visto aumentarem o consumo de O₂ pelo coração.

Também não se podem administrar em pessoas com hipo ou hipercaliemia, sendo que o risco de intoxicação por alteração dos valores de potássio é considerável (aumento do potássio extracelular: intoxicação digitálica).

A frequência sinusal diminui por acção deste fármaco, sendo que se conjugado com um anti-hipertensor antagonista do canal de cálcio, este pode gerar frequências cardíacas na ordem dos 20/30 BPM.

Têm uma toxicidade relativamente elevada e precisam de ser manipulados com grande precaução.

A única diferença entre a digoxina e a digitoxina é a via de eliminação: a digoxina tem uma via mais rápida, logo é excretada por via renal; a digitoxina tem uma via de excreção mais longa e é eliminada pelo fígado.

NOTA: A digoxina não pode ser dada em insuficientes renais senão torna-se *infinita*, pois o organismo não consegue excretá-la. Da mesma forma que a digitoxina não pode ser administrada em pessoas com insuficiência hepática.

AVALIAÇÃO DE EFEITO TERAPÊUTICO:

- Diminuição da Frequência Cardíaca
(Se a FC diminuir abaixo dos 60 b.p.m. não administrar digitálico)
 - Aumento da Diurese
(função renal tende a normalizar aumentando a produção e excreção de urina. A regressão do edema também vai ser responsável pelo aumento do débito urinário)
 - Aumento da Tensão Arterial
(por aumento da volémia e do débito cardíaco)
 - Diminuição Do Peso Corporal
(regressão do edema)

INTERVENÇÕES DE ENFERMAGEM:

- A administração de digitálicos via Intramuscular provoca necrose e dor aguda a nível do músculo esquelético da região de administração. Deve ser evitada a todo o custo.
- A administração IV de digitálicos só é possível em meio hospitalar, de forma altamente controlada.
- Os digitálicos são fármacos que possuem várias interações medicamentosas e inclusive alimentares:
 - Devem ser administrados o mais isoladamente possível, num mínimo de 15 minutos antes das refeições e apenas com ÁGUA.
- É fundamental fazer o ensino ao doente em relação às dosagem e alterações da toma do medicamento. A dose terapêutica dos digitálicos, como já foi referido, é bastante próxima da sua dose tóxica para o organismo, pelo que:
 - Se o doente esquecer uma toma NUNCA dever repô-la (tomá-la quando se lembra e diminuir o intervalo de tempo em relação à toma seguinte) ou dobrar a dose seguinte!
 - Se o doente sentir que o medicamento não está a fazer efeito nunca deve aumentar a dose, por duas razões:
 - A dose realmente pode não ser a adequada para a pessoa, mas existe um risco demasiado grande no manuseamento leigo do medicamento.
 - O doente pode sentir que o medicamento não está a fazer efeito porque sente o retomar da sintomatologia da IC. Este retorno pode ser causado por intoxicação digitálica, cujos sintomas mimetizam a sintomatologia da IC.

INTOXICAÇÃO DIGITÁLICA:

Provocada por excesso de potássio extracelular que vai ser excretado por via renal provocando uma hipocaliemia. O fármaco actua a nível dos canais de sódio-potássio: para potenciar a contracção mantém o Na no interior e o K no exterior. Um excesso de K no meio intracelular vai ser expoliada pelo rim para manter níveis adequadas na circulação sanguínea, fazendo diminuir os níveis de potássio sistémicos. Como a dose terapêutica e a dose tóxica do fármaco são muito próximas esta é uma situação frequente.

Sintomatologia:

Cardíaca

- **Taquiarritmias** (a cada sístole do doente corresponde uma extrassístole – a contagem automática pelo dinamap não detecta estas alterações: avaliação manual e comparação com pulso apical; *défice do pulso?*) -----> **BIGEMINISMO**
- **Arritmias agrupadas**
- **Sístoles e extrassístoles agrupadas** (quanto mais próximas pior)

Intervenção: Além de parar o digitálico fazer suplementos de potássio e administrar antiarrítmicos.

Extra-Cardíaca (são sintomas inespecíficos, comuns em contexto hospitalar e podem não ser logo associados à problemática da intoxicação)

- **Gastrointestinal** (anorexia; náuseas – frequentes em doentes cardíacos devido a presença de edema na mucosa gastrointestinal; vômitos; diarreia;...)
- **Xantocronia** (visão monocromática em tons de amarelo, com cintilações, moscas e outro tipo de perturbações visuais)
- **Convulsões**

**Intervenção: Parar o digitálico e esperar que passe.
Convém calcular o doseamento sérico do fármaco, se possível.**

NOTA: A intoxicação digitálica é provocada por um excesso de potássio a nível extracelular que é excretado posteriormente via renal (gerando uma hipocaliemia). Parece contraditório fazer um aporte de potássio em ocasião desta complicação. A acção do digitálico mantém o sódio dentro da célula e o potássio fora desta. O aporte de sódio neste caso só iria provocar uma maior saída de potássio da célula, pois o digitálico permanece em acção. Assim, a melhor intervenção neste caso é aumentar ligeiramente e de forma controlada o potássio extracelular de forma a contrariar a sua saída da célula e a exteriorização gradual de Na.

In INFARMED:

DIGITÁLICOS

Quanto aos digitálicos, é de realçar que para além do seu efeito inotrópico positivo reduzem a taquiarritmia supraventricular associada à IC, melhorando a capacidade dinâmica do coração. A **digoxina** e a **metildigoxina** são actualmente os digitálicos mais comumente utilizados.

Não há diferenças significativas entre digitoxina e **digoxina**, a não ser em termos farmacocinéticos. Por via oral a digitoxina tem melhor absorção que a **digoxina**. A digitoxina sofre excreção fundamentalmente hepática; a excreção da **digoxina** é principalmente renal.

Indicações: IC, fibrilhação e *flutter* auriculares.

Reacções adversas: Náuseas, vómitos, anorexia e diarreia. Estes dois últimos efeitos são sintomas precoces num contexto de intoxicação digitálica. Nevralgias, cefaleias, tonturas, sonolência, desorientação e alucinações. Ginecomastia e diminuição da síntese de gonadotrofinas. Diplopia, escotomas, discromatopsia (sugestiva de intoxicação). Bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, extrassístoles supraventriculares e ventriculares (muitas vezes em bigeminismo). As extrassístoles ventriculares multifocais são muitas vezes precursoras de formas mais graves de arritmias (ex: taquicardia ventricular). O bloqueio auriculoventricular pode ser de 1º, 2º e 3º grau, implicando, por vezes, nestas duas últimas situações, o recurso à utilização de *pacemaker* provisório. A intoxicação digitálica é uma situação de risco, tanto maior quanto mais comprometido estiver o equilíbrio hidroelectrolítico. Importa pois, corrigir a desidratação e a hipocaliemia que eventualmente ocorram. Deve evitar-se o recurso a aminas simpaticomiméticas e à administração de cálcio em situações de intoxicação digitálica. Pode haver necessidade de utilização de **fentoina** ou de bloqueadores beta (no tratamento das extrassístoles e taquicardias), da **lidocaína** (em situações de taquicardia ventricular), da **atropina** (na ocorrência de bloqueios auriculoventriculares). É também de grande interesse o recurso aos *Fab* (fragments anti-binding).

Contra-indicações e precauções: Os digitálicos estão contra-indicados no síndrome de Wolff-Parkinson-White, na taquicardia ventricular, nos bloqueios auriculoventriculares de 2º e 3º grau, na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva e ainda em situações de hipercalcemia e hipocaliemia significativas.

Interacções: Várias substâncias podem modificar as concentrações plasmáticas dos digitálicos, quando administradas concomitantemente. Este aspecto pode ter sérias implicações, atendendo à pequena margem de segurança destes fármacos. Merecem particular referência as interacções com o **verapamilo**, **diltiazem**, **quinidina**, **propafenona** e **amiodarona**, que podem provocar diminuição da excreção renal da **digoxina**. Aqueles fármacos, à semelhança de outros com potencial bradicardizante, tais como **diltiazem** e bloqueadores beta, obrigam a uma redução cautelosa da dose. Pode ocorrer também um aumento de reacções adversas, quando em simultâneo são utilizados fármacos depletadores de potássio e de magnésio (diuréticos). Outras substâncias podem agravar as perturbações de ritmo induzidas pelos digitálicos. São exemplos os antidepressores tricíclicos, os simpaticomiméticos e os antiarrítmicos.

Fármacos como os antiácidos e a **metoclopramida** podem interagir com a **digoxina**, diminuindo a sua absorção.

Vasodilatadores Venosos

As veias de grande porte que antecedem o coração, denominadas por veias de capacitância, constituem uma reserva de sangue proveniente do retorno venoso de todas as partes do organismo. Com a administração de VDV's temos a possibilidade de, ao dilatar estes grandes vasos, diminuir o débito cardíaco e poupar o coração.

- **Nitritos** (químico inorgânico): **NTG** (Nitroglicerina)
- **Nitratos** (químico orgânico): **DNI** (Dinitrato de Isossorbido)
 MNI (Mononitrato de Isossorbido)

A NTG tem possibilidade de administração sublingual, endovenosa e transdérmica. O DNI tem administração oral (comprimido; cápsula de libertação prolongada; perfusão IV) Já o MNI não tem fórmula endovenosa (cápsula de libertação prolongada e comprimido de libertação prolongada).

A acção do DNI é preferencialmente mais rápida do que o MNI, já que uma molécula de DNI se dissocia em duas moléculas de MNI.

Quanto à NTG tem uma acção mais rápida, com as seguintes formas e aplicações:

- Patch/Transdérmico: Tratamento
- Sublingual: SOS Imediato
- Intravenosa: Emergência/Risco de Vida

Os discos de NTG consistem em polímeros impregnados com o fármaco, aos quais são aplicadas bandas adesivas flexíveis e hipoalérgicas.

Dados do Prontuário Terapêutico:

NITROGLICERINA

Indicações: Angina de peito. IC (como adjuvante).

Reacções adversas: Cefaleias, tonturas, hipotensão postural, exantema. As preparações de libertação transdérmica podem provocar irritação local. A administração crónica de nitroglicerina provoca tolerância. Deve evitar-se a suspensão brusca aquando de tratamentos prolongados.

Contra-indicações e precauções: Choque.

Interações: Os vasodilatadores podem aumentar os seus efeitos; os AINEs podem reduzi-los. O **sildenafil** (fármaco para disfunção erétil: **VIAGRA**) aumenta o risco de hipotensão arterial grave. Não deve ser utilizado por doentes em tratamento com nitratos.

Posologia:

Via SL: 0,5 mg no início da crise.

Via transdérmica: 5 a 15 mg/dia.

MONONITRATO DE ISOSSORBIDO

Indicações: Angina de peito. IC (como adjuvante).

Reacções adversas: Cefaleias, tonturas, hipotensão postural, exantema. A administração crónica de mononitrato de isossorbida provoca tolerância. Deve evitar-se suspensão brusca aquando de tratamentos prolongados.

Contra-indicações e precauções: Choque.

Interacções: Álcool (diminuição da capacidade vigil). O **sildenafil** aumenta o risco de hipotensão arterial grave. Não deve ser nunca utilizado por doentes em tratamento com nitratos.

Posologia: Via oral: 20 a 120 mg/dia.

DINITRATO DE ISOSSORBIDO

Indicações: Angina de peito. IC (como adjuvante). Edema agudo do pulmão.

Reacções adversas: Cefaleias, tonturas, hipotensão postural, exantema. As preparações transdérmicas podem provocar irritação local. A administração crónica do **dinitrato de isossorbida** provoca tolerância. Deve evitar-se a suspensão brusca aquando de tratamentos prolongados.

Contra-indicações e precauções: Choque.

Interacções: O etanol aumenta o efeito do **dinitrato de isossorbida**. O **fenobarbital** (SNC – anticonvulsivante e antiepilépticos) e a **indometacina** (AINE – aparelho locomotor e afecções oculares) reduzem as suas acções. O **sildenafil** (Viagra) aumenta o risco de hipotensão arterial grave. Não deve em caso algum ser utilizado por doentes em tratamento com nitratos.

Posologia: Via oral: 20 a 120 mg/dia.

Via SL: 5 a 10 mg, com repetição ao fim de alguns minutos se houver persistência de sintomas.

Via IV: Uso hospitalar.

Porquê interromper a administração de NTG?

Existem várias correntes de pensamento no que diz respeito à resposta para esta pergunta. Existem cientistas que defendem que não há necessidade para esta interrupção, outros defendem que é uma interrupção fundamental.

Temos disponível, no nosso organismo, vários vasopressores e vasodilatadores endógenos. Um deles é o óxido nítrico.

O Óxido Nítrico é um vasodilatador fundamental, produzido a nível do endotélio arterial. A sua produção vai diminuindo com a idade logo, a administração sistémica desta substância e de NTG é quanto mais eficaz quanto maior a idade da pessoa.

O óxido nítrico incutido pela administração de NTG vai actuar conjuntamente com o óxido nítrico endógeno por um efeito sinérgico de soma. Neste sentido, é vantajoso interromper a administração de NTG por um período diário que permita ao organismo repor este químico a nível sistémico, de forma a potenciar a próxima administração do fármaco. Dá-se preferência ao período nocturno pois a pessoa encontra-se a maioria do tempo em repouso e portanto com uma menor sobrecarga a nível cardíaco.

Efeitos secundários

Os Nitratos podem levar eventualmente a um problema de adesão à terapêutica. A administração deste fármaco provoca vasodilatação, que por sua vez vai dar origem a **cefaleias** de intensidade considerável. O doente ‘sente’ a vasodilatação à medida que surgem as cefaleias, sendo que há pessoas que não conseguem tolerar os Nitratos. Normalmente como a dor cardíaca e os sintomas associados à IC são severos, o doente costuma responder com uma boa adesão aos nitratos.

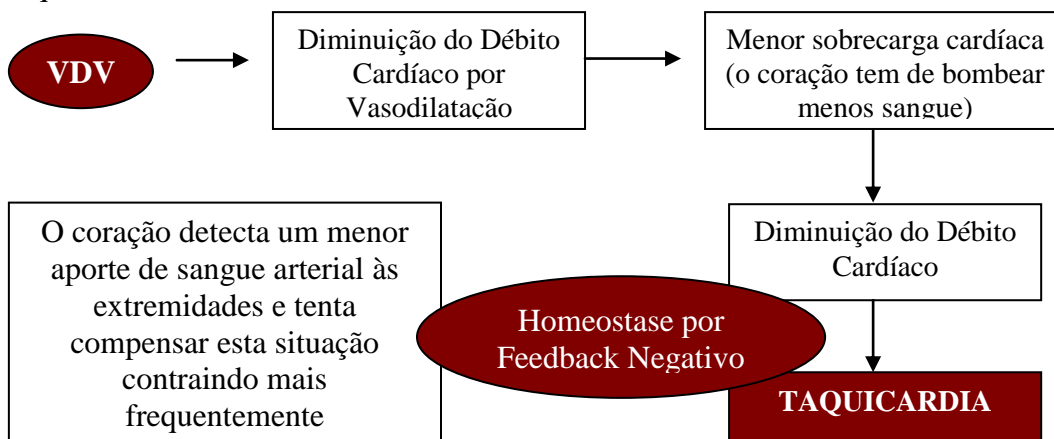
Uma das formas efectivas de se verificar se a terapêutica está ou não conservada, no caso de NTG sublingual p. ex., no que diz respeito à sua validade, é efectivamente constatar este efeito “secundário”: se o comprimido não fizer dores de cabeça é porque já não é eficaz.

Nota: O comprimido de Nitroglicerina quando deixado com o utente para toma em caso de aparecimento de dor anginosa deve ser colocado do lado direito (cabeceira no lado direito, bolso do pijama direito, etc.): o lado esquerdo é afectado pela dor pré-cordial (dor no coração tipo pontada que irradia para o membro superior esquerdo e imobiliza-o de dor).

Os Nitratos têm uma particularidade que, quando administrados em doses muito elevadas por via Intravenosa, são também vasodilatadores arteriais e aliviam crises hipertensivas (*promiscuidade farmacológica*).

Para além disso, quanto administrados por longos períodos de tempo promovem a abertura de vasos e a formação de bypass naturais.

Outro dos efeitos da administração de Nitratos e igualmente dos Nitritos é o desencadeamento de uma resposta cardíaca, por feedback negativo, que induz a taquicardia:



Há vasodilatadores que previnem a taquicardia actuando sobre o coração, abrandando-o.

Nota: a nitroglicerina é um complexo que, quando submetido ao devido estímulo, é altamente explosivo. Quando é necessário efectuar uma cardioversão (estimulação eléctrica por desfibrilhador para recuperação ou regulação do ritmo cardíaco) devem-se retirar os patch's de NTG (senão o adesivo **explode** no peito do doente).

Notas da Aula da Prof. Ana Fialho:

Nitratos e Efeito de Rebound

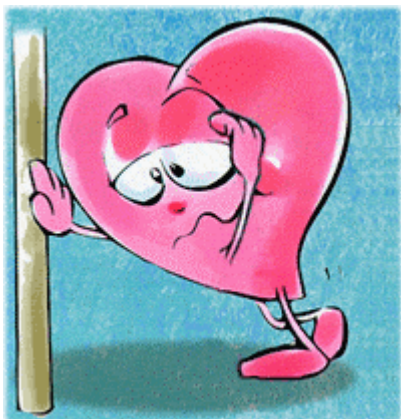
Em ambulatório, para os doentes que fazem Nitratos (o MNI e o DNI) como terapêutica habitual, é importantíssimo deixar claro que, em caso de crise anginosa, a quantidade máxima de medicamento que podem tomar são três doses, sendo que a terceira é a caminho do hospital. Isto porque os Nitratos tem a particularidade de, a partir de uma certa dosagem, se tornarem vasoconstritores.

A administração de nitratos provoca vasodilatação. Com a contínua administração do fármaco as veias dilatam até atingirem o seu ponto máximo. Se o doente ingerir uma quantidade de medicação que supere este ponto, como as veias não dilatam mais, vai ocorrer o denominado **rebound**, sendo que a vasodilatação vai-se traduzir numa vasoconstrição extrema.

É importante instruir o doente pois estas situações podem precipitar consequências graves da doença, como sendo o Enfarte do Miocárdio.

É também de notar que o doente que entra nas urgências sobrecarregado com nitratos é submetido a tratamento com nitritos (NTG), sendo este fármaco um recurso para contornar a auto-medicação exagerada de nitratos em casos de dor, e tentar promover a vasodilatação.

Vasodilatadores Arteriais



As artérias que conduzem o sangue arterial ao organismo, quando submetidas a vasodilatação, vão permitir um maior aporte de oxigénio aos tecidos, conveniente a uma situação de IC. Por outro lado, esta terapêutica é fundamental em pessoas com **Hipertensão Arterial**, sendo alguns anti-hipertensores e outros hipotensores, de diferentes potencias, mas bastante úteis nesta patologia.

Ver em pormenor na Terapêutica para a Hipertensão Arterial.

Terapêutica na Hipertensão Arterial

A HTA constitui um dos principais factores de risco de doença coronária, de IC, dos AVCs e da nefroangioesclerose. Daí que os anti-hipertensores representem um importante grupo de substâncias na prevenção da elevada morbidade e mortalidade associadas a estas situações.

A adopção de estilos de vida saudáveis, tais como redução de peso, baixo consumo de [cloreto de sódio](#) e de álcool e exercício físico regular constituem importantes medidas na redução dos valores da tensão arterial. Porém, estas atitudes nem sempre são suficientes, pelo que o recurso aos anti-hipertensores é frequentemente necessário.

Actualmente, de acordo com as definições da Organização Mundial de Saúde e da Sociedade Internacional de Hipertensão, considera-se haver HTA quando os valores de tensão são superiores a 140 e/ou 90 mmHg, respectivamente para a tensão sistólica e diastólica.

| | Sistólica | Diastólica |
|----------------------|------------------|-------------------|
| Hipertensão ligeira | 140-159 | 90-99 |
| Hipertensão moderada | 160-179 | 100-109 |
| Hipertensão grave | ≥ 180 | ≥ 110 |

Anti-hipertensores, face ao seu principal mecanismo de acção, dividem-se em seis grandes grupos, sendo os seus subgrupos:

[3.4.1.](#) - **Diuréticos:** Tiazidas e análogos; Diuréticos da ansa; Diuréticos poupadores de potássio; Inibidores da anidrase carbónica; Diuréticos osmóticos; Associações de diuréticos

[3.4.2.](#) - **Modificadores do eixo renina angiotensina:** Inibidores da enzima de conversão da angiotensina; Antagonistas dos receptores da angiotensina

[3.4.3.](#) - **Bloqueadores da entrada do cálcio**

[3.4.4.](#) - **Depressores da actividade adrenérgica:** Bloqueadores alfa; Bloqueadores beta; Agonistas alfa 2 centrais

[3.4.5.](#) - **Vasodilatadores directos**

[3.4.6.](#) - **Outros (nitroprussiato de sódio/di-hidralazina)**

Destes grupos e subgrupos, os diuréticos, os IECAs, os antagonistas dos receptores da angiotensina, os bloqueadores da entrada do cálcio e os bloqueadores beta são considerados anti-hipertensores de 1ª linha.

A escolha inicial de um anti-hipertensor deverá obviamente recair num de 1ª linha, como, por exemplo, diurético ou bloqueador beta. Se houver necessidade de associar dois anti-hipertensores, a associação ainda deverá recair em dois de 1ª linha. Em caso de ser necessário juntar um terceiro anti-hipertensor, optar-se-á pela [rilmenidina](#), [clonidina](#) ou outro de 2ª linha de eficácia comprovada.

A opção pelo anti-hipertensor está dependente da situação concreta do doente. Assim, por exemplo, se o doente tem concomitantemente IC, a escolha deve recair preferencialmente num diurético e/ou IECA; se tem angina de peito deve preferir-se um

bloqueador beta ou um bloqueador dos canais do cálcio. Se se trata de uma grávida, os bloqueadores da entrada do cálcio e os bloqueadores beta são os anti-hipertensores mais aconselháveis. O factor do custo deve igualmente ser tido em conta, como em todas as terapêuticas, particularmente quando de natureza crónica.

Existem no mercado associações de anti-hipertensores na mesma preparação farmacêutica, com o objectivo de uma maior adesão terapêutica por parte do doente.

Muita da terapêutica utilizada nestes casos é comum a pessoas com IC ou outro tipo de doença cardíaca, sendo que os fármacos com a mesma acção contribuem de modos diferentes no alívio dos sintomas das doenças cardiovasculares.

É de notar que este tipo de terapêutica é como que, poderemos dizer, paliativa visto que não elimina a causa destas patologias, permitindo sim uma melhor qualidade de vida por alívio da sintomatologia e consequentemente uma melhor da esperança média de vida em grande parte dos doentes.

Tal como nos casos de IC, também na Hipertensão Arterial os vasodilatadores são fundamentais, actuando a nível vascular permitindo o relaxamento dos músculos lisos das paredes arteriais e consequentemente uma diminuição da resistência vascular periférica.

Ao longo do decréscimo deste valor, os diuréticos vão igualmente fazer diminuir a volémia e, consequentemente, o débito cardíaco, reduzindo a TA para níveis mais baixos.

$$\text{Tensão Arterial} = \text{Débito Cardíaco} \times \text{Resistência Vascular Periférica}$$

Diuréticos

3.4.1. DIURÉTICOS

São um grupo de fármacos que **provoca no organismo um balanço negativo de sódio**. Erroneamente existem definições que designam estes fármacos com expansores do volume de urina.

Definição in Prontuário Terapêutico:

“Os diuréticos são fármacos que promovem a excreção renal de água e **electrólitos** causando um balanço negativo de sódio. Para além da HTA (particularmente as tiazidas e análogos) estão também indicados na remoção de edemas.”

Os diuréticos são contrariados pela acção da aldosterona, que actua sobre a filtração glomerular quando há diminuição de débito cardíaco (ex.: edema), retendo sódio e água.

Existem os seguintes grupos de Diuréticos:

1 - Tiazidas e análogos

2 - Diuréticos da ansa

3 - Diuréticos poupadores de potássio

4 - Diuréticos osmóticos

(...) - Inibidores da anidrase carbónica

(...) - Associações de diuréticos

1 - TIAZIDAS E ANÁLOGOS

TIAZIDA / INDAPAMIDA / METOLAZONA

- Actuam na zona do córtex renal
- Não eliminam H e têm uma menor exspoliação de sódio
- Usados quase sempre na medicação para a Hipertensão Arterial
- A Tiazida aumenta os níveis de Cálcio, podendo precipitar pedras nos rins

in INFARMED:

Neste grupo estão incluídos um conjunto de fármacos de estrutura tiazídica (altizida, bendrofluazida, clorotiazida, ciclopentiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, politiazida) e outros fármacos (**clorotalidona**, **indapamida**, **metolazona** e **xipamida**) que partilham com as tiazidas o mesmo mecanismo de acção: inibição da reabsorção de sódio na porção inicial do túbulo contornado distal. Têm uma potência moderada.

Indicações: HTA, IC ligeira a moderada, nefrolitíase causada por hipercaleiúria idiopática e na diabetes insípida nefrogénica. A acção anti-hipertensora parece resultar da redução do volume extracelular (devido ao efeito diurético) e a um efeito vasodilatador directo. Ao inibirem a excreção do cálcio podem reduzir o risco de osteoporose.

Os efeitos diuréticos destes fármacos iniciam-se 1 a 2 horas após a administração oral, mantendo-se por 12 a 24 horas. São administrados de preferência de manhã, para a diurese não interferir com o sono. Alguns possuem $t_{1/2}$ prolongado permitindo a sua administração em dias alternados.

O efeito anti-hipertensor manifesta-se mais lentamente e, em regra, é conseguido com doses inferiores às usadas para a obtenção do efeito diurético.

Reacções adversas: As tiazidas e seus análogos podem causar alterações metabólicas (hiperglicemia e glicosúria, hiperuricemia, alterações do perfil lipídico), desequilíbrios electrolíticos vários (alcalose hipoclorémica, hiponatremia, hipocaliemia, hipomagnesemia, hipercalemia), alterações hematológicas, diversos tipos de reacções adversas gastrintestinais, anorexia, cefaleias, tonturas, reacções de fotossensibilidade, hipotensão postural, parestesias, impotência e alterações da visão. Muitas das reacções adversas são dependentes da dose e, nas posologias habitualmente usadas na clínica, têm uma incidência e gravidade modestas.

Contra-indicações e precauções: Obrigam a precaução quando usadas em doentes com hipercalemia, com história de ataques de gota, cirrose hepática (risco aumentado de hipocaliemia), IR (risco de agravamento da função renal), em diabéticos e em casos de hiperaldosteronismo. Estão contra-indicados quando a função hepática ou renal está muito comprometida, em doentes que tenham sofrido um AVC recente e na gravidez. Em doses altas podem suprimir a lactação.

Interacções: Podem ocorrer interacções entre tiazidas (e seus análogos) com digitálicos (aumento da toxicidade resultante da hipocaliemia), com antiarrítmicos (aumento da toxicidade cardíaca dos antiarrítmicos das classes IA, IC e III e diminuição de eficácia dos antiarrítmicos da classe IB), com sais de **lítio** (aumento dos níveis plasmáticos de **lítio** e riscos de aparecimento de efeitos tóxicos), com terfenadina (aumento da incidência de arritmias ventriculares), e com IECAs (aumento do efeito hipotensor). Os diversos fármacos deste grupo apresentam um perfil de eficácia e segurança muito semelhante. Distinguem-se pelo seu $t_{1/2}$ e pela importância da contribuição da vasodilatação para o efeito anti-hipertensor.

2 - DIURÉTICOS DA ANSA

FUROSEMIDA

- Actua em toda a extensão da Ansa de Henle, abrangendo toda a área de filtração medular e cortical.
- São bastante utilizados na Insuficiência Cardíaca.
- Acção rápida e potente
- São bastante eficazes devido à sua extensa área de actuação.
- Eliminam grandes quantidades de hidrogénio, podendo originar alcalose
- A Furosemida promove a expoliação de potássio, podendo provocar hipocaliémia. (a furosemida entra por um lado e o potássio entra pelo outro – reforço electrolítico).

in INFARMED:

Neste grupo estão incluídos a **furosemida**, a bumetanida, o ácido etacrínico e a torasemida.

São diuréticos potentes. Inibem a reabsorção de sódio no ramo ascendente da ansa de Henle, embora não seja de excluir outros locais de acção. Exercem, também, efeitos vasculares (venodilatação e redução da resistência vascular renal).

FUROSEMIDA

Indicações: À semelhança dos outros fármacos deste grupo (diuréticos da ansa), a furosemida está indicada na remoção de edema causado por IC (nomeadamente o edema pulmonar) e por doenças hepáticas ou renais. Está também indicada em outros tipos de edema mais ligeiros e refractários ao tratamento com tiazidas. É usado em situações de oligúria (em caso de IR aguda ou crónica), no tratamento urgente de hipercalcemia (uma vez que promovem excreção urinária de cálcio) e na HTA.

Reacções adversas: As reacções adversas mais comuns resultam da depleção e dos desequilíbrios electrolíticos que causam (hipocaliemia, aumento da excreção de cálcio e alcalose hipoclorémica), especialmente nos casos de administrações prolongadas ou em altas doses. Podem manifestar-se com cefaleias, hipotensão, sede, fadiga, oligúria, arritmias, perturbações gastrintestinais e câibras. Pode causar também hiperglicemia/glicosúria e hiperuricemia, com risco de precipitar ataques de gota. Embora menos frequentemente, pode causar *rash* cutâneo e reacções de fotossensibilidade (que podem ser bastante graves). Pode surgir surdez. Os riscos de ototoxicidade podem ser minorados se a velocidade de infusão for reduzida e se for evitada a associação com outros fármacos ototóxicos. Com doses elevadas pode surgir também pancreatite e icterícia colestática.

Contra-indicações e precauções: Os diuréticos da ansa devem ser usados com precaução em doentes com hiperplasia da próstata (risco de retenção urinária aguda), durante a gravidez (pelo aumento da excreção de cálcio e riscos de descalcificação), em prematuros (pelo risco de atrasarem o encerramento do *ductus arteriosus*).

Estão contra-indicados em caso de falência renal causada por fármacos nefrotóxicos ou hepatotóxicos e em casos de IR associada a coma hepático.

Interações: Podem ocorrer interações entre a furosemida e cefalosporinas (aumento da nefrotoxicidade), aminoglicosídeos e outros fármacos ototóxicos (aumento da ototoxicidade), antiepiléticos (redução de efeito antiepilético) e anti-inflamatórios não esteróides (diminuição do efeito diurético).

Posologia:

Edema:

[**Adultos**] - Via oral: As doses de furosemida variam entre 20 e 120 mg/dia ou em dias alternados, de acordo com a resposta;

Via IM ou IV: As doses variam em média entre 20 e 120 mg/dia. Em situações graves as doses podem ser mais elevadas, sendo nestes casos preferível a infusão IV.

[**Crianças**] - Via oral: As doses recomendadas variam entre 1 e 3 mg/Kg de peso/dia (dose máxima diária de 40 mg);

Via parentérica: As doses variam entre 0,5 e 1,5 mg/kg peso/dia (dose máxima diária de 20 mg).

HTA: 40 a 80 mg/dia, por via oral.

Oligúria: Recorre-se a infusão IV, num fluxo máximo de 4 mg/min e em doses crescentes de 250 mg a 1 g, ajustadas de acordo com a resposta do doente. A dose capaz de provocar um volume de urina satisfatório deve ser infundida de 24 em 24 horas. Os doentes que não respondam à infusão de 1 g necessitarão, muito provavelmente, de recorrer a diálise. Em princípio, este tratamento é realizado em ambiente hospitalar, recorrendo a formas de apresentação adequadas.

Nota: É importante uma dieta hipossalina nestes doentes, de forma a permitir a exspoliação adequada de sódio.

Nota: os Tiazidicos e derivados e os Diuréticos da Ansa aumentam, em diferentes graus, os níveis de ácido úrico. Podem provocar crises de gota nalguns indivíduos.

Em associação, nestes casos é utilizado o:

ALOPURINOL

Indicações: Profilaxia da gota e da litiase renal.

Reações adversas: Exantemas (incluindo formas graves, síndromes de Steven Johnson e Lyell), vasculites, hepatite, nefrite intersticial, alterações da visão e do paladar, parestesias, neuropatia, alterações hematológicas (leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplástica).

Contra-indicações e precauções: Recomenda-se a ingestão adequada de líquidos.

Interações: Anticoagulantes orais; ampicilina; amoxicilina; 6-mercaptopurina; azatioprina; ciclofosfamida.

Posologia: Via oral: 100 a 300 mg/dia em toma única. Em formas refractárias ou em associação com tratamento antineoplásico podem ser necessárias posologias superiores. Reduzir posologia na IR.

3 - DIURÉTICOS POUPADORES DE POTÁSSIO

Neste grupo estão incluídos a amilorida e o triantereno que inibem a excreção de potássio a nível terminal do túbulo contornado distal e no túbulo colector. Colocam como que uma *gabardine* nos túbulos mencionados impedindo a acção da aldosterona, evitando também o hiperaldosteronismo.

Incluem-se também os antagonistas da aldosterona (**espironolactona** e o canrenoato de potássio).

São diuréticos fracos. A **espironolactona** é particularmente eficaz em caso de edemas refractários em doentes com IC, síndrome nefrótica ou cirrose hepática. É também usada em situações de hiperaldosteronismo (aumento dos níveis de aldosterona). O canrenoato de potássio é usado quando há necessidade de administrar um antagonista da aldosterona por via injectável (uso hospitalar).

- Pretendem bloquear a acção da Aldosterona, impedindo a retenção de sódio e água.
- Impedem a eliminação de Potássio, e Hidrogénio e Magnésio.
- Se o indivíduo tiver insuficiência renal, pode induzir hipercaliémia.

ESPIRONOLACTONA

- É um antagonista da Aldosterona
- Equivalente supra renal de hormona sexual
- Provoca um aumento do níveis de estrogénio
- Tem limitações devido às alterações fisiológicas que sugere ao organismo:
 - Mastodínia
 - Ginecomastia
- Utilizada para reversão da sintomatologia em casos de IC de grau 3.
- Via: Per Os: não é utilizado nas crises e a sua acção é mais lenta.

Indicações: Prevenção da espoliação do potássio resultante da utilização prolongada de certos diuréticos (tiazidas e diuréticos da ansa).

Reacções adversas: Pode causar hipercaliémia, o que é mais frequente em idosos, diabéticos ou insuficientes hepáticos ou renais. Pode ainda causar hiponatremia, reacções gastrintestinais, parestesias, *rash* cutâneo, prurido e tonturas.

Contra-indicações e precauções: Está contra-indicada em situações de hipercaliémia e IR grave. Evitar na gravidez.

Interacções: As interacções gerais mais relevantes são com os digitálicos (aumento da toxicidade dos digitálicos), com os IECAs ou com suplementos de potássio (hipercaliémia).

Posologia:

-*Edema*: 50 a 400 mg/dia, ajustado de acordo com a gravidade e com a razão sódio/potássio urinários (doses maiores quando a razão for inferior à unidade).

-*Hiperaldosteronismo*:

[**Adultos**] - 100 a 400 mg/dia;

[**Crianças**] - Dose diária recomendada é de 1,5 a 3 mg/Kg de peso, em doses divididas.

4 - DIURÉTICOS OSMÓTICOS

MANITOL (GLUCOSE)

GLICEROL

- É um expansor de volume do plasma. Quando administrado via IV permite a regressão de edemas chamando o plasma para o espaço vascular.
- Em excesso é excretada pelo rim pois não é um açúcar metabolizável.
- No rim, quando é excretada, apela à presença de água e aumenta o débito urinário
- Tem uma utilização vantajosa no AVC isquémico, graças à sua capacidade osmótica.
- Atenção: sempre que há hemorragia interna (como no caso do AVC hemorrágico ou traumatismo interno) o extravasamento de manitol dos vasos para os tecidos pode ser responsável pelo agravamento da situação, aumentando a perda de fluidos.
- *Consegue débito urinário onde ele não existe.*

- Notas da Aula da Prof. Cândida Durão:

Os diuréticos precisam de três condições fundamentais para poderem ser administrados:

- **Rim Funcional/Competente**

- **Água Intravascular** (administração de proteínas plasmática/reposição de pressão oncótica intravascular)

- **Não haver obstrução das vias urinárias** (atenção à possível obstrução da uretra, especialmente nos indivíduos do sexo masculino com Hiperplasia Benigna da Próstata)

Nota: a algaliação pode não resolver estes casos. Antes de administrar diuréticos avaliar permeabilidade da sonda vesical e concentração de urina e débito urinário, relacionando com risco de obstrução. Fazer pesquisa frequente de globo vesical.

AVALIAÇÃO DE EFEITO TERAPÊUTICO:

- Fazer balanço Hídrico (estes doentes têm que ter restrição de líquidos e nalguns casos controle na ingestão de sódio/sal)

- Avaliar a diurese (indicador de função renal; indica-nos a eficácia do diurético)

- Avaliar o Peso (administração de terapêutica em contexto de edema. Saber se edema regrediu)

- Avaliar a Tensão Arterial

INTERVENÇÕES DE ENFERMAGEM:

- Ensino ao doente para efectuar controle regular do peso corporal, numa frequência de duas vezes por semana, se possível após a primeira micção da manhã, com pouca roupa e na mesma balança, mantendo a postura correcta. Instruir a pessoa da forma correcta de pesagem.
- Ensino ao doente para estar atento a quaisquer alterações que verifique nos seus hábitos de eliminação vesical ou qualquer reaparecimento de sintomatologia associada à Hipertensão Arterial ou Insuficiência Cardíaca.

Vasodilatadores Arteriais

Na hipertensão a longo prazo é comum encontrarem-se duas marcas representativas da patologia: a hipertrofia ventricular esquerda e possível lesão a nível dos rins.

O coração muito musculoso consome uma maior quantidade de oxigénio, não enche tão facilmente e perde parte da função diastólica (disfunção diastólica). Estes fármacos actuam a nível da função sistólica, diminuindo a força de contracção do coração, a sobrecarga muscular e a longo prazo permitindo a regressão da hipertrofia ventricular esquerda. Todos os anti-hipertensores tem esta última acção a longo prazo.

No que diz respeito à função renal, perante uma sobrecarga constante, começam a aparecer alguns sinais indicadores de lesão:

- Presença de microalbuminémia na urina (normal até 40mg/L)
- Retinopatia
- (...)

A administração destes fármacos a longo prazo vai permitir prevenir quer as situações referidas, como uma possível progressão para insuficiência renal, assim como as restantes lesões de pequenos e grandes vasos:

Lesão de grandes vasos: AVC; enfarte do miocárdio; gangrena...

Lesão de pequenos vasos: rim; olhos; nervos....

Nestas aulas falamos sobretudo de dois grandes “grupos” de fármacos VDA:

- O Grupo I que actua sobre os canais de cálcio, sequestrando os iões e permitindo o relaxamento muscular.
- O Grupo II, que actua bloqueando o processo de vasoconstrição por síntese de angiotensina I e angiotensina II e seus efeitos.

3.4.2. Grupo I

MODIFICADORES DO EIXO RENINA ANGIOTENSINA

- **IECA (INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA)**
- **ARA II (ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II)**

Revisão:

Mecanismo de Regulação Renina-Angiotensina-Aldosterona:

- Regula a função dos rins: consoante a volémia e a TA vai influenciar uma maior ou menor produção de urina:

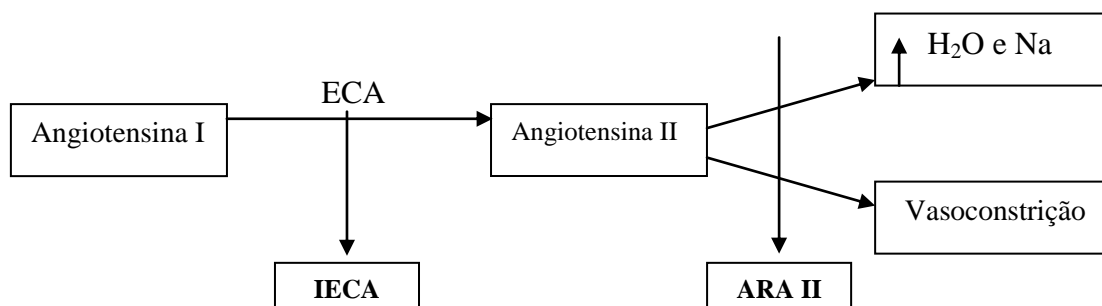
- *Hipovolémia: baixo débito, vasoconstrição*
- *Hipervolémia: maior débito urinário, vasodilatação.*

A Renina é uma enzima produzida a nível do rim, nos aparelhos justaglomerulares, quando há detecção da diminuição da TA. Esta enzima vai actuar a nível de uma proteína plasmática, produzida a nível do fígado, o angiotensinogénio, reduzindo e activando-o, transformando-o em Angiotensina I.

A Angiotensina I, por sua vez, vai ser processada pela Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) (a nível dos capilares pulmonares) e vai ser transformada pela diminuição de dois a.a. em Angiotensina II.

A Angiotensina II tem uma função vasoconstritora arteriolar, promovendo o retorno venoso e o aumento do débito cardíaco e da tensão arterial. Por sua vez, também vai estimular a medula supra-renal a produzir Aldosterona.

A aldosterona actua sobre o rim provocando uma alteração no processo de filtração do sangue: promove a reabsorção de água e sódio, a excreção de potássio, levando a um aumento da volémia por diminuição do débito urinário.



- IECA

- Grupo “PRIL”

- A Angiotensina I não progride para Angiotensina II. Sem AG II não há nem produção de Aldosterona nem eliminação de potássio.

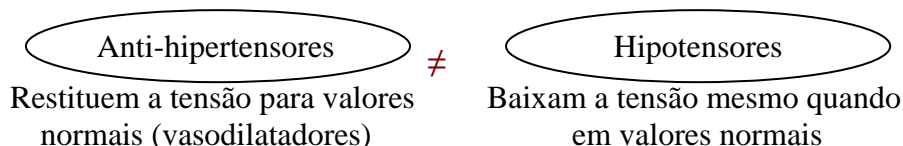
- Não há vasoconstrição (a cadeia pára na AG I, que é inerte)

- A dose mínima é de duas vezes por dia

- Deve ser administrada em jejum: a absorção de Captopril retarda com a ingestão dos alimentos, só sendo ingerido juntamente com eles, posteriormente.

A maioria dos vasodilatadores só diminuem a tensão das pessoas que têm tensão alta: são ANTI-HIPERTENSORES.

Nota:



In INFARMED:

Indicações: Os IECAs são anti-hipertensores de 1ª linha, capazes de modificarem também favoravelmente certos parâmetros tais como resistência à insulina e hipertrofia ventricular esquerda.

O seu interesse não se esgota na HTA. Têm sido utilizados com sucesso no tratamento da IC, da disfunção ventricular pós-enfarte (em doentes clinicamente estáveis) e na prevenção da nefropatia e retinopatia (pelo menos em alguns doentes) diabéticas. Não há diferenças significativas entre os diferentes IECAs disponíveis, exceptuando principalmente as referentes a alguns efeitos laterais específicos (ex.: disgeusia no caso do **captopril**), preço e certos parâmetros farmacocinéticos. Este último aspecto é de grande importância porque influencia o número de administrações diárias e a manutenção de concentrações adequadas do fármaco ao longo das 24 horas. Neste particular, os fármacos de longa duração de acção são preferíveis.

Reacções adversas: Hipotensão arterial (especialmente com a primeira dose), palpitações, taquicardia, tosse e disgeusia (**captopril**). Podem dar perturbações hematológicas, mormente neutropenia, anemia e trombocitopenia. Em alguns doentes pode ocorrer proteinúria (por vezes com características nefróticas), hipercaliemia, aumento dos valores da ureia e da creatinina, especialmente se houver hipoperfusão renal grave, tal como pode acontecer na IC descompensada, na estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único) e na hipotensão marcada. Podem ocorrer ainda manifestações cutâneas e outras reacções alérgicas, eventualmente na forma de angioedema.

Contra-indicações e precauções: A estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único), a gravidez e a hipersensibilidade (ex.: antecedentes de angioedema a qualquer IECA), constituem contra-indicações ao uso dos IECAs. Devem ser usados com precaução na IH (especialmente os pró-fármacos) e na IR. O seu uso deve ser evitado na lactação.

Interacções: Recomenda-se precaução quando estes fármacos são utilizados concomitantemente com AINEs e diuréticos poupadores de potássio (especialmente se houver algum grau de IR); **lítio** (aumento do risco de toxicidade por aumento das concentrações séricas); neurolépticos e antidepressores (risco acrescido de hipotensão ortostática); insulina e antidiabéticos orais (possibilidade de diminuição dos valores de glicemia).

- ARA II

In INFARMED:

São bloqueadores específicos dos receptores da angiotensina II. Partilham algumas propriedades com os IECAs. Porém, ao contrário destes não interferem com a degradação das cininas e por isso mesmo não é de esperar com o seu uso ocorrência de tosse.

Indicações: Os antagonistas dos receptores da angiotensina são antihipertensores de 1.^a linha. Porém, o seu interesse não se esgota no tratamento da hipertensão arterial, pois têm sido utilizados com sucesso, na sua maioria, no tratamento da insuficiência cardíaca ou em doentes (cl clinicamente estáveis), com disfunção ventricular pós enfarte, especialmente quando há intolerância aos IECAs. Podem também ter utilidade (em doses próximas das antihipertensoras) na prevenção e retardamento da progressão da nefropatia diabética.

Reacções adversas: São fármacos geralmente bem tolerados. Porém com o seu uso podem ocorrer reacções adversas tais como cefaleias, tonturas, astenia, dores musculares e hipercaliémia.

Contra-indicações e precauções: Deve evitar-se o seu uso na gravidez, no aleitamento e em doentes que apresentem depleção de volume.

Tal como acontece com outros fármacos vasodilatadores, a sua utilização exige precaução em doentes com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, estenose aórtica, estenose mitral. Devem ser usados também com precaução em doentes com estenose da artéria renal (bilateral ou unilateral em doentes com rim único) e na IR.

Interações: O uso concomitante destes fármacos com suplementos de potássio ou com fármacos poupadores de potássio pode agravar o risco de hipercaliémia.

Nos doentes com IR deve proceder-se à determinação periódica dos valores de creatinina e de potássio séricos.

Os AINEs reduzem o efeito anti-hipertensor dos antagonistas da angiotensina e podem favorecer a ocorrência de IR aguda.

À semelhança do que acontece com os IECAs, pode haver aumento das concentrações do **lítio**, quando esta substância é utilizada concomitantemente com os antagonistas dos receptores da angiotensina.

Notas da Aula:

Teoricamente os ARA II deveriam ser mais potentes na sua acção do que os IECA, visto que actuam num local mais abaixo (mais directo) na cadeia do mecanismo de vasoconstricção Renina-Angiotensina-Aldosterona. No entanto não é.

A bradicimina é um vasodilatador endógeno (participa em várias reacções do organismo, por ex. quando coramos). O corpo recicla moléculas, portanto é comum que existam molécula envolvidas em vários processos, como no caso da ECA.

Ao mesmo tempo que transforma a AG I em AG II potenciando a vasoconstricção, a ECA é responsável pela reciclagem da bradicimina, transformando-a em produtos inertes que deixem de ser capazes de provocar vasodilatação. Tem, portanto, uma acção dupla que potencia a vasoconstricção.

Quando administramos um IECA, a ECA vai deixar de ter acção, quer na cadeia de transformação de AG I em AG II, quer na reciclagem da bradicimina.

Temos então um duplo efeito vasodilatador:

- Deixa de haver produção de angiotensina II e aldosterona
- Deixa de ser desdobrada a bradicimina, que permanece activa e cumulativamente provoca vasodilatação.

Então os **IECA**:

- São Anti-hipertensores (por inibição da ECA)
- São hipotensores (por potenciação da acção da bradicimina)

3.4.3. Grupo II:

BLOQUEADOR OU ANTAGONISTA DO CANAL DE CÁLCIO

Não são um grupo de fármacos definido em farmacologia: há fármacos ACC que só combatem o enjoo por movimento, podem ser bradicardizantes ou taquicardizantes – têm efeitos muito diversificados; só têm em comum a sua capacidade em sequestrar o Ca^{2+} . Não têm apelido.

O cálcio é o ião mais importante no que diz respeito à contracção das fibras musculares. Este tipo de fármaco vai impedir a entrada do ião Ca^{2+} na célula atenuando a sua contracção. Vão permitir um maior relaxamento e contracções menos potentes nos tecidos de fibra muscular em que irão actuar.

Partilham com os IECA uma grande potência na regulação da vasodilatação arterial – são muito bons quando utilizados na **hipertensão arterial e na angina instável**.

Levantam, no entanto, alguns problemas:

- Edema nos membros inferiores
- Obstipação por inibição dos movimentos peristálticos do tubo digestivo (a captação de iões Ca^{2+} inibe os músculos lisos do intestino)
- Cefaleias

A interacção com outros fármacos pode ser problemática **induzindo hipotensão**.

AMLODIPINA
DILTIAZEM
FELODIPINA

FELODIPINA +
RAMIPRIL
ISRADIPINA

LACIDIPINA
LERCANIDIPINA
NICARDIPINA

NIFEDIPINA
NILVADIPINA
NIMODIPINA

NITRENDIPINA
VERAPAMILO

In INFARMED:

Os bloqueadores da entrada do cálcio continuam a ser considerados anti-hipertensores de primeira linha. Não são de esperar com o seu uso efeitos metabólicos indesejáveis, especialmente no tocante ao perfil lipídico. Em modelos animais as dihidropiridinas exibem efeito antiaterogénico que, de acordo com alguns trabalhos clínicos efectuados, parece ser extensivo ao ser humano. Está actualmente bem definido que as vantagens inerentes ao uso das dihidropiridinas no tratamento crónico da HTA são mais manifestas quando se recorre às de $t^{1/2}$ longo (ex: [amlodipina](#), [felodipina](#)), ou às que embora sendo de $t^{1/2}$ curto, como a [nifedipina](#), são apresentadas em preparações de absorção retardada.

Indicações: Para além da indicação principal, que é a HTA, os bloqueadores da entrada do cálcio podem ser utilizados no tratamento da angina de peito (de esforço e espástica). Têm também particular interesse na hipertensão da grávida. Como já foi dito, alguns bloqueadores da entrada do cálcio (ex: [verapamilo](#), [diltiazem](#)) podem ser utilizados em certas perturbações do ritmo.

Reacções adversas: Com os bloqueadores da entrada do cálcio, especialmente com as dihidropiridinas, podem ocorrer diversos efeitos laterais tais como cefaleias, tonturas, edemas, rubor, astenia e náuseas. É de esperar, com o uso do [verapamilo](#) e do [galopamil](#), a ocorrência de bradicardia. Ao invés, a [nifedipina](#) e outras dihidropiridinas podem provocar taquicardia.

Contra-indicações e precauções: Estas substâncias estão contra-indicadas no choque, no enfarte agudo do miocárdio e na estenose aórtica grave. O uso das dihidropiridinas e do [diltiazem](#) na gravidez exige precaução. A [nifedipina](#) e o [verapamilo](#) podem ser usadas (com cuidado) no aleitamento (evitar os restantes).

Interações: O seu efeito hipotensor é potenciado pela acção de outros anti-hipertensores.

Depressores da Actividade Adrenérgica

3.4.4. DEPRESSORES DA ACTIVIDADE ADRENÉRGICA

BLOQUEADORES ALFA

BLOQUEADORES BETA

AGONISTAS ALFA 2 CENTRAIS

VER SIMPÁTICOMIMÉTICOS

HIPERTENSÃO NA GRAVIDEZ

- Os IECA e os ARA II estão estritamente proibidos durante a gravidez, devido ao seu efeito altamente teratogénico.

Já os antagonistas ou bloqueadores dos canais de cálcio podem ser utilizados apenas em mulheres que já eram, anteriormente, hipertensas, que já faziam esta medicação anteriormente.

Para mulheres que desenvolvem esta condição durante a gravidez estão recomendados apenas:



HIDRALAZINA (não tem efeitos cardíacos e portanto provoca taquicardia)

DEPRESSORES DA ACTIVIDADE ADRENÉRGICA / AGONISTAS ALFA 2 CENTRAIS

AMETILDOPA (100% indicado e recomendado na terapêutica da grávida)

Indicações: HTA, particularmente da grávida.

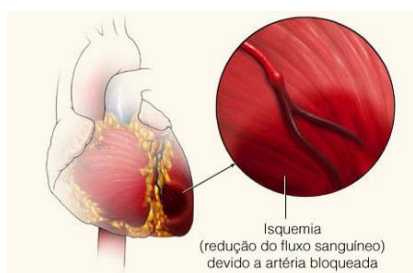
Reacções adversas: Sonolência, sedação, depressão, fadiga. Secura de boca, congestão nasal, cefaleias. Bradicardia, retenção hidrossalina. Disfunção hepática. Leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica. Positividade do teste de Coombs. síndrome semelhante a lúpus eritematoso disseminado. Raramente pode provocar miocardite, pancreatite, fibrose retroperitoneal

Contra-indicações e precauções: IH.

Interacções: Favorece a toxicidade do [lítio](#).

Posologia: Via oral: 250 mg, 2 ou 3 vezes/dia, nos primeiros dias. As doses podem ser aumentadas até ao máximo de 3 g/dia.

Terapêutica na Cardiopatia Isquémica



A cardiopatia isquémica, como indica a designação, é uma doença causada por um certo nível de lesão, por deficiente perfusão do músculo cardíaco e artérias coronárias.

Existem dois casos específicos de doença, que se enquadram nesta categoria:

ANGINA ESTÁVEL

- Doença crónica, cujo o objectivo da terapêutica é evitar a dor.
- Manutenção com administração de nitratos (vasodilatadores que provocam taquicardia, mas diminuem o trabalho cardíaco);
- Utilização de nitratos (NTG sub-lingual) em crises SOS;
- Como estes fármacos induzem taquicardia vai ser administrado β -Bloqueante:
 - Bloqueia o efeito da adrenalina, diminuindo a força de contracção e frequência cardíaca e, conseqüentemente, diminui o consumo de O_2

Se o doente cumprir adequadamente esta conjugação de nitratos e β -Bloqueante, existe um consumo reduzido de NTG em regime de SOS.

ANGINA INSTÁVEL

- Doença aguda, cujo objectivo da terapêutica é evitar o colapso alveolar e a formação de trombos
- Administração de Antagonistas do Canal de Cálcio (só os bradicardizantes; sem Ca^{2+} não há contracção das artérias)
- Administração de terapêutica antiagregante plaquetária
- Em casos de agravamento, onde está presente uma aterosclerose, existe também hipótese de administração antilipidémicos.

AnticoagulantesI

Antiagregantes Plaquetários

- Utilizados a nível da circulação arterial, turbulenta e rápida
- Terapêutica adjuvante na Aterosclerose

ASS: ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA)

ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE

- Actua como antiagregante plaquetário quando utilizado em doses pequenas (cerca de 100 mg diários)⁵;
- É utilizado para a profilaxia secundária, em situações de AVC ou Enfarte
- É utilizado para ocasiões de tratamento⁶
- Actua inibindo a síntese das prostaglandinas. As prostaglandinas são ácidos gordos modificados do grupo dos eicosanóides (tromboxano, leucotrieno, prostaciclina...). Para além da função que têm a nível do sistema reprodutor feminino⁷, intervêm igualmente na mediação do processo inflamatório e na coagulação sanguínea.

Os tromboxanos, que activam as plaquetas e que são libertados por estas desde o início da formação do rolhão plaquetário, são derivados das prostaglandinas. A aspirina reduz a síntese de prostaglandinas, reduzindo a síntese dos tromboxanos, reduzindo a actividade plaquetária.



- A aspirina pode provocar gastrite aguda, visto que tem uma acção erosiva das paredes do estômago. No estômago, as prostaglandinas levam à produção de muco que protege as células da mucosa dos efeitos corrosivos do ácido gástrico. Como a síntese de prostaglandinas vai estar inibida pela aspirina, em administração regular este fármaco pode provocar úlcera ou hemorragia gástrica.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Indicações: Profilaxia do tromboembolismo arterial (enfarte do miocárdio, AVC, isquémia transitória) e angina instável.

⁵ As plaquetas não têm núcleo, logo a sua actividade metabólica é mais reduzida do que as restantes células. A administração de pequenas doses de ácido acetilsalicílico vai permitir uma acção sobre as plaquetas enquanto que, nas restantes células, como, por exemplo, nas células do epitélio endotelial, o fármaco vai ser degradado devido ao metabolismo activo da célula.

⁶ No momento do enfarte – administração de 250 mg de Aspirina

⁷ Aumento das contracções uterinas durante o parto; ovulação; possível inibição da síntese de progesterona

Reacções adversas: Azia, dispepsia, dor epigástrica, náuseas, vómitos, gastrite e, ocasionalmente, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, conjuntival ou de outra localização, asma.

Contra-indicações e precauções: Asma, hipertensão não controlada, gravidez (Anexo 1) e aleitamento (Anexo 2), IH (Anexo 3) e IR (Anexo 4). Não usar em doentes com história de úlcera péptica anterior: não usar ainda em crianças e adolescentes (Síndrome de Reye).

Interações: Evitar a associação com outros AINEs. Potencia o efeito da **fenitoína** e do valproato; com os corticosteróides aumenta-se o risco de hemorragia gastrointestinal e ulceração; reduz o efeito da probenecida; reduz a excreção do **metotrexato** e da **acetazolamida**. A **metoclopramida** e a **domperidona** potenciam o efeito do **ácido acetilsalicílico** por aumentarem a absorção.

Posologia: [Adultos] - Via oral: 100 a 250 mg/dia.

Parêntesis

Pensos Gástricos e Antiácidos? Até que nível são eficazes e previnem a lesão?

Parêntesis

TICLOPIDINA

- Não lesa o estômago, mas tem o mesmo efeito antiagregante da aspirina.
- Efeitos adversos: diarreia, toxicidade hepática, lesões cutâneas, leucocitopenia.

Indicações: Profilaxia das complicações tromboembólicas em indivíduos com doença aterosclerótica; pode usar-se nos indivíduos que não toleram o **ácido acetilsalicílico**.

Reacções adversas: Distúrbios gastrintestinais, erupções cutâneas, discrasias sanguíneas e hemorragias; a longo prazo, com consumo prolongado, aumento dos lípidos sanguíneos, neutropenia, trombocitopenia ou agranulocitose.

Contra-indicações e precauções: Não deve ser administrada a indivíduos portadores de diátese hemorrágica associada a tempo de hemorragia prolongado, com úlcera gastroduodenal ou com hemorragia cerebral aguda. Recomenda-se controlo hematológico regular durante as primeiras 12 semanas de terapêutica.

Interações: Não associar ao **ácido acetilsalicílico**, anticoagulantes ou corticosteróides.

Posologia: [Adultos] - 250 mg, 2 vezes/dia, com as refeições.

TIROFIBAN

Reações adversas: Trombocitopenia reversível, manifestações hemorrágicas. Os acidentes não hemorrágicos (náuseas, febre e cefaleias) são mais comuns nas mulheres.

Contra-indicações e precauções: Hemorragia nos últimos 30 dias; AVC com menos de 30 dias; doença intracraniana; hipertensão grave, diátese hemorrágica, aumento do tempo de protrombina ou INR, trombocitopenia e aleitamento. Reduzir a dosagem a metade na IR (V. Anexo 4); não usar na IH (V. Anexo 3); não usar antes de 3 meses após cirurgia, tratamento grave ou biopsia de órgãos; menos de 2 semanas após litotripsia. Risco de hemorragia na úlcera péptica com menos de 3 meses; sangue oculto nas fezes, insuficiência cardíaca grave, choque cardiogénico; conjuntamente com fármacos que aumentam o risco de hemorragia (incluindo trombolíticos). Controlar.

Posologia: [Adultos] - 0,4 mg/Kg/min durante 30 minutos; depois continuar com 0,1 mg/Kg/min. Deve administrar-se conjuntamente heparina NF, em bolus, 5.000 UI, seguidas de perfusão de 1.000 UI/hora.

TIROFIBAN/ABCIXIMAB

- Estes medicamentos não se encontram disponíveis em Farmácia Comunitária.
- Não dispensam a utilização de aspirina
- Administrados em contexto hospitalar, via EV.

Preparações de libertação modificada têm sido autorizadas para a prevenção secundária de AVC isquémico e de acidentes isquémicos transitórios. Os inibidores das glicoproteínas (GP) IIb/IIIa, como o abciximab, a eptifibatida e o tirofiban, ligam-se de modo selectivo aos receptores GP IIb/IIIa plaquetários, bloqueando a ligação do fibrinogénio a estes receptores nas plaquetas. Provaram a sua eficácia na trombose arterial aguda, mas o seu valor na prevenção secundária continua desconhecido. São usados em associação com a heparina e o **ácido acetilsalicílico** como adjuvantes da angioplastia coronária percutânea ou atrectomia para a prevenção das complicações isquémicas agudas no enfarte do miocárdio em doentes com angina instável. O abixciximab só deve ser usado uma única vez para evitar o risco adicional de trombocitopenia. Os inibidores das glicoproteínas só devem ser usados por clínicos experientes no uso desta terapêutica e na resolução dos possíveis acidentes (hemorragias, trombocitopenia com heparina ou trombolíticos e reacções de hipersensibilidade).

CLOPIDOGREL/PLAVIX

- Per Os
- Utilizado em situações localizadas

Indicações: Usa-se na profilaxia de doentes com afecções tromboembólicas (enfarte agudo do miocárdio e acidente trombótico cerebral).

Reacções adversas: Idênticas às da **ticlopidina** mas com menor incidência de discrasias sanguíneas e alterações dos lípidos do soro durante a terapêutica.

Contra-indicações e precauções: V. **Ticlopidina**. Evitar nos primeiros dias após enfarte do miocárdio ou de AVC isquémico; risco de hemorragia após traumatismo ou cirurgia; IH (Anexo 3) e IR (Anexo 4).

Interacções: Não associar AINEs, **varfarina**, coumarínicos, fenindiona, dipiridanol e **iloprost**.

Posologia: Via oral: 75 mg, 1 vez/dia.

OS DADOS ACTUAIS SUGEREM SER O ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (OU O CLOPIDOGREL) OS FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA.

Antidislipídemicos

ATEROSCLEROSE

GRUPO ESTATINA

SINVASTATINA

- Actuam a nível do colesterol, fazendo aumentar os níveis de HDL e baixar os níveis de LDL;
- Estabilizam a placa aterosclerótica.

São inibidores da redutase da HMG-CoA, condicionando uma redução do colesterol LDL e VLDL.

Indicações: As estatinas são um grupo de fármacos dotados de grande interesse no tratamento da hipercolesterolemia e da dislipidémia mista.

Reacções adversas: Das reacções adversas mais frequentes que podem provocar são de referir: dores abdominais, náuseas, obstipação, anorexia, flatulência, dispepsia, astenia. Podem provocar eritema multiforme, perturbações psíquicas, parestesias, câibras, aumento dos valores das transaminases. Com o seu uso pode observar-se aumento dos valores de CK, frequentemente num contexto de interacção medicamentosa e ocasionalmente na forma de miopatia com eventual significado clínico. Esta parece ocorrer com maior frequência quando há administração concomitante de inibidores do citocromo P450, tais como **eritromicina**, **ciclosporina**, **gemfibrozil** (e outros fibratos), **ácido nicotínico** e antifúngicos azólicos.

Contra-indicações e precauções: A doença hepática, a hipersensibilidade ao fármaco, a elevação persistente das transaminases, a gravidez e a lactação constituem contra-indicações ao seu uso.

Interacções: A utilização concomitante de **eritromicina**, **ciclosporina**, **gemfibrozil** (e outros fibratos), **ácido nicotínico** e antifúngicos azólicos, pode favorecer a subida de transaminases e de CPK (eventual ocorrência de miopatia). O **clopidogrel** pode ter a sua actividade significativamente reduzida quando administrado concomitantemente com estatinas (em particular as que sofrem intensa metabolização pelo citocromo P450). Estas substâncias podem potenciar o efeito da **varfarina**, pelo que é aconselhável um maior controlo de INR, especialmente no início ou com a suspensão do tratamento.

GRUPO FIBRATOS

-Actuam a nível dos triglicéridos.

Os fibratos constituem um grupo de substâncias com indicação terapêutica no tratamento da hipertrigliceridemia e da dislipidemia mista (especialmente quando o HDL é baixo). São de particular interesse em diabéticos dislipidémicos, verificando-se, pelo menos com alguns deles (ex: **fenofibrato**), redução da progressão da doença coronária nos doentes com diabetes tipo 2. O clofibrato foi o primeiro composto a ser utilizado. Os que se lhes seguiram são geralmente considerados como menos litogénicos para um grau de eficácia semelhante. Entre estes as diferenças não são significativas.

Indicações: Hipertrigliceridemia e dislipidemia mista.

Reacções adversas: Podem provocar dores abdominais, náuseas, vómitos, mialgias, exantema, alterações da função hepática e dos parâmetros hematológicos. Com o seu uso pode ocorrer risco aumentado de litíase biliar.

Contra-indicações e precauções: Estão contra-indicados na litíase biliar, doença hepática e IR graves. Evitar na gravidez e na lactação.

AnticoagulantesII

Heparina

- Actuam a nível da circulação venosa, relacionadas com a formação de trombos por estase sanguínea.
- Utilizadas em pessoas acamadas durante longos períodos ou pessoas com risco acrescido de trombose venosa em cirurgia (faz-se a estratificação do risco⁸)
- Utilidade:

- Profilaxia Primária

Evitar, em quem nunca teve, a flebotrombose

- Profilaxia Secundária

Prevenir reincidência de quem já teve o acidente.

- Tratamento

Utilizar droga no momento do incidente

⁸ Duração da cirurgia? Tempo que a pessoa fica acamada? Tipo de cirurgia em si? Avaliação de doenças associadas: varizes? Obesidade? Insuficiência Cardíaca? Avaliar o risco: a pessoa já teve alguma vez trombose venosa profunda (se sim, 75% de probabilidade de reincidência; algum familiar já teve? É uma cirurgia torácica (menos risco) ou abdominal (maior risco)).

HPBM – HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR VS. HEPARINA SÓDICA (NF⁹)

A heparina é um anticoagulante de uso parentérico com início de acção imediato, mas duração de acção curta. É hoje referida como heparina padrão ou heparina não fraccionada (NF). Os derivados da heparina, designados por heparinas de baixo peso molecular (HBPM), obtidos por vários métodos, têm pesos moleculares entre 2.000 e 5.000 D, são heterogéneos em termos de actividade biológica e maior duração de acção. Deste modo, a forma de uso mais adequada em indivíduos com risco hemorrágico é a heparina NF porque o seu efeito pode ser terminado quase de imediato ao suspender a infusão, enquanto que a utilização de HPBM é mais regular e mais prolongada, favorável a indivíduos em regime de profilaxia primária e secundária.

HPBM

| VIA SUBCUTÂNEA | Prof. Primária | Prof. Secundária |
|--|------------------|------------------|
| Nadroparina cálcica (fraxiparina) | 0.3 x 1 | 0.3 x 2 |
| Enoxaparina Sódica (enoxaparina) | 0.4 x 1 (...) | 0.4 x 2 (...) |

Fraxiparina vs. Enoxaparina?

- A dose profilática é quilodependente, varia com a envergadura, peso, altura da pessoa.
- A administração subcutânea é prática, no entanto as pessoas podem vir a apresentar hematomas.
- A duração deste tipo de terapêutica é controlado caso a caso, sendo que **a duração da terapêutica é igual à duração do risco!**

- Levante
- Cirurgia
- A vida toda...

As **heparinas de baixo peso molecular (HBPM)** que incluem a **dalteparina sódica, enoxaparina sódica, nadroparina cálcica, reviparina sódica** e a **tinzaparina sódica**, são fragmentos de heparina que podem ser tão eficazes como a heparina NF na profilaxia do tromboembolismo venoso pós-operatório em cirurgia abdominal ou nos doentes com AVC e têm maior eficácia na profilaxia da trombose proximal em cirurgia ortopédica. O seu efeito só é parcialmente revertido pelo **sulfato de protamina (= antídoto)**. Não atravessam a barreira placentar, pelo que têm sido usadas durante a gravidez.

Todas apresentam uma absorção mais uniforme e melhor biodisponibilidade que a heparina clássica, o que permite atingir facilmente níveis previsíveis de heparina com injeções SC de doses altas e o uso de doses fixas baseadas no peso, sem controlo da APTT. O $t_{1/2}$ muito mais longo ajuda a libertar desta monitorização constante, o que se traduz num tratamento bem sucedido da trombose venosa aguda e na redução do risco de acidentes isquémicos em doentes com angina instável e enfarte do miocárdio.

⁹ Não Fraccionada

As fracções de diferentes pesos moleculares têm propriedades funcionais distintas e não existe equivalência entre os vários preparados no que respeita a dosagem. Requerem apenas uma ou duas injeções SC diárias e apresentam vantagens económicas reais. As reacções adversas são idênticas às da heparina NF - hemorragia, trombocitopenia e osteoporose - mas menos frequentes.

Profilaxia Primária

Em indivíduos neste tipo de regime, NÃO EXISTE RISCO HEMORRÁGICO, mesmo com acontecimento de traumatismo. Os indivíduos não necessitam de controle.

O que existe é diminuição da probabilidade de trombos. A dosagem de fármaco não é suficiente para suscitar este risco.

Profilaxia Secundária

Na cirurgia de pessoa com antecedentes de flebotrombose utiliza-se o seguinte esquema:

- Dia anterior: Profilaxia Primária
- Cirurgia (nada)
- Pessoa Acamada: Profilaxia Secundária, com maior dose e risco hemorrágico. Há necessidade de controlo do efeito da terapêutica.

No que diz respeito à administração de heparina, temos que ter em conta duas dimensões, quanto ao risco hemorrágico:

Riso Vertical: Dimensão da Dose (quantidade de medicamento administrado)

Risco Horizontal: Dimensão do Tempo (duração do tratamento)

Quanto maior a dosagem e a duração do tratamento, maior o risco hemorrágico do doente. No entanto, há que ter em conta, que o risco horizontal é maior do que o risco vertical. (É maior o risco quando o tratamento é muito demorado com doses baixas do que quando é restrito com doses mais altas).

O que fazer quando o risco tem a duração de uma vida? Profilaxia Secundária com HBPM?

Anticoagulante Orais

Opta-se pela administração de...

VARFARINA

- Fármaco que actua sobre a **vitamina K** (= antídoto): reduzem a síntese hepática dos factores II, VII, IX e X da coagulação, por antagonizarem a acção da vitamina k.
- **Só tem efeito, portanto, quando há formação de novos factores de coagulação, o que decorre num tempo inespecífico, variável de pessoa, para pessoa.**

A varfarina, num doente em que tem que ser prosseguida a profilaxia secundária, tem de ser administrada o mais precocemente possível, em conjunto com a heparina que o doente estaria inicialmente a fazer. Como a varfarina não tem acção imediata, tem que ser criado este período em que o fármaco é administrado mas a heparina assegura a fluidez do sangue até que a varfarina esteja activa.

A varfarina permite contornar o grande risco hemorrágico causado pela HMPB em regime de profilaxia secundária. O risco hemorrágico de varfarina num ano é equivalente ao risco hemorrágico de heparina num dia.

No entanto, há que notar que a varfarina também aumenta o risco hemorrágico, ainda que ligeiramente e, portanto, deve ser suspensa em doentes que vão ser sujeitos a cirurgia.

A varfarina é muito dada a interações medicamentosas e alimentares. Com excepção do Paracetamol, se se alterar a dose de um medicamento do regime habitual da pessoa ou se se introduzir um medicamento novo nesse regime, o doente tem que fazer o INR.

Quase todos os medicamentos afectam a acção da varfarina.

(risco hemorrágico aumentado ou sangue hipercoagulável?)..... Risco.

VARFARINA

Indicações: Profilaxia e tratamento das afecções tromboembólicas venosas e pulmonares, profilaxia do embolismo na doença cardíaca reumática e fibrilação auricular, profilaxia após inserção de prótese valvular cardíaca e ataques isquémicos transitórios.

Reacções adversas: Hemorragias de qualquer órgão com anemia consecutiva. As hemorragias podem ocorrer não obstante os valores normais do INR. Podem ainda surgir, ocasionalmente, necrose cutânea, cor arroxeadada dos dedos dos pés, alopecia, náuseas e diarreia, icterícia e IH.

Contra-indicações e precauções: Úlcera péptica, alterações cerebrovasculares, endocardite bacteriana, IR ou IH, hipertensão grave e doentes que consomem álcool. As alterações da dosagem devem ser acompanhadas de um controlo regular da coagulação (TP ou INR) e do estado clínico. Não usar durante a gravidez por ser um teratogénio reconhecido, causando embriopatia característica, aumento da frequência de abortos, nado-mortos e hemorragias fetais. O aparecimento de hemorragias impõe a suspensão da varfarina durante 1 ou 2 dias e a administração de 5 mg de vitamina K₁ IV lenta ou 0,5 a 2 mg por via oral se a hemorragia for ligeira.

Interações: São frequentes e ocorrem por mecanismos diversos. Deverão constituir objecto de vigilância particular os consumidores de álcool, tabaco, analgésicos e de AINEs, antiarrítmicos, antibacterianos, antidepressores, antiepilépticos, antiplaquetários, **cisaprida**, tiroxina, uricosúricos e muitos outros fármacos.

Posologia: [Adultos] - Via oral (sempre à mesma hora): Dose inicial - 5 a 10 mg/dia, 2 dias, seguida de 4 a 5 mg/dia, devendo atingir-se um efeito anticoagulante estabilizado ao fim de 5 a 7 dias; dose de manutenção - 3 a 9 mg/dia, dependendo do valor de INR.

INR e Controlo

O controlo de indivíduos que fazem este tipo de terapêutica é realizado a partir dos resultados do parâmetro de APTT (Tempo de Tromboplastina Parcial Activada) ou do INR (Relação Internacional Normalizada).

Num doente submetido a esta terapêutica é de esperar um valor de APTT entre 2x-3x o valor de um indivíduo normal. O sangue sedimenta mais devagar, está mais fluído, o risco hemorrágico é maior mas a probabilidade de formação de trombos está reduzida.

O INR é uma fórmula criada como equalizador universal dos diferentes valores obtidos nos testes de APTT, realizados em diferentes condições e locais.

INR: Valor Normal = 1

- Utilidades:**
- Excluir Risco Hemorrágico
 - Adaptação da dose dos fármacos a cada doente (ajustamento dose – INR)
 - Adaptação da dosagem do fármaco, utilizando o INR, às diferentes condições:
 - Prótese Valvular: INR desejado = 4
 - Embolia Pulmonar: INR desejado = 3
 - Doença Fibrosante Valvular: INR desejado = 3-2
 - (...)

Estes testes servem primeiramente, no entanto, não para avaliar a eficácia do tratamento, mas sim para avaliar o risco hemorrágico que daí advém. Num doente estável, com terapêutica estável, pode realizar-se esta avaliação 1x por mês.

Nota: Quanto mais tempo leva o sangue a coagular, maior o valor de APTT e do INR.

Nota: Colheitas de sangue incorrectas podem levar a alterações do INR.

Exemplo:

A dose de varfarina é ajustada consoante a patologia que o doente apresenta e a sua própria resposta ao fármaco, que vai ser expressa pelo INR. Temos então, consoante a patologia, um valor ideal para o INR e, consoante o doente, uma reacção única e própria à dose de fármaco que este está a fazer.

| | |
|-----|-----|
| Seg | 3/4 |
| Ter | 3/4 |
| Qua | 3/4 |
| Qui | 3/4 |
| Sex | 3/4 |
| Sáb | 3/4 |
| Dom | 3/4 |

→

| | |
|-----|-----|
| Seg | 3/4 |
| Ter | 1/2 |
| Qua | 3/4 |
| Qui | 3/4 |
| Sex | 1/2 |
| Sáb | 3/4 |
| Dom | 3/4 |

INR = 4

INR = 3

Se o INR não está nesse intervalo ideal, temos que adequar a dosagem. A varfarina é muito sensível: diminuição de 1/2x numa semana alteram consideravelmente o valor de INR.

O risco hemorrágico é proporcional ao INR. Mas a hemorragia em si não é proporcional a este valor. É um índice de risco e não um risco em si!

Varfarina

Aumento de INR sem Hemorragia: pára-se a varfarina e espera-se que volte ao normal. Vão se corrigindo os valores com a dosagem.

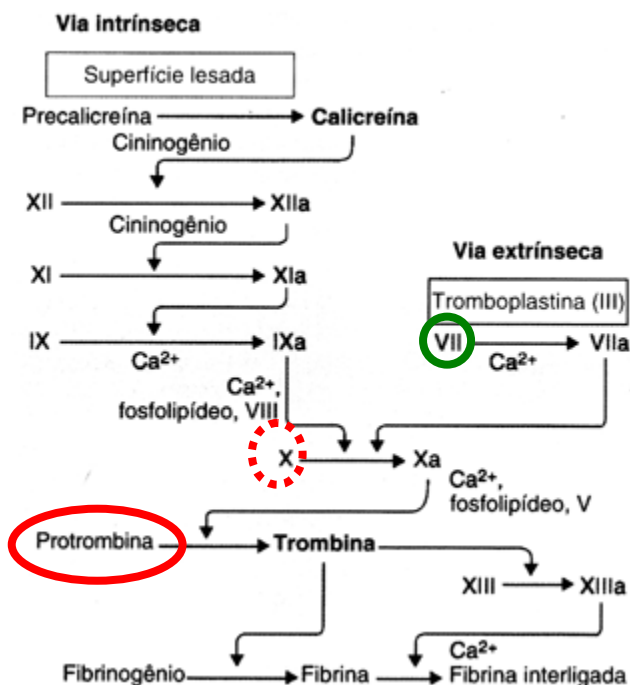
Aumento de INR com Hemorragia: administração de **Vit. K** (antagonista da varfarina) e Plasma Fresco (contém factores de coagulação, é rápido e pode parar-se em qualquer altura)

Heparina

Aumento de APTT sem Hemorragia: ajusta-se a dose (é de acção quase imediata).

Aumento de APTT com Hemorragia: administração de **Sulfato de Protamina** (antagonista da heparina; tem que se dar a mesma dose, procurando o equilíbrio: se for uma dose de antídoto exagerada também vai favorecer a hemorragia, se for a menos não é eficaz e a hemorragia persiste) e Plasma Fresco (contém factores de coagulação, é rápido e pode parar-se em qualquer altura).

Cadeia de Coagulação e Intervenção da Heparina e da Varfarina

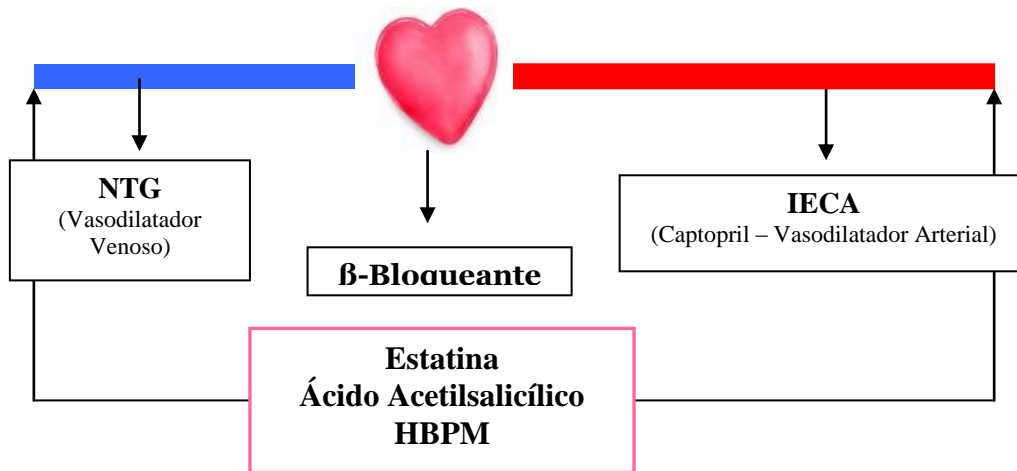


- **Actuação da Varfarina (VII)**
Profilaxia Secundária

- ✱ **Heparina Profilática**
Profilaxia Primária: doses baixas, não bloqueia completamente o factor X, permitindo hemostase moderada mas evitando formação de coágulos sem permitir risco hemorrágico.

- **Heparina Terapêutica**
Tratamento: doses altas, bloqueia o factor II (Protrombina) fortemente impedindo a coagulação. Há risco de hemorragia.

Terapêutica no Enfarte do Miocárdio



1º: ASPIRINA

Fluidificação do sangue, previne a formação e propagação de trombos e o agravamento da situação de enfarte. Não é fibrinolítico.

2º: ESTATINA

- Estabiliza a placa aterosclerótica, evitando a sua fragmentação e circulação na corrente sanguínea (não reverte nem elimina a placa de ateroma).

3º: IECA: CAPTOPRIL

- Efeito “scavenger”: remove radicais livres de oxigênio, produzidos pela degradação das células mortas no enfarte, que vão ser responsáveis pela morte tecidual propagada.

- Promove a remodelação (crescimento de estruturas musculares por cima do tecido morto permitindo ligeira contracção da área) da região de isquémia no músculo cardíaco

BETA BLOQUEANTE:

- Reduz a frequência e contracção cardíaca e a excitabilidade do coração.
- Administrada reverte a situação de taquicardia provocada pelos nitritos/nitratos.

HBPM

- Terapêutica antiagregante, previne formação de trombos.

NITROGLICERINA/ NITRATO IV CONTÍNUA:

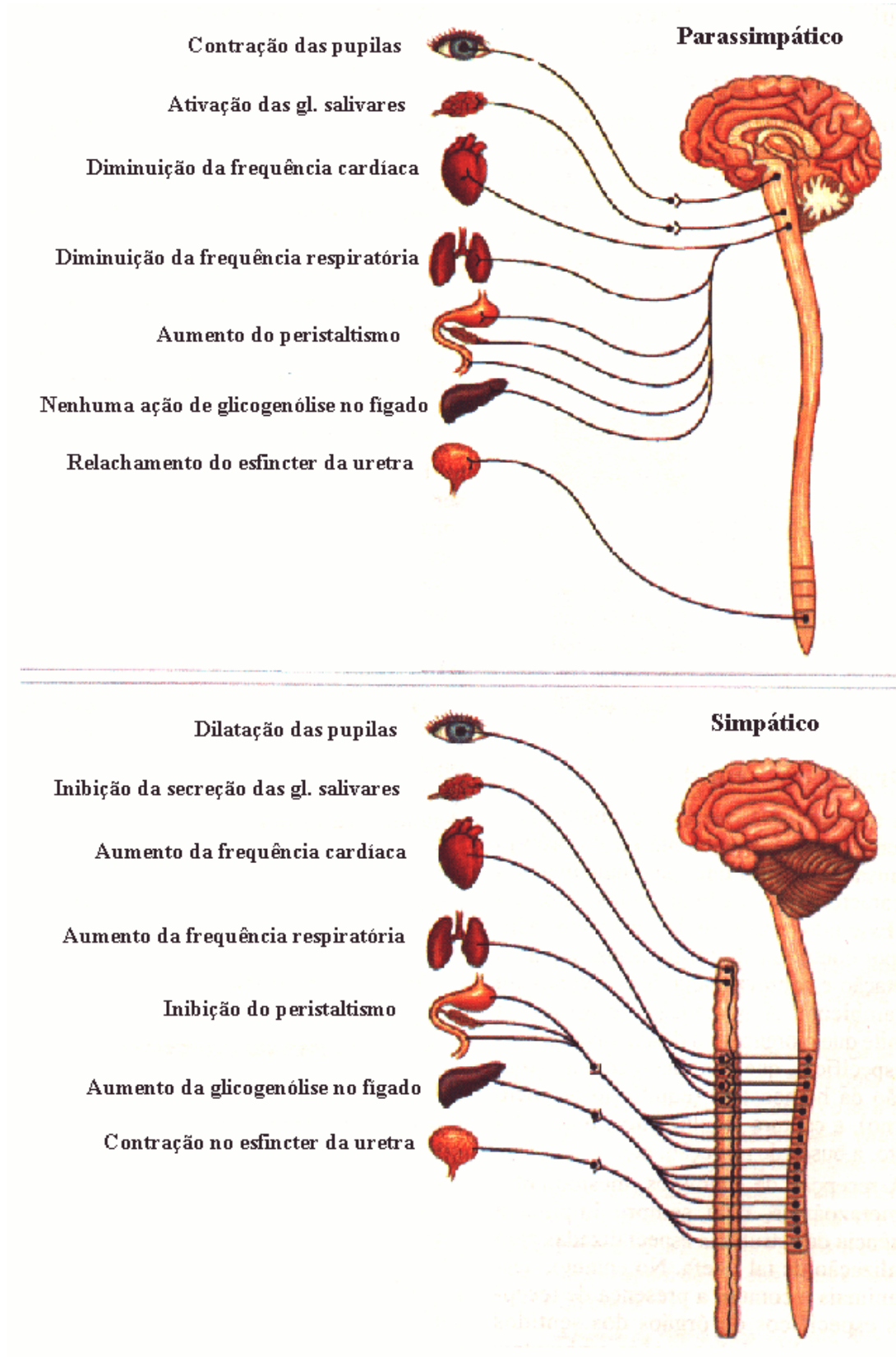
- Reduz o aporte de sangue ao coração
- Diminui o trabalho cardíaco por diminuição do Débito Cardíaco, mas provoca taquicardia podendo aumentar as necessidades de O₂

- Administração deve ser interrompida, com um período livre, usado para potenciar a acção do fármaco.

Terapêutica com Acção no Sistema Nervoso

Acções e Funções: SNSimpático e SNParassimpático

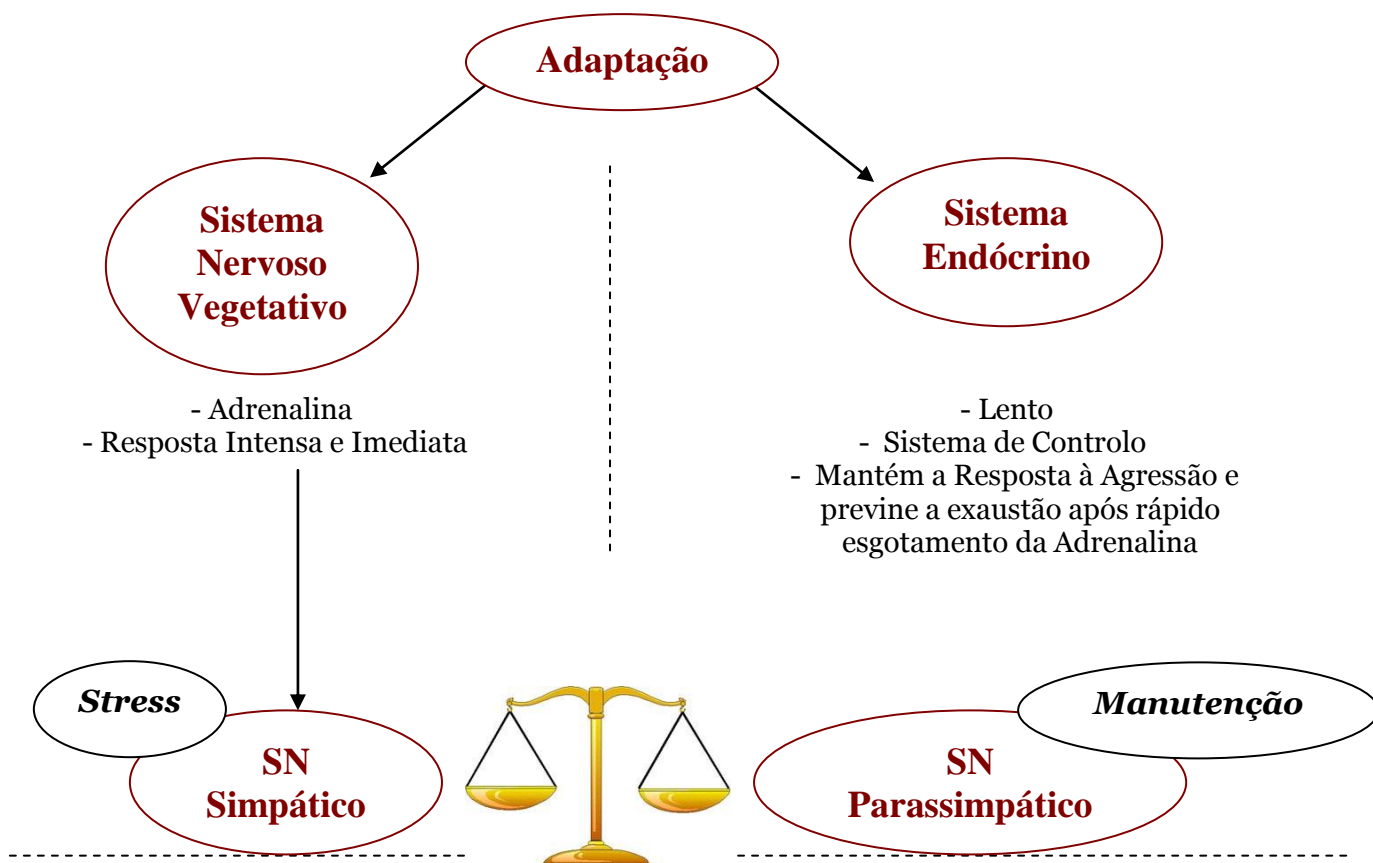
Ver acções e funções em pormenor nos documentos fornecidos pelo professor e no livro de anatomia.



O que é o stress?

- É um **mecanismo de Adaptação do organismo à Agressão**

Reacção ao 'peso' (acontecimento que pode provocar dano), variável de pessoa para pessoa, que condiciona o comportamento.



O SNCentral garante um equilíbrio entre os Sistema Nervosos vegetativos, adequando as suas respostas consoante as situações e equilibrando-se mutuamente:

Ex.:

Estimulação Cardíaca consoante o Débito Cardíaco
SNSimpático ↔ SNParassimpático

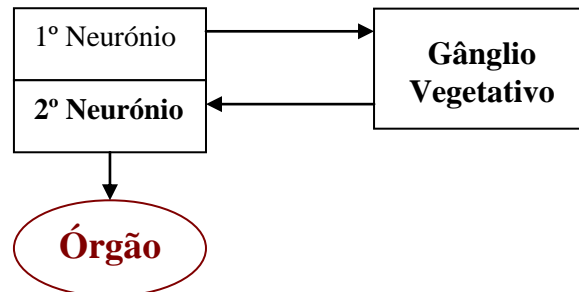
↓ ↓
Taquicardia Bradicardia

A função do SNSimpático e SNParassimpático é contínua, como numa balança, em que os dois actuam constantemente em compensação; a acção de um deles sobrepõe-se ao outro quando a situação assim o requer.

Os fármacos que actuam no SNVegetativo têm a sua acção devido ao seu sucesso em activar um receptor ou do SNSimpático ou do SNParassimpático, ligando-se a este, mimetizando ou contrariando uma certa função.

SISTEMA NERVOSO VEGETATIVO

Transmissão de Estímulos por Neurosecreção:



O que distingue os diferentes componentes do SNVegetativo é o segundo neurónio (composição, conteúdo - Neurotransmissor):

- SNSimpático: Adrenalina e Noradrenalina
- SNParassimpático: AcetilColina
- SNDopaminérgico: Dopamina
- (...)

Quando o neurotransmissor se liga a um receptor compatível, ocorre um efeito correspondente a essa ligação.

Os fármacos que actuam no SNVegetativo têm a sua acção devido ao seu sucesso em activar um receptor ou do SNSimpático ou do SNParassimpático, ligando-se a este, mimetizando ou contrariando uma certa função.

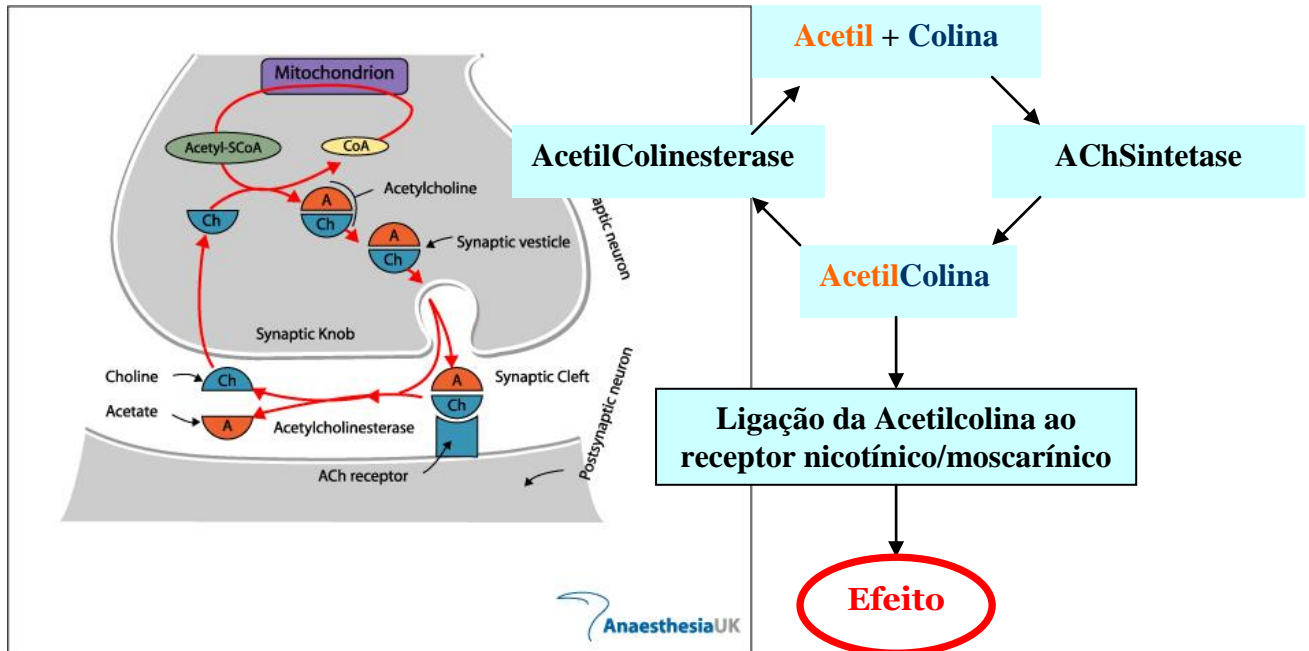
Activação de um receptor ≠ Efeito Positivo

- Quando um fármaco se liga a um receptor, independentemente se suscitar um efeito *positivo* ou *negativo*, activa esse receptor. Por sua vez, um receptor activo pode ser estimulante ou inibidor de uma determinada função do organismo.

Bloqueio de um receptor ≠ Efeito Negativo

- Se o receptor bloqueado pelo fármaco tinha uma função inicialmente inibitório, a acção que o fármaco vai permitir é um efeito estimulante;
- Se o receptor bloqueado tinha uma função estimulante, o fármaco vai permitir um efeito inibitório.

SNPARASSIMPÁTICO



A AcetilColina é uma molécula única onde, pela sua configuração, é possível adaptá-la a mais do que um receptor. Nestas aulas falámos predominantemente dos receptores moscarínicos e nos receptores nicotínicos.

O SNParassimpático é responsável pelas denominadas funções inferiores, as **tarefas de manutenção corporal**:

- Digestão (contração do Estômago, produção de suco gástrico, contração do intestino, relaxamento do esfíncter e libertação de bÍlis, relaxamento do esfíncter anal)
- Micção
- Defecção
- (...)

Exceções:

- Diminuição da Função CardÍaca (bradicardia)
- Relaxamento dos Esfíncteres (aumento da produção e expulsão de secreções): bÍlis, recto e esfíncter anal, suor...

Ex.: Ler na Sanita



Defecar implica uma activação do SNParassimpático, permitindo um momento de boa leitura visto que implica também uma melhoria da focagem da visão ao perto. Da mesma forma que, quando o SNSimpático está activado, em situações de grande stress (estar num safari a ser perseguido por um leão) inibe as funções de eliminação.



Ex.: Central de Incineração

A pessoa exposta a poeiras e a gases tóxicos sofre uma activação do SNParassimpático na contracção do músculo liso das glândulas dos brônquios e aumenta a produção de secreções, relaxando os esfíncteres e permitindo uma melhor protecção do aparelho respiratório.

MOSCARINA

- Digestão
- Função Cardíaca
- Contracção do músculo liso (digestão, expulsão de secreções)
- Contracção dos Esfíncteres
- Contracção das Pupilas
- ...

NICOTINA

- Coordenação Muscular (escrever, coser, saltar à corda, etc. ...)

Nota: quando há uma activação excessiva do SNSimpática a coordenação motora é menor (no nervosismo ou susto, por exemplo, a caligrafia fica alterada, a pessoa fica a tremer, etc..)

Parassimpaticomiméticos

São fármacos que mimetizam a actividade do SNParassimpático e contrariam a actividade do SNSimpático.

Produzem efeitos semelhantes ao da acetilcolina. Alguns actuam estimulando directamente o sistema nervoso parassimpático, enquanto outros actuam através da inibição de acetilcolinesterase (enzima que metaboliza a acetilcolina quando esta é libertada pela terminação nervosa).

Utilidade? Têm uma utilização limitada.

- **METILCOLINA** (estrutura parecida à da acetilcolina; tem efeitos moscarínicos e nicotínicos)
- **BETANECOL** (alcalóide; efeitos moscarínicos B → M)
- **CARBACOL** (alcalóide; efeito nicotínico C → N)
- **INIBIDORES DA ACETILCOLINA** (também tem efeito Parassimpaticomimético)

INIBIDORES DA ACETILCOLINA (também tem efeito Parassimpáticomimético)

ATROPINA

- Obstipação
- Aumento da Frequência Cardíaca (taquicardia) e Débito Cardíaco
- Diminuição da lubrificação ocular
- Broncodilatação
- Secura da boca
- (...)

BROMETO DE IPATRÓPIO (ATROVENT)

BROMETO DE TIOTRÓPIO (SPIRIVA)

Estes fármacos antagonizam os efeitos broncoconstritores da estimulação colinérgica. Esta inibição do tônus vagal provoca a dilatação das vias aéreas centrais de grande calibre e de pequeno calibre. A sua acção broncodilatadora, por inibição da contracção da musculatura lisa brônquica, resulta do antagonismo competitivo ao nível dos receptores muscarínicos do mediador colinérgico.

A **atropina** foi o fármaco representante deste grupo e está hoje abandonada devido aos inúmeros efeitos adversos.

O **brometo de ipatrópio** é um composto de amónio quaternário que, usado por via inalatória, tem uma fraca absorção sistémica, o que o torna desprovido das reacções adversas comuns aos fármacos anticolinérgicos, quer sistémicas, quer locais (não aumenta a viscosidade do muco, nem afecta a sua "clearance"). O efeito broncodilatador do **brometo de ipatrópio** é menor que o dos agonistas simpaticomiméticos.

No entanto, no caso do broncospasmo que pode acompanhar a bronquite crónica, a sua acção broncodilatadora é igual ou superior à dos agonistas adrenérgicos.

O **brometo de ipatrópio** não está indicado no tratamento do broncospasmo agudo porque tem um início de acção lento (1,5 a 2 horas), mas aparece como segunda linha terapêutica nos casos que não respondem adequadamente aos agonistas, ou em associação terapêutica com estes fármacos. Tem uma duração de acção de 4 a 6 horas.

O **brometo de tiotrópio**, tem uma acção broncodilatadora longa, apresentando semelhanças ao **brometo de ipatrópio**.

PIRENZEPINA

A secreção gástrica é modulada por inervação colinérgica. Os anticolinérgicos clássicos não têm interesse no tratamento da úlcera péptica por serem pouco eficazes e determinarem uma incidência elevada de efeitos indesejáveis. É igualmente de evitar o uso de associações em dose fixa, de anticolinérgico com ansiolítico ou sedativo, por não permitirem individualização da dose.

Após a identificação de subtipos de receptores muscarínicos no tubo digestivo (tipo M1) tentou dissociar-se os efeitos terapêuticos dos efeitos anticolinérgicos indesejáveis, usando fármacos selectivos para esta subpopulação de receptores. A

pirenzepina e a telenzepina são fármacos deste grupo, não estando actualmente disponíveis em Farmácia Comunitária.

Indicações: Úlcera péptica, gastrite, duodenite.

Reacções adversas: As mais frequentes raramente impõem suspensão do tratamento (secura de boca, visão enevoada, obstipação, diarreia, cefaleias, confusão mental). A incidência de visão enevoada é dependente da dose (1% na posologia de 100 mg/dia, 5,6% na posologia de 150 mg/dia).

Contra-indicações e precauções: A pirenzepina passa mal a barreira hematoencefálica. Inibe a secreção ácida com doses menores do que as necessárias para determinar efeitos anticolinérgicos sistémicos. Não está contra-indicada em doentes com hipertrofia prostática ou glaucoma.

BUTILESCOPOLAMINA (BUSCOPAN)

- Relaxante da musculatura lisa (alívio da cólica intestinal, uterina, renal...)
- Secura da Boa
- Taquicardia
- Obstipação (pode ser utilizado na diarreia, com precaução)

Indicações: Estados espasmódicos gastrintestinais. Como composto de amónio quaternário, a **butilescopolamina** é incompleta e imprevisivelmente absorvida, pelo que se não recomenda a sua utilização por via oral.

Reacções adversas: As dos anticolinérgicos (boca seca, perturbações da acomodação, taquicardia, tonturas, retenção urinária; reacções alérgicas, raramente tomando a forma de choque anafiláctico).

Contra-indicações e precauções: Gravidez, lactação, glaucoma, hipertrofia prostática, miastenia grave, megacólon. A possível perturbação da acomodação aconselha a não conduzir automóvel ou máquinas durante a administração.

Interacções: Reforço da acção por outros compostos com acção anticolinérgica (antidepressores, anti-histamínicos, etc.); antagonismo com agonistas dopaminérgicos.

Posologia: [Adultos] - Via IV, IM ou SC: 20 a 40 mg; a dose diária total não deve exceder 100 mg.

[Crianças] - 5 mg (não exceder 20 mg/dia).

Generalidade: Situações Contra-indicadas:

- Hipertrofia Prostática
- Íleos Paralítico
- Disritmias
- Glaucoma e Hipertensão Intraocular
- Cardiopatia Isquémica com Taquicardia

Parassimpaticolíticos

Bloqueiam a acção da acetilcolina no sistema nervoso parassimpático. Actuam através da ocupação dos receptores nas terminações nervosas parassimpáticas, impedindo a acção da acetilcolina. A resposta parassimpática é reduzida dependendo da quantidade de receptores bloqueados pelos parassimpaticolíticos.

ANTIAMIÁSTÉNICOS (NEOSTIGMINA)

A transmissão neuromuscular depende essencialmente da libertação de acetilcolina e da funcionalidade dos respectivos receptores a nível pós-sináptico. Esta transmissão pode ser afectada quer pela redução da disponibilidade da acetilcolina quer pela disfunção dos receptores. A **miastenia gravis** é a doença que se caracteriza por uma diminuição da transmissão neuromuscular, independentemente do facto desta redução ser consequência da existência de menos acetilcolina ou de receptores disfuncionantes ou de ambas as circunstâncias. O aumento da disponibilidade de acetilcolina é benéfico. Por isso os medicamentos que inibem as acetilcolinesterases (**brometo de distigmina**, **neostigmina**, **brometo de piridostigmina**) e aumentam o tempo de residência da acetilcolina na sinapse são utilizados nesta patologia. Estes mesmos medicamentos, devido a este mecanismo de acção, também são úteis na reversão do bloqueio muscular induzido pelos relaxantes musculares não-despolarizantes usados em anestesia.

As reacções adversas de tipo muscarínico determinadas pelos inibidores da acetilcolinesterase incluem excesso de sudorese, salivação e secreção gástrica, aumento da motilidade gastrointestinal e uterina e bradicardia. Estes efeitos são antagonizáveis pela **atropina**.



BENZODIAZEPINAS (DIAZEPAM/ VALIUM)

Indicações: Ansiedade; insónia; adjuvante da anestesia, relaxação muscular e anticonvulsivantes.

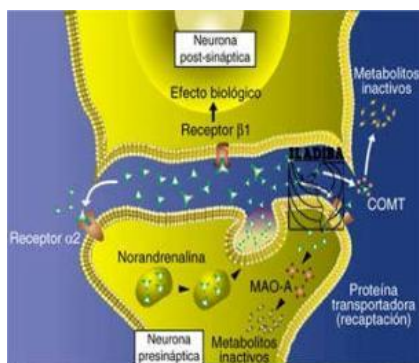
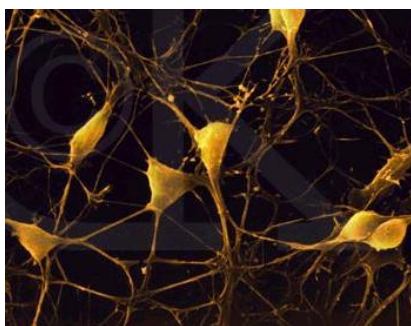
Reacções adversas: Sonolência e incoordenação motora, alterações gastrintestinais, obstipação, diarreia, vómitos e alterações do apetite; alterações visuais e irregularidades cardiovasculares; alteração da memória a curto prazo, confusão, depressão, vertigem.

O uso prolongado pode causar dependência e síndrome de abstinência quando a medicação é interrompida.

Contra-indicações e precauções: As doses nos indivíduos idosos devem ser em geral menores do que no adulto jovem; nas crianças, tal como no idoso, podem desencadear-se reacções paradoxais. Ter atenção na miastenia gravis, na insuficiência respiratória grave, síndrome de apneia do sono.

Interacções: Potenciação do álcool e outros depressores do SNC.

SNSIMPÁTICO



O sistema nervoso adrenérgico pode ser estimulado por dois grandes grupos terapêuticos: catecolaminas e não-catecolaminas. A norepinefrina/noradrenalina (segregada nas terminações nervosas), a epinefrina/adrenalina (segregada na medula supra-renal) e a dopamina (segregada em locais seleccionados do cérebro, rins e aparelho digestivo) são as catecolaminas fisiológicas.

Todos estes neurotransmissores podem ser fabricados sinteticamente para poderem ser administrados de forma a produzir os mesmos efeitos dos neurotransmissores segregados naturalmente.

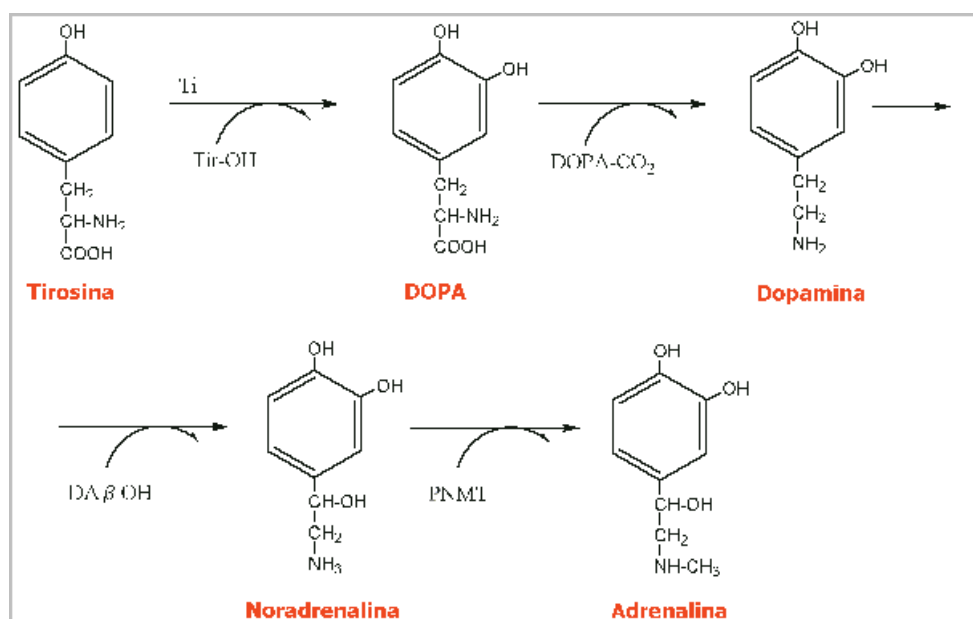
As não-catecolaminas têm acções semelhantes às catecolaminas mas são mais selectivas para determinados tipos de receptores e não têm uma acção tão rápida, embora tenham um efeito mais prolongado.

O Sistema nervoso autónomo pode ser subdividido em receptores alfa, beta e dopaminérgicos. Estes são tipos específicos de receptores que, quando são estimulados por determinados químicos, produzem uma acção específica no tecido em questão.

Receptores e Efeitos de Estimulação

| Receptores | Efeitos da Estimulação |
|----------------|---|
| α -1 | Vasoconstrição (aumento da Resistência Periférica e da Tensão Arterial) |
| α -2 | Acção no SNCentral Mediadores de <i>feedback negativo</i> , evitando a libertação de mais norepinefrina e insulina. |
| β -1 | Aumento da FC (taquicardia) Lipólise. Aumento de força de contracção cardíaca. |
| β -2 | Broncodilatação. Diminuição da resistência periférica. Vasodilatação. Libertação de glucagon. Relaxamento do músculo liso do útero. |
| Dopaminérgicos | Melhora os sintomas associados à doença de Parkinson. Aumento o débito urinário, melhorando a perfusão renal. |

CATECOLAMINAS



Adrenalina (Epinefrina) = efeito α/β equilibrado. Estimulante cardíaco em paragem cardíaca.

Noradrenalina (Norepinefrina) = efeito α potencial (75%) e efeito β diminuído (25%). Primeira escolha no choque séptico (vasoconstrição).

Isoprenalina = simétrica biológica da **Noradrenalina**: efeito α diminuído (25%) e efeito β potencial (75%)

Não há substâncias capazes de despoletar uma acção, por ligação a um receptor, exclusivas, isto é: os fármacos não são exclusivamente electivos para um tipo de receptor – existe uma **PROMISCUIDADE DOS RECEPTORES** (aceitam ligações de outras substâncias de composição ou estrutura semelhantes), o que requer que haja um ajustamento de dosagens consoante o efeito que pretendemos.

Exemplo:

DOBUTAMINA

As três versões terapêuticas são obtidas com a manipulação da dosagem:

- Doses baixas (Dobutamina)

Vasodilatador das artérias renais (sistema eficaz para aumento de perfusão renal e aumento do débito urinário). Conjugado com manitol, dextrose, etc. ... Previne a irreversibilidade do choque.

- Doses mais altas (Isoprenalina)

Fármaco procura outros locais de ligação. Tem efeitos β estimulantes (broncodilatadores, efeitos estimulantes cardíacos)

- Doses Elevadas (Noradrenalina)

Efeitos α estimulantes.

Simpaticomiméticos

Mimetizam as funções do SNSimpático. Não são tão utilizados como os Simpaticolíticos

| Receptores | Efeitos da Estimulação | Estimulantes |
|------------------------------|---|---|
| α-1 | Vasoconstrição (aumento da Resistência Periférica e da Tensão Arterial) | <u>Norepinefrina</u> <u>Dopamina</u> <u>Fenilefrina</u> |
| α-2 | Acção no SNCentral Mediadores de <i>feedback negativo</i> , evitando a libertação de mais norepinefrina e insulina. | <u>Clonidina</u> <u>Guanabenz</u> <u>Guanfacina</u> <u>Metildopa</u> |
| β-1 | Aumento da FC (taquicardia). Lipólise. Aumento de força de contracção cardíaca. | <u>Dopamina</u> <u>Isoproterenol</u> <u>Dobutamina</u> |
| β-2 | Broncodilatação. Diminuição da resistência periférica. Vasodilatação. Libertação de glucagon. Relaxamento do músculo liso do útero. | <u>Salbutamol</u> <u>Isoproterenol</u> <u>Terbutalina</u> <u>Albuterol</u> |
| Dopaminérgicos | Melhora os sintomas associados à doença de Parkinson. Aumento o débito urinário, melhorando a perfusão renal. | <u>Dopamina</u> |

ALFA 1 - ESTIMULANTES

AMINAS SIMPÁTICOMIMÉTICAS VASOPRESSORAS

- NOREPINEFRINA

- DOPAMINA

- FENILEFRINA

As aminas simpaticomiméticas vasopressoras são substâncias com interesse no tratamento do choque e da hipotensão arterial sintomática. É bem sabido que nas situações de choque a restauração dos valores da pressão arterial é crucial para uma adequada perfusão sanguínea dos órgãos vitais, particularmente do coração, cérebro e rins. É evidente que o tratamento do choque e da hipotensão sintomática depende, antes de mais, da correcção da situação subjacente: hemorragia e outros quadros hipovolémicos, hiponatremia, insuficiência suprarrenal, tamponamento cardíaco, estenose aórtica, enfarte do miocárdio, certas intoxicações agudas, infecções, etc. Nas situações graves em que é imprescindível o recurso a vasopressores, tal opção deve ser firme, precoce e selectiva nos objectivos. As doses a prescrever devem ser as mais adequadas à situação, o que implica monitorização e ajustamentos posológicos por vezes

frequentes.

BETA 2 - ESTIMULANTES

- A activação dos receptores adrenérgicos beta-2 inibe a contracção do músculo liso brônquico, quando existe aumento do tónus.

SALBUTAMOL (VENTILAN) (ANTI-ASMÁTICOS E BRONCODILATADORES)



Indicações: Tratamento do broncospasma na asma e na DPOC. Também usado no tratamento da bronquite crónica, do enfisema pulmonar com obstrução reversível e na prevenção do broncospasma.

O salbutamol por via sistémica pode ser usado, tal como outros agonistas beta, como tocolítico .

Reacções adversas: Tremor (principalmente das mãos), agitação, nervosismo, palpitações, cefaleias, taquicardia e arritmias. Reacções de hipersensibilidade incluindo broncospasma paradoxal, urticária e angioedema têm sido descritas. Situações de hipocaliemia podem estar associadas à utilização de doses elevadas de agonistas beta-2.

Contra-indicações e precauções: Hipersensibilidade a qualquer componente; doença coronária, outras doenças cardiovasculares, arritmias, hipertensão, hipertiroidismo, hipocaliemia, diabetes, gravidez e aleitamento.

Interações: Corticosteróides, diuréticos e xantinas.

Posologia:

[Adultos]

Via oral: 4 mg (idosos 2 mg), 3 a 4 vezes/dia.

Aerossole: 100-200 mg, até 3 a 4 vezes/dia. *Profilaxia do broncospasma induzido pelo exercício físico:* 200 mg.

Inalação de pó: 200-400 mg, até 3 a 4 vezes/dia. *Profilaxia do broncospasma induzido pelo exercício físico:* 400 mg.

Inalação de solução respiratória: 2,5-5 mg, 3 a 4 vezes/dia.

[Crianças]

Via oral: < 2 anos: 100 mg/kg, 4 vezes/dia;

2-6 anos: 1 a 2 mg, 3 a 4 vezes/dia;

6-12 anos: 2 mg, 3 a 4 vezes/dia.

Aerossole: 100 mg, até 3 a 4 vezes/dia. *Profilaxia do broncospasma induzido pelo exercício físico:* 100 mg.

Inalação de pó: 200 mg, até 3 a 4 vezes/dia. *Profilaxia do broncospasma induzido pelo exercício físico:* 200 mg.

Inalação de solução respiratória: > 18 meses: 2,5-5 mg, 3 a 4 vezes/dia.

Via injectável (SC ou IM): 500 mg, cada 4 horas, se necessário.

TERBUTALINA

- Tratamento do broncospasmo na asma, na bronquite e na DPOC.

SALBUTAMOL E TERBUTALINA (MEDICAMENTOS QUE ACTUAM NO ÚTERO)

Os agonistas beta-2 causam relaxamento da musculatura lisa, com conseqüente redução do tónus uterino.

Os fármacos deste grupo são usados para inibir ameaças de parto, em particular se ocorrem antes das 28 a 32 semanas de gravidez. O objectivo principal é evitar ou atrasar o recurso a corticosteróides ou permitir o acesso a locais com meios que aumentem as probabilidades de sobrevivência do prematuro.

ALFA E BETA - ESTIMULANTES

ADRENALINA

A **adrenalina** é um agonista alfa e beta usado no estado de mal asmático, em situações alérgicas de emergência, em reacções anafilácticas e como estimulante do miocárdio em reanimação cardiopulmonar.

A sua acção vasoconstritora contribui para a redução do edema e da permeabilidade capilar da mucosa brônquica. É um poderoso broncodilatador mas tem efeitos directos no coração e ao nível da circulação periférica.

A isoprenalina e a efedrina também são fármacos simpaticomiméticos, usados como broncodilatadores no tratamento da asma antes do aparecimento dos fármacos selectivos beta-2.

Pelo seu elevado grau de toxicidade, o seu uso como broncodilatadores é hoje considerado menos adequado e menos seguro do que o dos medicamentos adrenérgicos selectivos beta-2, devido ao risco de arritmias e outros marcados efeitos secundários.

Nota: Adrenalina e Choque Anafilático

A **adrenalina** ou epinefrina, por via IM, constitui o tratamento de emergência nas reacções de anafilaxia e das reacções anafilactoides (reacções semelhantes ao choque anafilático causadas por libertação directa de histamina, mas tendo como factor desencadeante um fármaco). Sintomas como o choque anafilático, o edema laríngeo, o broncoespasmo, o angioedema e o edema das pálpebras, dos lábios e da língua, a hipotensão e o colapso cardiovascular que resultam de reacções a medicamentos, soros, picadas de insectos ou outros alergenicos, são aliviados rapidamente pela **adrenalina** que deve ser injectada de imediato. Aos doentes que fazem reacções alérgicas graves a picadas de insectos e outros alergenicos, recomenda-se que tragam sempre consigo seringas com **adrenalina** prontas para autoinjectão por via IM, permitindo uma resolução rápida da situação. Só em 10% dos doentes é necessária uma segunda injectão.

O doente deve ser mantido em decúbito e, se há necessidade de aumentar a volémia, a correcção deve ser imediata. A oxigenoterapia luta contra a anoxia por hipoventilação. Em caso de edema laríngeo persistente ou de espasmo brônquico recorrer-se-á a um simpaticomimético beta-2, como o **salbutamol** ou a **terbutalina** e até, se necessário, a traqueotomia.

Um anti-histamínico por via parentérica, como a **prometazina** (25 mg), é útil como adjuvante; um corticosteróide, como a **prednisolona** (100-500 mg), imediatamente após a **adrenalina** e repetidas passadas 24 a 48 horas, pode diminuir a duração e a gravidade dos sintomas e prevenir a recaída.

O tratamento preventivo da anafilaxia assenta na identificação do agente causal e das suas possibilidades de evicção. Os riscos de recaídas devem ser indicados ao doente, aos seus familiares e colegas de trabalho e recomendar-se-á transportar consigo **adrenalina** autoinjectável, com respeito pelas condições de conservação e prazo de validade ou então um corticosteróides e um anti-histamínico. A corticoterapia em situações anafiláticas tem o seu lugar, como já se disse, não só após o uso, em urgência, da **adrenalina**, do controlo da volémia e da ventilação.

Maior utilidade.

DEPRESSORES DA ACTIVIDADE ADRENÉRGICA

- ALFA BLOQUEANTES

- BETA BLOQUEANTES

Actuam através da ligação aos receptores α e β , evitando que outros agentes (habitualmente as catecolaminas) estimulem os receptores específicos.

- O labetalol tem acção dupla, comportando-se como bloqueador α_1 selectivo e como β - adrenérgico não selectivo.

- O carvedilol tem uma acção α e β bloqueantes (é uma regressão, a nível prático, ainda que útil)

BETA BLOQUEANTES

Os β - bloqueantes podem ser subdivididos em:

- Antagonistas β_1 selectivos:

Os β_1 selectivos inibem os receptores β_1 cardíacos, não afectando os receptores β_2 dos brônquios. Esta acção selectiva é benéfica, especialmente para asmáticos, pois nestes indivíduos os β - bloqueantes não selectivos podem induzir broncospasmo.

Esta selectividade é apenas relativa, já que em grandes doses estes fármacos inibirão também os receptores β_2 . Ainda não se conhecem β_2 selectivos.

- Antagonistas não selectivos:

Têm afinidade igual para receptores β_1 e β_2 , inibindo-os a ambos.

(in Pedro Daniel)

| Receptores | Inibidores |
|-----------------------|---|
| $\alpha-1$ | Tolazolina Carvedilol Labetalol Haloperidol Clorpromazina |
| $\alpha-2$ | Desconhecido |
| $\beta-1$ | Acebutolol Atenolol Carvedilol Labetalol Propranolol Timolol |
| $\beta-2$ | Labetalol Carvedilol Propranolol Timolol |
| Dopaminérgicos | Haloperidol Clorpromazina |

BETA BLOQUEANTES > Anti-Hipertensores

Os bloqueadores beta são anti-hipertensores bastante eficazes mesmo quando usados em monoterapia. Exibem algumas diferenças entre si, quer nas reacções adversas, quer nalgumas indicações terapêuticas específicas, facto este que pode ser devido à diferente selectividade para os receptores, às características lipofílicas de alguns bloqueadores beta (ex: o **propranolol** é bastante lipofílico, ao contrário do **atenolol**) e à actividade simpaticomimética intrínseca que vários deles possuem.



Assim, a um doente hipertenso no pós-enfarte ou com angina de peito, é preferível administrar um bloqueador beta sem actividade simpaticomimética intrínseca. Por outro lado, os bloqueadores beta com actividade simpaticomimética intrínseca produzem menos bradicardia e menos alterações lipídicas do que os outros. É também sabido que os cardioselectivos são menos propensos a provocar ou a facilitar crises de broncospasma.

Alguns bloqueadores beta (ex: **carvedilol**, labetalol) têm também efeito bloqueador alfa, facto que condiciona a diminuição da resistência vascular periférica, sem a consequente taquicardia reflexa (bloqueio beta).

Deve evitar-se a suspensão brusca de um bloqueador beta, particularmente em doentes com angina de peito (risco de crises anginosas).

Indicações: Para além da HTA, os bloqueadores beta estão indicados no tratamento da angina de peito, certas perturbações do ritmo cardíaco, hipertiroidismo, cardiomiopatia hipertrófica, certas formas de trémulo e, em alguns casos, na prevenção da enxaqueca.

Os bloqueadores beta podem também ter interesse na hipertensão da grávida.

Reacções adversas: Quanto às reacções adversas que podem ocorrer com os bloqueadores beta são de referir as seguintes: bradicardia sinusal, bloqueios auriculoventriculares, tonturas (eventualmente síncope), possível agravamento de IC, náuseas, vómitos, alterações do trânsito intestinal, dores abdominais, depressão, insónia, alucinações.

Podem provocar broncoespasmo (mesmo os cardioselectivos), especialmente em doentes com antecedentes de asma brônquica.

Alguns bloqueadores beta podem provocar também alterações metabólicas tais como hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL (excepto para os que têm actividade simpaticomimética intrínseca), hiperglicemia, aumento do cálcio ionizado (após alguns meses de tratamento) e hipercaliemia. Podem provocar impotência e mascarar crises hipoglicémicas.

Tipos de Beta-Bloqueantes com efeito anti-hipertensor:

- Selectivos cardíacos
- Não selectivos cardíacos
- Bloqueadores beta e alfa

- Selectivos cardíacos

ACEBUTOLOL

ATENOLOL

ATENOLOL + CLOROTALIDONA

BISOPROLOL

BISOPROLOL + HIDROCLOROTIAZIDA

METOPROLOL

NEBIVOLOL

- Não selectivos cardíacos

- Não podem ser dados a pessoas com Insuf. Cardíaca
- Não podem ser dados a pessoas com Asma, DPOC.. (risco de broncoconstrição)

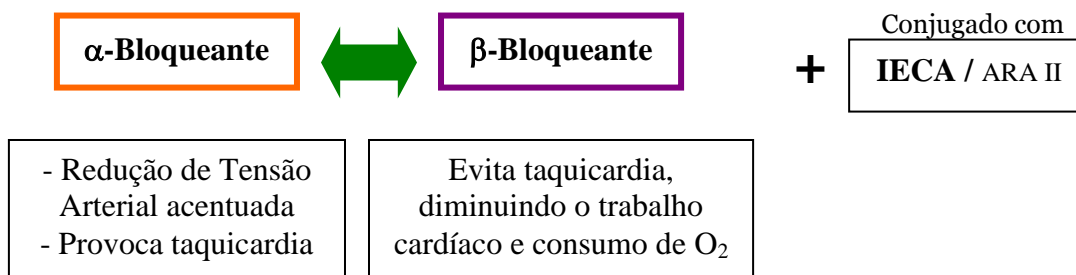
NADOLOL
PROPRANOLOL
TERTATOLOL

- Bloqueadores beta e alfa

CARVEDILOL

O carvedilol tem elevada afinidade para as proteínas plasmáticas, pelo que pode interagir com fármacos que apresentem também grande ligação às mesmas, tais como: anticoagulantes orais, digitálicos e alguns antiepilépticos.

Nota: tratamento da IC muito grave

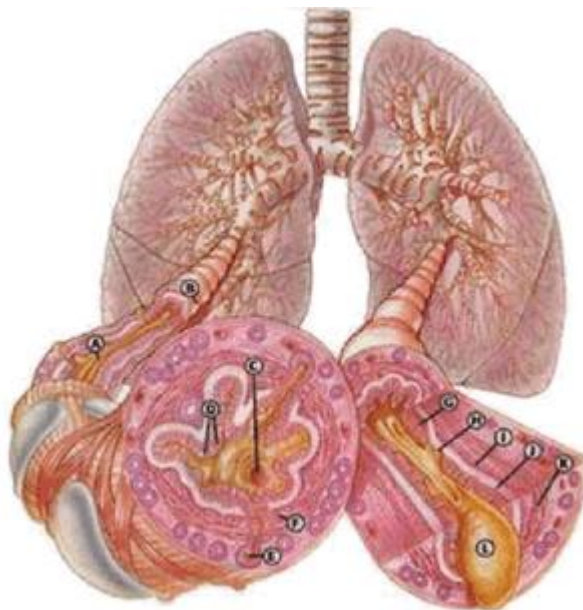


Terapêutica na Asma

A asma é considerada actualmente como uma doença inflamatória crónica das vias aéreas a que se associa a hiperreactividade brônquica e o broncoespasmo.

Mesmo quando os doentes apresentam uma função pulmonar dentro dos parâmetros normais, a sua árvore respiratória é hiperreactiva a uma variedade de estímulos inespecíficos como o ar frio, o exercício físico, fumos ou poeiras, inalação de gases irritantes, infecções respiratórias, etc.

A hiperreactividade brônquica está relacionada com a inflamação dos brônquios, desgranulação dos mastócitos, alterações do epitélio brônquico e infiltração de células inflamatórias, eosinófilos, macrófagos e linfócitos. A broncoconstrição pode manifestar-se por sensação de opressão torácica, dispneia e tosse.



A asma pode ser classificada em *extrínseca* e *intrínseca*.

A asma do tipo extrínseco é a mais frequente na criança e no adulto jovem, pode variar com as estações do ano e está associada a um estímulo externo que pode ser um alérgeno específico ou inespecífico. A maioria destes doentes apresenta uma história de alergia e níveis aumentados de IgE para alérgenos específicos.

No processo inflamatório da asma, a causa mais comum é a hipersensibilidade imediata aos alérgenos sazonais (pólenes, fungos) ou ácaros, pó da casa ou animais domésticos.

A asma do tipo intrínseco é mais frequente em adultos e tem menor variação sazonal, não se evidenciando um agente etiológico externo.

A fisiopatologia da asma é complexa e vários mecanismos podem estar envolvidos: o estreitamento das vias aéreas surge em resultado da contracção do músculo liso, da vasodilatação e do edema resultante da inflamação da mucosa e da hipersecreção de muco, por vezes muito espesso e de difícil expulsão.

Há três abordagens essenciais no tratamento da asma:

- supressão do factor causal, se possível (prevenção da exposição a desencadeantes, vacinação);
- terapêutica anti-inflamatória;
- terapêutica broncodilatadora.

No tratamento da asma há que ter em conta que a via inalatória é muito importante e tem requisitos especiais, pelo que é particularmente relevante a instrução ao doente sobre as técnicas de uso dos vários tipos de inaladores.

1º

Antagonistas Colinérgicos

Estes fármacos antagonizam os efeitos broncoconstritores da estimulação colinérgica. Esta inibição do tónus vagal provoca a dilatação das vias aéreas centrais de grande calibre e de pequeno calibre.

A sua acção broncodilatadora, por inibição da contracção da musculatura lisa brônquica, resulta do antagonismo competitivo ao nível dos receptores muscarínicos do mediador colinérgico.

Brometo de Ipatrópio

Brometo de Tiotrópio

Acção broncodilatadora mais rápida mas não tão prolongada como o Salbutamol

2º

Agonistas Adrenérgicos Beta (Simpaticomiméticos)

Os ataques de asma de grau ligeiro a moderado respondem rapidamente à administração destes fármacos, na forma de aerossol. Os ataques de asma de grau severo, com forte obstrução brônquica, poderão exigir recurso aos meios hospitalares.

A activação dos receptores adrenérgicos beta-2 inibe a contracção do músculo liso brônquico, quando existe aumento do tónus.

Salbutamol

Terbutalina

Fenoterol

Clenbuterol

Tulobuterol

São agonistas beta-2 selectivos mais eficazes que a isoprenalina ou o seu isómero orciprenalina.

Salmeterol

Formoterol

Procaterol

São agonistas beta-2 selectivos de longa duração de acção (8 a 12 horas). Estes fármacos de longa duração de acção não são aconselhados numa situação aguda de asma, mas sim em associação com a terapêutica corticosteróide ou como tratamento regular em doentes com asma de grau ligeiro a moderado e com sintomas nocturnos.

CORTICÓIDES**- GLICOCORTICÓIDES**

A asma é uma doença caracterizada por significativo componente inflamatória que contribui para a persistência de sintomas e, se não for tratada, pode determinar alterações irreversíveis das funções das vias aéreas.

O tratamento precoce com corticosteróides, por via inalatória, facilita o rápido controlo dos sintomas e previne a deterioração da função pulmonar.

O recurso a fármacos corticosteróides como anti-inflamatórios é recomendado para todos os doentes, excepto em situações de asma com acessos intermitentes muito espaçados.

Os corticosteróides são fármacos eficazes no tratamento da asma pela sua acção *anti-inflamatória ao nível da mucosa brônquica* (por inibição da formação, libertação e actividade dos mediadores da inflamação), por contribuírem para a *redução do edema e da secreção de muco nas vias aéreas* e por serem *broncodilatadores por via indirecta*, por aumento da sensibilidade dos receptores beta-2 aos simpaticomiméticos.

Por via inalatória são usados como terapêutica de manutenção em situações de asma de grau moderado e em terapêutica complementar com fármacos agonistas beta-2.

Por via sistémica utilizam-se em situações graves de asma crónica ou de exacerbação aguda de asma e sempre que o controlo destas situações não é obtido pela administração inalatória ou pelo uso de broncodilatadores.

Estes fármacos são também eficazes na agudização da DPOC.

O benefício cumulativo no alívio dos sintomas surge, normalmente, entre o 3º e o 7º dia após o início do tratamento.

A suspensão destes fármacos não deve fazer-se de forma abrupta.

BECLOMETASONA

BUDESONIDA

BUDESONIDA + FORMOTEROL

FLUTICASONA

FLUTICASONA + SALMETEROL

ANTAGONISTAS DOS LEUCOTRIENOS

- **Terapêutica adjuvante dos corticosteróides. Não são eficazes em monoterapia.**

Os leucotrienos têm um importante papel nos processos inflamatórios e alérgicos, estando envolvidos na fisiopatologia da asma.

No grupo dos fármacos antagonistas ou inibidores da síntese dos leucotrienos, desprovidos de actividade broncodilatadora e com interesse como profilácticos da asma, encontram-se, entre nós, disponíveis o **montelucaste** e o **zafirlucaste**.

São antagonistas competitivos e selectivos dos receptores do leucotrieno D₄, um dos componentes da S.R.S.A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) com potente actividade broncoconstritora.

Indicações: Situações de asma ligeira a moderada em doentes refractários aos corticosteróides por via inalatória e aos agonistas beta-2 de curta duração de acção. O papel dos inibidores dos leucotrienos em relação aos agonistas beta-2 de longa duração de acção ainda enferma de escassa experiência clínica, mas parece benéfico na asma induzida pelo exercício nos doentes com rinite.

Reacções adversas: Têm sido referidas infecções do tracto respiratório superior, febre, artralgias, mialgias, perturbações gastrintestinais, cefaleias, astenia, sonolência, insónia, irritabilidade, tonturas e secura de boca; reacções de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, angioedema e reacções cutâneas.

Contra-indicações e precauções: Estes fármacos estão contra-indicados no tratamento do ataque de asma agudo e o seu uso não conduz necessariamente à redução do tratamento instituído com corticosteróides.

4^o

Xantinas

Deste grupo terapêutico apenas a **teofilina** e seus derivados têm interesse clínico como broncodilatadores, pelo seu efeito relaxante sobre o músculo liso brônquico. A sua acção terapêutica na asma deve-se, também, à inibição da libertação de mediadores pelos mastócitos, à melhoria da contractilidade diafragmática, à diminuição da fadiga dos músculos respiratórios e à estimulação do centro respiratório.

O seu mecanismo de acção ainda não está perfeitamente esclarecido. Estes fármacos podem ser úteis na prevenção das crises e no tratamento do ataque agudo de asma.

A **teofilina** está indicada como coadjuvante da terapêutica inalatória pelos simpaticomiméticos beta-2 e da terapêutica sistémica com corticosteróides, no tratamento dos sintomas da asma crónica e do broncospasmo reversível associado com outras doenças pulmonares crónicas (ex: DPOC).

A **aminofilina** é uma mistura estável de **teofilina** e **etilenodiamina** que lhe confere uma solubilidade em água muito superior¹⁰ à da **teofilina** isolada.

A margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito estreita, pelo que a monitorização dos níveis séricos da **teofilina** é aconselhável (já sendo exequível à cabeceira do doente) e permite o estabelecimento da dose ajustada à obtenção dos níveis adequados do fármaco (entre 10 e 20 mg/ml).

Indicações: Prevenção das crises e tratamento do ataque agudo de asma; obstrução reversível das vias aéreas.

¹⁰ Esta solubilidade elevada permite que a aminofilina possa ser administrada em infusão contínua IV.

Reacções adversas: *A nível cardiovascular* - taquicardia, palpitações, arritmia ventricular.
A nível do SNC - tremor, insónia, irritabilidade, cefaleias e convulsões (via IV rápida).
A nível gastrointestinal - náuseas, vómitos, diarreia, hemorragia, dispepsia.

Contra-indicações e precauções: Hipersensibilidade às xantinas, enfarte agudo do miocárdio, doença cardíaca grave, hipertensão, cor pulmonale, hipertiroidismo, hipocaliemia, úlcera péptica, IH e IR, alcoolismo crónico, epilepsia, doença aguda febril, idosos e RNs, gravidez e aleitamento. As xantinas podem potenciar a hipocaliemia associada à administração de simpaticomiméticos beta-2, corticosteróides e diuréticos.



Anti-Asmáticos de Acção Profilática

Este grupo de fármacos actua, principalmente, prevenindo a libertação celular de mediadores envolvidos nas respostas alérgicas ou inflamatórias.

As cromolinas (**ácido cromoglicico** - **CROMOGLICATO DE SÓDIO** - e nedocromil) e o **cetotifeno** são fármacos anti-inflamatórios que, ao inibirem a desgranulação dos mastócitos¹¹ e actuarem sobre outras células (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos) impedem a libertação dos mediadores da resposta inflamatória. O nedocromil é mais potente que o **ácido cromoglicico** (**CROMOGLICATO DE SÓDIO**).

O **ácido cromoglicico** (**CROMOGLICATO DE SÓDIO**) e o nedocromil só são activos por via tópica, pelo que devem ser inalados.

São rapidamente excretados pelas vias renal e biliar, sem metabolização, pelo que os seus efeitos secundários se restringem a efeitos irritantes inerentes mais à inalação do pó seco do que ao fármaco em si.

A inalação regular de cromolinas pode reduzir a incidência de ataques de asma e permitir reduzir gradualmente as doses terapêuticas dos broncodilatadores e dos corticosteróides, previamente instituídas.

¹¹ A desgranulação dos mastócitos vai desencadear uma série de reacções químicas, levando ao edema e exsudação, à vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar e ao broncoespasmo.

Corticoesteróides

Hormonas segregadas pelo córtex da glândula supra renal.

São divididos em dois grupos:

- **Mineralocorticóides** (ex. aldosterona);
Manutenção do equilíbrio hidroelectrolítico;
- **Glucocorticóides** (ex. cortisona e prednisolona).

Em conjunto com a Insulina e com a Hormona Tiróideia, os Glucocorticóides são substâncias essenciais à vida.

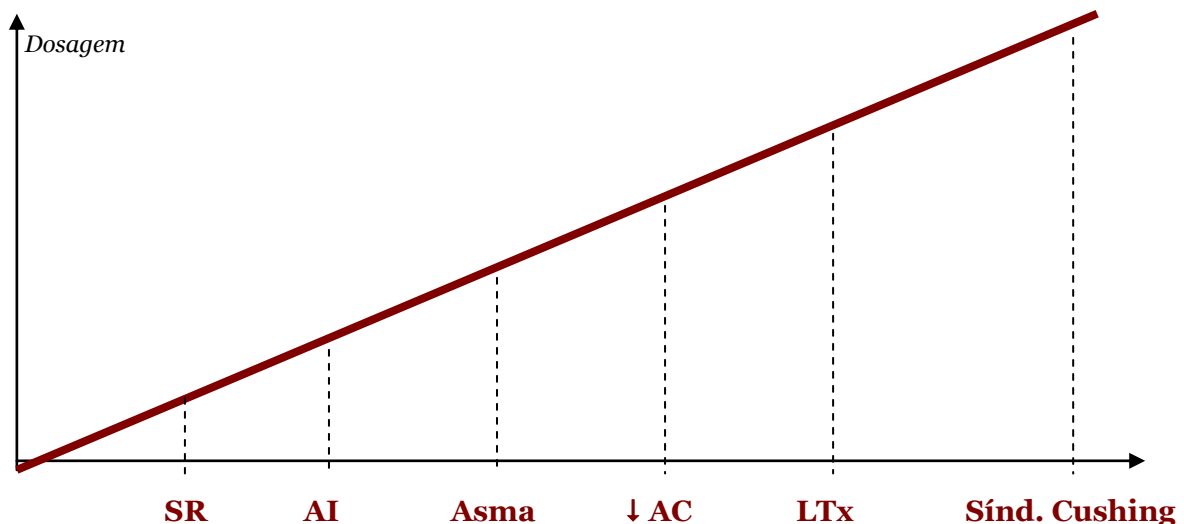
São hormonas de stress (energia).

As supra-renais, a nível histológico, são semelhantes ao tecido nervoso, pelo que não possuem capacidade de regeneração e são glicodependentes. Os glicocorticóides mantêm os níveis de glicose nas quantidades necessárias.

Os corticoesteróides utilizam-se principalmente em duas situações possíveis:

- Como terapêutica de substituição, em casos de insuficiência, transplante ou ablação das glândulas supra-renais.
- Como terapêutica para tratamento sintomático, fazendo aumentar a concentração de corticosteróides no organismo, reforçando as funções mantidas da glândula, em doses superiores às fisiológicas. O efeito principal (aumento dos níveis séricos de glicose) passa a ser um efeito terapêutico secundário. Apesar de aliviar sintomas, não cura as suas possíveis causas.

A manipulação das dosagens destes fármacos permite as três versões terapêuticas que estes oferecem:



SR – Substituição Simples

AI – Anti-Inflamatório

↓AC – Inibição do sistema Imunitário (diminuição da Produção de Anticorpos)

LTx – Efeito Linfotóxico (tratamento de linfomas, etc.)

| Alvo | Acção | Efeito |
|--|---|--|
| <p>Metabolismo dos glícidos e das proteínas (Glicocorticóides)</p> | <p><u>Glicose:</u> - Estimulam a sua formação diminuem a utilização periférica - Promovem o seu armazenamento sob a forma de glicogénio</p> <p>-Promovem a neoglicogénese mobilizando aminoácidos de vários tecidos para o fígado onde servem de substrato às enzimas envolvidas na produção de glicose e glicogénio.</p> <p>Inibição dos osteoblastos leva à diminuição da absorção de cálcio, levando a um aumento de secreção da hormona paratiroideia (hiperparatiroidismo), levando a um aumento da actividade dos osteoclastos</p> | <p>Estado semelhante ao diabético: ↑ glicémia jejum ↑ resistência à insulina ↓ tolerância à glicose →Glicosúria</p> <p>- Atrofia do tecido linfático - Diminuição da massa muscular; - Adelgaçamento e diminuição da elasticidade da pele (aparecimento de Estrias); - Balanço azotado negativo; - Dificuldade na reparação dos tecidos/atraso nos processos de cicatrização; - Cataratas – Remoção da proteína da córnea, tornando-a opaca.</p> <p>Desenvolvimento de osteoporose (redução da matriz proteica do osso o que faz com que o cálcio não se fixe); Fracturas Ósseas - ↓ matriz proteica; Cáries Dentárias - ↓ Cálcio; Cálcio é excretado pelo rim, o que aumenta a probabilidade da formação de cálculos renais</p> |
| <p>Metabolismo dos Lípidos</p> | <p>Redistribuição da gordura corporal que ocorre no estado de hipercorticismo.</p> | <p>↑ de gordura nos depósitos da parte posterior do pescoço → Pescoço de Búfalo; ↑ de gordura nos depósitos na região supraclavicular; ↓ da gordura nas extremidades; Face em lua cheia ↓ Alteração da imagem corporal</p> |
| <p>Equilíbrio Hidroelectrolítico (Mineralocorticóides)</p> | <p>Actuam nos túbulos distais e canais colectores: ↑ reabsorção de Na⁺ e H₂O ↑ Excreção urinária de K⁺ e H⁺ ↓ K⁺ (Hipocaliémia) Alcalose</p> | <p>Expansão do volume plasmático: HTA e Edemas</p> |
| <p>Sistema Imunitário</p> | <p>Impedem ou suprimem as manifestações de inflamação; Inibem a resposta inflamatória independentemente do agente indutor ser mecânico, químico, infeccioso ou mesmo imunológico; Inibem a imunidade humoral e a celular; Inibem as prostaglandinas → ↑ permeabilidade vascular → Edema</p> | <p>↑ da susceptibilidade a infecções;</p> <p>↓ da resistência a agressores químicos e mecânicos (lesões várias, úlceras pépticas);</p> |
| <p>Outros Efeitos Endócrinos</p> | <p>Irregularidade menstrual; Hirsutismo (crescimento excessivo)</p> | <p>Problemas de fertilidade; Alteração da imagem corporal.</p> |

Um excesso de dosagem, leva, eventualmente, ao aparecimento do Síndrome de Cushing, que potencializa todos os efeitos sistémicos dos corticosteróides:

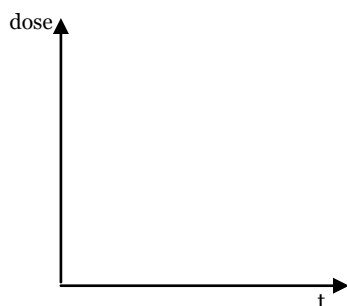


Sinais e Sintomas:

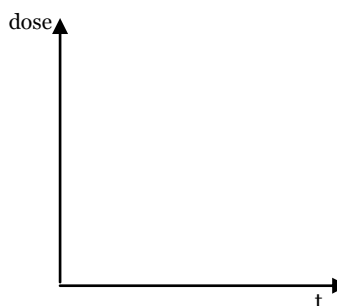
- face em Lua cheia
- Estrias axilas/ancas
- Obesidade andróide
- Cataratas
- Má cicatrização
- Fracturas e Osteoporose
- Pescoço Pequeno
- Pescoço de Búfalo
- Hipertensão Arterial Grave
- Diabetes e Hipercolesterolémia
- Impotência, frigidez, Amenorreia, Infertilidade
- Quadro depressivo grave
- Pêlos na face e no corpo
- Acne, borbulhas e vermelhidão no rosto

É também de referir que os tratamentos prolongados com corticosteróides levam à atrofia das glândulas supra-renais pelo que é necessário fazer desmame. O desmame de corticosteróides, numa pessoa saudável, pode ser feito de forma mais abrupta. Num indivíduo dependente desta terapêutica é necessário fazer uma diminuição sucessiva da dosagem, por degraus, até se encontrar a dose mínima de substituição. Se o indivíduo deixar de tomar repentinamente os corticosteróides, dá-se uma situação de insuficiência supra-renal aguda, que pode conduzir à morte.

Pessoa Saudável



Pessoa Doente



Os corticosteróides apresentam-se em todas as formas de administração, excepto na transdérmica.

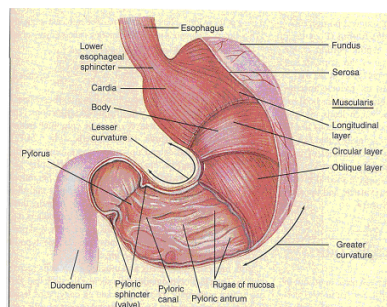
Nota: Mudança de marca comercial: qual a nova dosagem que o doente tem a fazer?

| | | | | |
|------------------------|----------|-----------|-----|-----|
| Pulmicort | 3 | 15 | ... | ... |
| Prednisona | 4 | 20 | ... | ... |
| Metilprednisona | 5 | 25 | ... | ... |

Procedimento:

- Ver dose mínima e calcular proporção entre dose mínima e dose que o doente faz.
- A dose que o doente vai fazer do novo fármaco vai ser igual à dose mínima desse fármaco vezes a proporção calculada (15mg de Pulmicort = 25 mg de Metilprednisona)

Terapêutica nas Alterações Gastrointestinais¹²



- ANTIÁCIDOS E ANTIULCEROSOS

- ANTI-ESPÁSMÓDICOS

- MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

- GÁSTRICA OU PRÓCINÉTICOS (ANTI-EMÉTICOS)

- INTESTINAL (LAXANTES E ANTIDIARREICOS)

ANTIÁCIDOS E ANTIULCEROSOS

Protector Gástrico

SUCRALFATE/ULCERMIN

- Protector Gástrico (não previne lesão, protege-a)
- Tão eficaz que pode inibir absorção medicamentosa
- Administração em jejum, sem associação com outros medicamentos

O **sucralfato** é um sal de octassulfato de sacarose e alumínio que se dissocia em meio ácido formando uma "pasta viscosa" que adere à proteína da úlcera. O **sucralfato** não inibe a secreção ácida nem antagoniza o ácido segregado.

Adere às zonas lesadas e não à mucosa íntegra, formando, em conjunto com a proteína da úlcera, um quelante.

Indicações: É eficaz no tratamento da úlcera duodenal.

Reações adversas: A obstipação é a mais frequente (2 a 3%).

Contra-indicações e precauções: Em doentes com IR pode determinar aumento marcado dos níveis circulantes de alumínio.

Interações: O **sucralfato** pode interferir com a absorção de outros fármacos (anticoagulantes orais, **cimetidina**, difenilhidantoína, **digoxina**, tetraciclina). Não se devem associar antiácidos na meia hora que antecede e na que sucede a sua toma, pois é activado em meio ácido.

Posologia: 1 g, 4 vezes/dia, uma hora antes de cada refeição e ao deitar.

¹² Nesta temática os apontamentos do Pedro Daniel estão bastante bons, mas falam de muitas coisas que não demos em aula. De qualquer maneira acho que era importante consultar, mas não acredito que saia aquilo tudo na frequência... digo eu.

Inibidor da Bomba de Protões

OMEPRAZOL (INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES¹³)

Indicações: Úlcera péptica, esofagite de refluxo, síndrome de Zollinger Ellison. Erradicação do *H. pylori* em associação.

Reacções adversas: As alterações digestivas (diarreia, obstipação, flatulência) são as mais frequentes. Podem determinar elevação das enzimas hepáticas e em casos de doença grave está descrita a ocorrência de hepatite e de encefalopatia. Estão descritas perturbações do sono, mialgias e artralguas. Verificaram-se casos de citopenias.

Contra-indicações e precauções: A terapêutica de combinação com **claritromicina** não deve ser prescrita em doentes com IH. A diminuição da acidez gástrica favorece a colonização bacteriana aumentando o risco de infecções gastrintestinais.

Interações: O **omeprazol** potencia os efeitos da **varfarina**, da **fenitoína**, do **diazepam**, **triazolam**, **flurazepam**, da **imipramina** e da **clomipramina**, reduz a absorção do **cetoconazol** e do **itraconazol**, aumenta as concentrações plasmáticas do **tacrolímus**, da **ciclosporina** e dos digitálicos.

Posologia:

Úlcera péptica: 20 mg/dia numa toma única, 4 a 6 semanas.

Esofagite de refluxo: 20 a 40 mg, 1 vez/dia.

Síndrome de Zollinger-Ellison: doses variáveis, até 120 mg/dia.

Doses superiores a 60 mg/dia devem ser fraccionadas em 2 tomas diárias.

Prostaglandinas

MISOPROSTOL/CITOTEC

Modificadores da secreção gástrica / Prostaglandinas

- Não é utilizado devido ao seu controlo excessivo; risco hemorragia interna.
- É o único verdadeiramente eficaz
- Utilizado no aborto clandestino (via hormonal)

Indicações: Úlcera péptica, prevenção de lesões gastroduodenais causadas pelos AINEs.

Reacções adversas: Diarreia, cólicas uterinas, meno e metrorragias, risco de provocarem aborto.

Contra-indicações e precauções: Gravidez.

Interações: Não referidas.

Posologia: *Úlcera péptica:* 200 mg, 4 vezes/dia, 4 a 6 semanas.

Prevenção de lesão de AINEs: 200 mg, 2 a 4 vezes/dia.

¹³ Inibe a secreção de ácido clorídrico. Pode dificultar a digestão.

- KOMPENSAN

in Pedro Daniel

Acções: Os antiácidos reduzem a acidez gástrica através da neutralização do HCl para reduzir a concentração de iões de H. Esta neutralização do HCl para um pH de 3 a 4 é altamente desejável pois há uma diminuição da acção proteolítica da pepsina e o suco gástrico perde o seu efeito corrosivo.

Existem alguns **princípios a considerar ao planear uma terapêutica antiácida:**

- Para tratamento da indigestão, os antiácidos não devem ser administrados durante mais de duas semanas.
- Pessoas com edema, ICC, insuficiência renal, gravidez ou dietas restritas em Na devem utilizar antiácidos pobres em Na.
- Os antiácidos em comprimidos devem ser utilizados apenas por pessoas com indigestão ocasional ou azia, pois os mesmos não contêm antiácido em quantidade suficiente para serem eficazes no tratamento da úlcera péptica.
- O excesso de carbonato de Ca e de hidróxido de Al pode conduzir à obstipação, assim como um excesso de Mg resulta em diarreia.
- O carbonato de Ca e o bicarbonato de Na podem ter como "efeito rebound" a hiperacidez.
- Os indivíduos com insuficiência renal não devem utilizar grandes quantidades de antiácidos contendo Mg, pois o mesmo não é excretado, podendo produzir assim hipermagnesiemia e toxicidade.
- A maioria dos antiácidos tem ingredientes similares pelo que a selecção de um antiácido para uso ocasional deve ser determinada pela quantidade de efeitos colaterais.
- O efeito colateral que é normalmente comum a quem está medicado com antiácidos é o sabor desagradável com que se fica na boca. Neste caso sugere-se uma alteração no sabor e também a utilização da forma líquida em vez de comprimidos.

- Os antiácidos têm efeitos adversos complicados:



Relacionados com a Diminuição da Acidez Gástrica:

- Podem permitir a passagem de flora microbiana dos alimentos para o duodeno (que era eliminados pelo meio ácido)
- Diminuem a degradação de péptidos em relação ao normal (digestão química ácida comprometida, influenciam a absorção, diminuindo-a)
- Pepsina, uma enzima digestiva, torna-se mais agressiva para a mucosa gástrica (não há ácido suficiente que a inactive no estômago)



Relacionados com a alteração na digestão/absorção de alguns nutrientes:

- Obstipação

ANTI-ESPASMÓDICOS

Os fármacos antiespasmódicos são do tipo neurotrope (anticolinérgicos) ou musculotrope (actuam directamente sobre a fibra lisa, relaxando-a), tendo como padrões a [atropina](#) e a papaverina. A sua utilidade clínica é limitada pela ausente ou insuficiente selectividade sobre o tubo gastrintestinal; na realidade, para se obter um bloqueio da enervação vagal intestinal é preciso usar doses de anticolinérgicos que exercem efeitos laterais incómodos ou inconvenientes (midríase, secura da boca, taquicardia, perturbações da micção).

Como a dicitlovina, propantelina, alcalóides de beladona e clidínio clordiazepóxido para tratamento de cólicas e dores estomacais.

Acetilcolina é um dos muitos neurotransmissores do organismo (substância química usada pelas células nervosas para a intercomunicação com músculos e com muitas glândulas. Tudo o que bloqueia a sua acção são anticolinérgicos.

BUTILESCOPOLAMINA (BUSCOPAN)

- Relaxante da musculatura lisa (alívio da cólica intestinal, uterina, renal...)
- Secura da Boa
- Taquicardia
- Obstipação (pode ser utilizado na diarreia, com precaução)

Indicações: Estados espasmódicos gastrintestinais. Como composto de amónio quaternário, a **butilescopolamina** é incompleta e imprevisivelmente absorvida, pelo que se não recomenda a sua utilização por via oral.

Reacções adversas: As dos anticolinérgicos (boca seca, perturbações da acomodação, taquicardia, tonturas, retenção urinária; reacções alérgicas, raramente tomando a forma de choque anafiláctico).

Contra-indicações e precauções: Gravidez, lactação, glaucoma, hipertrofia prostática, miastenia grave, megacólon. A possível perturbação da acomodação aconselha a não conduzir automóvel ou máquinas durante a administração.

Interacções: Reforço da acção por outros compostos com acção anticolinérgica (antidepressores, anti-histamínicos, etc.); antagonismo com agonistas dopaminérgicos.

Posologia: [Adultos] - Via IV, IM ou SC: 20 a 40 mg; a dose diária total não deve exceder 100 mg.

[Crianças] - 5 mg (não exceder 20 mg/dia).

MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

MODIFICADORES DA MOTILIDADE GÁSTRICA OU PRÓCINÉTICOS

Anti-Eméticos

METOCLOPRAMIDA

A **metoclopramida** aumenta o tónus de repouso do esfíncter esofágico inferior e a motilidade do tracto gastrointestinal, acelerando o esvaziamento gástrico e o trânsito duodenal e jejunal.

O aumento da motilidade deve-se ao bloqueio de receptores da dopamina libertada por neurónios inibidores localizados nos plexos murais.

Exerce efeito antiemético central por acção em neurónios dopaminérgicos do centro desencadeador do vómito. O esvaziamento gástrico também contribui para o efeito antiemético.

Indicações: Antiemético; gastroparesia diabética; para fins diagnósticos na preparação para exames digestivos. V. Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos.

Contra-indicações e precauções: Deve evitar-se o seu emprego em epiléticos e grávidas no primeiro trimestre da gestação. Não deve ser prescrita em associação com inibidores da monoaminoxidase, antidepressores tricíclicos, fenotiazinas, butirofenonas e aminas simpaticomiméticas.

Interações: Com os agonistas colinérgicos (potenciação dos efeitos gastrintestinais); com os anticolinérgicos (antagonizados os seus efeitos gastrintestinais).

Posologia: Deve ser administrada antes das refeições ou 15 a 20 minutos antes do início dos sintomas: 5 a 10 mg por via oral, IM ou IV, até 3 vezes/dia. Nas crianças até aos 14 anos, 1 a 5 mg, 2 a 3 vezes/dia, em função da idade e peso e não excedendo os 0,5 mg/Kg/dia.

Para fins diagnósticos, 20 mg por via oral, 20 minutos antes do exame, ou 10 a 20 mg por via parentérica, 5 minutos antes.

MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

MODIFICADORES DA MOTILIDADE INTESTINAL

Laxantes

As alterações do trânsito intestinal (obstipação ou diarreia) constituem motivação frequente para procurar o médico e, mais ainda, para recorrer à automedicação. Na maior parte das vezes não estará indicada qualquer medicação, tratando-se de perturbações funcionais, ou de falsas valorizações do que é variante do normal.

Os medicamentos usados com o objectivo de acelerar ou retardar o trânsito intestinal são um grupo heterogéneo. Ao contrário do que se julgou muito tempo, afectam primariamente a secreção ou absorção de sais e água e só secundariamente a motilidade intestinal.

Também poderão modificar a motilidade intestinal, de forma mais directa, os medicamentos tipo atropínico ou relaxante do músculo liso vulgarmente designados por espasmolíticos.

No que diz respeito especificamente aos laxantes podemos referir que estes induzem tolerância com facilidade, levando a um aumento constante de dosagem para resultados eficazes.

Segundo a classificação do Infarmed, existem as seguintes categorias de laxantes:

Emolientes (Parafina Líquida)
Laxantes de contacto
Laxantes expansores do volume fecal
Laxantes osmóticos

LAXANTES DE CONTACTO

Laxantes de contacto ou estimulantes incluem óleo de rícino, derivados do difenilmetano (fenolftaleína, **bisacodilo**) e antraquinonas (**sene** e cáscara-sagrada). Os seus efeitos parecem resultar de acção inespecífica ("efeito detergente") sobre as membranas celulares.

- Emulsionam as fezes, não induzindo cólicas devido ao aumento de volume fecal (relacionado com a retenção de água).
- Evacuação com menos esforço
- Indução do Reflexo Gastrocólico

- **PICOSSULFATO DE SÓDIO (GUTALAX/ DULCOLAX)**
(aumento da motilidade intestinal – pode provocar cólicas)

- **CITRATO DE SÓDIO + LAURILSULFOACETATO DE SÓDIO (MICROLAX)**

(...)

LAXANTES EXPANSORES DO VOLUME FECAL

Laxantes expansores do volume fecal incluem metilcelulose, carboximetilcelulose, preparados do psílio, gomas, farelo e bassorina. Este grupo inclui substâncias só parcialmente digeríveis em que a porção não digerida é hidrofílica.

Há risco de oclusão intestinal em doentes com doença inflamatória ou neoplásica digestiva.

-CELULOSE + HEMICELULASE + LENHINA

-CASSIA ANGUSTIFOLIA (FRUTO) + ISPAGULA (MUCILAGEM) + PLANTAGO OVATA (SEMENTES)

(...)

LAXANTES OSMÓTICOS

Laxantes osmóticos e/ou salinos incluem sais de magnésio e outros sulfatos e fosfatos, manitol, sorbitol e **lactulose**. O manitol e sorbitol não são metabolizados e exercem efeito osmótico. A **lactulose** é um dissacarídeo semisintético que é metabolizado pelas bactérias do tubo digestivo. É útil na profilaxia e terapêutica da encefalopatia hepática.

- Utilizada na preparação para exames e cirurgias (intestino limpo)
- As soluções de sais caracterizam-se por diminuir o risco de desidratação e desequilíbrio electrolítico e tem uma eficácia total

-LACTULOSE

- Suscita poucas cólicas
- Emulsiona as fezes, sendo bastante útil a sua utilização em doente com insuficiência hepática: elimina grandes quantidades de amónia, nitrato e hidrogénio, prevenindo ou revertendo situações de encefalopatia hepática.
- A sua toma é agradável, por via oral com ingestão de água ou simples, apresentando um sabor doce.