

Farmacologia para Biologia



UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SANTA CATARINA

BIOLOGIA
licenciatura a distância

Farmacologia para Biologia

Tadeu Lemos

Thereza Christina Monteiro Lima



UNIVERSIDADE
ABERTA DO BRASIL

Ministério
da Educação



Florianópolis, 2009.

Governo Federal

Presidente da República Luiz Inácio Lula da Silva

Ministro de Educação Fernando Haddad

Secretário de Ensino a Distância Carlos Eduardo Bielschowsky

Coordenador Nacional da Universidade Aberta do Brasil Celso Costa

Universidade Federal de Santa Catarina

Reitor Alvaro Toubes Prata

Vice-Reitor Carlos Alberto Justo da Silva

Secretário de Educação à Distância Cícero Barbosa

Pró-Reitora de Ensino de Graduação Yara Maria Rauh Muller

Pró-Reitora de Pesquisa e Extensão Débora Peres Menezes

Pró-Reitora de Pós-Graduação Maria Lúcia Camargo

Pró-Reitor de Desenvolvimento Humano e Social Luiz Henrique Vieira da Silva

Pró-Reitor de Infra-Estrutura João Batista Furtuoso

Pró-Reitor de Assuntos Estudantis Cláudio José Amante

Centro de Ciências da Educação Wilson Schmidt

Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas na Modalidade a Distância

Diretora Unidade de Ensino Sonia Gonçalves Carobrez

Coordenadora de Curso Maria Márcia Imenes Ishida

Coordenadora de Tutoria Zenilda Laurita Bouzon

Coordenação Pedagógica LANTEC/CED

Coordenação de Ambiente Virtual Alice Cybis Pereira

Comissão Editorial Viviane Mara Woehl, Alexandre Verzani Nogueira, Milton Muniz

Projeto Gráfico Material impresso e on-line

Coordenação Prof. Haenz Gutierrez Quintana

Equipe Henrique Eduardo Carneiro da Cunha, Juliana Chuan Lu, Laís Barbosa, Ricardo Goulart Tredezini Straioto

Equipe de Desenvolvimento de Materiais

Laboratório de Novas Tecnologias - LANTEC/CED

Coordenação Geral Andrea Lapa

Coordenação Pedagógica Roseli Zen Cerny

Material Impresso e Hiperídia

Coordenação Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira

Adaptação do Projeto Gráfico Laura Martins Rodrigues, Thiago Rocha Oliveira

Diagramação Rafael de Queiroz Oliveira

Revisão Laura Martins Rodrigues

Ilustrações Ana Flávia Maestri, Bruno Martone Nucci, Lara Vanessa G. Soares, Lissa Capeleto, Rafael de Queiroz Oliveira, Thiago Felipe Victorino, Laura Martins Rodrigues, Gregório Veneziani

Revisão gramatical Isabel Maria Barreiros Lucktenberg

Design Instrucional

Coordenação Isabella Benfica Barbosa

Design Instrucional Ana Paula Müller de Andrade, Vanessa Gonzaga Nunes

Copyright © 2009 Universidade Federal de Santa Catarina. Biologia/EaD/UFSC
Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida, transmitida e gravada sem a prévia autorização, por escrito, da Universidade Federal de Santa Catarina.

L555f Lemos, Tadeu

Farmacologia para biologia / Tadeu Lemos, Thereza Christina Monteiro Lima.— Florianópolis : BIOLOGIA/EAD/UFSC, 2009.

124p.

ISBN 978-85-61485-11-5

1. Farmacologia. 2. Medicamentos. 3. Droga. I. Lima, Thereza Christina Monteiro. II. Título.

CDU: 615.1

Elaborado por Rodrigo de Sales, supervisionado pelo Setor Técnico da Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina

Sumário

Apresentação.....	9
1 Conceitos Básicos de Farmacologia	13
1.1 Introdução.....	15
1.2 Divisões da Farmacologia.....	16
1.3 Conceitos Básicos em Farmacologia	17
Resumo.....	21
2 Farmacocinética	23
2.1 Introdução.....	25
2.2 Etapas da Farmacocinética.....	26
2.2.1 Absorção.....	26
2.2.2 Distribuição	29
2.2.3 Metabolização ou Biotransformação	29
2.2.4 Excreção ou Eliminação	32
2.3 Outros Conceitos Farmacocinéticos.....	32
Resumo.....	35
3 Farmacodinâmica.....	37
3.1 Introdução.....	39
3.2 Receptores	40
3.3 Agonistas e antagonistas	42
3.4 Enzimas.....	43
3.5 Afinidade e Atividade Intrínseca.....	44
3.6 Potência e Eficácia.....	45
3.7 Índice Terapêutico e Janela Terapêutica	46
3.8 Tolerância e Resistência	47
Resumo.....	48

4 Neurotransmissão sináptica 51

4.1 Introdução.....	53
4.2 Principais Neurotransmissores.....	55
4.2.1 Aminoácidos: Glutamato e GABA.....	55
4.2.2 Acetilcolina (ACh).....	56
4.2.3 Aminas Biogênicas	56
4.3 Etapas da Neurotransmissão	57
4.4 Sistema Nervoso Autônomo.....	58
Resumo.....	61

5 Classificação dos Fármacos 63

5.1 Introdução.....	65
5.2 Classificação.....	66
I - Fármacos colinérgicos.....	66
II - Fármacos adrenérgicos.....	66
III - Analgésicos.....	67
IV - Antiinflamatórios.....	67
V - Imunossupressores	67
VI - Quimioterápicos.....	67
VII - Fármacos que atuam no sistema cardiovascular.....	68
VIII - Fármacos que afetam o sangue.....	68
IX - Fármacos antilipidêmicos.....	68
X - Fármacos que afetam o sistema endócrino.....	68
XI - Fármacos que afetam o trato respiratório	69
XII - Fármacos que afetam o trato gastrointestinal.....	69
XIII - Fármacos que afetam os rins	69
XIV - Psicofarmacos	70
XV - Anestésicos locais	70
Resumo.....	71

6 Psicofarmacologia.....73

6.1 Introdução.....	75
6.2 Classificação de Psicofármacos	76
6.3 Ansiedade e Ansiolíticos.....	77
6.3.1 A Ansiedade.....	77
6.3.2 Os Ansiolíticos.....	78
6.4 Depressão e Antidepressivos.....	80
6.4.1 A Depressão.....	80
6.4.2 Os Antidepressivos.....	81
Resumo.....	84

7 Drogas de Abuso87

7.1 Introdução	89
7.2 As Drogas de Abuso entre os Jovens	91
7.3 Classificação das Drogas Psicotrópicas	92
7.4 Neurobiologia da Dependência Química	94
7.5 Drogas Estimulantes	96
7.5.1 O Tabaco (<i>Nicotiana tabacum</i>)	96
7.5.2 A Cocaína (<i>Erythroxylon coca</i>).....	98
7.5.3 As Anfetaminas.....	99
7.6 Drogas Depressoras	100
7.6.1 O Álcool.....	100
7.6.2 Os Solventes Inalantes.....	103
7.6.3 Os Opióides.....	104
7.6.4 Os Benzodiazepínicos e os Barbitúricos	105
7.7 Drogas Alucinógenas.....	105
7.7.1 A Maconha	105
7.7.2 O LSD e o Êxtase.....	106
7.7.3 Outros Alucinógenos.....	107
Resumo.....	108

8 Abuso de Medicamentos: A Automedicação 111

8.1 Compreendendo o Abuso de Medicamentos e a Automedicação.....	113
8.2 Os Riscos da Automedicação.....	115
8.3 Medicamentos, Alimentos e Álcool	116
8.4 Medicamentos, Gestação e Lactação	117
8.5 Medicamentos em Crianças e Idosos	118
8.6 Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Homeopatia.....	119
8.7 Como Proceder para uma Medicação Segura?	121
Resumo.....	122

Bibliografia 123

Apresentação

Sabemos que todo o processo de organização, interação e adaptação do ser vivo é mediado por substâncias químicas que vão sendo produzidas pelo próprio organismo, bem como pela interação do indivíduo com o meio ambiente. Todos esses processos podem ser afetados por fármacos, substâncias químicas de origem natural ou sintética que modificam a fisiologia e o comportamento dos seres vivos. Essas substâncias podem ser empregadas com objetivos terapêuticos ou simplesmente com fins prazerosos, ou ainda para evitar o estresse, interferindo na qualidade de vida do indivíduo. A ciência que estuda esses fármacos é a Farmacologia.

Assim, a Disciplina de Farmacologia tem por objetivo estudar a interação entre os fármacos e o organismo, através de conceitos e princípios básicos que fundamentam o desenvolvimento e o uso racional de medicamentos. Serão discutidos os conceitos de droga, fármaco, remédio e medicamento; efeitos terapêutico, colateral e tóxico; bases de farmacocinética, farmacodinâmica e neurotransmissão; classificação dos fármacos segundo o uso terapêutico; uso, abuso e dependência de medicamentos e outras drogas. Serão comentadas também as diferenças entre alguns termos, como droga, medicamento, tóxico, remédio e placebo, entre outros. As diferentes divisões da Farmacologia e áreas relacionadas também estão entre os temas abordados.

Para que os medicamentos tenham efeito no organismo, é preciso que eles penetrem no mesmo e cheguem ao local de ação, mas não fiquem agindo indefinidamente. Então, em algum momento, os medicamentos têm de ser eliminados e, para tal, sofrem reações químicas. É a Farmacocinética a ciência que estuda a absorção, a distribuição, a metabolização e a excreção de drogas no organismo, assim como os diversos fatores (idade, raça, peso etc.) que influenciam esses processos. O efeito de um medicamento depende de como essa substância química interage com o organismo. É a consequência de sua interação com os chamados receptores de membrana. No entanto, para que o efeito

ocorra, não basta uma ligação física da substância com o receptor; essa ligação deve ser capaz de desencadear uma série de eventos que culminam no efeito desejado, ou não (atividade intrínseca). O modo como os fármacos interagem com o organismo é estudado pela Farmacodinâmica. A transmissão de informações no sistema nervoso, central ou periférico, é feita pela propagação de estímulos elétricos, o potencial de ação, e químicos, os neurotransmissores. As várias funções fisiológicas normais (e patológicas) são mantidas pelos inúmeros neurotransmissores. Esse processo é chamado de neurotransmissão química. A maioria dos medicamentos atua alterando esse processo em suas diferentes etapas: síntese, armazenamento, liberação, ação nos receptores e inativação.

Os fármacos são classificados principalmente em função de seu alvo terapêutico. Dentre as drogas mais usadas, estão aquelas que afetam o sistema nervoso central, sendo as drogas de abuso de particular interesse por inúmeras razões médicas e sociais. Essa classe de fármacos será estudada com mais detalhes. Também será dado destaque aos medicamentos para tratamento da ansiedade e da depressão. A ansiedade, uma psicopatologia que afeta uma quantidade imensa de pessoas, é aqui apresentada, bem como comentadas as vantagens e desvantagens do seu tratamento medicamentoso. A depressão, assim como a ansiedade, é uma psicopatologia que afeta uma grande quantidade de pessoas e causa imenso sofrimento pessoal. Também seu tratamento medicamentoso é aqui apresentado, com suas vantagens e desvantagens.

Assim, convidamos você a estudar esses conteúdos, que lhe auxiliarão no entendimento da Farmacologia e na importância desse conhecimento na promoção de uma melhor qualidade de vida para o ser humano.

Tadeu Lemos e Thereza C. M. Lima.

CAPÍTULO 1



Conceitos Básicos de Farmacologia

Neste capítulo você vai conhecer os conceitos básicos de Farmacologia, os quais serão usados em todos os conteúdos posteriores. Vai também compreender a que se dedica a ciência Farmacologia e suas divisões. Poderá diferenciar droga, fármaco, medicamento, remédio e tóxico, além de reconhecer as características farmacológicas dos medicamentos.

1.1 Introdução

“Desde os primórdios da civilização notamos que a cura e a proteção divina andavam de mãos dadas, daí terem sido os sacerdotes os depositários mais remotos dos métodos empíricos de curar.”
(RIBEIRO DO VALLE, 1973)

Começando por Hipócrates (460 aC), Galeno (135-201), Paracelso (1493-1541), Hahnemann (1755-1843) e Claude Bernard (1815-1878), para citar apenas alguns dos muitos estudiosos do que hoje chamamos de Farmacologia, a humanidade esteve sempre em busca de cura para seus males físicos e psíquicos. A Farmacologia nasceu da necessidade premente de análise e comprovação experimental da eficácia dos medicamentos, sendo considerada ponto de convergência de várias ciências básicas e aplicadas (matemática e estatística, físico-química e química orgânica, fisiologia e bioquímica, entre outras) (RIBEIRO DO VALLE, 1973). A Farmacologia é uma ciência praticada por farmacologistas das mais diversas formações profissionais relacionadas às áreas de Biologia e Saúde.

Para iniciarmos seu estudo, vamos compreender o que é a Farmacologia e conceituar alguns termos muito usados pelos profissionais dessa área e áreas relacionadas, para que nossa linguagem seja comum neste módulo.

O que é FARMACOLOGIA? Farmacologia é uma palavra de origem grega, que significa estudo dos fármacos.

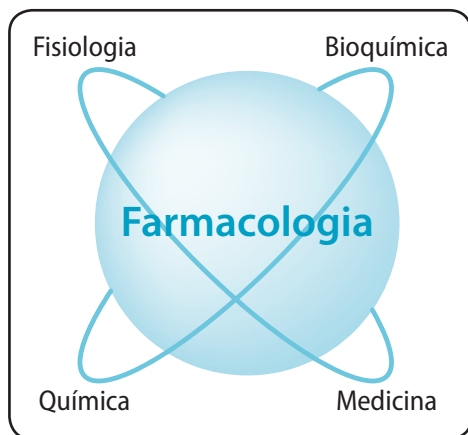


Figura 1 – A Farmacologia e suas relações com outras áreas da ciência.

Trata-se da ciência que estuda a origem, as ações e as propriedades das substâncias químicas nos organismos vivos. Em um sentido mais restrito, refere-se ao estudo das substâncias utilizadas no tratamento, cura, prevenção ou diagnóstico de uma doença. A Farmacologia engloba o conhecimento da história, origem, propriedades físicas e químicas dessas substâncias, sua absorção, seu destino no organismo, efeitos bioquímicos e fisiológicos para seu uso terapêutico ou não, além do estudo dos mecanismos de ação que levam a seus efeitos desejáveis e indesejáveis (colaterais). O estudo do que acontece com um fármaco a partir do momento em que é administrado no organismo chama-se *Farmacocinética*. O estudo da ação e efeitos desse fármaco no organismo é chamado *Farmacodinâmica*.

1.2 Divisões da Farmacologia

Há várias divisões da Farmacologia, a saber:

- **Farmacodinâmica**, que estuda o mecanismo de ação do medicamento.
- **Farmacocinética**, que estuda o destino do fármaco no organismo.
- **Farmacologia pré-clínica**, que investiga a eficácia (se a substância atua ou não) e as reações adversas do fármaco nos animais (mamíferos).
- **Farmacologia clínica**, que investiga a eficácia e as reações adversas do fármaco no homem (voluntário sadio; voluntário doente), em estudos que vão desde pequenos grupos regionais a grupos muito grandes de pacientes em diversas partes do mundo.

No campo da Farmácia, vamos ainda encontrar as seguintes áreas relacionadas à Farmacologia: a **Farmacognosia** (*gnosis* = conhecimento), que é o estudo das substâncias ativas animais, vegetais e minerais no estado natural e suas fontes; a **Farmacoterapia** (assistência farmacêutica), que faz a orientação do uso racional de medicamentos; e a **Farmacotécnica**, que é a arte do preparo e conservação do medicamento em formas farmacêuticas (comprimidos, cápsulas, xaropes, injetáveis, supositórios etc).

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf

Já na Medicina, temos a Fitoterapia, que se refere ao uso de fármacos vegetais (plantas medicinais), modalidade já incluída no **SUS** (Sistema Único de Saúde); a **Farmacoepidemiologia**, que estuda as reações adversas, a relação de risco/benefício e custo dos medicamentos numa população e abrange diferentes profissionais da área de Saúde; e, finalmente, temos a **Farmacovigilância**, que é responsável pela detecção de reações adversas, validade, concentração, apresentação, eficácia farmacológica, industrialização, comercialização, custo e controle de qualidade de medicamentos já aprovados e licenciados pelo Ministério da Saúde (MS). No caso do Brasil, o órgão responsável é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) do Ministério da Saúde.

1.3 Conceitos Básicos em Farmacologia

O que é um FÁRMACO? A palavra fármaco vem do grego (*pharmacon* = remédio) e denomina *uma estrutura química conhecida*, capaz de modificar uma função fisiológica já existente. Os fármacos não criam função!

E uma DROGA, o que é? A palavra droga é derivada do inglês *drug*, que por sua vez deriva do holandês antigo *droog*, que significa “folha seca”. Droga é toda substância química que afeta o funcionamento orgânico e/ou o comportamento dos seres vivos, que pode ou não ter propriedade terapêutica ou diagnóstica. Droga, portanto, não é a *droga de abuso* (maconha, álcool, cocaína etc.), como muitos pensam, mas é, simplesmente, qualquer substância que promova efeito benéfico (*medicamento*) ou maléfico (*tóxico*) no organismo. De novo, o termo tóxico é muitas vezes usado para denominar *drogas de abuso*, mas, em Farmacologia, esse termo apenas denomina substâncias de ação prejudicial à saúde, de uma maneira geral. Assim, *substância tóxica* é aquela capaz de causar danos, que de tão intensos podem colocar a vida em risco, com morte ou seqüelas persistentes.

Então, o que é um MEDICAMENTO? De origem latina (*medicamentum* = remédio), o termo é usado para um fármaco com propriedades benéficas, comprovadas cientificamente. Assim, *todo*

medicamento é um fármaco, mas nem todo fármaco é um medicamento. Embora esse seja o conceito farmacológico, a ANVISA, na resolução 135, de 18 de maio de 2005, no seu capítulo II, artigo 30, não adota esse conceito e utiliza as seguintes definições:

“VI – droga: substância ou matéria-prima que tenha finalidade de medicamentosa ou sanitária; XVIII – medicamento: produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnósticos.”

E, pelo Decreto Lei 72/91, de 8 de fevereiro de 1991, *medicamento* é definido como

“toda a substância ou composição com propriedades curativas ou preventivas das doenças ou dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as funções orgânicas.”

Para que estudar fármacos? Para desenvolver medicamentos e aprimorar diagnósticos. Assim, as drogas estudadas pela Farmacologia passam a se chamar *fármacos* e poderão vir a ser princípios ativos de medicamentos ou produtos para uso diagnóstico.

Atualmente, quando vamos a uma farmácia e solicitamos um medicamento, o farmacêutico nos pergunta se queremos o medicamento genérico, o similar ou o de referência. Qual a diferença entre eles?

- **Medicamento genérico** é o medicamento similar a um produto de referência do mercado, ou seja, contém o mesmo fármaco (princípio ativo) na mesma dose e forma farmacêutica, podendo, por isso, substituir o produto de referência. Sua segurança e qualidade são garantidos por testes de **bioequivalência** aprovada pela ANVISA e sua nomenclatura obedece à lista oficial Denominações Comuns Brasileiras, desse mesmo órgão.
- **Medicamento similar** é aquele similar a um produto de referência do mercado, tal qual o genérico, porém sua qualidade e segurança não são garantidos por testes de bioequivalência.
- **Medicamento de referência** são geralmente medicamentos inovadores, registrados no Ministério da Saúde através da ANVISA, cuja eficácia, segurança e qualidade foram cientificamente comprovados.

Todo medicamento deve ser eficaz (ter efeito) e ser seguro (não ser tóxico)!

- **Bioequivalência**
- Equivalência farmacêutica entre dois produtos (ver capítulo 2).

Você acha que medicamento é a mesma coisa que remédio?

Muita gente pensa que sim, mas estão enganados. Do latim *remedior* (*re* = novamente; *medior* = curar), remédio é tudo aquilo que provoca alívio, sem necessariamente ser um fármaco, por exemplo: calor, gelo, radioterapia, chás cujos princípios ativos ainda não foram determinados, imposição de mãos para alívio do estresse etc.

Precisamos também entender um outro conceito, o *placebo* (do latim *placeo* = agradar), que é a substância prescrita como medicamento, mas que não contém substâncias químicas ativas. A palavra surgiu pela primeira vez em um dicionário médico como “método ou remédio corriqueiro”, em 1785. Duas edições depois, o placebo havia se transformado em “remédio fictício”, conceito que perdura até os dias de hoje, e foi alegado inerte e inofensivo. Atualmente sabemos que os placebos podem ter efeitos bons ou maus. Os placebos são utilizados em pesquisas para comparação com drogas ativas, para descartar um *efeito placebo*.

O placebo é produzido de modo a se parecer exatamente com um remédio de verdade, mas tem apenas uma substância química inativa ou inerte, como amido ou açúcar.

O *efeito placebo* – uma modificação nos sintomas depois de ter sido ministrado um tratamento sem efeito comprovado – pode ser obtido por qualquer tipo de terapia, inclusive por medicamentos, cirurgias e psicoterapia. Dois fatores tendem a influenciar o efeito de placebo. Um é a antecipação dos resultados (comumente otimista) pelo fato de tomar um remédio; às vezes isso é chamado de sugestão, fé, esperança ou otimismo. O segundo fator, a mudança espontânea, é ainda mais importante. Às vezes as pessoas experimentam uma melhora espontânea, isto é, sentem-se melhor sem usar nenhum tipo de tratamento. Se a melhora espontânea ocorre após tomar um placebo, este poderá, incorretamente, receber o crédito pelo resultado positivo. Mas o inverso também é verdade: se, espontaneamente, aparece alguma dor ou mal-estar depois de tomar um placebo, este poderá, também incorretamente, ser considerado o responsável.

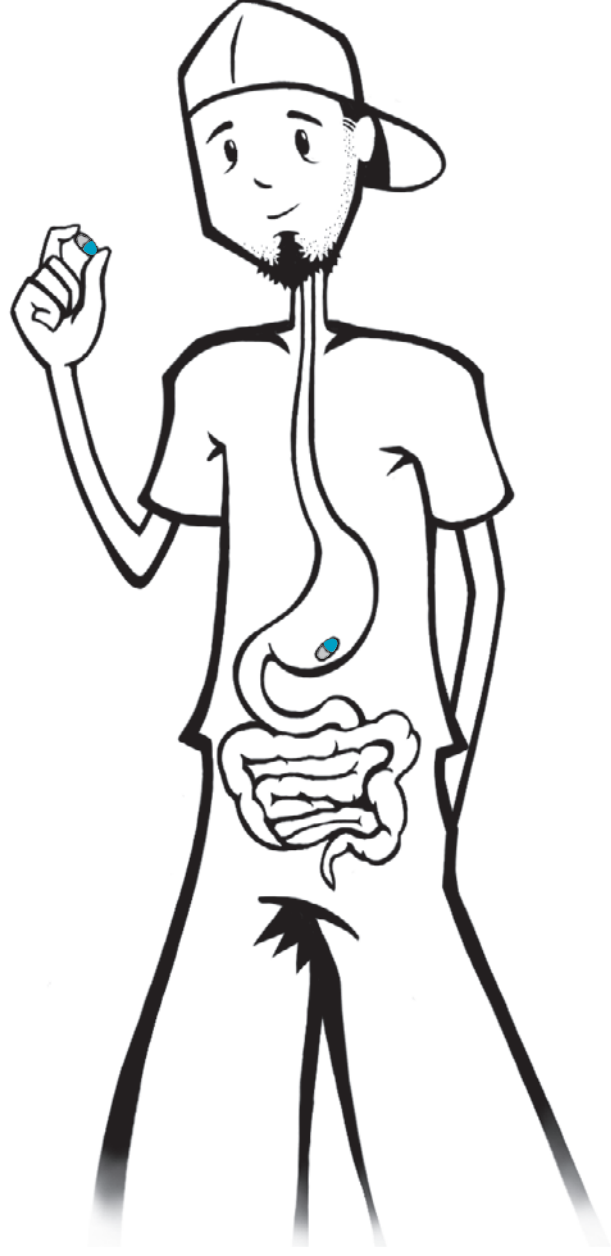
Pesquisas com o objetivo de determinar se pessoas com certas características de personalidade apresentam maior tendência a responder a placebos acabaram chegando a conclusões opostas, pois todas as pessoas, em certas circunstâncias, são influenciadas pela sugestão. No entanto, algumas pessoas parecem ser mais suscetíveis que outras. As que respondem intensamente a placebos exibem muitas das características de dependência a drogas, tais como tendência a necessitar de aumento de doses, desejo compulsivo de tomar a droga e apresentação de sintomas de abstinência ao serem privadas da substância.

Há ainda outros termos comumente usados, como *excipiente*, que é a substância farmacologicamente inativa, como o amido, usada para preparar a formulação farmacêutica (no caso, comprimidos). O *adjuvante* é a substância presente na formulação farmacêutica, sem atividade, mas que permite a absorção mais fácil ou facilita a ação do fármaco. Assim, as *fórmulas farmacêuticas* são misturas de fármacos (substâncias ativas) com outras substâncias, excipientes e adjuvantes. Já as *especialidades farmacêuticas* são os medicamentos fabricados industrialmente e introduzidos no mercado com denominações e acondicionamentos próprios, necessitando para isto de registro na ANVISA, enquanto as *fórmulas magistrais* são preparadas na farmácia por farmacêutico e destinadas a um doente específico.

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

CAPÍTULO 2



Farmacocinética

Neste capítulo você vai estudar o que o organismo faz com uma droga nele administrada. Conhecerá as diferentes vias de administração de um medicamento e as etapas da farmacocinética.

2.1 Introdução

Uma droga deve estar presente no organismo numa quantidade (concentração) adequada para agir no seu local de ação (alvo), onde produzirá o efeito desejado. Geralmente o efeito de uma droga ao longo de um período de tempo reflete a quantidade de tempo necessária para a elevação e queda de sua concentração em seu sítio de ação. Assim, a maioria dos medicamentos que é tomada chega de alguma maneira ao sangue e, por este, aos seus locais de ação, onde vai exercer seus efeitos. Apenas umas poucas drogas, chamadas de *tópicas* (*topos* = local) não entram no organismo, agindo diretamente onde aplicadas (pele, genitália, etc).

Apesar de parecer simples, o processo de transporte de uma droga de fora do organismo até seu local de ação é bastante complexo. A ação de qualquer medicamento depende de sua absorção pelo organismo (exceto quando usamos a via endovenosa), sua distribuição pelos diferentes órgãos, sistemas ou espaços corporais, alcançando seu local de ação, sua modificação por reações químicas e, finalmente, sua eliminação.

Farmacocinética é o termo usado para a área da Farmacologia na qual fatores que influenciam os processos de absorção (A), distribuição (D), metabolização ou biotransformação (M) e eliminação ou excreção (E) das drogas, conhecidos pela sigla ADME, são estudados.

A Farmacocinética é a parte da Farmacologia que estuda o que o organismo faz com as drogas.

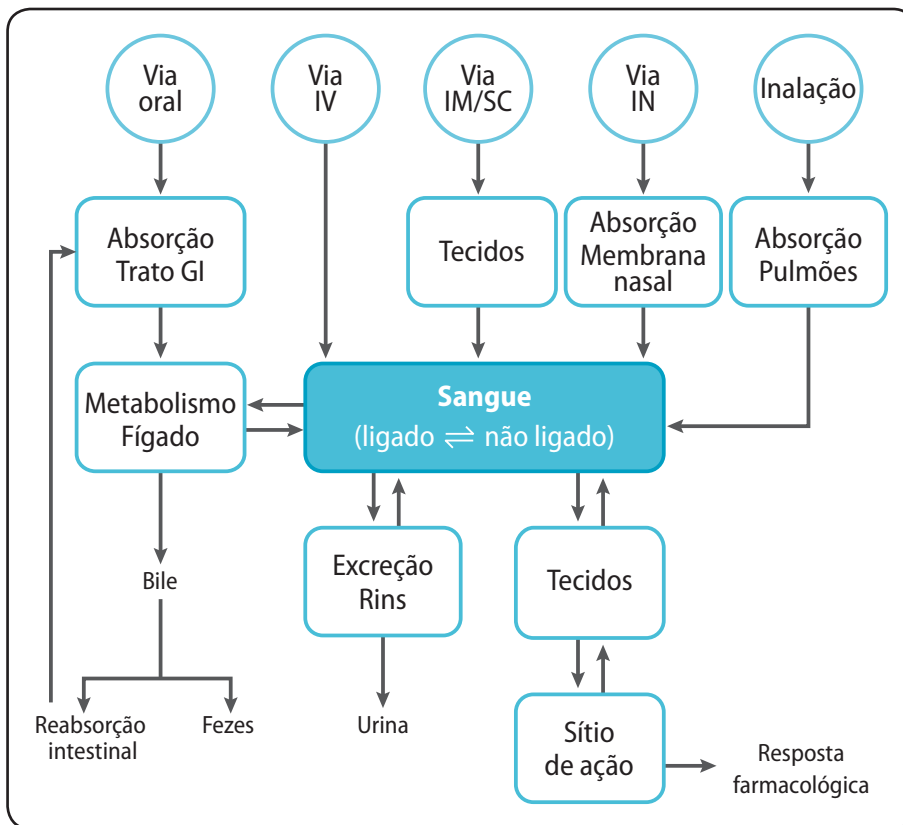


Figura 2 – Diagrama esquemático das diferentes etapas da Farmacocinética.

2.2 Etapas da Farmacocinética

2.2.1 Absorção

A absorção é a passagem do fármaco do local em que foi administrado para a circulação sistêmica (corrente sanguínea). Isso ocorre pelo transporte da substância através das membranas biológicas. Quando a via de administração é a intravenosa (endovenosa), não se deve considerar a absorção, uma vez que, nesse caso, o fármaco é administrado diretamente na corrente sanguínea.

A droga tende a passar as membranas se não estiver eletricamente carregada.

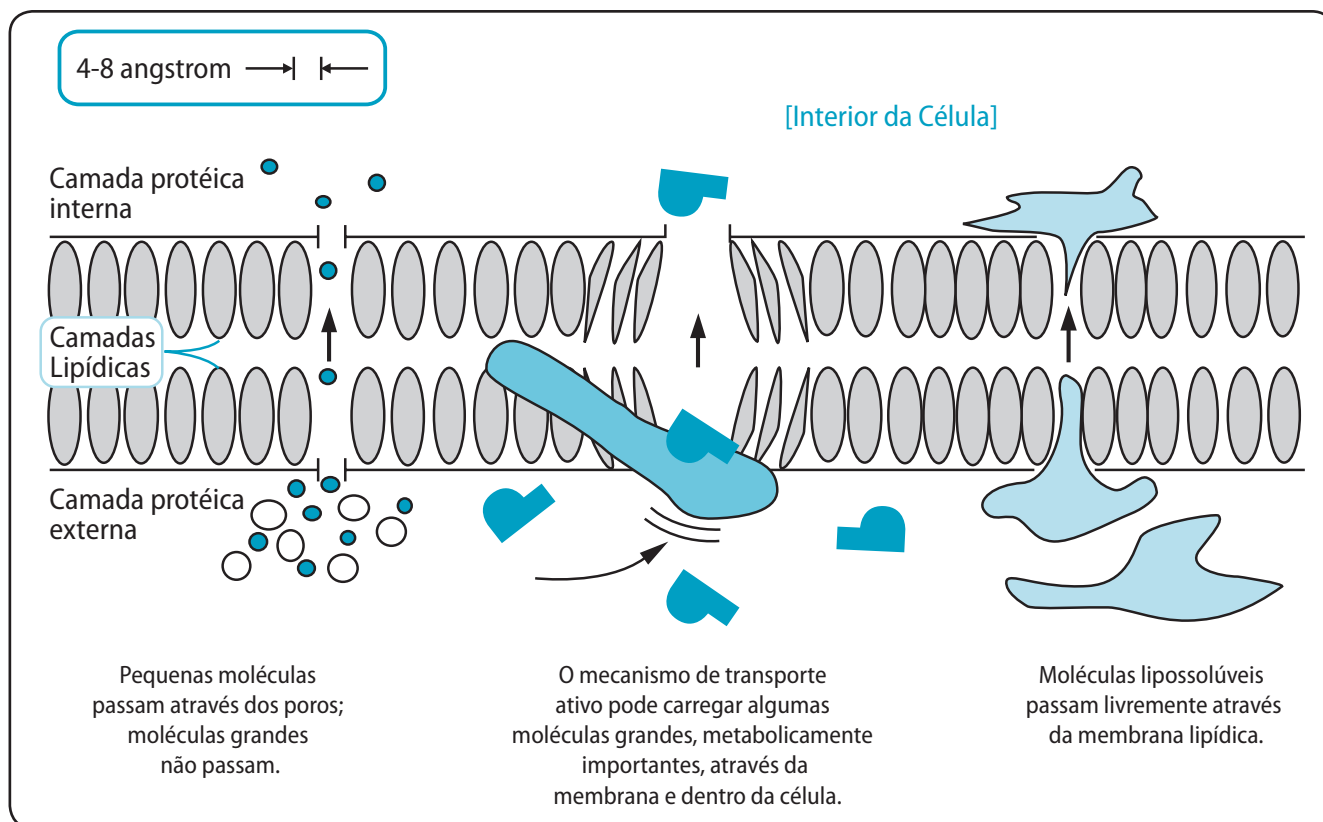


Figura 3 – Processos de transporte através das membranas biológicas.

Tamanho e peso molecular, carga elétrica, pH, solubilidade, capacidade de ligação a proteínas plasmáticas, entre outras.

Alguns fatores influenciam a absorção, tais como: **características físico-químicas da droga**, veículo utilizado na formulação, perfusão sangüínea no local de absorção, área de absorção à qual o fármaco é exposto, *via de administração*, forma farmacêutica, entre outros. As drogas cruzam as membranas biológicas por difusão passiva (a maioria) ou ativa.

As principais *vias de administração* de fármacos são a via oral (a mais usada), a intravenosa, a intramuscular, a subcutânea e a retal. Cada uma dessas vias possui características próprias, que influenciam na absorção e lhes dão vantagens e desvantagens. Quando as vias passam pelo trato gastrointestinal (TGI), são chamadas *enterais* (oral, retal, sublingual), e quando ultrapassam o TGI, em geral pelo uso de seringas e agulhas, são denominadas *parenterais* (endovenosa, intramuscular etc.). Para a obtenção de um efeito, a via endovenosa é a mais rápida, enquanto a via oral é a mais lenta. A decisão de que via usar depende, no entanto, não só da rapidez com que se quer o efeito, mas também de outros fatores, entre os quais o econômico, para o qual a via oral é, em geral, a mais vantajosa.

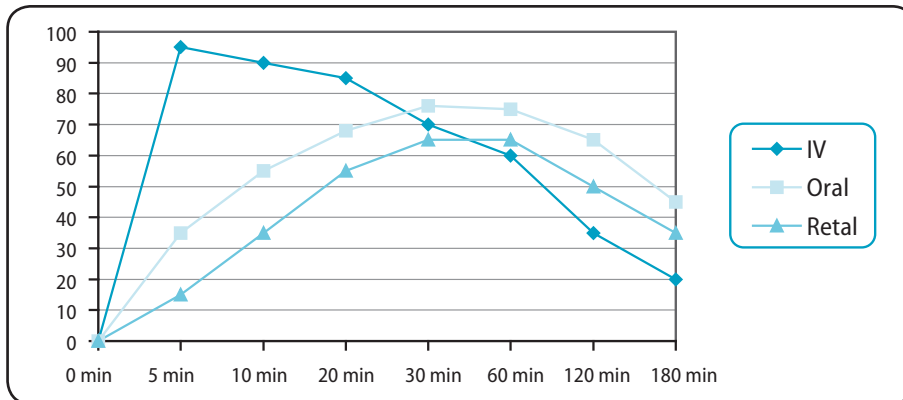


Figura 4 – Diferenças na absorção de fármacos na dependência da via de administração usada.

Medicamentos tomados por *via oral* devem ser absorvidos através do revestimento do estômago ou do intestino delgado. Em alguns casos, os *alimentos* ou alguma outra droga podem reduzir a absorção de uma droga. Por exemplo, o *antibiótico tetraciclina* não é absorvido adequadamente se for tomado no período de uma hora após a ingestão de cálcio ou de alimentos que contenham cálcio, como o leite e laticínios. A obediência a orientações específicas, como, por exemplo, evitar alimentos por uma hora antes ou algumas horas depois de ter tomado um remédio, ou tomar os remédios com um intervalo de pelo menos duas horas, é uma precaução importante.

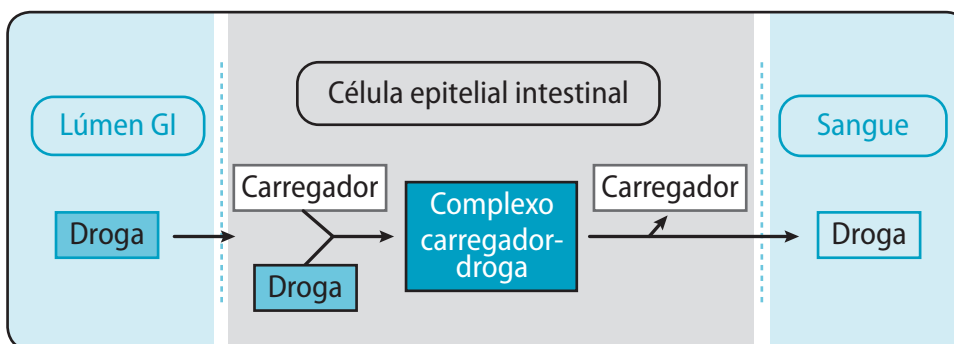


Figura 5 – Barreiras à absorção pela via oral.

Após a absorção do fármaco, uma fração deste geralmente se liga a *proteínas plasmáticas* (principalmente à albumina) ou a tecidos, formando um complexo reversível. A outra fração circula livremente pelos fluidos biológicos. É importante frisar que apenas a porção livre, dissolvida no plasma, é farmacologicamente ativa, pois é a parte que pode alcançar o sítio de ação. Essa relação *droga*

ligada/droga livre é definida por um equilíbrio. A ligação protéica geralmente é inespecífica, variando de acordo com a afinidade do fármaco pela proteína. O complexo “proteína-fármaco” atua como um reservatório do fármaco no sangue e nos tecidos.

2.2.2 Distribuição

Distribuição é a passagem de um fármaco da corrente sangüínea para os tecidos, pois uma vez na corrente sanguínea, o fármaco, por suas características físico-químicas, se distribui pelas diferentes partes do corpo. Essa distribuição não é uniforme e depende também de *barreiras físicas* para atingir, por exemplo, o sistema nervoso central (barreira hemato-encefálica – meninges e sistema circulatório) e o feto (placenta). É a distribuição do medicamento no organismo que permite a chegada do fármaco em seu local (sítio) de ação para que possa produzir seu efeito.

A distribuição é afetada por fatores fisiológicos e pelas propriedades físico-químicas da substância. Como as barreiras para distribuição são membranas biológicas, constituídas de fosfolípidos e proteínas, os fármacos *lipossolúveis* são amplamente distribuídos, podendo se acumular em regiões de tecido adiposo, prolongando a permanência do fármaco no organismo. Além disso, a ligação às proteínas plasmáticas pode alterar a distribuição do fármaco, pois limita o acesso a locais de ação intracelular.

2.2.3 Metabolização ou Biotransformação

Metabolização ou biotransformação é a transformação do fármaco em outra(s) substância(s), por meio de alterações químicas, geralmente sob ação de *enzimas* inespecíficas. Essa transformação pode consistir em **degradação** ou em síntese de novas substâncias, como parte de uma **nova molécula**. Assim, os medicamentos circulam através do organismo e passam pelo fígado, onde as enzimas atuam inativando as drogas ou alterando sua estrutura, de modo que os rins possam filtrá-las e eliminá-las do organismo. A biotransformação inativa total ou parcialmente a maioria dos fármacos e a inativação é pré-requisito para a finalização de seu

Oxidação, redução, hidrólise,
por reações chamadas de
Fase I.

Conjugação, em reações
chamadas de Fase II.

efeito no organismo. Alguns fármacos, no entanto, só são ativados após serem metabolizados (pró-drogas).

As reações de Fase I freqüentemente envolvem o sistema do citocromo P450 no fígado. As reações de Fase II são conjugações, principalmente com o ácido glicurônico.

O produto da reação de biotransformação de um fármaco é um *metabólito*. Os metabólitos podem ser inativos ou ativos e, neste caso, possuem propriedades iguais ou diferentes das drogas originais. Geralmente, apresentam atividade farmacológica reduzida e são compostos mais hidrofílicos, portanto, mais facilmente eliminados. Em alguns casos, podem apresentar alta atividade biológica ou propriedades tóxicas.

O principal órgão envolvido na metabolização de fármacos é o *fígado*. O sistema enzimático P-450 é o principal mecanismo do fígado para inativação das drogas. Muitos fatores podem alterar a atividade do citocromo P-450 e isso influencia profundamente os efeitos dos medicamentos. Entre os *fatores que podem afetar o metabolismo* dos fármacos, estão a espécie animal, a idade, o sexo, a raça e fatores genéticos, além de fenômenos como a inibição enzimática, a indução enzimática, a tolerância farmacológica e diversas patologias.

Assim, por exemplo, os barbitúricos como o fenobarbital, um anticonvulsivante, aumentam a atividade enzimática no fígado e fazem com que drogas como a warfarina, um anticoagulante, tornem-se menos eficazes quando tomadas durante o mesmo período. Por isso, os médicos às vezes precisam aumentar a dose de certos medicamentos para compensar esse tipo de efeito. No entanto, se o tratamento com fenobarbital for interrompido, o nível de warfarina poderá aumentar de forma drástica, levando a efeitos colaterais graves. Outro exemplo são as substâncias químicas presentes na fumaça do cigarro, que podem aumentar a atividade de algumas enzimas hepáticas. É por isso que o fumo diminui a eficácia de alguns analgésicos (como o propoxifeno) e de alguns medicamentos utilizados para problemas pulmonares (como a teofilina). A cimetidina, um medicamento utilizado em úlceras, e os

antibióticos ciprofloxacina e eritromicina são exemplos de drogas que retardam a atividade das enzimas hepáticas, prolongando a ação da teofilina.

Quase todas as *interações* do tipo medicamento x medicamento envolvem medicamentos de receita obrigatória, mas algumas envolvem medicamentos de venda livre (sem necessidade de receita), como a aspirina, antiácidos e descongestionantes nasais. O risco de ocorrência de uma interação medicamentosa depende do número de medicamentos usados, da tendência que determinadas drogas têm para a interação e da quantidade do medicamento tomada. O risco de uma interação medicamentosa aumenta quando não há coordenação entre a receita dos medicamentos e o fornecimento e a orientação de seu uso. As pessoas que estão aos cuidados de vários médicos estão em maior risco, porque um dos profissionais pode não ter conhecimento de todos os medicamentos que estão sendo tomados. O risco de interação medicamentosa pode ser reduzido pela utilização de uma mesma farmácia, que aviará todas as receitas. Os fármacos também podem ter seus efeitos alterados por alimentos, e essa orientação deve ser dada aos pacientes.

As *diferenças genéticas* são também particularmente importantes em certos grupos étnicos. Essas diferenças (hereditárias) entre indivíduos afetam a *cinética* das drogas, ou seja, a velocidade com que as drogas movimentam-se dentro do corpo. O estudo da influência das diferenças genéticas sobre a resposta às drogas é chamado *farmacogenética*. Em razão de sua constituição genética, algumas pessoas metabolizam medicamentos lentamente, promovendo um acúmulo do medicamento no organismo, o que causa toxicidade. Outras pessoas possuem uma constituição genética que faz com que metabolizem rapidamente as drogas, e assim determinado medicamento pode ser metabolizado com tanta rapidez que seus níveis no sangue nunca se tornem suficientemente altos para que seja eficaz. É o que acontece, por exemplo, com o indutor de sono *flurazepam*: em pessoas com níveis enzimáticos normais, seus efeitos duram horas, mas em pessoas com baixos níveis de enzima, os efeitos podem se prolongar por dias.

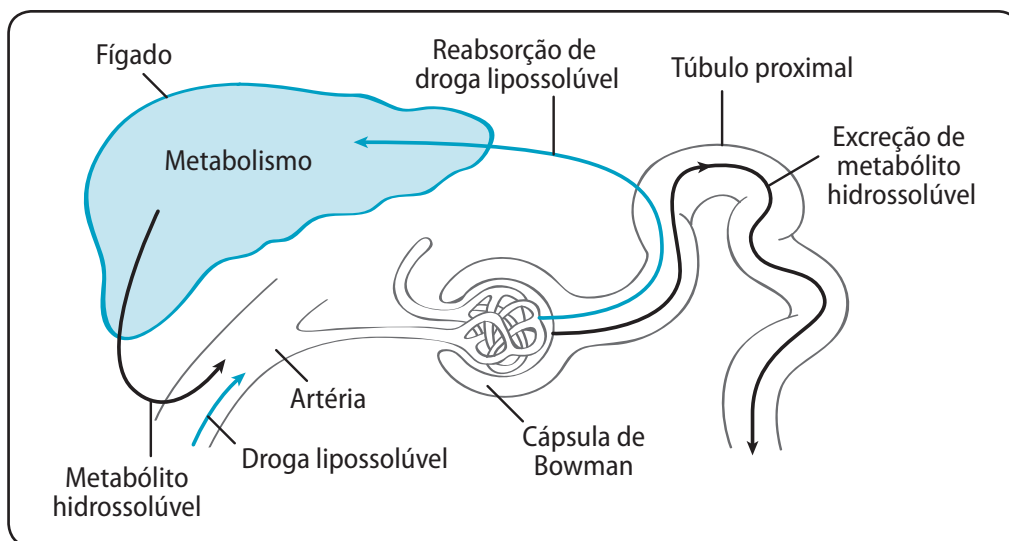


Figura 6 – Etapas de metabolização e excreção de fármacos.

2.2.4 Excreção ou Eliminação

Excreção ou eliminação é a retirada do fármaco do organismo, seja na forma inalterada ou na forma de metabólitos ativos e/ou inativos. A eliminação ocorre por diferentes vias e varia conforme as características físico-químicas da substância a ser excretada. Os principais órgãos excretores são os rins, mas também são importantes a pele, as glândulas salivares e lacrimais e as fezes. Patologias renais afetam a eliminação de drogas que utilizam essa via. Além disso, uma droga pode afetar a velocidade de excreção pelos rins de outra droga. Algumas drogas, por exemplo, alteram a acidez da urina, o que, por sua vez, afeta a excreção de outras drogas. Em grandes doses, a vitamina C pode ter esse efeito.

A excreção de drogas envolve três processos fisiológicos: a filtração glomerular, a secreção tubular proximal e a reabsorção tubular distal.

2.3 Outros Conceitos Farmacocinéticos

Ainda em relação à Farmacocinética, há alguns termos que devem ser explicados:

Indução enzimática - é uma elevação dos níveis de enzimas (como o complexo Citocromo P450) ou da velocidade dos processos enzimáticos, resultante em um metabolismo acelerado do fármaco. Alguns fármacos têm a capacidade de aumentar a produção de enzimas ou de aumentar a velocidade de reação das enzimas, como o fenobarbital, já citado, que é um anticonvulsivante e potente indutor que acelera o metabolismo de outros fármacos quando estes são administrados concomitantemente.



Figura 7 - *Hypericum perforatum*

Inibição enzimática - caracteriza-se por uma queda na velocidade de biotransformação, resultando em efeitos farmacológicos prolongados e maior incidência de efeitos tóxicos do fármaco. Essa inibição em geral é competitiva. Pode ocorrer, por exemplo, entre duas ou mais drogas competindo pelo sítio ativo de uma mesma enzima. Algumas plantas medicinais, como o hipérico (*Hypericum perforatum*), podem competir com outros fármacos pelo sistema enzimático hepático e reduzir os efeitos dos fármacos ou aumentar sua toxicidade.

Curva de concentração plasmática - é o gráfico que relaciona a concentração plasmática do fármaco *versus* o tempo decorrido após a administração. A área sob a curva ou extensão da absorção é um parâmetro farmacocinético utilizado para determinar a quantidade de droga após a administração de uma única dose.

Pico de concentração plasmática - é a concentração plasmática máxima atingida pelo fármaco após a administração oral ou por outra via de administração que não a endovenosa.

Meia-vida - a meia-vida ($T_{1/2}$) é o tempo necessário para que a concentração plasmática de determinado fármaco seja reduzida pela metade. Dessa forma, se a concentração plasmática atingida por certo fármaco é de 100 mg/mL e é preciso 45 minutos para que essa concentração chegue a 50 mg/mL, a sua meia-vida é de 45 minutos! Em mais 45 minutos teremos 25 mg/mL e assim por diante.

Dose de ataque ou inicial - é a dose de determinado fármaco que deve ser administrada no início do tratamento, com o objetivo de atingir rapidamente a concentração efetiva.

Dose de manutenção - é a dose necessária para que se mantenha uma concentração plasmática efetiva.

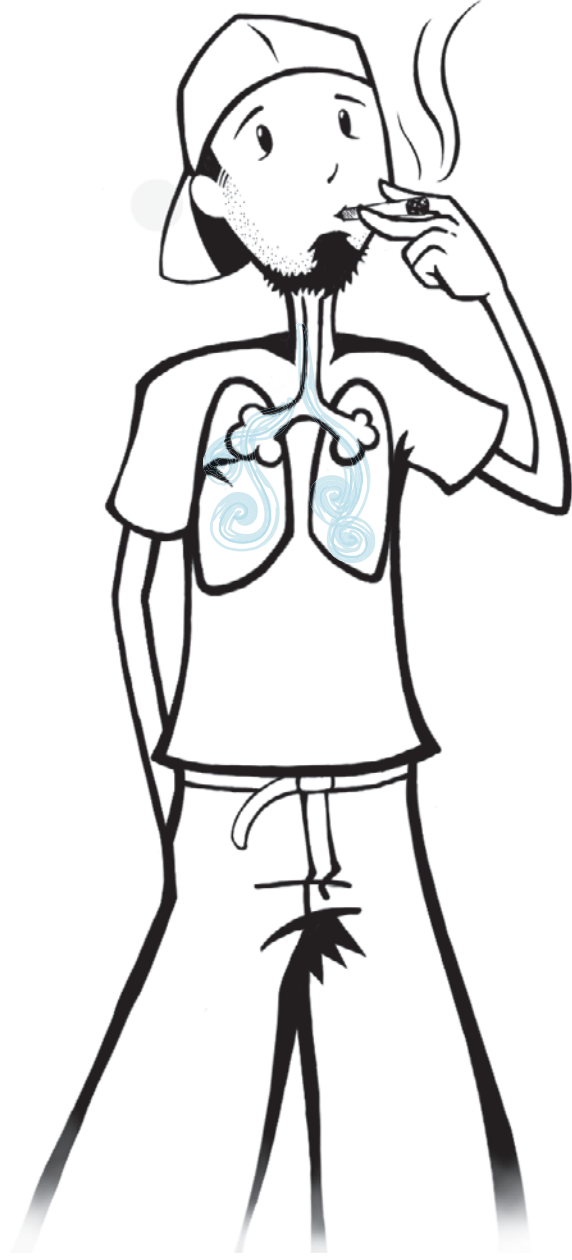
Bioequivalência - é a equivalência farmacêutica entre dois produtos, ou seja, dois produtos são bioequivalentes quando possuem os mesmos princípios ativos, dose e via de administração, e apresentam estatisticamente a mesma potência.



Figura 8 – Fatores que interferem com a farmacocinética dos medicamentos.

[illegible]

CAPÍTULO 3



Farmacodinâmica

Neste capítulo você vai estudar como age uma droga administrada no organismo. Vai reconhecer os alvos de ação das drogas, descrever a interação droga-receptor e poderá ainda definir agonista, antagonista, afinidade, potência, eficácia, índice terapêutico, tolerância e resistência.

3.1 Introdução

Antes de produzir uma mudança no funcionamento de uma célula, que leva à mudança numa função corporal ou no comportamento, as drogas devem interagir fisicamente com um ou mais componentes da célula. Os componentes da célula com os quais as drogas interagem diretamente são os assim denominados *receptores*. É essa interação que após uma seqüência de eventos intracelulares levará ao efeito, desejado ou não. Um receptor tem uma configuração que permite a uma *substância química* específica, por exemplo, um medicamento, um hormônio ou um neurotransmissor, se ligar a ele, porque a substância tem uma configuração que se encaixa perfeitamente ao receptor.

Assim, um digitalico (da planta *Digitalis purpúrea*), uma droga administrada a pessoas com insuficiência cardíaca, atua principalmente no coração, para aumentar sua eficiência de bombeamento; drogas sedativas atuam em células nervosas do cérebro; já as drogas antiinflamatórias não-esteroidais, como a aspirina e o ibuprofeno, atuam em qualquer local onde esteja ocorrendo inflamação.

Como as drogas sabem onde exercer seus efeitos? A resposta está em como elas interagem com as células ou com substâncias como as enzimas. Depois de terem sido engolidos, injetados ou absorvidos através da pele, quase todos os medicamentos entram na corrente sangüínea, circulam pelo corpo e interagem com diversos locais de ação (alvos), via receptores. Dependendo de suas

propriedades, ou da via de administração, um medicamento pode atuar apenas em uma área específica do corpo (por exemplo, a ação dos antiácidos fica em grande parte confinada ao estômago). A interação com o(s) receptor(es) produz o *efeito terapêutico* desejado, enquanto que a interação com outras células, tecidos ou órgãos pode resultar em *efeitos colaterais* (ou reações medicamentosas adversas). A área da Farmacologia que estuda uma infinidade de modos pelos quais as substâncias afetam o corpo é a *farmacodinâmica*.

Alguns medicamentos são relativamente não seletivos, atuando em muitos tecidos ou órgãos diferentes. A atropina, por exemplo, é uma substância administrada com o objetivo de relaxar os músculos no trato gastrointestinal, mas também pode relaxar os músculos do olho e do trato respiratório, além de diminuir a secreção das glândulas sudoríparas e mucosas. Outros medicamentos são altamente seletivos e afetam principalmente um órgão ou sistema isolado. Nos locais-alvo (sítios de ação) os fármacos vão interagir com estruturas protéicas especializadas da membrana celular ou nuclear, os chamados *receptores*, ou ainda com enzimas, para desencadear seus efeitos.

3.2 Receptores

Muitas drogas se ligam às células por meio de receptores existentes na superfície celular. A maioria das células possui muitos receptores de superfície, o que permite que a atividade celular seja influenciada por substâncias químicas como os medicamentos ou neurotransmissores ou hormônios localizados fora da célula. Os receptores são parte de proteínas, proteínas ou um conjunto de proteínas. O receptor tem uma configuração específica, permitindo que somente uma droga que se encaixe perfeitamente possa ligar-se a ele - *como uma chave que se encaixa em uma fechadura*. Frequentemente a *seletividade* da droga pode ser explicada por quão seletivamente ela se liga aos receptores. Algumas drogas se ligam a apenas um tipo de receptor; outras são como chaves-mestras e podem ligar-se a diversos tipos de receptores por todo o corpo.

As respostas serão excitatórias ou inibitórias, dependendo do tipo de canal iônico.

Há vários tipos de proteínas G, com propriedades excitatórias ou inibitórias, conferindo a mesma propriedade ao receptor ao qual está ligada, sendo capaz de ativar ou inativar o sistema enzimático a ele acoplado.

Basicamente os receptores farmacológicos podem ser de dois tipos, *ionotrópicos* e *metabotrópicos*. Os receptores ionotrópicos estão acoplados a canais iônicos e medeiam respostas **efetoras rápidas**. Os receptores metabotrópicos estão acoplados a sistemas enzimáticos através de proteínas específicas, chamadas **proteínas G**.

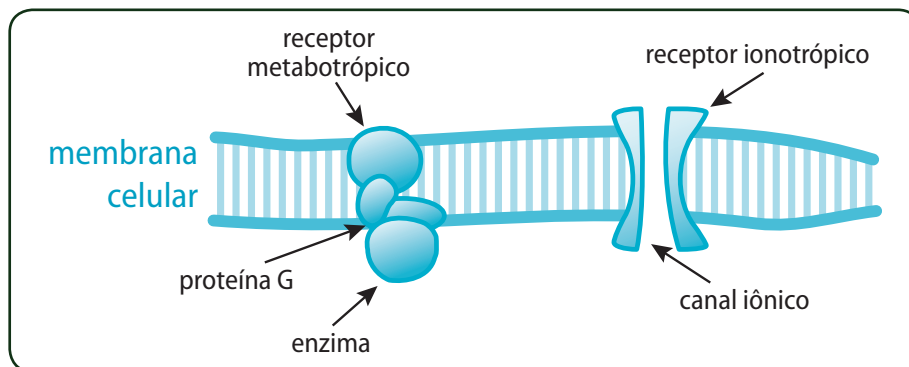


Figura 9 – Diagrama esquemático de receptores farmacológicos.

É quase certo que a natureza não criou os receptores para que, algum dia, os medicamentos pudessem ser capazes de ligar-se a eles! Os **receptores** têm finalidades naturais (fisiológicas), mas os medicamentos tiram vantagem delas. Por exemplo, a morfina e drogas analgésicas afins ligam-se aos mesmos receptores no cérebro utilizados pelas endorfinas (substâncias químicas produzidas endogenamente que alteram a percepção e as reações sensitivas).

Existem diferentes tipos de receptores, tais como receptores neuro-humorais, enzimas, canais iônicos e DNA. As drogas podem estimular (**agonistas**) ou inibir (**antagonistas**) esses receptores. É importante lembrar que vários receptores ativam a mesma cascata de eventos, o que é extremamente econômico para o organismo, pois há muito menos vias de transdução de sinal que receptores e menos receptores que neurotransmissores, via de regra.

A **transdução de sinal** pode ativar outras moléculas dentro da célula que vão continuar a transmissão de informação para levar a um efeito. Essas moléculas são os segundos-mensageiros. De novo, inteligentemente, diferentes receptores, quando ativados, podem usar um número restrito de **segundos-mensageiros**.

Receptores

Receptores são moléculas às quais as drogas se ligam para iniciar uma resposta (efeito).

Transdução de Sinal

Transdução de sinal é o mecanismo através do qual se inicia a resposta celular, após um agonista ligar-se a um receptor.

Exemplo: proteína G.

Segundo-mensageiro

Segundo-mensageiro é uma molécula produzida a partir da ativação de um sistema de transdução, responsável pelo efeito celular final da interação agonista x receptor.

Exemplo: AMPcíclico.

3.3 Agonistas e antagonistas

As drogas chamadas *agonistas* ativam ou estimulam seus receptores, disparando uma resposta que aumenta ou diminui a função celular. O agonista carbacol, por exemplo, liga-se a receptores, chamados receptores colinérgicos, no trato respiratório, fazendo com que as células dos músculos lisos se contraíam, causando broncoconstrição (estreitamento das vias respiratórias). Outro agonista, o albuterol, liga-se a outros receptores no trato respiratório, chamados receptores adrenérgicos, fazendo com que as células dos músculos lisos relaxem, causando broncodilatação (dilatação das vias respiratórias).

Agonista é uma substância química que se liga a um receptor e produz uma resposta biológica. O agonista parcial produz uma resposta biológica, mas não produz 100% da resposta biológica mesmo em altas doses.

As drogas denominadas *antagonistas* bloqueiam a ligação dos agonistas aos seus receptores. Os antagonistas são utilizados principalmente no bloqueio ou diminuição das respostas celulares aos agonistas normalmente presentes no corpo (neurotransmissores). Assim, o antagonista de receptores colinérgicos ipratrópio bloqueia o efeito broncoconstritor da acetilcolina, o transmissor natural dos impulsos nervosos colinérgicos. O antagonista é chamado competitivo quando se liga ao mesmo sítio no receptor que o agonista. Antagonistas não competitivos se ligam a um sítio diferente do agonista.

Antagonistas bloqueiam ou reverterem o efeito de agonistas. Eles não têm efeito próprio!

Os antagonistas são mais efetivos quando a concentração local de um agonista está alta. Essas substâncias operam de forma muito parecida à de uma barreira policial em uma auto-estrada. Um número maior de veículos é parado pela barreira na hora do *rush* do que às 3 horas da madrugada. Dessa forma, os medicamentos beta-bloqueadores, em doses que têm pouco efeito na função car-

díaca normal, podem proteger o coração contra elevações súbitas dos hormônios do estresse.

Antagonistas competitivos fazem o agonista parecer menos potente. Antagonistas não competitivos reduzem a resposta máxima que um agonista produz.

Quanto maior a concentração de um agonista, maior seu efeito? Isso é verdadeiro em parte, pois com doses baixas não há uma relação direta, e em doses altas a *curva dose-resposta* é uma hipérbole. Porém, se transformamos as doses em logaritmo, teremos uma sigmóide, e aí sim há uma reta para a maior parte das doses usadas. Aí podemos dizer que há uma *relação dose-resposta*, isto é, quanto maior a dose, maior a resposta obtida. Mas não devemos esquecer que também há uma *curva tempo-resposta*, que dependerá dos parâmetros farmacocinéticos já estudados. Assim, a falta de efeito de um fármaco pode ser apenas conseqüente à sua concentração que é insuficiente ou à sua metabolização.

3.4 Enzimas

Além dos receptores celulares, outros alvos importantes para a ação dos medicamentos são as enzimas, que ajudam no transporte de substâncias químicas vitais, regulam a velocidade das reações químicas ou se prestam a outras funções reguladoras ou estruturais. Enquanto as drogas que se direcionam para os receptores são classificadas como agonistas ou antagonistas, as drogas direcionadas para as enzimas são classificadas como *inibidoras* ou *ativadoras* (indutoras). A lovastatina, um antilipidêmico (droga utilizada no tratamento de algumas pessoas que têm níveis elevados de colesterol no sangue), inibe uma enzima fundamental na produção de colesterol pelo corpo.

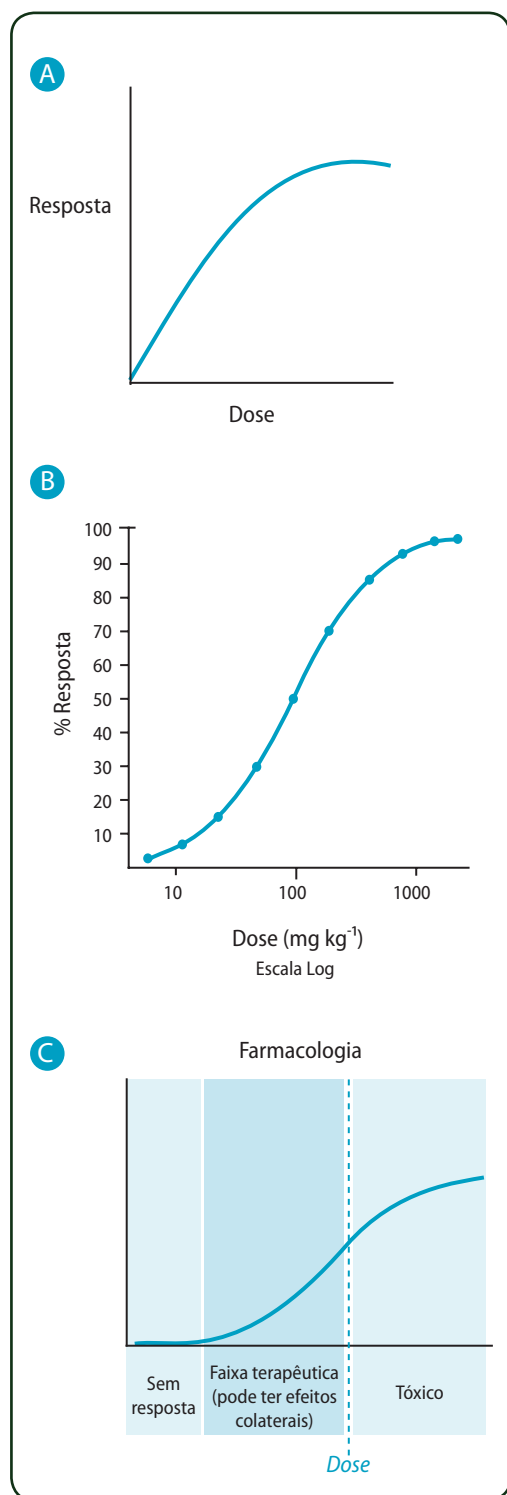


Figura 10 – Curvas dose-resposta (CDR) para um dado fármaco. A) hipérbole; B) sigmóide (dose em escala logarítmica); e C) relação dose-efeito.

Quase todas as *interações* entre drogas e receptores ou entre drogas e enzimas são *reversíveis*, isto é, depois de certo tempo a droga “se solta” e o receptor ou enzima reassume sua função normal, pois sua ligação se dá por ligações fracas (força de Van der Waals). Às vezes uma interação é em grande parte irreversível (como ocorre com omeprazol, uma droga usada no tratamento de úlceras gástricas, que inibe uma enzima envolvida na secreção do ácido gástrico), e o efeito da droga persiste até que o corpo sintetize mais enzimas.

3.5 Afinidade e Atividade Intrínseca

Duas propriedades são importantes para a ação de uma droga: a afinidade e a atividade intrínseca. A *afinidade* é a atração mútua ou a força da ligação entre uma droga e seu alvo, seja um receptor ou enzima. Assim, a afinidade é a capacidade de um fármaco ligar-se a um receptor, *como a chave que se encaixa na fechadura*. A *atividade intrínseca* é uma medida da capacidade da droga em produzir um efeito farmacológico quando ligada ao seu receptor, *como a chave que, encaixada na fechadura, abre a porta!*

Medicamentos que ativam receptores (*agonistas*) possuem as duas propriedades: ligam-se efetivamente aos seus receptores (têm afinidade), e o complexo droga-receptor deve ser capaz de produzir uma resposta no sistema-alvo (têm atividade intrínseca). Por outro lado, drogas que bloqueiam receptores (*antagonistas*) ligam-se efetivamente (têm afinidade com os receptores), mas têm pouca ou nenhuma atividade intrínseca - sua função consiste em impedir a interação das moléculas agonistas com seus receptores. Os antagonistas podem se ligar ao mesmo sítio com o que a droga interage (antagonistas competitivos) tendo afinidade, mas sua atividade intrínseca é zero (*como a chave que encaixa na fechadura, mas não abre a porta*). Outros antagonistas (não competitivos) se ligam a sítios diferentes daqueles das drogas, mas impedem que a droga, apesar de estar ligada ao seu receptor, aja (*como uma trava atrás da porta*).

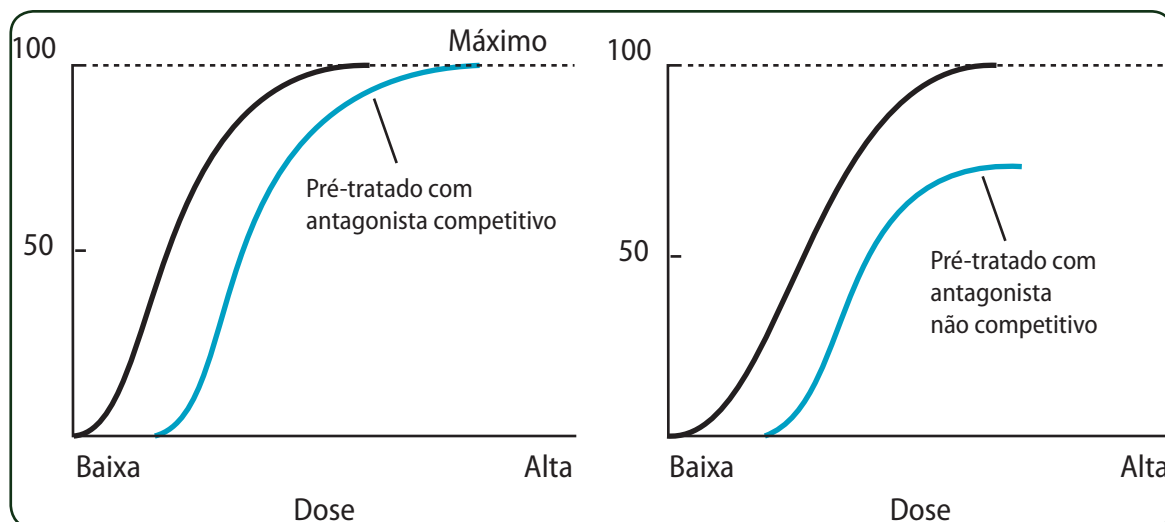


Figura 11 – Curvas dose-efeito das agonistas na presença de antagonistas competitivo e não competitivo.

3.6 Potência e Eficácia

A potência refere-se à quantidade de medicamento (normalmente expressa em miligramas) necessária para produzir um efeito, como o alívio da dor ou a redução da pressão sanguínea. Exemplificando, se 5 miligramas da droga B aliviam a dor com a mesma eficiência que 10 miligramas da droga A, então a droga B é duas vezes mais potente que a droga A. *Uma maior potência não significa necessariamente que uma droga é melhor que a outra!* A eficácia diz respeito à capacidade de uma droga induzir uma resposta máxima. Os médicos levam em conta muitos fatores ao julgar os méritos relativos dos medicamentos, como seu perfil de efeitos colaterais, toxicidade potencial, duração da eficácia (e, conseqüentemente, número de doses necessárias a cada dia) e custo.

Eficácia é a resposta máxima que uma droga pode produzir. Potência é a dose necessária para produzir uma resposta.

A eficácia refere-se à resposta terapêutica máxima potencial que um medicamento pode produzir. O diurético furosemida elimina muito mais sal e água por meio da urina que o diurético clorotia-

zida; assim, a furosemida tem maior eficiência, ou eficácia terapêutica, que a clorotiazida. Da mesma forma que para a potência, a eficácia é apenas um dos fatores considerados pelos médicos ao selecionar o medicamento mais apropriado para determinado paciente.

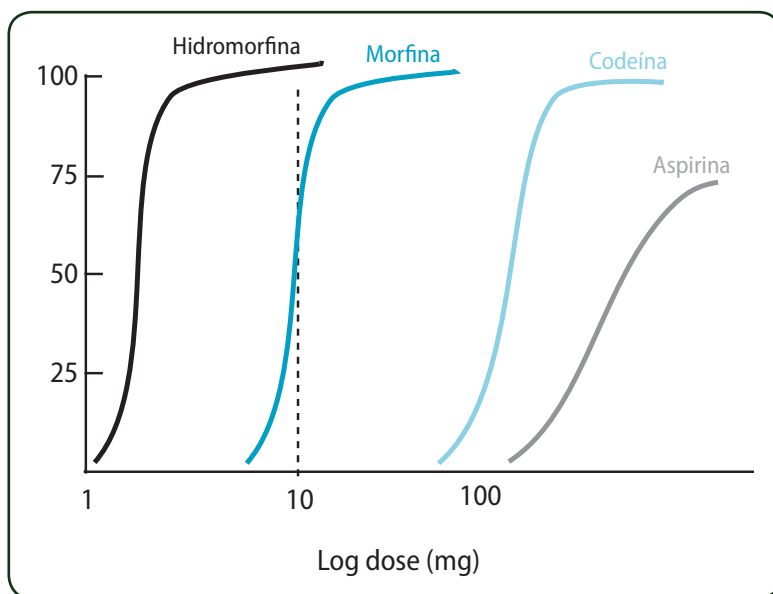


Figura 12 – Potência relativa de fármacos.

3.7 Índice Terapêutico e Janela Terapêutica

A dose que mata 50% dos indivíduos é denominada dose letal 50 (DL50) e serve para o cálculo do índice terapêutico (IT), que é determinado pela dose letal sobre a dose efetiva ($IT = DL50 / DE50$).

O Índice Terapêutico é a medida da segurança do fármaco. Uma droga com alto IT é mais segura que uma com baixo IT.

A janela terapêutica refere-se à faixa de concentrações (doses) de um fármaco em que seu uso é efetivo (produz efeito) e é seguro (não é tóxico).

3.8 Tolerância e Resistência

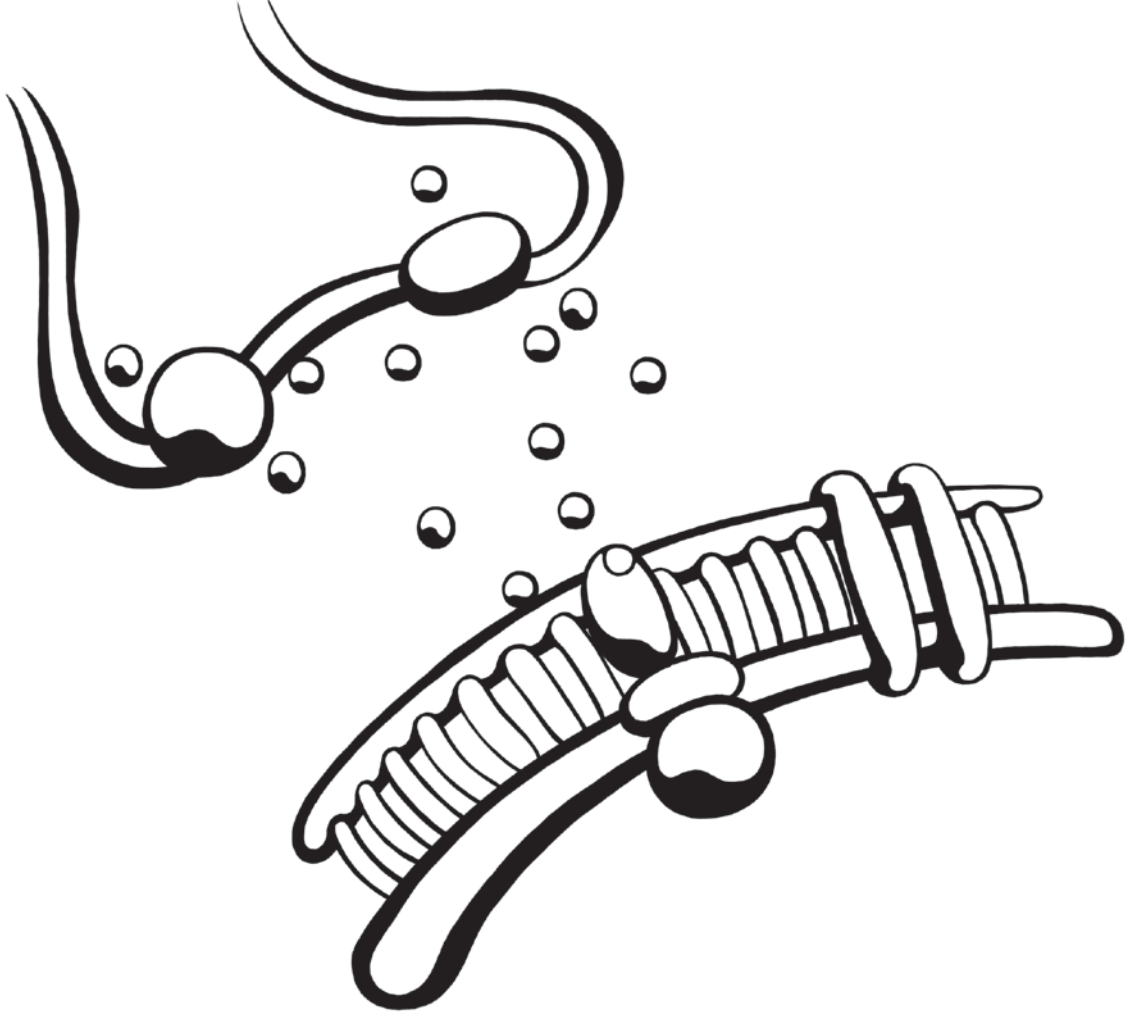
A administração repetida ou prolongada de alguns medicamentos resulta em *tolerância* - uma resposta farmacológica diminuída. A tolerância ocorre quando o corpo adapta-se à contínua presença da droga. São dois os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da tolerância: (1) o metabolismo da droga é acelerado (frequentemente porque aumenta a atividade das enzimas que metabolizam os medicamentos no fígado, na denominada *tolerância metabólica*), e/ou (2) diminui o número de receptores ou sua afinidade pelo medicamento, a chamada *tolerância funcional*.

O termo *resistência* é utilizado para descrever a situação em que uma pessoa não mais responde satisfatoriamente a um medicamento antibiótico, antiviral ou quimioterápico para o câncer. Dependendo do grau de tolerância ou resistência desenvolvido, o médico pode aumentar a dose ou selecionar um medicamento alternativo.

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

CAPÍTULO 4



Neurotransmissão sináptica

Neste capítulo você vai conhecer o processo de comunicação celular, vai saber identificar os possíveis alvos da ação de fármacos e poderá reconhecer as etapas da neurotransmissão química. Logo, poderá definir neurotransmissor e será capaz de reconhecer os principais neurotransmissores, seus receptores e suas funções. Compreenderá, ainda, a importância do sistema nervoso autônomo.

4.1 Introdução

O sistema nervoso contém cerca de um trilhão de *neurônios*, sua unidade básica. Essas células se comunicam, recebendo e processando sinais. Os sinais são recebidos pelos *dendritos* em cada neurônio e transmitidos pelo seu *axônio* a outro(s) neurônio(s) ou células efectoras (glândulas, músculos). O estímulo recebido nos dendritos é transmitido através do neurônio como um *impulso nervoso* de natureza elétrica. O neurônio em repouso tem uma concentração alta de potássio (K^+) e baixa de sódio (Na^+), quando comparado com o ambiente extracelular. E essas concentrações são mantidas à custa de energia obtida de glicose e aminoácidos. A chegada do impulso nervoso causa uma *despolarização* transitória, isto é, sai K^+ e, em seguida, entra Na^+ , produzindo um pico de potencial elétrico (*potencial de ação*) que se propaga, despolarizando o ponto seguinte da membrana até chegar ao fim do axônio. Lá, no *terminal pré-sináptico*, ele é capaz de, pela entrada de íons cálcio (Ca^{++}), liberar substâncias químicas (*neurotransmissores*) que atravessam a *fenda sináptica* (espaço entre neurônios ou entre um neurônio e uma célula efectora) e transmitem a informação, seja ela a propagação de um potencial de ação em outro neurônio, ou a secreção numa glândula, ou ainda a contração de um músculo, entre outras possibilidades. Para transmitir a informação, os neurotransmissores interagem com os *receptores de membrana pós-sinápticos*, da mesma maneira como vimos anteriormente para os fármacos, como agonistas ou antagonistas. O conjunto 'membrana pré-sináptica + fenda sináptica + membrana pós-sináptica' é chamado de *sinapse*.

Os receptores não estão presentes no organismo à espera de um dia ser usados por medicamentos. Então quem age normalmente nesses receptores? São os *neurotransmissores*! Os neurotransmissores são moléculas químicas endógenas que interagem com os receptores ou enzimas. Os neurotransmissores são sintetizados no organismo, mais precisamente em um neurônio, e liberados numa sinapse como consequência da despolarização da membrana por um potencial de ação. Essas substâncias afetam o comportamento de outra célula (neurônio, célula muscular, entre outras) por interação com receptores ou enzimas. A velocidade de transmissão nervosa por substâncias químicas (neurotransmissores) é muito menor que a transmissão de uma corrente elétrica por um fio metálico. Os neurotransmissores podem agir rapidamente ou de forma mais prolongada, agindo a curta ou a longa distância (periferia). Os neurotransmissores atuam em receptores, que podem ser excitatórios ou inibitórios. A somatória de todas as excitações e inibições vai se traduzir no efeito final.

Quatro critérios devem ser preenchidos para que uma substância seja considerada um neurotransmissor: (1) deve ser sintetizada no neurônio; (2) deve estar presente na terminação pré-sináptica e liberada em quantidades suficientes para exercer a ação na célula pós-sináptica (célula-alvo ou efetora); (3) quando administrada exogenamente, mimetiza a ação do transmissor endógeno; e (4) deve possuir mecanismo específico para sua remoção na sinapse.

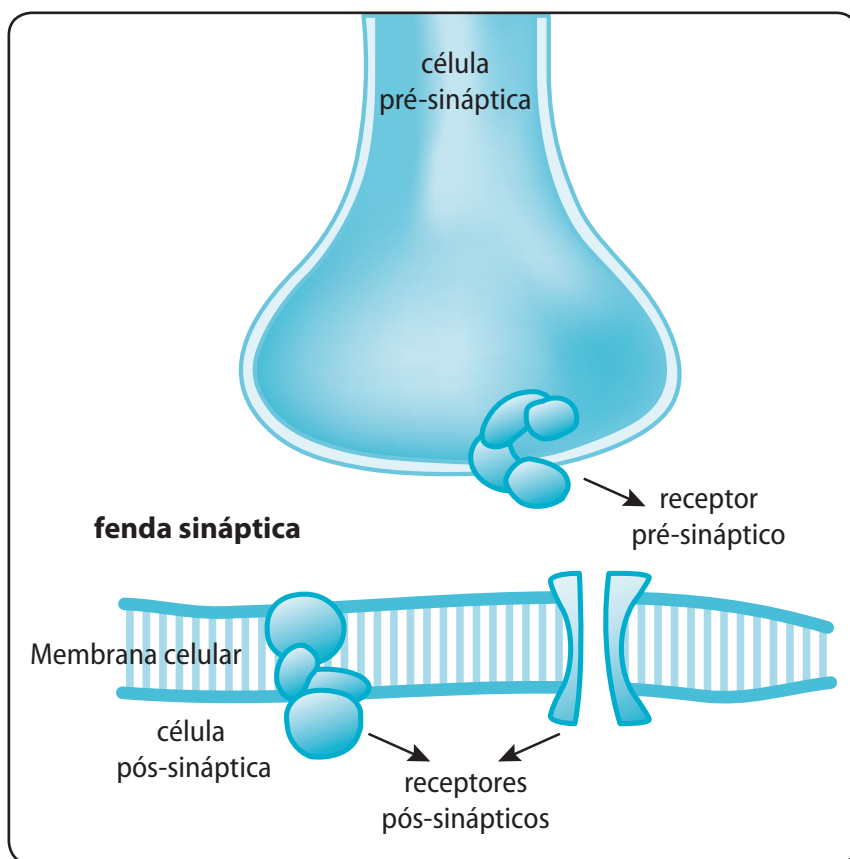


Figura 13 – Diagrama esquemático de uma sinapse.

4.2 Principais Neurotransmissores

Há inúmeros neurotransmissores no organismo (mais de 50!), tanto no sistema nervoso central quanto no periférico, e entre eles os principais estão listados abaixo. Também alguns sistemas de neurotransmissão são posteriormente detalhados.

Neurotransmissores Clássicos:

- **Aminoácidos Inibitórios** - Ácido Gama-aminobutírico (GABA) e Glicina (GLI)
- **Aminoácidos Excitatórios** - Glutamato (GLU, ácido glutâmico) e Aspartato (ASP)
- **Colinérgico** - Acetilcolina (ACh)
- **Adrenérgicos** - Adrenalina (ADr, Epinefrina) e Noradrenalina (NA, Norepinefrina)
- **Dopaminérgico** - Dopamina (DA)
- **Serotonérgico** - Serotonina (5HT, 5-hidroxitriptamina)
- **Purinérgicos** - Trifosfato de adenosina (ATP) e Adenosina (A)
- **Histaminérgico** - Histamina (H)

Neurotransmissores Peptídicos:

- **Peptídeos opiáceos** - Endorfina, Enkefalina e Dinorfina
- **Outros peptídeos** - Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP), Neuropeptídeo Y (NPY), Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP), Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GNRH), Nociceptina e Substância P (SP).

Outros Neurotransmissores:

Óxido Nítrico (ON), Melatonina, Prostaglandinas (PG), Anandamida e Fatores Neurotróficos (FN).

4.2.1 Aminoácidos: Glutamato e GABA

O glutamato (GLU) é o principal neurotransmissor excitatório, assim chamado porque todos os receptores pós-sinápticos onde

atua são excitatórios. No SNC, modula positivamente quase todos os demais sistemas de neurotransmissão. Seu principal precursor é o aminoácido glutamina. Atua em diferentes tipos de receptores, sendo o mais importante chamado NMDA (N-metil-D-aspartato), um receptor ionotrópico permeável a sódio e cálcio. O GLU está envolvido em todos os processos de neurodegeneração e hiperexcitabilidade do SNC, como as epilepsias e a ansiedade.

O ácido gama-amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório, assim chamado porque todos os receptores pós-sinápticos onde atua são inibitórios. No SNC, modula negativamente todos os demais sistemas de neurotransmissão. Seu precursor é o GLU. Atua em 3 diferentes tipos de receptores, sendo o mais importante chamado GABA-A, um receptor ionotrópico permeável a cloro. Assim como o GLU, o GABA também está envolvido em todos os processos de neurodegeneração e hiperexcitabilidade do SNC, como as epilepsias e a ansiedade. Ambos estão envolvidos na regulação do sono e na capacidade do SNC se adaptar a variações no seu meio interno (neuroplasticidade).

4.2.2 Acetilcolina (ACh)

Seu precursor é a colina. Seus receptores são o muscarínico (o nome vem da muscarina, obtida do cogumelo *Amanita muscaria*) e o nicotínico (nome de seu agonista, a nicotina, obtida da planta *Nicotiniana tabacum*). Os receptores muscarínicos são metabotrópicos, com propriedades excitatória e inibitória. Entre outras funções, a ACh está envolvida na contração muscular (estimulação da placa neuromuscular), na neurotransmissão autonômica, no aprendizado e na memória. A inativação da ACh se dá principalmente por degradação pela enzima acetilcolinesterase. Um dos metabólitos dessa degradação é a colina, que é reaproveitada para a síntese de mais ACh.

4.2.3 Aminoácidos Biogênicos

As principais aminas biogênicas são a dopamina (DA), a noradrenalina (NA), a adrenalina (ADr) e a serotonina (5HT). O precursor da DA é a tirosina. A DA, por sua vez, é precursora da NA, e esta da ADr. As aminas biogênicas atuam em receptores específicos e são

removidas da fenda sináptica por recaptação ou inativação ou degradação enzimática. As enzimas que degradam aminas são a mono-amino-oxidase (MAO) e a catecol-O-metiltransferase (COMT).

A DA atua em receptores dopaminérgicos tipos D1 e D2, os quais possuem diferentes subtipos, sendo todos metabotrópicos. Sabe-se que o sistema dopaminérgico está envolvido na modulação de funções comportamentais, motoras e endócrinas. A hiperatividade dopaminérgica é a principal causa da esquizofrenia. A degeneração de neurônios dopaminérgicos é causa da doença de Parkinson.

A NA é sintetizada nas vesículas de armazenamento, a partir da DA. Ela atua em receptores noradrenérgicos tipos alfa (α) e beta (β), os quais possuem diferentes subtipos, sendo todos metabotrópicos. A NA é o neurotransmissor do sistema nervoso autônomo simpático. É também conhecida como o neurotransmissor do estresse e está relacionada com a depressão. A NA também está envolvida com o controle do humor, funções cognitivas e dor, entre outras funções.

A ADr é sintetizada principalmente nas glândulas adrenais e circula pelo sangue como um hormônio, com importantes funções modulatórias do SNA. No SNC também existe síntese de ADr, em menor quantidade. A ADr atua nos mesmos receptores da NA.

A 5HT tem como precursor o aminoácido triptofano, encontrado em alimentos que fermentam, como os queijos, as castanhas e o vinho. Regula as funções cognitivas complexas, o nível de atenção, o humor, as emoções, o sono e a dor. Está envolvida na ansiedade e na depressão.

4.3 Etapas da Neurotransmissão

Síntese do Neurotransmissor – Os neurotransmissores (NT) são normalmente sintetizados pelos neurônios a partir de moléculas precursoras (obtidas da dieta), sob ação de enzimas. A síntese geralmente ocorre próxima ao local de liberação, no terminal axonal, exceto para os neurotransmissores peptídicos (que são sintetizados no corpo celular, no retículo endoplasmático rugoso).

Armazenamento – Os NT são então armazenados em vesículas produzidas no aparelho de Golgi. Essas vesículas migram para o

terminal nervoso através do axônio, com a ajuda dos microtúbulos, onde são preenchidas com os NT. Ali permanecem até a chegada de um potencial de ação. No caso dos peptídeos, as vesículas já são preenchidas no complexo de Golgi.

Liberação – A liberação ocorre com a chegada do potencial de ação. O potencial de ação promove a despolarização da membrana pré-sináptica e a entrada de íons Ca^{++} . Os íons Ca^{++} permitem a fusão das vesículas sinápticas, que armazenam o neurotransmissor, com a membrana do terminal pré-sináptico, promovendo a liberação do neurotransmissor na fenda sináptica pelo processo de exocitose. Em alguns neurônios há a secreção combinada de neurotransmissores (co-transmissão), como a ACh e o VIP, o glutamato, a dinorfina etc.

Ação em Receptores – Estudada no capítulo anterior.

Remoção da Fenda Sináptica – O neurotransmissor, entretanto, não fica agindo indefinidamente nos receptores da membrana pós-sináptica. Sua remoção da fenda sináptica se dá por difusão (processo que remove uma fração de todos os mensageiros químicos), por degradação enzimática, e, principalmente, por recaptação pela membrana pré-sináptica, através de transportadores específicos (proteínas) que utilizam comumente Na^+ e ATP.

Todas as etapas da neurotransmissão química são possíveis alvos da ação de medicamentos.

4.4 Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo (SNA) regula o tônus muscular, as secreções exócrinas e algumas endócrinas, o coração e tem ações no metabolismo intermediário (metabolismo de açúcar e proteínas). Uma via autonômica consiste de dois neurônios: um *pré-ganglionar* e um *ganglionar*, que fazem sinapse num gânglio autonômico.

As duas principais divisões anatômicas e funcionais do SNA são a *parassimpática* e a *simpática*. O intestino tem um sistema nervoso entérico que seria uma terceira divisão, com características próprias.

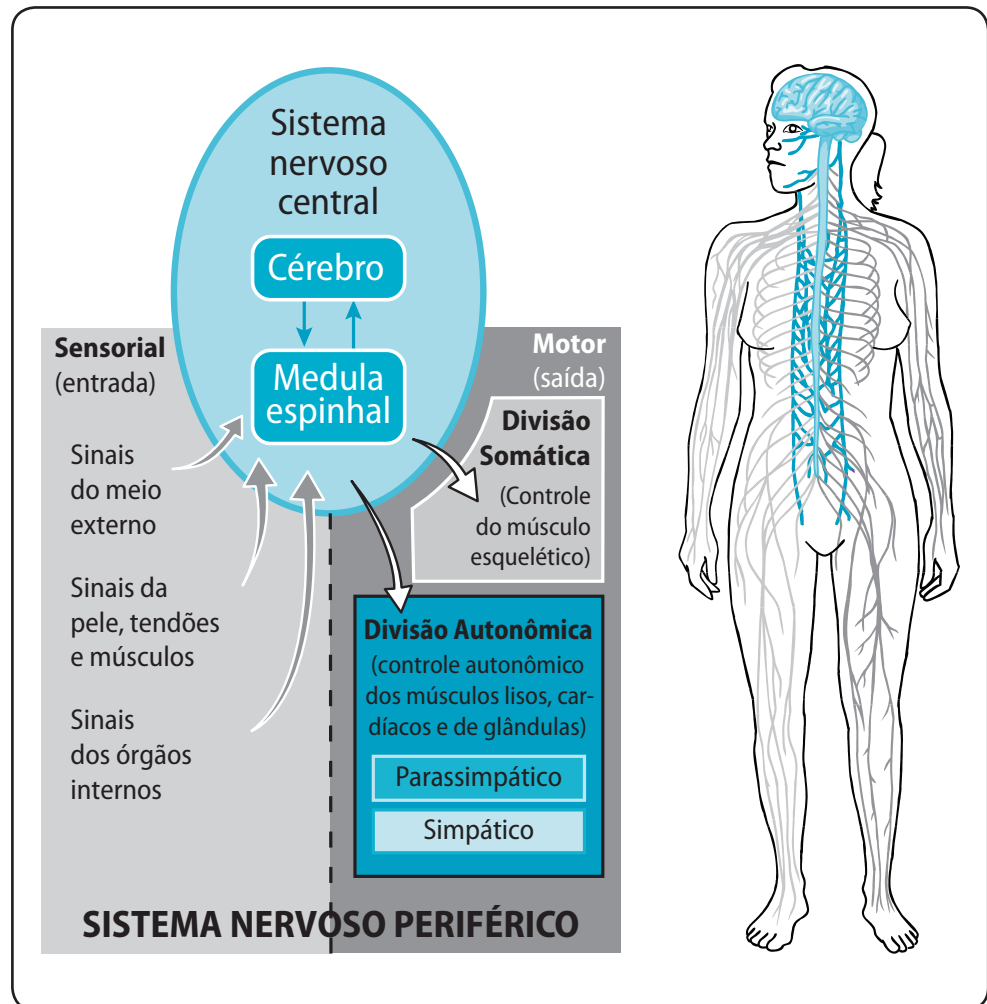


Figura 14 – Inter-relação entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico (autônomo e somático).

Os principais neurotransmissores do SNA são a *acetilcolina* e a *noradrenalina*, liberadas nos neurônios parassimpáticos e simpáticos, respectivamente. Nos gânglios autônômicos, de ambas as divisões, a acetilcolina é o neurotransmissor. O SNA *parassimpático* é responsável pela *manutenção das funções vitais*, enquanto que o SNA *simpático* se encarrega das reações de fuga ou luta, importantes para a manutenção de nossa sobrevivência em situações adversas. Na verdade, em relação à manutenção das funções vitais, os dois sistemas se complementam ou se contrabalançam, sempre no sentido do melhor desempenho dessas funções.

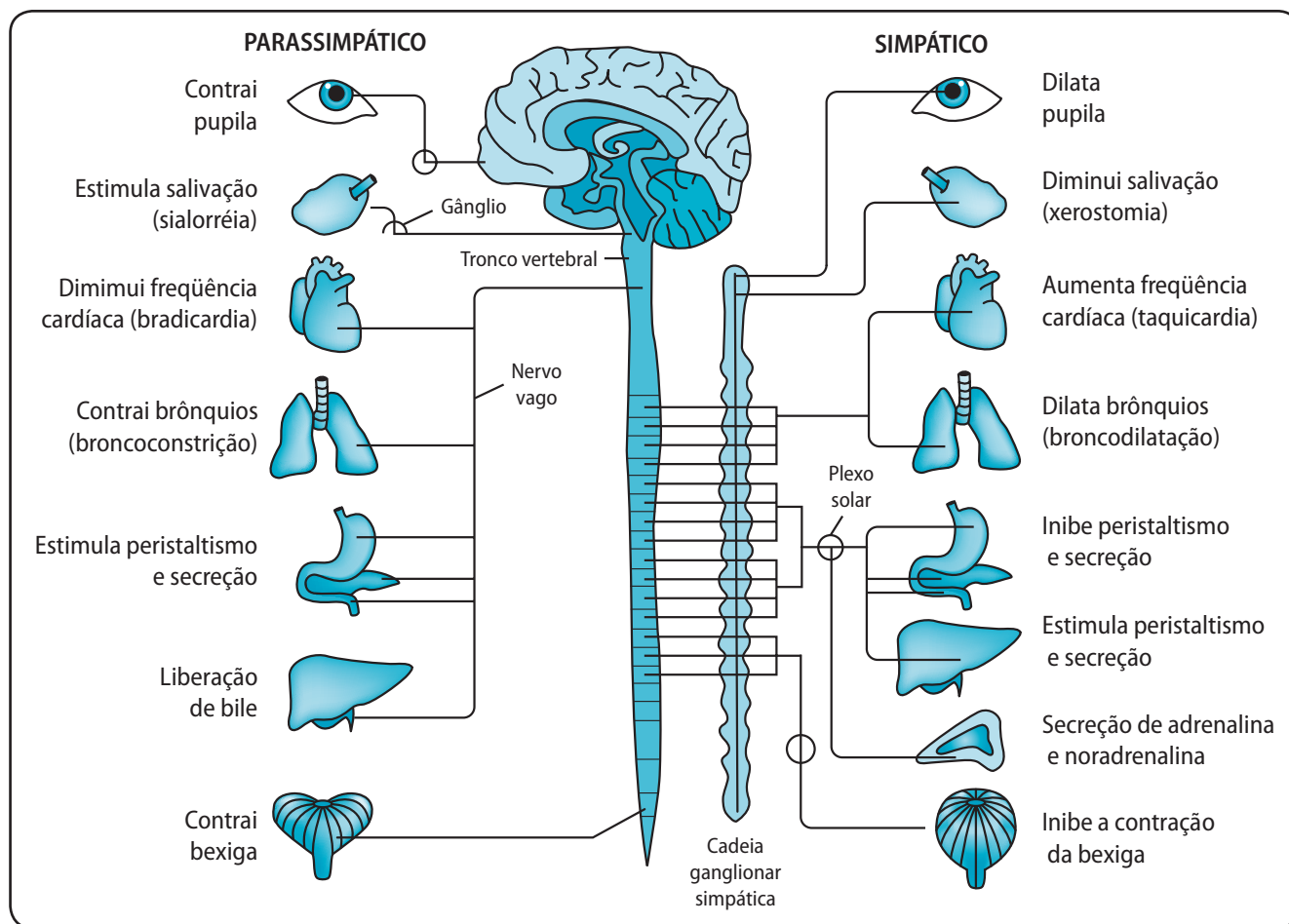


Figura 15 – Divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo e suas funções.

Resumo

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

CAPÍTULO 5



Classificação dos Fármacos

Neste capítulo você vai conhecer as principais classes de fármacos que atuam em diferentes sistemas fisiológicos e suas utilidades terapêuticas.

5.1 Introdução

Muitos dos medicamentos em uso corrente foram descobertos por pesquisas experimentais e pela observação inicial em animais e, posteriormente, em seres humanos. As abordagens mais recentes ao desenvolvimento de um medicamento incluem a determinação das alterações bioquímicas e celulares produzidas pelos compostos candidatos a novos medicamentos. Quando um novo composto mostra-se promissor, comumente ele é modificado muitas vezes para otimizar sua seletividade, potência, afinidade pelos receptores e eficácia terapêutica.

Outros fatores são também considerados ao longo do desenvolvimento dos medicamentos, entre eles, se o composto é absorvido pela parede intestinal e se é estável nos tecidos e líquidos do corpo. Idealmente, o medicamento deve ser efetivo ao ser tomado por via oral (para a conveniência da auto-administração), bem absorvido pelo trato gastrintestinal e razoavelmente estável nos tecidos e líquidos do corpo, de modo que uma dose por dia seja adequada e suficiente.

O medicamento deve ser altamente seletivo para seu sítio de ação, de modo que tenha pouco ou nenhum efeito nos outros sistemas do organismo (efeitos colaterais mínimos ou ausentes). Além disso, o medicamento deve ter potência e eficácia terapêutica em alto grau para que seja efetivo em baixas doses, mesmo nos transtornos de difícil tratamento.

Na verdade, não existe medicamento que seja perfeitamente efetivo e completamente seguro. Portanto, os médicos avaliam os benefícios e riscos potenciais dos medicamentos em cada situação terapêutica que exija tratamento com medicamento de receita obrigatória. No entanto, às vezes alguns transtornos são tratados sem a supervisão de um médico; por exemplo, pessoas fazem automedicação com medicamentos de venda livre para dores leves, insônia, tosse e resfriados. Nesses casos, essas pessoas devem ler a bula fornecida com o medicamento, seguindo explicitamente as orientações para seu uso.

5.2 Classificação

Os fármacos podem ser classificados segundo diversos critérios, mas um dos mais aceitos é a classificação por seu local preferencial de ação e sua atividade terapêutica, como a seguir.

I - Fármacos colinérgicos

1. Agonistas

- a) Agonistas colinérgicos diretos
- b) Inibidores da acetilcolinesterase

2. Antagonistas

- a) Antagonistas muscarínicos
- b) Bloqueadores ganglionares
- c) Bloqueadores neuromusculares

II - Fármacos adrenérgicos

1. Agonistas

- a) Agonistas adrenérgicos diretos
- b) Agonistas adrenérgicos indiretos

2. Antagonistas

- a) Bloqueadores α

- b) Bloqueadores β
- c) Bloqueadores mistos α e β

III - Analgésicos

- 1. Não-opioides
- 2. Opioides
- 3. Outros

IV - Antiinflamatórios

- 1. Esteroidais
- 2. Não-esteroidais (AINEs)
 - a) Inibidores da ciclooxigenase
 - b) Antagonistas da histamina

V - Imunossupressores

VI - Quimioterápicos

- 1. Antibacterianos
 - a) Inibidores de síntese de parede celular
 - b) Inibidores de síntese protéica
 - c) Antagonistas do folato
- 2. Antimicobacterianos
- 3. Antissépticos
- 4. Antivirais
- 5. Antifúngicos
- 6. Antiparasitários
 - a) Antihelmínticos
 - b) Antiparasitários
- 7. Fármacos para o tratamento do câncer

VII - Fármacos que atuam no sistema cardiovascular

1. Fármacos antianginosos
 - a) Nitratos
 - b) Beta-bloqueadores
2. Fármacos antiarrítmicos
 - a) Classe I - Bloqueadores de canais de sódio
 - b) Classe II - Bloqueadores b
 - c) Classe III - Bloqueadores de canais de potássio
 - d) Classe IV - Bloqueadores de canais de cálcio
 - e) Drogas que aumentam a frequência cardíaca
3. Fármacos antihipertensivos
 - a) Diuréticos
 - b) Inibidores da enzima conversora de angiotensina
 - c) Antagonistas de receptores de angiotensina II
 - d) Bloqueadores de canais de cálcio
 - e) Outros vasodilatadores diretos

VIII - Fármacos que afetam o sangue

1. Antiplaquetários
2. Anticoagulantes
3. Trombolíticos
4. Antianêmicos
5. Inibidores de fosfodiesterase

IX - Fármacos antilipídêmicos

X - Fármacos que afetam o sistema endócrino

1. Corticosteróides
 - a) Glicocorticóides
 - b) Mineralocorticóides

2. Hormônios hipofisários e fármacos relacionados
3. Fármacos que afetam a reprodução
 - a) Contraceptivos
 - b) Fármacos que agem no útero
 - c) Fármacos para o tratamento da disfunção erétil
4. Antidiabéticos
 - a) Insulina
 - b) Hipoglicemiantes orais
5. Fármacos que agem na tireóide
 - a) Hormônios e precursores hormonais
 - b) Antitiroidianos

XI - Fármacos que afetam o trato respiratório

1. Agonistas beta-2 adrenérgicos
2. Glicocorticóides
3. Antagonistas muscarínicos
4. Alcalóides da xantina
5. Antitussígenos

XII - Fármacos que afetam o trato gastrointestinal

1. Antiulcerosos
2. Antiácidos
3. Laxativos
4. Antidiarréicos
5. Antieméticos
6. Antiespasmódicos

XIII - Fármacos que afetam os rins

1. Diuréticos
2. Outros

XIV – Psicofarmacos

1. Fármacos que agem no sistema nervoso central

Ver a classificação no capítulo 6.

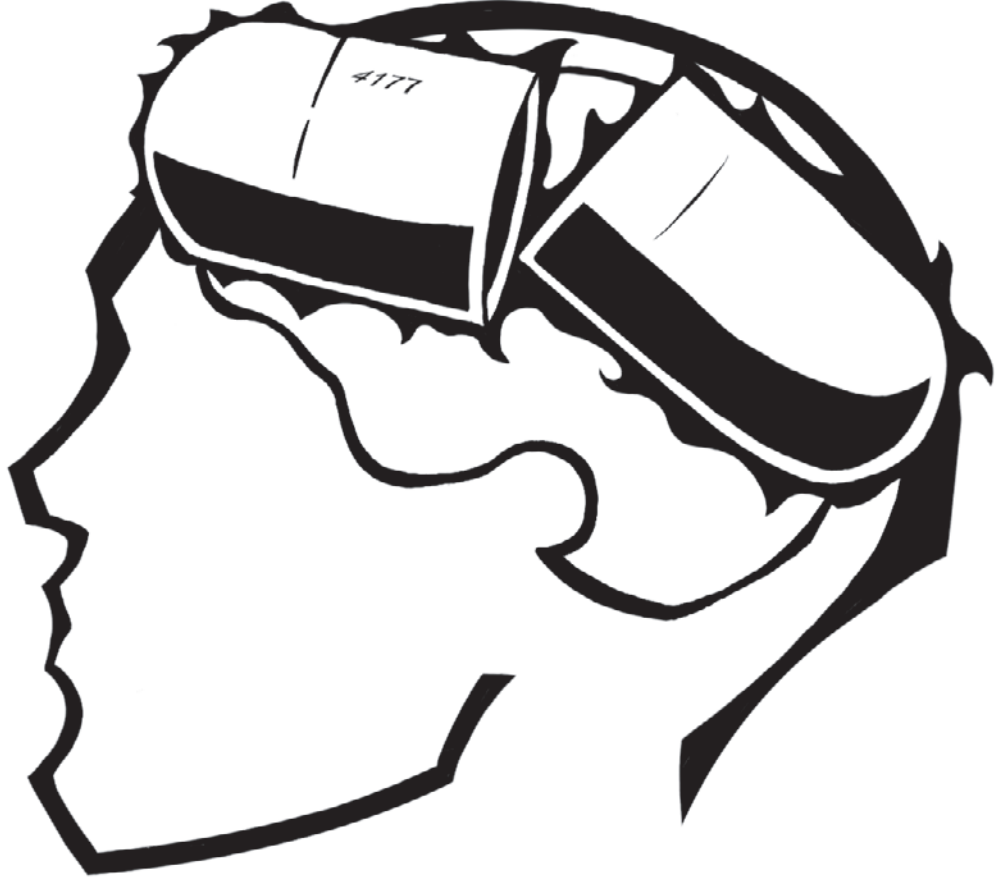
XV - Anestésicos locais

Resumo

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

CAPÍTULO 6



Psicofarmacologia

Neste capítulo você vai entrar em contato com a complexidade da neurotransmissão no sistema nervoso central e vai conhecer também a classificação de psicofarmacos. Será capaz de identificar a ansiedade e seu tratamento, bem como a depressão e seu tratamento.

6.1 Introdução

A *Psicofarmacologia* é a parte da Farmacologia que estuda os fármacos com ação no sistema nervoso central (SNC), os **psicofármacos**. Os psicofármacos são substâncias químicas que atuam no sistema nervoso central (SNC), modificando sua fisiologia e, conseqüentemente, o comportamento, o humor e ou a cognição. Se o psicofármaco tiver a propriedade de levar ao desenvolvimento de dependência, esse psicofármaco passa a ser chamado de *psicotrópico*.

Os psicofármacos atuam nos sistemas de neurotransmissão, os quais se organizam de forma bastante complexa no SNC, interagindo entre si e integrando várias estruturas com diferentes funções. Assim, uma determinada função cerebral pode ser modulada por diferentes sistemas de neurotransmissão. Esse complexo padrão de organização é responsável pela multiplicidade de efeitos dos psicofármacos, mesmo que estes sejam seletivos para determinados receptores. Veja a Tabela 1, que relaciona os principais neurotransmissores, estruturas onde estão presentes e algumas de suas funções.

Tabela 1 – Relação entre neurotransmissores, estruturas anatômicas e funções do SNC.

NEUROTRANSMISSOR	ESTRUTURAS	FUNÇÕES
Glutamato	Estriado, tálamo, hipocampo, hipotálamo, tronco cerebral, córtex, cerebelo.	Aprendizado, memória, motricidade.
GABA	Estriado, hipotálamo, hipocampo, substância negra, córtex, cerebelo.	Aprendizado, memória, motricidade.
Dopamina	Núcleo <i>accumbens</i> , hipocampo, hipotálamo, córtex, estriado.	Motricidade, comportamento, liberação hormonal, vômito.
Noradrenalina	Tálamo, hipotálamo, cerebelo, formação reticular.	Alerta, humor, saciedade, controle central da pressão arterial, temperatura.
Serotonina	Hipocampo, amígdala, estriado, córtex frontal, hipotálamo, humor, tálamo.	Comportamento, humor, fome, sono/despertar, dor, temperatura.

6.2 Classificação de Psicofármacos

Apresentamos aqui uma classificação de psicofármacos segundo o uso terapêutico desses medicamentos. Em seguida, vamos conversar um pouco mais sobre dois desses grupos, os ansiolíticos e os antidepressivos.

1. Hipnóticos e ansiolíticos

- a) Barbitúricos
- b) Benzodiazepínicos (BDZ)
- c) Hipnóticos não-barbitúricos
- d) Ansiolíticos não-BDZ

2. Antidepressivos

- a) Tricíclicos
- b) Inibidores específicos da recaptação de 5HT
- c) Inibidores da MAO
- d) Outros antidepressivos

3. Estabilizadores do Humor
 - a) Lítio
 - b) Anticonvulsivantes
4. Antipsicóticos ou neurolépticos
 - a) Típicos
 - b) Atípicos
5. Fármacos usados na doença de Parkinson
 - a) Dopaminérgicos
 - b) Anticolinérgicos
6. Fármacos antiepilépticos
 - a) Anticonvulsivantes
 - b) Outros
7. Hipnoanalgésicos, narcóticos ou opióides
 - a) Agonistas opióides
 - b) Antagonistas opióides
8. Anestésicos gerais
 - a) Anestésicos inalatórios
 - b) Anestésicos intravenosos
9. Drogas de abuso

6.3 Ansiedade e Ansiolíticos

6.3.1 A Ansiedade

Em pessoas saudáveis a resposta de *estresse* é provocada por uma ameaça ou um desafio real, sendo usada, através de uma ação apropriada, na solução da situação enfrentada. A *ansiedade*, no entanto, é uma reação de *alerta excessivo*, desproporcional à situação enfrentada, ou na ausência de um estímulo detectável, sendo caracterizada por sentimentos de apreensão, incerteza e medo, geralmente acompanhados de sintomas físicos. Fisicamente, a ansiedade é expressa por *respostas fisiológicas* que incluem hipertensão

arterial, taquicardia, taquipnéia e aumento na tensão muscular, além de redução no fluxo sanguíneo intestinal, que pode resultar em náuseas ou diarreia.

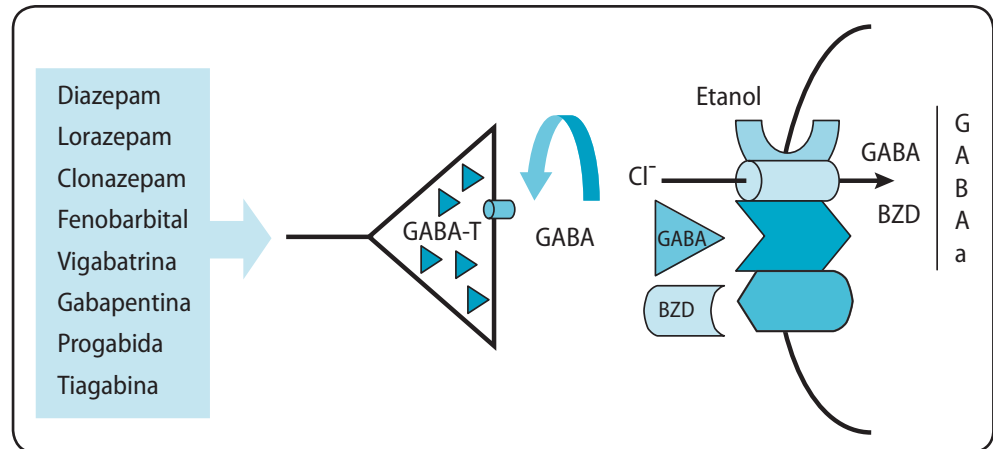
Os distúrbios de ansiedade são a condição psiquiátrica mais comum no mundo ocidental, afetando milhões de pessoas, sendo que apenas um quarto dessas pessoas busca ajuda médica. Algumas vezes esses distúrbios são severos e incapacitantes, mas podem ser efetivamente tratados com terapia e medicação adequada. A ansiedade pode existir como um distúrbio primário ou estar associada a outros problemas médicos e/ou psiquiátricos, como depressão, psicose, abuso de drogas ou hipertireoidismo. A ansiedade patológica é uma condição que varia nos seus sintomas e, portanto, na sua classificação, incluindo fobias (medos específicos), ataques de pânico, distúrbio de ansiedade generalizado (o que normalmente chamamos de ansiedade), transtorno obsessivo compulsivo e distúrbio de estresse pós-traumático.

Os distúrbios de ansiedade são geralmente produzidos por uma combinação de condições psicológicas, físicas e genéticas. Um dos fatores causais parece ser um desbalanço nos neurotransmissores do *sistema límbico* e outras estruturas a ele relacionadas, no qual a terapia medicamentosa está baseada. Atualmente a abordagem terapêutica mais efetiva para a maioria dos distúrbios de ansiedade consiste numa combinação de terapia cognitiva-comportamental e medicação.

6.3.2 Os Ansiolíticos

O uso de medicamentos para o tratamento da ansiedade é tão antigo quanto a história da Medicina, ou mesmo da humanidade, mas foi a introdução dos benzodiazepínicos no mercado (1959) e sua eficácia em tratar a ansiedade que levou a um melhor entendimento dessa psicopatologia, implicando definitivamente o uso do ácido **GABA** na sua patofisiologia. Algumas drogas que afetam a transmissão serotoninérgica, como os antidepressivos, são também eficazes em tratar vários distúrbios de ansiedade, fortalecendo a hipótese do envolvimento desses neurotransmissores nessa psicopatologia.

Figura 16 – Representação esquemática da transmissão inibitória (ácido γ -aminobutírico, GABA) e local de ação de algumas drogas psicoativas.



Os benzodiazepínicos (BZDs) têm sido, nos últimos 40 anos, o tratamento padrão dos distúrbios de ansiedade. Seu mecanismo de ação é a facilitação da transmissão inibitória GABAérgica. Os BZDs também produzem outros efeitos terapêuticos (relaxamento muscular, anticonvulsivante e sedação), razão pela qual são usados para tratar insônia, por exemplo. A desvantagem do seu uso é o desenvolvimento de dependência, além de sedação excessiva e potenciação dos efeitos de outros depressores centrais, como o álcool. Entre os mais prescritos, estão o diazepam, o lorazepam e o clonazepam.

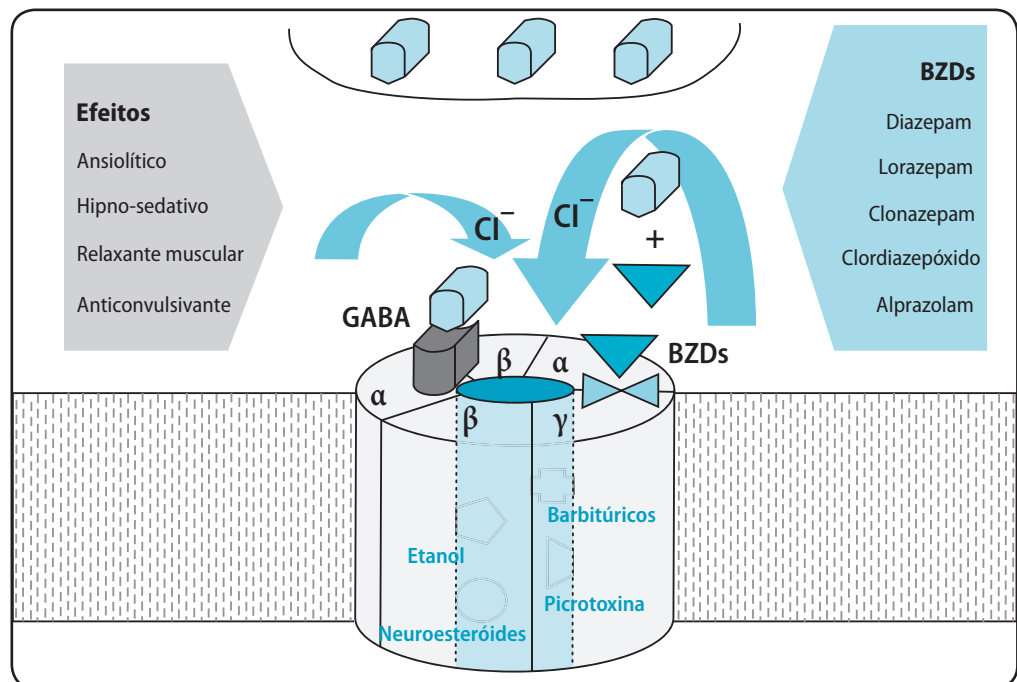


Figura 17 – Representação esquemática do receptor GABAérgico do tipo GABA_A e local de ação dos ansiolíticos benzodiazepínicos (BZDs).

Uma alternativa aos benzodiazepínicos é a buspirona, um ansiolítico não-benzodiazepínico, sem potencial para causar dependência. É um agonista parcial de receptores serotoninérgicos somatodendríticos (5-HT_{1A}), que, por retroalimentação negativa, leva a uma redução nos níveis de 5-HT na fenda sináptica. Seus efeitos colaterais são semelhantes aos dos antidepressivos.

Vários antidepressivos também são usados com sucesso no tratamento da ansiedade. Os mais utilizados são os inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRSs), como a fluoxetina e a paroxetina. Seus efeitos colaterais vão desde boca seca, hipotensão postural, constipação, visão borrada, insônia, ganho de peso e tontura à disfunção sexual.

Os ansiolíticos, especialmente os BZDs, são efetivos e bastante seguros, por isso são muitas vezes abusados. Assim, seu uso não deve passar de um mês seguido e deve ser acompanhado pelo médico.

6.4 Depressão e Antidepressivos

6.4.1 A Depressão

O termo *depressão* é aplicado a uma variedade de experiências que vão de uma sensação de *infelicidade transitória*, relativa e reativa a perdas na vida do indivíduo normal e saudável, a *estados de desesperança patológica* com características psicóticas. Assim, é preciso distinguir a depressão, como uma psicopatologia, das alterações de humor, que ocorrem como resposta normal a perdas, doenças físicas ou mudanças nas condições de vida, pois as alterações de humor normais são auto-limitadas, embora possam persistir em diferentes graus por semanas ou mesmo meses.

A depressão como *doença afetiva* apresenta subtipos clínicos de intensidade e duração diferentes, que incluem a depressão maior, a distímia (depressão leve e crônica), a depressão atípica e o distúrbio bipolar (ou psicose maníaco-depressiva), além dos distúrbios disfórico pré-menstrual e afetivo sazonal.

As tentativas de identificar as *causas da depressão* levaram à aceitação de diversos fatores predisponentes, como estresse, trau-

A depressão tem incidência de 10 % na população com um custo sócio-econômico muito elevado, e pode estar relacionada a perdas pessoais do paciente e daqueles que com ele se relacionam no cotidiano.

mas, relações sociais e familiares fracas, uso de certos medicamentos, infecções, além de fatores biológicos individuais. Em relação a esses, há concordância sobre a existência de um desbalanço neuroquímico no sistema nervoso central. Há evidências de um *déficit funcional de serotonina (5-HT)*, de *catecolaminas, como a noradrenalina e a dopamina (NA e DA)*, e de *acetilcolina (ACh)* em estruturas cerebrais, relacionadas com o controle emocional, especialmente o sistema límbico e suas projeções.

Cerca de 70-90% dos casos de depressão são efetivamente tratados com medicamentos específicos, porém só um terço dos indivíduos afetados percebe que está doente e busca tratamento médico. A combinação de terapia e drogas antidepressivas parece ser mais efetiva que o uso de apenas uma dessas abordagens terapêuticas.

6.4.2 Os Antidepressivos

Os antidepressivos são usados em todos os subtipos de distúrbios depressivos, à exceção do distúrbio bipolar, cujo tratamento envolve também outras drogas. Nos indivíduos não responsivos a esses tratamentos, outras técnicas podem ser usadas, como a terapia eletroconvulsiva, que é segura e efetiva em pacientes em risco iminente de suicídio e idosos.

Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (5-HT)

Os inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRSs), como a fluoxetina, são atualmente as drogas de primeira escolha no tratamento da depressão maior e de outros tipos de depressão. Essas drogas, ao inibirem os mecanismos específicos de transporte de 5-HT na membrana pré-sináptica, bloqueiam o processo de recaptação e produzem um aumento nos níveis desse neurotransmissor na fenda sináptica. Os ISRSs produzem efeitos colaterais como náuseas, disfunções sexuais e problemas gastrintestinais. Algumas interações medicamentosas graves ocorrem com outros antidepressivos, anti-histamínicos e algumas drogas de abuso (LSD, cocaína, “ecstasy”).

Antidepressivos tricíclicos

Antes da introdução dos ISRSs, os antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, eram o tratamento padrão das depressões. Es-

ses compostos inibem a recaptação de noradrenalina e serotonina (5-HT), atuando nos sítios transportadores pré-sinápticos dessas aminas. Além disso, bloqueiam receptores adrenérgicos α_1 (causando hipotensão ortostática, tontura), colinérgicos muscarínicos (produzindo boca seca, visão turva, retenção urinária e constipação) e histaminérgicos H_1 (levando à sedação e ganho de peso), ações estas responsáveis por seus efeitos colaterais. São compostos ainda úteis na clínica, especialmente em pacientes que não respondem aos ISRSs.

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

Os inibidores irreversíveis da MAO (IMAOs), enzima metabolizadora das aminas nos terminais sinápticos, como a tranilcipromina, são geralmente indicados quando outros antidepressivos mostram-se ineficazes. Seus efeitos colaterais vão desde hipotensão postural, tonturas, disfunção sexual e insônia a crises hipertensivas (“reação do queijo”) quando da ingestão de comidas ricas em

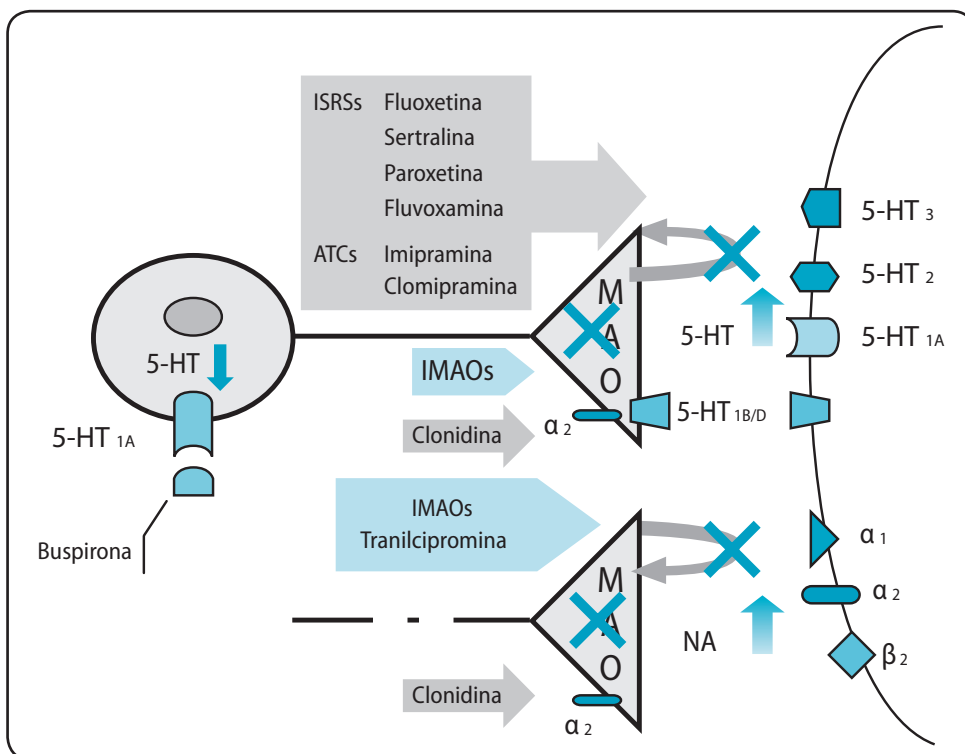


Figura 18 – Representação esquemática dos terminais serotoninérgico (5-HT) e noradrenérgico (NA) e local de ação dos ansiolíticos tipo azapironas (pré-sinapse 5-HT) e dos antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRSs), tricíclicos (ATCs) e inibidores da mono-aminoxidase (IMAOs).

tiramina (queijo, vinho tinto, fígado de galinha etc). Apresentam sérias interações medicamentosas com várias drogas (descongestionantes, psicoestimulantes, ISRSs, entre outros). Os inibidores seletivos reversíveis da MAO_A, como a moclobemida, são mais seguros para o uso clínico.

O maior problema com o uso dos antidepressivos é que seus efeitos terapêuticos demoram algumas semanas para aparecerem, apesar dos seus efeitos bioquímicos aparecerem em minutos ou horas, o que faz com que a aderência ao tratamento seja pequena. Essa demora é atribuída a uma adaptação celular, como alterações no número de receptores pré e pós-sinápticos.

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

CAPÍTULO 7



Drogas de Abuso

Este capítulo apresenta o fenômeno do abuso e dependência de psicotrópicos e esse problema entre os jovens. Aborda também os mecanismos neurobiológicos da dependência química e as principais drogas de abuso, seus efeitos e repercussões.

7.1 Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o abuso consiste no uso de qualquer substância em quantidade e frequência potencialmente causadoras de prejuízos ao indivíduo.

As drogas de **abuso** são substâncias psicoativas que atuam no cérebro, alterando o seu funcionamento e o comportamento, e que podem levar à dependência. São chamadas drogas *psicotrópicas*.

O termo **psicotrópico** refere-se exclusivamente às substâncias psicoativas que podem levar à dependência. Portanto, toda substância **psicotrópica** é psicoativa, porém nem toda substância psicoativa é **psicotrópica**.

O homem faz uso desse tipo de droga há milênios, inicialmente associado a misticismo e cura de vários males. Observa-se claramente que com o desenvolvimento das civilizações, especialmente nas eras moderna e contemporânea, o uso de drogas **psicotrópicas** perde definitivamente seu caráter terapêutico e místico e consolida-se o uso recreativo, com padrão abusivo e de dependência.

Um breve histórico

Há indícios de que o homem usa substâncias que afetam seu estado mental há mais de dez mil anos antes de Cristo (período neolítico), provavelmente como uma forma de vivenciar experiências místicas ou de curar seus males. Por muitos séculos as drogas mais usadas pelo homem foram o ópio, a *cannabis* e o álcool, sempre associadas às suas possíveis propriedades terapêuticas ou em rituais místicos, como uma forma de aproximação com os deuses.

Porém, com o passar dos anos, o uso passou a adquirir um caráter recreativo e abusivo.

Registros cuneiformes de mais de 6.000 anos a.C. comprovam que os sumérios utilizavam o ópio terapeuticamente. As evidências mais antigas do uso do álcool, inicialmente com finalidade terapêutica, remontam ao quinto milênio a.C., no Irã e no Egito. Em 3.500 a.C., no Egito, a papoula era utilizada para tratar o “choro excessivo” das crianças. Nessa época, porém, na Mesopotâmia, a papoula também já era conhecida como a “flor do prazer”. Diz-se que Helena de Tróia colocava ópio na bebida de seus convidados, para que estes, entorpecidos, parassem de focar sobre sua vida privada. Na China, no quarto milênio antes de Cristo, a *cannabis* (maconha) era uma erva medicinal popular, mas dela também se dizia que “liberava os pecados” e era uma “fonte de delícias”. No século I a.C., o uso terapêutico da *cannabis* entra em queda na China e outras ervas terapêuticas, sem as mesmas repercussões comportamentais, ocupam seu lugar. Mas, já na Antiguidade Clássica (da Grécia de Homero à queda do Império Romano), o abuso de vinho tornava-se um problema social. No primeiro milênio da era cristã, no Islã, com a proibição do álcool, cresce o uso da *cannabis* como droga recreativa. Dessa mesma época vem o primeiro registro de dependência de ópio e Marco Pólo espalha pela Europa o temor a essa droga, pois aos seus efeitos atribuía-se o comportamento bárbaro das tribos asiáticas. Por volta de 1250 os europeus aprendem com os árabes o processo de destilação a partir do vinho e chamam o álcool destilado de “*aqua vitae*”, ao qual também atribuem poder curativo.

No século XV, com o descobrimento da América, os europeus conhecem a coca e o tabaco, utilizados pelos nativos como ervas místicas e terapêuticas. Rapidamente o uso se espalha pelo Velho Mundo. Nessa mesma época, a Inglaterra vive uma epidemia de alcoolismo, que vai culminar com o banimento do gim no século XVII. Ainda no século XVI, James I da Inglaterra publica o primeiro estudo sobre os malefícios do tabagismo. No século XVIII, na Ásia, crescem os problemas com o uso recreacional de ópio. A cocaína é sintetizada no século XIX, mas logo depois de ser preconizada como antidepressivo e ansiolítico, inclusive por Freud, os prejuízos ocasionados pelo seu uso freqüente tornam-se evidentes,

o que faz com que passe a ser proscrito, tornando-a uma droga ilícita. No século XX surgem as anfetaminas e as chamadas “club drugs”, em sua maioria, poderosos alucinógenos.

7.2 As Drogas de Abuso entre os Jovens

O número de usuários de drogas vem aumentando nos últimos anos em nosso país. Há 20 anos, 15% dos jovens brasileiros usavam ou tinham usado drogas. Esse número subiu para 25% em 2001, sendo que destes, estimava-se que 1,5% eram dependentes. Esses números correspondem a aproximadamente 8 milhões de usuários e mais de 100.000 dependentes.

Observa-se também, nos últimos anos, uma redução da idade para o início do uso de drogas. Pesquisas do Centro Brasileiro de Infor-

www.cebrid.epm.br

mações sobre Drogas ([CEBRID](http://www.cebrid.epm.br)) mostram que o uso na vida já é expressivo aos 10 anos de idade, sendo as principais drogas, além do álcool e do tabaco, os solventes (as “colas”) e a maconha. O consumo de álcool faz parte da vida de mais da metade dos jovens brasileiros. Segundo a mesma fonte, entre os jovens, a escola é o local mais associado ao consumo de drogas. Em levantamento sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio da rede pública de ensino nas 27 capitais brasileiras, realizado em 2004, o CEBRID evidencia maior defasagem escolar entre os estudantes que já tinham feito uso na vida de drogas ao compará-los aos que nunca haviam usado.

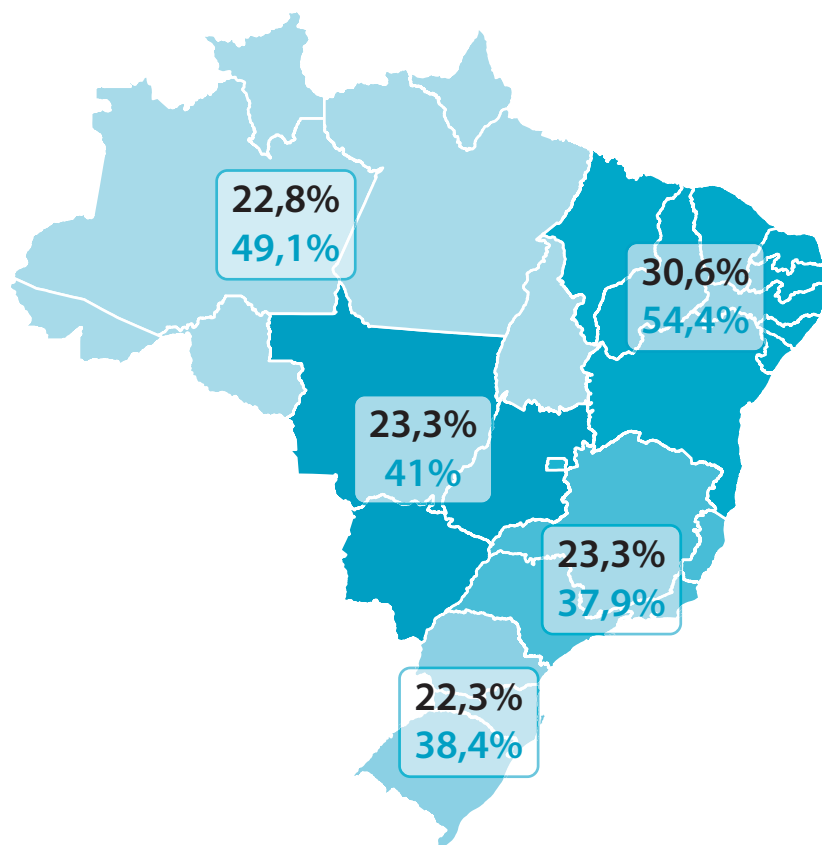


Figura 19 – Relação entre defasagem escolar (em preto) e uso na vida de qualquer droga exceto álcool e tabaco (em vermelho), por região brasileira. Fonte: V Levantamento Sobre o Uso de Drogas Entre Estudantes – 2004. CEBRID/SENAD

Como o primeiro uso de drogas, em geral, acontece na adolescência e as drogas lícitas (álcool e tabaco) têm seu uso em menores de idade, a prevenção deve ser iniciada o mais precocemente possível. Nas escolas, a prevenção pode ser trabalhada sem necessariamente abordar diretamente as drogas, mas enfatizando aspectos de uma vida saudável e valores familiares, sociais e espirituais positivos, sem prescindir de um ensino de qualidade.

“As crianças pobres não aprendem, não porque sejam pobres, carentes e desnutridas (e outras denominações correlatas), mas porque não são devidamente estimuladas; o que temos hoje é uma escola pobre de estímulos, de condições materiais, sucateada, maltratada e que maltrata e expulsa seus alunos”. FERREIRO, E. & TEBEROSKY, A. **Psicogênese da Língua Escrita**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1988.

7.3 Classificação das Drogas Psicotrópicas

As drogas psicotrópicas podem ser classificadas segundo seus mecanismos de ação no SNC. Assim, conhecemos drogas que são **estimulantes** ou **depressoras** da atividade cerebral ou ainda as que causam alucinações, chamadas **perturbadoras** ou **alucinógenas**.

Drogas Estimulantes

São drogas estimulantes aquelas que estimulam as *funções psíquicas*, com ação revigorante e euforizante. São consideradas funções psíquicas: consciência, atenção, orientação, memória, inteligência, linguagem, afetividade, vontade, psicomotricidade, personalidade, sensopercepção, pensamento e juízo.

São estimulantes do SNC:

1. Cafeína
2. Tabaco
3. Cocaína
4. Anfetaminas – d-anfetamina, metanfetamina, fenfluramina, mazindol, dietilpropiona (anfepramona), femproporex, metilfenidato, fenmetrazina.

Drogas Depressoras

São drogas depressoras aquelas que inibem as funções psíquicas, com ação relaxante e calmante.

São substâncias depressoras do SNC:

1. Álcool
2. Hipnóticos barbitúricos – pentobarbital, fenobarbital, tiopental.
3. Ansiolíticos benzodiazepínicos – alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clorazepam, clordiazepóxido, diazepam, estazolam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam.
4. Narcóticos (analgésicos opióides)
 - Narcóticos naturais – ópio, morfina, codeína.
 - Narcóticos semi-sintéticos – heroína, metadona.
 - Narcóticos sintéticos – meperidina, fentanil, propoxifeno.
5. Solventes inalantes – acetona, água-raz, benzina, removedores de tinta, cola de sapateiro, outras colas, esmalte, éter, fluído de isqueiro, gasolina, lança-perfume, loló, tintas, solventes em geral.

Drogas Perturbadoras ou Alucinógenas

São drogas perturbadoras aquelas que confundem, atrapalham e desorganizam as funções psíquicas, com ação confusional e alucinógena.

São substâncias perturbadoras do SNC:

1. Alucinógenos Naturais – jurema, caapi (ayahuasca), cogumelos *Psilocibe* (psilocibina), *Cannabis sativa* (maconha e haxixe), peiote (mescalina), daturas anticolinérgicas (beladona, buzina, lírio saia branca, zabumba, trombeta, trombeteira).
2. Alucinógenos Sintéticos – LSD-25 (dietilamida do ácido lisérgico), êxtase ou MDMA (metilenodioximetanfamina), anticolinérgicos (triexfenidila, diciclomina, biperideno).

Outras Drogas

Orexígenos (estimulantes do apetite) e esteróides anabolizantes.

7.4 Neurobiologia da Dependência Química

As drogas de abuso, ou psicotrópicas, modificam a atividade do SNC. Portanto, essas drogas afetam a capacidade de funcionamento normal do cérebro e, conseqüentemente, o comportamento do indivíduo, com um importante risco de uso abusivo e desenvolvimento de um quadro de dependência.

A dependência química pode ser entendida como a auto-administração de drogas independentemente do conhecimento sobre seus efeitos adversos, das repercussões sociais e mesmo do desejo de se manter abstinente. Duas características são comuns aos dependentes químicos: a compulsão pelo uso da droga, levando a um consumo excessivo e descontrolado, e o aparecimento de um conjunto de sinais e sintomas físicos e psicológicos quando o uso contínuo é interrompido. Essa última característica constitui a *síndrome de abstinência*.

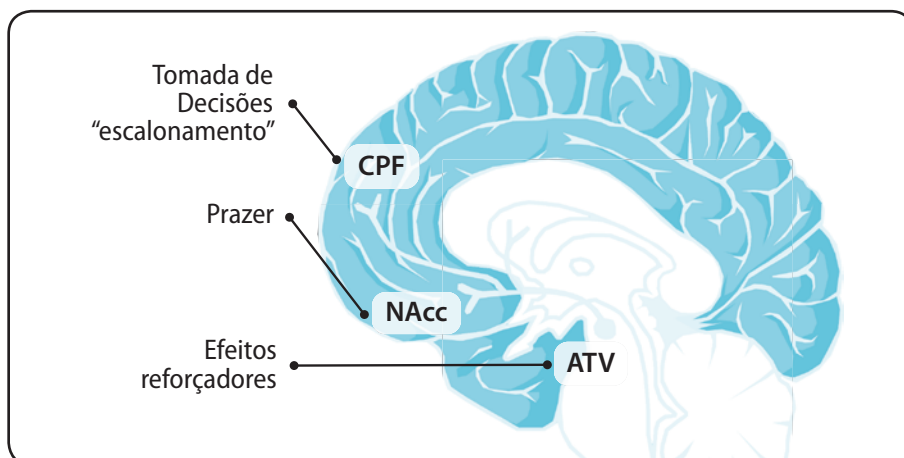
A OMS define dependência da seguinte forma: “Um conjunto de fenômenos fisiológicos, comportamentais e cognitivos, no qual o uso de uma substância ou de uma classe de substâncias alcança uma prioridade muito maior para um determinado indivíduo que outros comportamentos que antes tinham maior valor. Uma característica da síndrome de dependência é o desejo ou fissura (freqüentemente forte, às vezes irresistível) de consumir drogas psicoativas (as quais podem ou não terem sido medicamente prescritas). Pode haver evidência de que o retorno ao uso da substância após um período de abstinência leva a um aparecimento mais rápido de outros aspectos da síndrome do que ocorre com indivíduos não dependentes.

O dependente centra suas atividades diárias na busca e consumo da droga, com importantes prejuízos sociais, familiares e laborativos. Muitos fatores estão envolvidos no desenvolvimento da dependência química. A decisão inicial para o uso de uma substância psicotrópica é influenciada por fatores genéticos, psicossociais e ambientais. Uma vez atingindo o cérebro, a droga pode promover alterações neuroquímicas, responsáveis pela manutenção do uso. Além disso, dois importantes fatores moduladores do comportamento contribuem para o desenvolvimento da dependência, o *reforço* e a *neuroadaptação*.

A via dopaminérgica mesolímbica (VDM), também conhecida como mesolímbicocortical, é uma das três importantes vias dopaminérgicas cerebrais, estando relacionada com as emoções e o comportamento. Essa via se inicia na área tegumentar ventral do mesencéfalo (ATV) e projeta-se para áreas límbicas, como o bulbo olfatório e o núcleo accumbens (NAcc), e para o córtex pré-frontal (CPF). A ativação dos neurônios da ATV ativa essa via, determinando a liberação de dopamina nas demais estruturas. A liberação de dopamina no NAcc proporciona prazer e no CPF modula a nossa capacidade de tomar decisões. Por isso, quando as drogas estimulam a VDM, o usuário tem, inicialmente, a sensação de prazer e bem-estar, mas ainda consegue ter controle sobre o consumo de substância. Com o uso continuado da droga, a VDM vai sofrendo alterações adaptativas neurofuncionais, perdendo sua capacidade de resposta. Nessa fase do uso crônico, o usuário já não sente o prazer inicial e perde a capacidade de controlar o consumo.

O reforço diz respeito aos estímulos reforçadores do uso, que podem ser positivos ou negativos. O reforço positivo chama-se *gratificação* e está relacionado ao fato de as drogas psicotrópicas inicialmente produzirem uma sensação agradável de bem-estar. Isso se deve à ação direta ou indireta sobre uma via neuronal cerebral (a *via dopaminérgica mesolímbica*) responsável pela nossa capacidade de sentir prazer e/ou satisfação em diferentes situações. Essa via é também conhecida como *via do reforço* ou *da gratificação*. O reforço negativo diz respeito ao uso da substância para aliviar uma sensação desagradável, como dor, ansiedade, depressão ou qualquer sinal e sintoma de abstinência.

Figura 20 – Via dopaminérgica mesolímbica. ATV – área tegumentar ventral do mesencéfalo, NAcc – núcleo accumbens, CPF – córtex pré-frontal.



Acontece que, com o uso repetitivo da droga, a sensação agradável vai diminuindo e o indivíduo aumenta a quantidade de uso da droga para voltar a sentir aquele bem-estar inicial. Isso se chama **tolerância** e assim inicia-se a dependência.

Ver capítulo 3

A neuroadaptação se dá a partir de processos neuronais através dos quais os efeitos iniciais de uma droga podem ser potencializados (sensibilização) ou atenuados (contra-adaptação), contribuindo para reforçar o uso da substância. Estes ocorrem na via dopaminérgica mesolímbica e em outros sistemas de neurotransmissão onde as drogas atuam, como os sistemas opióide, GABAérgico, glutamatérgico, serotoninérgico, entre outros. A sensibilização está relacionada ao aumento do desejo ou “fissura” pela substância. Inicialmente, quanto mais o indivíduo usa, mais tem vontade de usar. A contra-adaptação é o processo que se inicia para se opor aos efeitos agudos da droga, desenvolvendo tolerância aos mesmos, pela diminuição da resposta no sítio de ação da droga.

Conhecer as substâncias usadas como drogas de abuso, suas ações e efeitos é importante para compreendermos melhor o fenômeno da dependência química e para elaborarmos a melhor forma de intervir nesse fenômeno. Saber que, além da sensação de prazer, essas substâncias provocam uma série de efeitos desagradáveis, com sérios riscos para a saúde, pode auxiliar nas abordagens preventivas. Por isso, vamos detalhar um pouco mais aspectos biológicos e algumas outras informações relevantes sobre as principais drogas.

7.5 Drogas Estimulantes

7.5.1 O Tabaco (*Nicotiana tabacum*)

“Quando a terra estava seca e as pessoas famintas, o Grande Espírito enviou uma mulher para salvar a humanidade. Enquanto ela viajava pelo mundo, no solo onde tocasse sua mão direita cresceria batata. Onde tocasse sua mão esquerda, cresceria milho. E quando o mundo estava rico e fértil, ela parou e descansou. Quando ela levantou, naquele lugar cresceu o tabaco.” (Lenda da tribo indígena norte-americana Huron, sobre a origem do tabaco)

Há registros do uso do tabaco pelos povos indígenas das Américas desde 1.000 a.C., com fins curativos. Ao longo de sua história, foi utilizado para tratar desde úlceras até unha encravada. A partir do século XIX e de forma mais intensa no século XX, as associações do cigarro a imagens de pessoas bonitas, jovens, esportistas, bem-sucedidas, sensuais, homens “machos” e mulheres “femininas e decididas” tornaram a droga um atrativo especial para os jovens. As primeiras comprovações científicas sobre os prejuízos do tabagismo à saúde surgiram na década de 60. Hoje se sabe que ao fumar um cigarro, o indivíduo se expõe a mais de 4000 substâncias tóxicas, além da nicotina, responsável pela dependência ao tabaco.

A nicotina absorvida pelos pulmões chega ao cérebro em 9 segundos. Atua em receptores nicotínicos do sistema de neurotransmissão colinérgica, simulando a ação do neurotransmissor acetilcolina. A acetilcolina modula a atividade do sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico e atua também no hipocampo, estimulando a atenção e o desempenho mental, e na formação reticular, estimulando o estado de alerta.

Os efeitos desejados da nicotina são: o aumento do estado de alerta, da atenção e do desempenho psicomotor (especialmente sob condições de estresse). Também diminui o apetite. Além disso, provoca taquicardia, aumento da pressão arterial, redução da motilidade gastrointestinal e um pequeno aumento da atividade motora.

Os efeitos tóxicos são inúmeros, comprometendo o funcionamento de todos os sistemas orgânicos, provocando desde inflamações de mucosas até neoplasias, predisposição a infecções, infartos e hemorragias. Essa toxicidade faz do cigarro a droga que mais extensa e gravemente afeta o organismo, sendo responsável por uma elevação substancial dos gastos públicos para o tratamento de doenças a ela relacionadas.

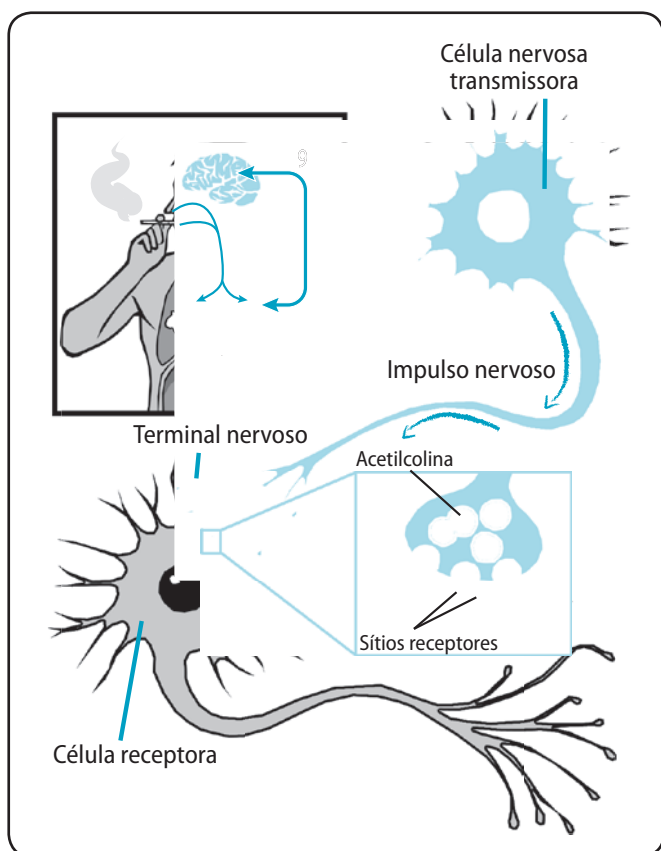


Figura 21 – Absorção e ação central da nicotina.

Não podemos nos esquecer do ‘tabagismo passivo’, pois não fumantes que convivem com fumantes estão mais propensos às doenças relacionadas ao cigarro do que o restante da população.

A abstinência à nicotina manifesta-se com fissura (desejo incontrolável de uso), irritabilidade, agitação e ansiedade (por isso o fumante diz que o cigarro acalma), dificuldade de concentração, sensação de incapacidade de lidar com o estresse, sudorese, tontura, insônia e cefaléia.

7.5.2 A Cocaína (*Erythroxylon coca*)

O ‘epadu’ dos índios brasileiros, cujas folhas ainda hoje são utilizadas pelos povos andinos como revigorante e para eliminar a fome, deu origem no século XIX a um dos mais poderosos estimulantes do SNC, a cocaína. Esse anestésico local chegou a ser prescrito por Freud como ansiolítico e antidepressivo. Logo se percebeu seu alto poder de causar dependência, tornando-se “ouro branco” para os narcotraficantes. No início do século XX, houve nos EUA uma verdadeira epidemia de dependência de cocaína e seu uso terapêutico foi abandonado.

A cocaína é encontrada em diferentes apresentações. Fumada na forma de pasta, conhecida como *merla*, os efeitos aparecem em poucos segundos, podendo durar até uma hora. Na forma de pó ou microcristais (cloridrato de cocaína), se aspirada, os efeitos aparecem em 10 a 15 minutos; se injetada na veia, aparecem em 3 a 5 minutos e podem durar mais de uma hora. Na forma sólida ou em pedra (cloridrato de cocaína mais bicarbonato), o *crack*, fumado em cachimbos, produz efeitos intensos e fugazes em 10 a 15 segundos.

A cocaína potencializa a ação dos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina no cérebro, inibindo a recaptação, que é o principal mecanismo de inativação desses transmissores.

O efeito desejado pelos usuários é um intenso prazer com sensação de poder e euforia. Essa excitação da atividade cerebral produz um quadro de hiperatividade, insônia e inibição do apetite. Sob efeito da droga, o usuário pode apresentar um comportamento violento, com irritabilidade, tremores e psicose cocaínica (paranóia, alucinações e delírios). Além disso, a droga estimula a atividade do sistema nervoso autônomo simpático (SNA), produzindo dilatação

da pupila, taquicardia, aumento da pressão arterial e constipação. A *overdose* provoca convulsões, coma, parada respiratória e morte.

A síndrome de abstinência, na primeira hora após o efeito, caracteriza-se por irritabilidade e fadiga (“*crash*”), seguindo-se a fúria, depressão e ansiedade.

7.5.3 As Anfetaminas

Na década de 30, nos EUA, foi sintetizada a primeira anfetamina, a benzedrina, para o tratamento da asma. Algumas das anfetaminas mais conhecidas são: metanfetamina (‘ice’), fenfluramina, mazindol, dietilpropiona, femproporex e metilfenidato. Por serem drogas sintéticas criadas e modificadas (desenhadas) em laboratórios, são também chamadas de ‘design drugs’. Entre os motoristas, são conhecidas como *rebite* e entre estudantes como *bolinha*. Algumas metanfetaminas, como o *ecstasy*, produzem alucinação e, por isso, são classificadas também como alucinógenas.

As anfetaminas são potentes inibidores do apetite, porém seu uso é recomendado somente nos casos de obesidade mórbida. Entretanto, frequentemente observamos um uso terapêutico inadequado das anfetaminas em tratamentos emagrecedores (com “fórmulas mágicas”), não raramente levando à dependência química. O Brasil é um dos maiores consumidores mundiais de anfetaminas.

Segundo a Junta Internacional para Fiscalização de Entorpecentes – JIFE, órgão ligado à Organização das Nações Unidas (ONU), o abuso de anorexígenos anfetamínicos com receita médica está prestes a superar o consumo de drogas ilícitas. Essas substâncias são, atualmente, utilizadas indiscriminadamente para alimentar a obsessão pelo emagrecimento em algumas sociedades. O Brasil e a Argentina são os países mais afetados por essa tendência.

Essas drogas estimulam a liberação dos neurotransmissores noradrenalina e dopamina e inibem sua recaptação e degradação enzimática. Além de estimular o sistema de recompensa cerebral, têm importante efeito sobre a formação reticular, aumentando o estado de alerta, deixando o usuário “ligado, aceso, elétrico”, com

menos sono e uma sensação de maior energia. Esse é o efeito desejado pelos usuários. A inibição do apetite, assim como um aumento da temperatura corporal, é devido a uma ação hipotalâmica.

Outros efeitos incluem verborragia, estimulação do sistema simpático, agressividade, irritabilidade e psicose anfetamínica (semelhante à cocaínica e ao quadro de psicose patológica).

A síndrome de abstinência se apresenta com apatia, fadiga, sono prolongado, agressividade, irritabilidade e depressão.

7.6 Drogas Depressoras

7.6.1 O Álcool

O tipo de álcool presente nas bebidas alcoólicas é o etanol. Uma dose de álcool contém 20 g de etanol puro ou 2 Unidades Internacionais (UI). Isso equivale a aproximadamente uma latinha de cerveja (360 ml), uma taça de vinho (120 ml), 40 ml de uísque ou 20 ml de cachaça. O organismo leva de 60 a 90 minutos para metabolizar essa quantidade de álcool, eliminando os efeitos centrais (sobre o SNC) da bebida.

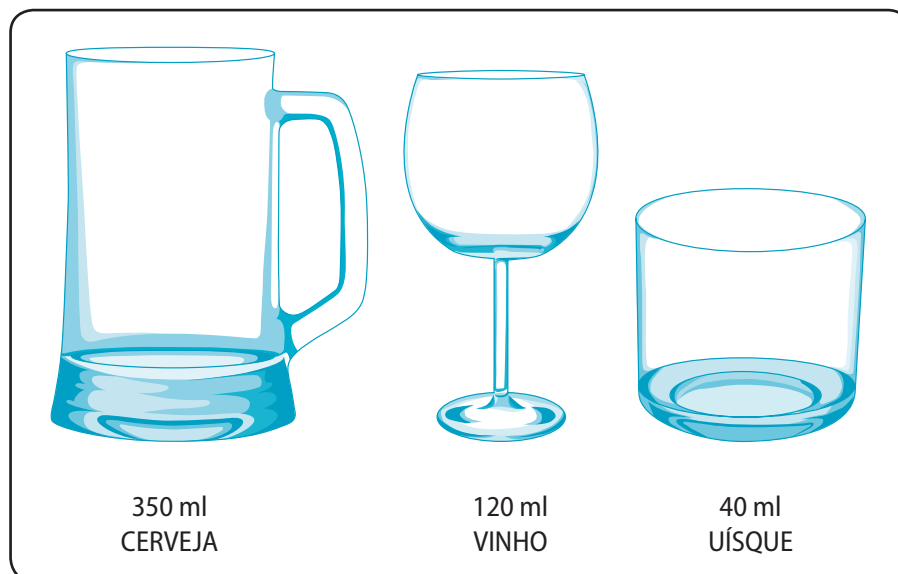


Figura 22 – Equivalência das doses de álcool nas bebidas.

O etanol apresenta um mecanismo complexo de ação. Além de “dissolver” as membranas celulares, tornando-as mais fluidas, interfere com diferentes sistemas de neurotransmissão. Por exemplo: (1) potencializa a ação do GABA, principal neurotransmissor inibitório; (2) bloqueia a ação do glutamato (principal neurotransmissor excitatório) em seu receptor NMDA; (3) estimula o sistema dopaminérgico (aquele da via de reforço ou gratificação); (4) estimula o sistema opióide (relacionado com dor e analgesia), entre outros.

O etanol é rapidamente absorvido no estômago e metabolizado principalmente no fígado, inicialmente pela álcool-desidrogenase e por uma oxidase, produzindo o acetaldeído, um metabólito que é posteriormente convertido pela aldeído-desidrogenase e pela aldeído-oxidase em ácido acético. O acúmulo de acetaldeído é responsável por efeitos tóxicos do álcool, incluindo a ressaca. Os asiáticos costumam ser mais sensíveis aos efeitos do álcool, porque produzem uma variante genética da aldeído-desidrogenase que é inativa. Há medicamentos (por exemplo, o dissulfiram) que inibem a aldeído-desidrogenase, levando ao acúmulo do metabólito tóxico e aos efeitos desagradáveis que se tornam aversivos ao hábito de beber. Ou seja, quem toma essa medicação evita beber para não passar mal.

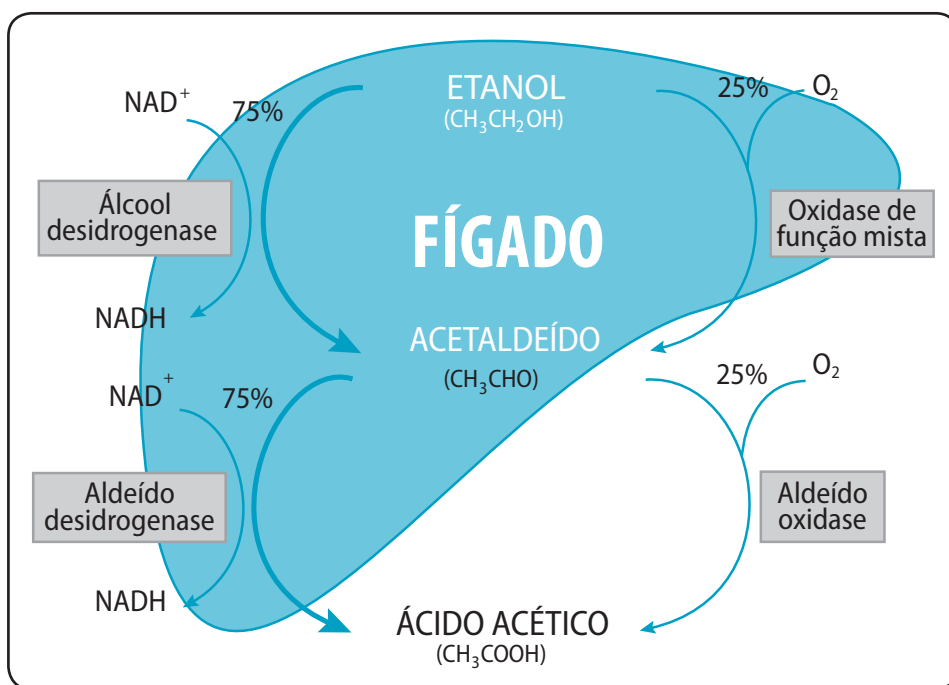


Figura 23 – Metabolismo do etanol.

A intoxicação aguda pelo etanol geralmente aparece com a ingestão de duas ou mais doses e caracteriza-se por: (a) alteração do humor (pode variar da euforia até o desânimo, apatia, passando por comportamento inconveniente com irritabilidade e/ou agressividade); (b) aumento da sensação de autoconfiança; (c) alteração da percepção do que está acontecendo ao seu redor, prejudicando a capacidade de julgamento; (d) diminuição da atenção, dos reflexos e da capacidade motora (CUIDADO AO DIRIGIR!); (e) visão dupla; (f) tontura e sonolência; (g) náuseas e vômitos; (h) coma, parada cardiorrespiratória e morte.

A repetição do uso de álcool por longos períodos, caso típico dos alcoolistas, leva à intoxicação crônica. Esta se caracteriza por: (a) perda de memória, confusão mental e demência; (b) lesões orgânicas, principalmente gastrite, pancreatite, hepatite e cirrose; (c) deficiência de vitaminas, especialmente das do complexo B, e des-

O Bafômetro

É o equipamento que permite estimar a quantidade de álcool no sangue de uma pessoa através da determinação da quantidade de álcool no ar expirado, baseando-se no princípio de que o álcool contido no sangue está em equilíbrio com o álcool contido no ar dos pulmões. Atualmente o limite é de 2 dg/l (decigramas de álcool por litro de sangue), o que para um homem de 70 kg equivale a beber aproximadamente meia latinha de cerveja. Veja as reações físicas e repercussões na capacidade de dirigir de acordo com a quantidade de álcool no sangue:

- 2 dg/l – **É o atual limite.** A capacidade de resolver problemas complexos está reduzida. Aparece uma pequena tensão e calor. O motorista pode apresentar uma falsa estimativa de distância e velocidade. Início do risco de acidente.
- 6 dg/l – **Era o limite anterior.** Fica mais excitado, apresenta dificuldade de coordenação motora. O motorista já tem comprometimento do foco visual, com diminuição da acuidade. O risco de acidente já está aumentado.
- 8 dg/l – A memória fica debilitada. O indivíduo exagera nos atos e fala alto. Dificuldade definitiva na coordenação e julgamento. O risco de acidente fica multiplicado por quatro.
- 15 dg/l – O indivíduo está realmente bêbado. Sente vertigens, náuseas e sonolência. Os reflexos estão mais alterados. Há diminuição da vigilância. Condução perigosa com risco de acidente aumentado em vinte e cinco vezes.
- 20 - 30 dg/l – Está completamente bêbado. A fala torna-se incompreensível e a visão dupla. Não sabe o que acontece ao seu redor. A condução de veículos é altamente perigosa.
- 35 - 40 dg/l – Inconsciência e respiração reduzida. Grande risco de causar lesões cerebrais, até mesmo a morte. Embriaguez profunda. Condução impossível.
- Acima de 40 dg/l – Game over! O jogo acabou. – O cara está morto! Virou passageiro...

nutrição; (d) perda de massa muscular e dores musculares, principalmente nas pernas; (e) alterações das hemácias e da coagulação do sangue; e (f) queda das defesas imunológicas, predispondo a infecções (pneumonia, tuberculose etc).

A súbita interrupção do uso crônico também causa uma série de sintomas que caracterizam a síndrome de abstinência: irritabilidade, tremores, confusão mental e *delirium tremens* (alucinações, convulsões, desorientação e agitação psíquica).

7.6.2 Os Solventes Inalantes

Todos os solventes inalantes são substâncias voláteis, altamente inflamáveis. Alguns exemplos: acetona, benzina, cola de sapateiro e outras colas (tolueno, n-hexano, acetato de etila), aguarrás, gasolina, removedores de tinta, esmalte, lança-perfume (cloreto de etila), 'loló' (clorofórmio e éter), fluído de isqueiro, laquê e as tintas em geral.

A inalação voluntária dessas drogas é um fenômeno que ocorre em diversas partes do mundo, principalmente por crianças e adolescentes de países subdesenvolvidos ou por populações socioeconomicamente marginalizadas dos países industrializados (por exemplo, os indígenas e hispânicos norte-americanos).

Os mecanismos de ação não são bem conhecidos, mas sabe-se que, como o etanol, alteram a permeabilidade das membranas celulares. Os efeitos aparecem em alguns segundos e podem durar até trinta minutos.

Os efeitos no SNC caracterizam quatro fases distintas:

1. Fase de Excitação: euforia, tontura, perturbações auditivas e visuais, náuseas, espirros, tosse, salivação e face avermelhada.
2. Fase de Depressão Leve: confusão mental, desorientação, voz pastosa, visão turva, perda do autocontrole, dor de cabeça, palidez, delírios auditivos.
3. Fase de Depressão Moderada: redução do estado de alerta, incoordenação ocular e da marcha, inibição dos reflexos motores, fala enrolada e alucinações.
4. Fase de Depressão Profunda: inconsciência, delírios, convulsões e morte.

Os solventes tornam o coração mais sensível à adrenalina, que é liberada em toda situação de esforço físico ou estresse. Assim, se após inalar solvente o indivíduo fizer esforço físico, a hiper-reatividade cardíaca à adrenalina pode provocar um ataque cardíaco e morte. Sabe-se também que essas substâncias têm efeitos tóxicos sobre a medula óssea, os rins, fígado e nervos periféricos.

A síndrome de abstinência costuma ser menos intensa do que a provocada por outras drogas e se caracteriza por ansiedade, agitação, tremor, câimbras nas pernas e insônia.

7.6.3 Os Opióides

São assim denominados por terem sua origem no ópio, extraído da papoula. São substâncias opióides a morfina, a codeína e a heroína, sendo este último um derivado sintético que leva à dependência mais facilmente que os demais. São também chamados de *narcóticos*, porque produzem hipnose e analgesia (hipnoanalgésicos).

Os opióides atuam no sistema opióide endógeno, relacionado à liberação de endorfinas, substâncias relacionadas à analgesia e à sensação de bem-estar. Interferem com os sistemas GABAérgico e dopaminérgico. Estimulam o sistema de recompensa cerebral, a formação reticular e afetam as estruturas relacionadas com a nocicepção (condução e percepção da dor).

Provocam sono, analgesia, alteração do humor, alucinações, náuseas e vômitos, redução da tosse, constipação intestinal e relaxamento muscular. Uma overdose provoca coma e parada respiratória. Os efeitos desejados pelos usuários recreacionais são uma sensação de bem-estar e contentamento, um torpor e calma em que a realidade e a fantasia se misturam, como um sonhar acordado. O uso intravenoso, especialmente da heroína, causa uma sensação de prazer instantânea, conhecida como “*rush*”. Essa experiência desencadeia um desejo intenso de repeti-la, sendo responsável pelo elevado índice de dependência a essas substâncias.

A síndrome de abstinência caracteriza-se por diarreia, náuseas, vômitos, coriza, lacrimejamento, cólicas, sudorese, calafrios, hipertensão, ansiedade, agitação e convulsões.

7.6.4 Os Benzodiazepínicos e os Barbitúricos

São medicamentos conhecidos da população como “calmantes”. Alguns dos benzodiazepínicos mais conhecidos são o diazepam, o lorazepam, o bromazepam, o clonazepam, o flunitrazepam, o midazolam e o alprazolam. O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos é bem conhecido. Eles são agonistas seletivos do receptor GABA-A, potencializando a ação do neurotransmissor inibitório GABA nesse receptor. O efeito mais comum é a sedação (calmante). Como o álcool e os solventes inalantes, também provocam incoordenação motora e alterações da percepção. Casos de intoxicação fatais são mais raros. A síndrome de abstinência é mais leve que a do álcool, com irritabilidade e insônia, mas podem ocorrer convulsões.

Entre os barbitúricos, os mais conhecidos são o fenobarbital, um antiepiléptico, o pentobarbital, um indutor do sono, e o tiopental, um anestésico. Atuam tanto sobre a neurotransmissão inibitória (de forma semelhante aos benzodiazepínicos) como excitatória, inibindo a atividade glutamatérgica. Apresentam efeitos semelhantes aos dos benzodiazepínicos, porém mais potentes. Doses três vezes maiores que as terapêuticas podem ser fatais, causando depressão respiratória, coma e morte. A síndrome de abstinência pode ser grave, semelhante ao *delirium tremens* alcoólico.

7.7 Drogas Alucinógenas

7.7.1 A Maconha

A maconha é composta por folhas e flores secas da *Cannabis sativa*. Da seiva dessa planta origina-se o *haxixe* (pasta), pouco usado em nosso país. Ambas têm como princípio ativo o THC (tetrahidrocanabinol), sendo o haxixe dez vezes mais potente. O THC tem propriedades analgésica, hipnótica e espasmolítica.

Há estudos demonstrando a existência de um sistema neurotransmissor canabinóide endógeno, que modula outros sistemas de neurotransmissão, entre eles o dopaminérgico. O THC atua nesse sistema, mimetizando as ações do neurotransmissor endógeno, a

anandamida. Por ter alta lipossolubilidade, o THC deposita-se em tecido gorduroso, sendo o cérebro um desses locais.

Os usuários de maconha e haxixe buscam uma sensação de calma, relaxamento e bem-estar, acompanhada de aguçamento da percepção sensorial com intensificação dos sons e da visão, que adquirem um caráter fantástico. Outros efeitos são: hilaridade, angústia, tremores, sudorese, prejuízo da memória e da atenção, alteração da percepção espacial e temporal, delírio e alucinações. Os olhos ficam avermelhados, a boca seca, o coração dispara e ocorre broncodilatação. O uso crônico leva a um déficit de aprendizado e memória, diminuição progressiva da motivação – apatia e improdutividade (síndrome amotivacional), piora de distúrbios psíquicos pré-existentes, bronquites e infertilidade (por redução da quantidade de testosterona).

A síndrome de abstinência tem intensidade mais fraca que as descritas anteriormente e caracteriza-se por náusea, agitação psicomotora, irritabilidade, confusão mental, taquicardia e sudorese.

7.7.2 O LSD e o Êxtase

O LSD é mais conhecido apenas como “ácido”. O êxtase (*ecstasy*) é uma metanfetamina (metilenodioximetanfetamina) sintetizada em 1914 como um moderador do apetite. Apresentam estrutura química semelhante e têm ação serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica, estimulando esses sistemas. O uso de êxtase e outras metanfetaminas sintéticas vêm crescendo muito, especialmente nas festas (baladas), sendo conhecidas também como “club drugs”.

O efeito desejado pelo usuário é a ‘boa viagem’, caracterizada por uma sensação de euforia e excitação, acompanhada por ilusões e alucinações auditivas e visuais agradáveis. Ocorrem distorções na percepção do ambiente (cores, formas e sons) e sinestesias (estímulos olfativos e táteis parecem visíveis e cores podem ser ouvidas). Concomitantemente há dilatação da pupila, taquicardia e sudorese (efeitos simpáticos). Contudo, podem ocorrer “viagens ruins”, desagradáveis, com delírios de perseguição, comportamento violento, ansiedade (semelhante à síndrome do pânico), depressão, surtos psicóticos, medo de enlouquecer e de morrer. Pode

ocorrer retorno das experiências alucinatórias originais (*flashbacks*), mesmo dias, semanas ou meses após o uso. Esses *flashbacks* estão mais associados ao uso do LSD do que do êxtase.

Os jovens sob efeito dessas drogas tendem a criar um mundo onde realidade e fantasia se misturam, têm sua capacidade cognitiva e laborativa comprometida, perdem o interesse em se relacionar com outras pessoas e de cuidar de si mesmos. Para alguns, a *dependência* de drogas torna-se uma *doença de solidão*.

7.7.3 Outros Alucinógenos

Muitas plantas alucinógenas têm seu uso restrito a rituais místicos-religiosos, como a jurema e o caapi (ayahuasca).

Outras, como as daturas (lírio-saia-branca, zabumba, trombeteira), têm um efeito alucinatório muito fugaz, acompanhado por importantes efeitos tóxicos desagradáveis que desestimulam seu uso.

A mescalina, derivada do cacto peiote (não encontrado em nosso meio) e a psilocibina, consumida através do ‘chá de cogumelos’, podem ser poderosos alucinógenos, dependendo da quantidade usada.

A triexfenidila e outras drogas anticolinérgicas desenvolvidas para o tratamento da doença de Parkinson e outros transtornos motores, têm sido usadas por seus efeitos semelhantes às daturas (anticolinérgicos naturais).

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

CAPÍTULO 8



Abuso de Medicamentos: A Automedicação

Neste capítulo você vai compreender, identificar e fazer associações sobre a automedicação.

Vai conhecer os riscos da automedicação e será capaz de identificar os grupos de risco para efeitos adversos de medicamentos.

8.1 Compreendendo o Abuso de Medicamentos e a Automedicação

Há um ditado popular que diz “para tudo há um remédio”. De fato, você já aprendeu que tudo o que provoca alívio pode ser um remédio. Mas nem todo remédio é um medicamento e, infelizmente, a Farmacologia ainda não descobriu medicamentos para todos os males. Mesmo assim, em todo o mundo existe um alto consumo de medicamentos sem prescrição (receita) médica. O consumo de medicamentos sem receita médica é considerado automedicação e consiste numa forma de abuso de substâncias. A automedicação se opõe frontalmente a um objetivo ético do desenvolvimento de medicamentos, que é o seu *uso racional*. Essa prática se tornou uma forma comum de auto-atenção à saúde, consistindo no consumo de um produto com o objetivo de tratar ou aliviar sintomas ou doenças percebidos, ou mesmo de promover a saúde, independentemente da prescrição médica. Para tal, podem ser utilizados medicamentos ou remédios caseiros. São várias as formas de prática da automedicação: adquirir o medicamento sem receita, compartilhar remédios com outros membros da família ou do círculo social e utilizar sobras de prescrições, reutilizar antigas receitas e descumprir a prescrição profissional, aumentando a dosagem ou prolongando o período de tempo indicados na receita. Trata-se de uma forma de abuso de medicamento, pois implica risco para a saúde.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde - OMS (Nairobi, Quênia, 1985), “há uso racional quando pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade”.

A automedicação tem sido amplamente estudada em vários países. Nesses estudos, foram encontradas prevalências de automedi-

cação variando entre 30% e 90%. Fatores econômicos, políticos e culturais têm contribuído para o crescimento e a difusão da automedicação no mundo, tornando-a um problema de saúde pública. A dificuldade de acesso a serviços de saúde, baixas escolaridade e renda familiar, estar casado e ser do sexo feminino são alguns dos fatores mais associados a esse fenômeno. Também a maior disponibilidade de produtos no mercado gera maior familiaridade do usuário leigo com os medicamentos. Todo medicamento é um produto de consumo sujeito à lei básica de mercado: maior o consumo, maior o lucro. Nos países desenvolvidos, cresce a pressão para a conversão de medicamentos condicionados à apresentação da receita em medicamentos vendidos livremente. Em outros países, como o nosso, não há rigor na fiscalização da venda de medicamentos condicionados à apresentação da receita.

A propaganda de medicamentos associada à venda sem prescrição médica é um importante fator de facilitação do uso indevido e abuso de medicamentos. Para a maioria da população, a propaganda é considerada normal, sem maiores consequências. Contudo, a propaganda induz ao consumo desnecessário, não raramente de produtos mais caros, que favorece a aquisição de um hábito de consumo independente do real benefício. Observe que a maioria das propagandas diz “não desaparecendo os sintomas, procure um médico”, quando o correto seria alertar “não consuma esse produto antes de consultar seu médico”.

Segundo a OMS, “toda propaganda que contenha afirmações relativas aos medicamentos deve ser fidedigna, exata, verdadeira, informativa, equilibrada, atualizada, suscetível de comprovação e de bom gosto. Não deve conter declarações que se prestem a interpretação equivocada ou que não sejam passíveis de comprovação, ou ainda omissões que possam induzir à utilização de um medicamento que não esteja cientificamente justificado ou que provoque riscos indevidos”. No Brasil, o Artigo 118 da Lei 6.360, de 1976, exige que “sejam declaradas obrigatoriamente as contra-indicações, indicações, cuidados e advertência sobre o uso do produto”. No entanto, facilmente observamos o não cumprimento e a não fiscalização dessas normas.

Para os países pobres, o acesso da população aos serviços de atenção formal à saúde é dificultado, e os gastos com a produção e distribuição de medicamentos essenciais são reduzidos. Ao mesmo tempo, os planos de saúde restringem o reembolso dos gastos com medicamentos prescritos.

8.2 Os Riscos da Automedicação

Quais seriam, então, os riscos da automedicação ou abuso de medicamentos? Estes podem ser vistos sobre dois aspectos: 1 - aqueles que se referem ao usuário; e 2 - aqueles relacionados ao medicamento.

1. *Riscos que se referem ao usuário:* a) diagnóstico incorreto do problema ou doença, levando ao uso do medicamento errado; b) escolha de medicação que minimiza o sintoma, mas não resolve o problema, prolongando e agravando a doença; e c) desconhecimento dos efeitos colaterais e possíveis interações com outros medicamentos e alimentos.
2. *Riscos relacionados ao medicamento:* a) escolha errada do medicamento; b) dose e posologia inadequadas, levando ao uso insuficiente ou excessivo; c) riscos de efeitos adversos e interações perigosas; d) risco de dependência; e e) armazenamento incorreto.

Todo medicamento pode apresentar efeitos indesejados, desde ineficácia em resolver o problema, reações adversas e interações prejudiciais até intoxicações. A ineficácia da medicação é o efeito indesejado mais freqüente quando o tratamento prescinde de outras abordagens complementares, como, por exemplo, fisioterapias e psicoterapias. As reações adversas freqüentemente têm baixa gravidade e podem ser dos tipos efeito colateral ou reação de hipersensibilidade. Os efeitos colaterais tendem a ser mais graves quanto maior a dose e o tempo de tratamento. Alguns exemplos de efeitos colaterais: medicamentos anti-histamínicos, para tratamento de alergias, e ansiolíticos costumam induzir sonolência; antibióticos causam diarreia; analgésicos orais podem provocar dor de estômago. As reações de hipersensibilidade ou alérgicas não dependem da dose administrada e podem ser de diversos tipos, desde uma simples vermelhidão da pele até um grave choque anafilático (náusea e vômito, dificuldade de respiração, taquicardia, inchaço dos lábios, língua e glote, urticária, “suor frio”, desmaio). Podem ocorrer parada cardíaca, dano cerebral, insuficiência renal e morte. Entre os medicamentos que podem provocar graves reações de hipersensibilidade estão as penicilinas, as sulfas e os anestésicos locais. Entre os efeitos adversos consideramos também a tolerância e a dependência, já estudadas em capítulos anteriores.

8.3 Medicamentos, Alimentos e Álcool

Não podemos deixar de nos lembrar das *interações entre medicamentos e mesmo destes com alimentos e outras substâncias, como o álcool*. Essas interações são mais frequentes quando do uso crônico de medicações e podem ser tanto no sentido de uma substância potencializar quanto minimizar ou mesmo neutralizar o efeito de outra, ocorrendo por diferentes mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. Vejamos alguns exemplos: 1) a interação de duas substâncias que tenham efeito sedativo potencializa o mesmo: ansiolítico e anti-histamínico, ansiolítico e álcool; 2) a interação entre anticoagulante e ácido acetilsalicílico aumenta o risco de hemorragia; 3) o álcool inibe o metabolismo dos anticoagulantes; 4) insulina mais álcool implica em risco de hipoglicemia; 5) antidepressivos potencializam os efeitos do álcool; 6) a associação de antidepressivos inibidores da MAO (monoaminooxidase) e queijos, vinhos e castanhas provoca hipertensão arterial; e 7) o leite neutraliza a tetraciclina. Contudo, há interações que são benéficas, como a de vasoconstritores, como a adrenalina, com anestésicos locais, aumentando a eficácia destes.

As interações com álcool merecem um comentário à parte. O álcool, como já estudado, é um depressor do SNC, mas ele tem outras atividades farmacológicas importantes, como ações diurética e hipoglicemiante, afetando a circulação e o metabolismo. Tem importante ação no fígado, onde inibe a atividade de enzimas de metabolização, assim inibindo também o metabolismo de vários medicamentos, geralmente potencializando seus efeitos. Por outro lado, o uso crônico de álcool acelera o metabolismo hepático, inibindo os efeitos de medicamentos. Há medicamentos, como o dissulfiram (já comentado no capítulo anterior) e alguns antibióticos (metronidazol e cloranfenicol), que desencadeiam uma intolerância ao álcool. Tendo em vista a complexidade das ações do álcool no organismo, a interferência nos efeitos dos medicamentos é muitas vezes imprevisível, podendo ser de extrema gravidade. Por isso, é aconselhável que as bebidas alcoólicas sejam evitadas quando do uso de medicamentos.

8.4 Medicamentos, Gestação e Lactação

A automedicação também implica riscos durante a gestação e a amamentação. O feto está mais exposto aos medicamentos durante a gravidez do que o recém-nascido durante a amamentação, resultando em riscos diferentes. Durante a gestação os medicamentos podem atravessar a placenta e agir no feto. Geralmente os prejuízos não são significativos, mas podem surgir conseqüências graves que somente serão detectadas ao nascimento ou mesmo mais tardiamente. Essas conseqüências podem se manifestar como malformações anatômicas e/ou funcionais, bioquímicas ou comportamentais. Os efeitos podem variar segundo a fase da gestação, sendo que os riscos maiores ocorrem no primeiro trimestre de gravidez, quando se dá o desenvolvimento dos órgãos. Entretanto, muito pouco ainda se sabe sobre a ação dos medicamentos no feto humano, por conta da impossibilidade ética de se realizarem estudos no feto.

Muitos medicamentos são excretados através do leite materno, porém em concentrações bem menores do que as encontradas no sangue materno e, por isso, com menor risco para o lactente do que quando estava no ventre de sua mãe. Entretanto, há situações em que, mesmo em baixas concentrações, os medicamentos podem causar prejuízos; por exemplo, antibióticos podem sensibilizar o bebê, dificultando sua utilização futura, já os sedativos podem tornar o bebê sonolento e causar dificuldades de alimentação. O uso de álcool, tabaco e outros psicotrópicos durante o período de lactação podem induzir um quadro de abstinência no bebê, quando do desmame, geralmente caracterizado por irritabilidade.

Algumas sugestões para as gestantes e lactantes:

- a princípio evite o uso de medicamentos, álcool, tabaco e outras drogas;
- consulte seu médico antes de usar qualquer tipo de medicação e pondere sobre a possibilidade de outras abordagens terapêuticas;
- seu médico deverá orientar sobre a menor dose terapêutica e a mínima duração do tratamento, considerando a relação risco-benefício do medicamento escolhido.

8.5 Medicamentos em Crianças e Idosos

O processo normal de crescimento produz alterações na absorção, distribuição e excreção de drogas ao longo da infância até a maturidade. Ocorrem mudanças na distribuição de líquido nos diferentes compartimentos orgânicos intra e extracelular e na composição corporal lipídica e muscular. Na criança o esvaziamento gástrico é mais rápido e, conseqüentemente, a absorção é mais lenta. O pH do estômago é mais ácido, favorecendo a absorção de drogas ácidas e dificultando a absorção de drogas básicas. A pele é mais fina, tendendo a absorver maior quantidade de medicação tópica, o que pode resultar em efeitos colaterais sistêmicos. As enzimas hepáticas têm baixa velocidade de metabolização, o que implica uma ação mais prolongada e maior toxicidade da maioria das drogas. A capacidade de excreção renal também é menor nas crianças, com conseqüente aumento da meia-vida das drogas. Até os 2 anos de idade a barreira hematoencefálica é imatura, sendo mais fácil as drogas penetrarem no cérebro e causarem toxicidade. As crianças, portanto, não são adultos em miniatura, especialmente os recém-nascidos, pois apresentam parâmetros farmacocinéticos bastante diferentes dos adultos. Por isso, a farmacoterapia não pode ser idêntica a dos adultos, mesmo quando ajustada ao peso ou superfície corporal.

Os idosos também são um grupo de risco para automedicação. Parece estar pré-estabelecido que pessoas com mais idade precisam tomar remédios. O desenvolvimento científico e sócio-econômico do último século propiciou o aumento da sobrevida, com o crescimento da população acima de 65 anos. Conseqüentemente, esses idosos passaram a estar mais tempo expostos a doenças, tendendo ao maior uso de medicamentos e à **polimedicação**. Em média, os idosos consomem mais de 10 medicamentos diferentes por dia, o que implica um alto risco de interação entre esses fármacos. Os mecanismos homeostáticos normais tendem a estar comprometidos, interferindo na resposta aos medicamentos. Mais freqüentemente, há comprometimento do metabolismo e da excreção renal. Por isso, as doses das medicações eliminadas por essa via devem ser ajustadas. Contudo, as doenças e os fatores ambientais têm maior impacto do que a idade sobre o metabolismo de fármacos.

Não se esqueça: os fármacos geralmente produzem efeitos maiores e mais prolongados nos extremos da vida.

Polimedicação

A polimedicação consiste no uso de múltiplas drogas para tratar um ou mais problemas de saúde. Inclui drogas prescritas e não-prescritas.

8.6 Plantas Medicinais, Fitoterápicos e Homeopatia

Um capítulo à parte entre os medicamentos refere-se às *plantas medicinais*. Quem não tomou um chá buscando alívio para algum mal-estar? Qual avó ou mãe, ou mesmo uma vizinha, não indicou uma erva para essa finalidade?

Planta medicinal é uma planta que contém substâncias bioativas com propriedades terapêuticas, profiláticas ou paliativas.

As plantas ditas medicinais são usadas desde os primórdios dos tempos pelos diferentes povos para melhorar sua condição de saúde (por exemplo, o chá de boldo para distúrbios gástricos/hepáticos) ou alterar seu estado de consciência (por exemplo, a ayahuasca nos rituais indígenas e caboclos). No entanto, cientificamente falando, uma planta só pode ser considerada *medicinal* quando sua *eficácia* (efeito desejado) e sua *segurança* (ausência de toxicidade ou toxicidade conhecida e controlada) são comprovadas cientificamente.

De qualquer maneira, muitos de nós usamos chás em nosso dia-a-dia, mesmo que só pelo prazer de bebê-lo. Só que as plantas possuem inúmeros *constituintes químicos*, dentre eles aqueles *ativos*, que, como qualquer substância química de síntese em laboratório, pode interferir com outros medicamentos prescritos pelo médico (interações medicamentosas). Daí a necessidade de sempre falarmos ao médico sobre tudo o que usamos – medicamentos, chás etc. –, para que ele possa ajustar o tratamento às nossas condições, pois muitas vezes, por não saber que o paciente faz uso de um chá que interfere com a metabolização, o tratamento prescrito por ele tem um efeito aquém do pretendido, por exemplo, ou provoca sinais de toxicidade.

“O que é natural não faz mal!” Quem não ouviu essa frase? No entanto, ao contrário da crença popular, o uso de plantas medicinais não é isento de risco, pois, além do princípio ativo terapêutico, a mesma planta pode conter outras substâncias tóxicas. A grande quantidade de substâncias diferentes pode induzir a reação alérgica, pode haver contaminação por *agrotóxicos* ou por *metais pesados*, além da interação com outras medicações, levando a danos à saúde.

Além disso, todo princípio ativo é benéfico dentro de um intervalo de dose – abaixo dessa quantidade, não tem efeito, e acima, passa a ser tóxico. A variação de concentração do princípio ativo em chás pode ser muito grande, sendo impossível atingir a faixa terapêutica com segurança em algumas plantas. Na forma industrializada (*fitoterápico*), o risco de contaminações é reduzido através do controle de qualidade da matéria-prima, mas mesmo assim a variação na concentração do princípio ativo em cápsulas pode variar até em 100%!

Nas ultradiluições, como na *homeopatia*, em que não há virtualmente o princípio ativo na apresentação final, não há nenhum dos riscos comentados anteriormente, mas a eficácia desse tratamento não foi ainda comprovada cientificamente (efeito placebo?).

Fitoterápicos

Fitoterápicos são medicamentos obtidos a partir de plantas medicinais. Eles são obtidos empregando-se exclusivamente derivados de droga vegetal (extrato, tintura, óleo, cera, exsudato, suco e outros). Não é objeto de registro como medicamento fitoterápico planta medicinal ou suas partes, após processos de coleta, estabilização e secagem, podendo ser íntegra, rasurada, triturada ou pulverizada.

Os fitoterápicos, assim como todos os medicamentos, devem oferecer garantia de qualidade, ter efeitos terapêuticos comprovados, composição padronizada e segurança de uso para a população. A eficácia e a segurança devem ser validadas através de levantamentos etnofarmacológicos, documentações tecnocientíficas em bibliografia e/ou publicações indexadas e/ou estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos e clínicos. A qualidade deve ser alcançada mediante o controle das matérias-primas, do produto acabado, materiais de embalagem, formulação farmacêutica e estudos de estabilidade.

(ANVISA – Agência de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde).

Fitoterapia

A fitoterapia (do grego, *therapeia* = tratamento + *phyton* = vegetal) é, portanto, o estudo das plantas medicinais e suas aplicações na cura/tratamento das doenças. A fitoterapia, erroneamente considerada por muitos como uma *terapia alternativa*, não é uma *especialidade médica*, mas faz parte do arsenal terapêutico habitualmente utilizado pela população. É importante salientar que a *homeopatia* é comumente confundida com a *fitoterapia* ou com uma medicina mais natural, com relação aos produtos usados em suas formulações, o que não é verdade.

Homeopatia

Homeopatia (do grego, *homoios* = semelhante + *pathos* = doença) é um termo criado por Hahnemann (1755-1843) que designa um método terapêutico cujo princípio está baseado na *similia similibus curantur* ("os semelhantes curam-se pelos semelhantes"). O tratamento homeopático consiste em fornecer a um paciente doses extremamente pequenas dos agentes que produzem os mesmos sintomas em pessoas saudáveis, quando expostas a quantidades maiores. A droga homeopática é preparada em um processo chamado *dinamização*, consistindo na diluição e sucussão da substância em uma série de passos.

8.7 Como Proceder para uma Medicação Segura?

Toda substância química, dependendo da dose e do tempo de tratamento, pode causar danos ao organismo!

Em primeiro lugar, consulte um médico. Se após a prescrição médica, você ainda ficou com alguma dúvida sobre a medicação, peça informação ao farmacêutico. Tenha cuidados com a sua farmácia caseira, com aquele estoque de medicamentos que você guarda em casa: verifique a validade; mantenha os comprimidos e frascos bem fechados na embalagem original, sempre com a bula; anote a data em que a embalagem foi aberta (especialmente em se tratando de soluções líquidas); anote na embalagem a posologia prescrita pelo médico; lembre-se de que todo medicamento deve ser armazenado em ambiente seco e ao abrigo da luz e do calor; não armazene junto com alimentos; e mantenha em local de fácil acesso para você, mas de difícil acesso para as crianças.

Portanto, é importante compreendermos que medicamento é um remédio que exige utilização criteriosa. É fundamental que o medicamento seja usado na hora certa e na quantidade certa, sob pena de agravar a doença. Os medicamentos também apresentam toxicidade e provocam reações indesejadas. Por isso, consultar um profissional médico antes de consumir qualquer medicamento ainda é o melhor fator de segurança. Além disso, medicamento nem sempre é o melhor remédio. Um exemplo são os medicamentos para emagrecer (anorexígenos), que provocam graves efeitos adversos, inclusive dependência, enquanto existem outras formas mais seguras para emagrecimento, como atividade física, dieta e outras mudanças de hábitos que podem ser auxiliadas pela psicoterapia.

Lembre-se de que medicamentos são benéficos, mas podem tornar-se prejudiciais se armazenados ou usados inadequadamente.

As Ciberfarmácias

Com o advento da Internet, surgiu uma nova forma de comércio, o cibernético. Nessa onda surgiram também as ciberfarmácias, que vêm contribuindo para o abuso de medicamentos. Segundo a OMS, existem milhares de ciberfarmácias comercializando ilegalmente produtos farmacêuticos. Cerca de 84% delas comercializam medicamentos à base de

benzodiazepínicos e 68% de opióides. Esses medicamentos podem vir de roubos, de desvios e também de vendas ilícitas por parte de fabricantes, não raramente clandestinos. Muitos dos medicamentos comercializados nessas ciberfarmácias são pirateados, de validade vencida ou imitações com qualidade, segurança, eficácia, origem e posologia desconhecidos.

Faça você mesmo seu resumo

[illegible]

Bibliografia

Drogas psicotrópicas e seu modo de ação

GRAEFF, F. G

O Prof. Graeff é um pesquisador da USP - Ribeirão Preto reconhecido nacional e internacionalmente nas áreas pré-clínica e clínica dos transtornos de ansiedade. Seu livro é um manual clássico de drogas que atuam no SNC, com informações pré-clínicas e clínicas integradas de forma clara e sucinta.

GRAEFF, F. G. *Drogas psicotrópicas e seu modo de ação*. São Paulo: Atheneu, 2000.

Adolescência e Drogas

PINSKY, I.

Esse livro reúne especialistas nacionais e internacionais para discutir questões importantes sobre o tema, desde a farmacologia das drogas de abuso até prevenção, tratamento e políticas públicas. Utiliza linguagem simples e coloquial voltado não somente para especialistas, mas também para educadores e pais.

PINSKY, I.; BESSA, M.A. (Orgs). *Adolescência e Drogas*. São Paulo: Contexto, 2004.

Farmacologia

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.

Esse é um dos livros-textos de Farmacologia mais vendidos. É uma obra completa e atualizada, que trata os temas de Farmacologia de uma forma clara e simples, facilitando a compreensão da matéria.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. *Farmacologia*. 6ª ed. São Paulo: Elsevier, 2007.

A Farmacologia no Brasil

RIBEIRO DO VALLE, R.

O Prof. Ribeiro do Valle (Escola Paulista de Medicina, atual Universidade Federal de São Paulo) foi um dos primeiros e mais importantes farmacologistas brasileiros, tendo trabalhado exaustiva-

mente na formação de recursos humanos na área da Farmacologia em todo o país. Seu livro é uma aula de história do desenvolvimento não só da Farmacologia, como também da Ciência no Brasil.

RIBEIRO DO VALLE, R. *A Farmacologia no Brasil – antecedentes e perspectivas*. São Paulo: Academia de Ciências do Estado de São Paulo, 1978.

Cuidados com os medicamentos

SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; PETROVICK, P.R.

Os autores, professores de Farmácia de ambas as universidades (UFSC e UFRGS), discutem vários aspectos do uso de medicamentos, entre eles o farmacocinético, de forma clara, coloquial, porém cientificamente precisa.

SCHENKEL, E.P.; MENGUE, S.S.; PETROVICK, P.R. *Cuidados com os medicamentos*. 4ª ed. Florianópolis – Porto Alegre: Ed UFSC-UFRGS, 2004.