

Princípios de Farmacodinâmica de Drogas Anestésicas

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹

Vale NB - Pharmacodynamics Principles of Anesthetic Drugs

Key Words: PHARMACODYNAMICS: anesthetic drugs

O conceito de que a maioria das drogas exercem seu efeito a partir de interação com componentes macromoleculares do organismo iniciou-se no século XIX. Langley (1878) demonstrou a capacidade do veneno de índios sulamericanos (curare) bloquear a substância receptiva do músculo esquelético ao estímulo contrátil da nicotina. A partir de estudo sobre a especificidade de corantes e antiparasitários, Paul Ehrlich (1903) considera a ação farmacológica como resultante de interações químicas entre fármacos e tecidos-receptores: *Corpora non agunt nisi fixata* (droga só age, se ligada). Receptor significa para Ariens (1961) qualquer molécula-alvo do objeto biológico com a qual a molécula da droga deve se combinar para produzir seu efeito específico. Sutherland et al (1967) defendem a participação do AMPc como via final para a maioria das respostas farmacológicas de agentes ativos nas monoaminas. Na década de 80, as subunidades da proteína G (α - β - γ) intermediam a ação da maior parte dos receptores (80%), sendo responsáveis pela quantificação dos segundos mensageiros envolvidos na resposta do sistema efetor: monoaminas, peptídios, GABA_B, GLUT e purinas¹⁻⁶.

A pesquisa bioquímica, farmacológica e imunológica subcelular dos últimos anos ocorre em busca do local primário de ação de vários tipos de medicamentos agonistas (dotados de eficácia) e antagonistas (bloqueadores dos agonistas e efetores endógenos). Busca-se maior especificidade e potência de grande valia terapêutica, pois doses menores garantem o efeito primário curativo ou preventivo com menor toxicidade. Os receptores representam um papel chave no sistema de comunicação química

nos organismos multicelulares, na coordenação de atividades de órgãos e sistemas. Se o mecanismo da transmissão sináptica direciona a transferência de informação interneuronal, o receptor discrimina e sinaliza a mensagem através de segundos-mensageiros, enzimas, e a canais iônicos em vários complexos: excitação-condução, excitação-contracção, secreção, sono-vigília, entre outros. A maioria das drogas de uso em anestesia tem sua eficácia ligada a proteínas-alvo específicas, sejam enzimas (prostigmina x AChase, epinefrina x AC), transportadores (cocaína x DA, desipramina x NE) e receptores ligantes (epinefrina x α - β , baclofen x GABA_B) ou canais iônicos (lidocaína x Na⁺-voltagem, curare x Na⁺ - nicotínico, diazepam x GABA_A-Cl⁻). Neste contexto, substâncias agonistas puras que apresentam afinidade e atividade intrínseca aos receptores da membrana (diazepam, fentanil) proporcionam o efeito farmacológico mais seletivo e específico: agonistas totais dos receptores GABA_A e μ (μ), respectivamente. No entanto, a diversidade da proteína G (Gs- Gi e isótopos) facilita a existência de agonistas parciais, bem como interrelacionamento entre sistemas. Assim, 18 dos 21 aminoácidos da hélice transmembrana VI são idênticos no receptor β 2-adrenérgico e no 5-HT_{1A} serotoninérgico. Também há similaridade em parte da estrutura dos receptores nicotínicos, gabérgicos e glicinérgico¹. Exemplos: a metoclopramida atua como bloqueador dopaminérgico (D₁-D₂) e serotoninérgico (5-HT₄); a ação vasodilatadora da adenosina depende de P₁ e de seu efeito anti-adrenérgico (Prot G dependente)^{1,5,7-11}. As drogas antagonistas totais podem se ligar sem produzir efeito ou impedindo a ação do agonista (flumazenil, naloxona), isto é, apresentam afinidade, mas com eficácia zero. No entanto, podem atuar em outros sistemas como agonistas, como ocorre na hiperatividade vascular simpática após administração de naloxona (dose elevada). Outras drogas atuam como agonista parcial (efeito analgésico intermediário), como a buprenorfina; k-agonista- μ -antagonista, como nalbufina; antagonista parcial: nalorfina. Algumas atuam como agonistas inversos

¹ Prof de Farmacologia da UFRN, Prof do CET de Natal

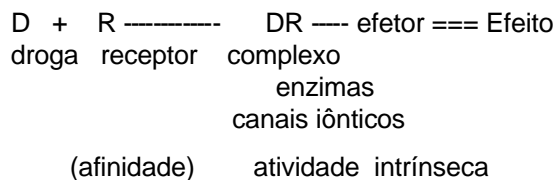
Correspondência para Nilton B do Vale
Av Getúlio Vargas 550/201 - Petrópolis
59012-360 Natal - RN

como as β -carbolinas que tem ação despertadora e ansiogênica¹²⁻¹⁴. Os anestésicos gerais e venosos (exceto cetamina e opióides), além de sua atividade depressora de membrana, exercem seu efeito através de receptores da membrana neuronal, sobretudo nos GABA_A (> influxo de cloreto)^{4,15}. No entanto, existem drogas que atuam no organismo sem estar ligadas a qualquer constituinte tecidual, como o manitol (diurese osmótica), NaHCO₃ (anti-ácido), EDTA (quelante do cálcio), reversão da heparina pela protamina, formação do composto A entre a cal sodada e sevoflurano^{4,7,16}.

Na prática anestesiológica, a associação de fármacos vem sendo uma constante, em virtude da inexistência de um anestésico capaz de proporcionar isoladamente analgesia, hipnose, amnésia, miorelaxamento, manutenção das respostas autonômicas e do funcionamento do sistema cardiorrespiratório. Excetuando as drogas indiferentes, o emprego anestésico de dois ou mais fármacos proporciona sinergismo (adição ou potenciação dos efeitos) ou antagonismo (redução do efeito final).

ASPECTOS QUANTITATIVOS DA LIGAÇÃO DROGA X RECEPTOR

A primeira etapa na ação farmacológica de uma droga (D) em receptores específicos (R) é a formação do complexo Droga x Receptor (DR) no sistema efetor, através da superfamília dos canais iônicos (ionóferos) ou da superfamília da proteína G que une a droga ao efector através de canais e enzimas celulares. O complexo DR é reversível de conformidade com a Lei de Ação das Massas:



A curva de concentração-efeito ou dose-resposta mede a afinidade (capacidade de ligação) e sua atividade intrínseca no ionófero ou na enzima. A curva dose-efeito revela a potência dos agonistas por seus receptores. Doses crescentes de bupivacaína e lidocaína revelam diferentes potência na capacidade de bloqueio dos canais de sódio na amígdala-hipocampo e nos canais de sódio e cálcio do músculo cardíaco¹⁷ (Figura 1). Para Clark (1923), a resposta produzida é diretamente proporcional à ocupação dos receptores². Quanto maior a afinidade da droga pelo receptor, menor a faixa de concentração na qual

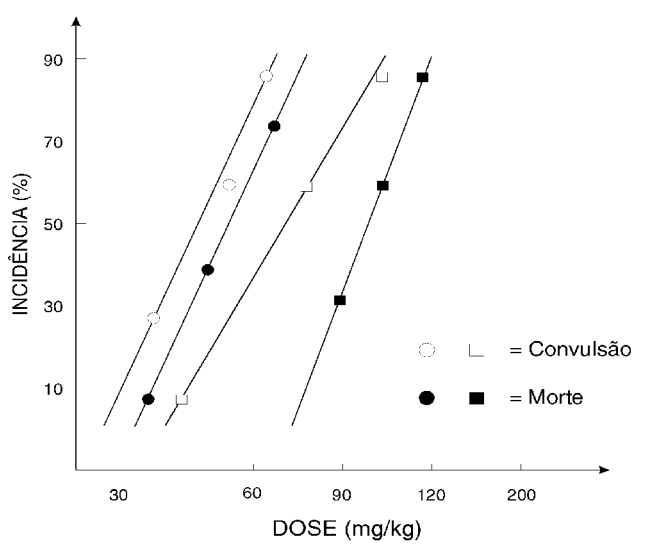


Fig 1 - Curva dose-resposta de anestésicos locais.

atingirá a saturação dos receptores. A dose mais potente aparece na curva mais à esquerda (menor dose para o máximo efeito). No camudongo, a bupivacaína é mais potente do que a lidocaína (convulsão com doses menores) e mais tóxica (maior proximidade entre a dose convulsivante e a dose letal)^{17,18} (Figura 1).

Na realidade, a resposta é uma função complexa, não linear da ocupação. Assim, doses de bupivacaína com 100% de mortalidade (DL100) podem variar infinitamente em função de outras variáveis ligadas ao tripé droga-indivíduo-ambiente, espécie, cepa, hora do dia, temperatura, pH, pKa, via, entre outros. Os cálculos e curvas dose-respostas servem apenas como referencial, como o estabelecimento do MAC para anestésicos inalatórios e da ED₉₅ para anestésicos endovenosos e locais¹⁹. Outro exemplo ocorre com a injeção de epinefrina para se obter uma resposta hipertensora (α): na hipertensão arterial obtida, observa-se a participação de vários outros processos cinéticos (maior cabeça de pressão com melhor perfusão, menor diurese) e dinâmicos (aumento do débito e frequência cardíaca, taquicardia etc). Stephenson (1956) descreveu também os receptores de reserva, de modo que se pode obter uma resposta total com ocupação de apenas uma pequena fração de receptores⁶. Assim obter-se-ia uma economia orgânica para uma resposta biológica máxima a custo de menor taxa de ligação a receptores (menos de 1% do total de receptores).

PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO E DO EFEITO DAS DROGAS

Conceitualmente, o efeito de uma droga representa a análise qualitativa e quantitativa da

resposta do organismo a sua aplicação. Exemplos: sono, analgesia, contração, relaxamento, etc. Já a ação das drogas é subcelular, ou seja, resulta de sua interação com complexos moleculares do organismo, especialmente proteínas receptoras-ligantes ou sinalizadoras, envolvidas na transdução do sinal biológico pelo efector. A ligação de drogas a receptores envolve ligações de baixa afinidade, como as iônicas, pontes de H, atração de van der Waals; raramente covalência (alta afinidade), como ocorre com anticolinesterásicos organofosforados. Na terapêutica anestesiológica pode-se utilizar prodroga (fármaco sem atividade, mas que se transforma em derivado ativo no organismo). Isto ocorre com a fenacetina, cujo efeito analgésico advém de sua transformação em acetoaminofem. Outra opção terapêutica é o uso de falsos transmissores, que é um dos mecanismos propostos para explicar a atividade hipotensora da α -metildopa. No entanto, a maioria dos efeitos das drogas anestésicas e seus adjuvantes decorre de interações físico-químicas e, principalmente, de sua ligação a receptores farmacológicos.

MECANISMO DE AÇÃO DAS DROGAS

I) Físico-Químico

Drogas interagem com pequenas moléculas ou íons que se encontram normal ou anormalmente no organismo:

a) Manitol: Aumento da osmolaridade provoca diurese osmótica.

b) Anestésico geral: Distorção da bicamada lipídica com alteração provisória e reversível da bioeletrogênese do sistema nervoso central (SNC), proporcionando hipnose + analgesia + amnésia + miorelaxamento. Também são agonistas GABAA (exceto cetamina e opióides).

c) Quelante: formação de sais insolúveis, como ocorre no uso de EDTA como anticoagulante (inibição do Ca^{++} plasmático).

d) Antagonismo químico: Um dos tratamentos preventivos da síndrome de Mendelson é o uso oral de anti-ácido para reduzir a acidez gástrica: $NaHCO_3 + HCl - NaCl + H_2O + CO_2$.

e) Adsorção: diminuição de absorção intestinal de alcalóides (morfina, estricnina, atropina) pela administração de carvão ativado^{4,7}.

II - Transdução do Sinal - Mecanismo de Ação

Efeito final do fármaco sobre proteínas-alvo (sinalizadoras) receptoras do efector ocorre através de transportadores (1), enzimas (2), e receptores (3).

Ainda é assunto controverso na farmacologia a aceitação de canais iônicos não relacionados à proteína G como receptores. Entretanto, autores como Covino e Vassalo aceitam o bloqueio do canal do sódio como o local receptor para o AL¹⁸ (Quadro I).

1- Enzimas - O efeito benéfico ou tóxico de várias drogas decorre de sua atuação como substrato análogo da enzima (inibidor competitivo). Assim, atua a prostigmina sobre a acetilcolinesterase e os analgésicos-antiinflamatórios não esteróides (AINES) sobre a ciclo-oxigenase. A ação cardiotônica do digital (aumento de Na^+ e Ca^{++} intracelular) decorre da inibição da bomba controlada pela enzima ATPase Na^+/K^+ . O efeito anti-ulceroso do omeprazol decorre da inibição da bomba de prótons por bloqueio irreversível da enzima ATPase H^+/K^+ na mucosa gástrica^{21,22} (Quadro I).

2- Transportadores - O transporte de íons e de pequenas moléculas pode ocorrer por transportadores (carreadores) protéicos na membrana, como a entrada de glicose para o interior da célula renal, ou o de precursores de neurotransmissores (NT). O bloqueio da recaptção neuronal de NT é responsável pelo efeito dos antidepressivos tricíclicos e pelo efeito excitatório da cocaína. A facilitação de exocitose das catecolaminas (CA) explica o efeito excitatório da anfetamina^{4,7}.

3- Receptores - Moléculas ou complexos moleculares protéicos do objeto biológico (ligantes) capazes de interagir com o medicamento ensejando a transdução - efeito farmacológico. Estão localizados na membrana celular em canal controlado por ligante direto (ex. nicotínico da placa motora) ou acoplado a subunidades (α - β - γ) da proteína Gs ou Gi (Ex. β -adrenérgico). Alguns receptores tem localização intracelular (ex. esteróide nuclear). Raros estão localizados diretamente em enzimas, como ocorre com a insulina (tirosina-quinase). A maioria das drogas utilizadas na anestesia (80%) agem como agonistas ou antagonistas de receptores^{1,5,6,8,9,11,21,25,26}.

4- Canais Iônicos

a) Interação direta - Canais iônicos cujas partes protéicas se ligam diretamente a drogas. Algumas drogas ou toxinas facilitam a abertura dos canais de sódio (veratridina, batraquiotoxina, DDT). No entanto, a interação mais comum envolve o bloqueio físico da permeabilidade do canal pela droga, como ocorre com os anestésicos locais em relação aos canais de sódio voltagem-dependentes, ou bloqueio do sódio nas células tubulares pela amilorida. Em relação aos canais de cálcio, a ação vasodilatadora dos derivados da diidropiridina (nifedipina) decorre

Quadro I - Alvos para ação Farmacológica

Alvo	Receptores	
	agonista	antagonista
Nicotínico	acetilcolina	curare
Muscarínico	acetilcolina	atropina
Muscarínico1	acetilcolina	pirenzepina
Muscarínico2	acetilcolina	galamina
α 1-Adrenérgico	clonidina	yoimbina
β -Adrenérgico	epinefrina	propranolol
β 1-Adrenérgico	epinefrina	metoprolol
Dopaminérgico(D2)	dopamina	droperidol
	apomorfin	metoclopramida
	domperidone	
Histamina(H1)	histamina	prometazina
Histamina(H2)	impromidina	cimetidine
Opiáceo (μ)	morfina	naloxone
Serotonina(5HtA)	bupiriona	LSD-25
Serotonina(5HtD)	sumatriptan	
Serotonina(5HT2)	5-Ht	cetanserina
Serotonina(5HT3)	5-HT	ondansetron,
Serotonina(5HT4)	metoclopramida	
Estrógeno	Etinilestradiol	Tamoxifeno
Progesterona	Norestisterona	Mifepristona
Testosterona	Diidrotestosterona	Ciproterona

Transportadores

Inibidor	Facilitador
Colina (terminação nervosa)	hemicolinio
Norepinefrina (terminação nervosa)	anfetamina
Catecolaminas	cocaína
Norepinefrina	desipramina
Dopamina	nomifensina
Serotonina	imipramina
Norepinefrina (vesicular)	reserpina
Cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (rim)	furosemida

de modificação da comporta do canal inibindo a despolarização da membrana; o inverso ocorre com o composto BAYK-8644. Os hipnóticos benzodiazepínicos ligam-se à região neuronal do complexo receptor GABA_A/canal de cloreto (hiperpolarização)^{4,7,18}.

b) Interação indireta - Drogas que abrem canais operados por receptores (COR) através da proteína G. Assim, o efeito vasoconstritor da norepinefrina (α) decorre da mobilização de cálcio para contração do músculo liso: (Proteína G + fosfolipase C) = IP3 (trifosfato de inositol) + DAG (diacil-

Canais Iônicos	Bloqueador	Modulador
Na^+ voltagem-dependente	Anestésico local	Veratridina
Na^+/K^+ tubulo renal	Amilorida	
Ca^{++} voltagem-dependente	Verapamil	Bay K 8644
Ca^{++} voltagem-dependente	Nifedipina	
Ca^{++} (vaso)	Mg^{++} , NO, EDRF	Endotelina
K^+ voltagem - dependente	4- aminopiridina	
K^+ Adenosina	ATP	
Cl-GABA _A dependente	Bicuculina	Benzodiazepínico
Cl-GABA _A	Picrotoxina	Halogenados
Cl-GABA _A	Penicilina	Etomidato
Cl-GABA _A	PTZ	Propofol
Cl-GABA _A		Clonidina
Cl-GABA _A		Barbiturato
Cl- GABA _B dependente		Baclofen
Na^+ Glutamato-dependente	MK801	Glicina
Na^+ NMDA	Mg^{++}	

glicerol)^{6,8,11,21,25,26}.

Enzimas

Enzimas	Inibidores
Colinesterase	Prostigmina
Ciclooxigenase	Diclofenaco
Fosfolipase A ₂	Dexametasona
E. conversão de angiotensina (ECA)	Captopril
Anidrase carbônica	Acetazolamida
MAO	Tranilcipromina
MAOB	Deprenil
MAOA	Moclobemida
Enz. da cascata da coagulação	Heparina
Plasminogênio	EACA
ATPase Na^+/K^+ (miocárdio)	digital
ATPase H^+/K^+ (mucosa gástrica)	omeprazol

FAMÍLIAS DE PROTEÍNAS RECEPTORAS - TRANSDUÇÃO

Várias proteínas de receptores de membrana associados a diferentes efeitos celulares foram isoladas em quatro famílias de arquitetura comum. (Quadro II). A ativação dos receptores inicia numerosas respostas moleculares intracelulares que modificam a função celular, desde a modulação da

excitabilidade até a regulação da expressão do genoma. Estimulação pela droga ou respectivo ligante ativa a produção intracelular de segundo mensageiro e fluxo iônico através de um dos vários processos de transdução do sinal modulador da resposta celular. Principais mecanismos de transdução do sinal transmembrana: 1) acoplamento à enzima e canais iônicos pela proteína G; 2) ativação direta da proteína heteromérica do canal iônico; 3) estímulo da tirosina-quinase (insulina, GH - h. do crescimento). A integridade funcional dos processos de transdução do sinal é crucial para iniciar, modular e terminar as respostas celulares. Modificar a transdução do sinal no SNC é base para o mecanismo de ação de drogas psicotrópicas, inclusive anestésicos gerais.

Os efeitos mediados por receptores podem ocorrer de maneira rápida - milissegundos (contração), segundos (bradicardia), minutos (hipoglicemia) ou muito lenta (horas ou dias) como ocorre na síntese protéica através do receptor intranuclear estrogênico (Quadro II).

RECEPTORES

Quadro II - Temporalidade dos Complexos droga x receptor

Nicotínico (ACh) (milissegundos)	controle ionófero	hiperpolarização despolarização
Muscarínico(ACh) (segundos)	proteína G + fosforilação + Ca ⁺⁺	mensageiro secundário
Insulina (minutos)	tirosina-quinase	fosforilação
Estrogênio (hora)	transcrição (DNA)	RNA _m (nuclear)

- I) Superfamília dos Canais Iônicos
- II) Superfamília da Proteína G
- III) Superfamília Nuclear

I) Receptores Associados Diretamente aos Canais Iônicos

Os receptores ionóferos constituem quatro a cinco unidades circundando um canal central. Alfa-helicoidais hidrofóbicas formam domínios dos receptores na extensão da membrana. Estes receptores controlam os eventos mais rápidos no sistema nervoso (célula nervosa ou muscular) (Quadro II). Os receptores dos canais podem ser a) operados por neurotransmissores - acetilcolina na placa motora e glutamato no SNC, levando a despolarização e potencial de ação; b) voltagem dependentes que são bloqueados pelo veneno do peixe baiacu (tetrodotoxina-TTX), de algas (saxitoxina-SXT) aplicados no

extracelular; anestésicos locais-canal de sódio-voltagem/freqüência dependente); pelo veneno da cobra mamba verde (dendrotoxina) - canal de potássio. Os canais de sódio assumem três estados conformacionais: F-A-I= F: estado fechado (F) que se transforma por despolarização em aberto (A) de mais fácil bloqueio pelo anestésico local; a forma aberta torna-se inativa (I) que por repolarização volta à forma fechada, mas ativável novamente (F). A técnica de grampeamento setorial desenvolvida por Neher e Sakmann (1976) permite o estudo do fluxo de íon por um único canal, monitorando as transições entre os diferentes estados do canal com tempo de resolução em microssegundos⁴.

O receptor nicotínico consiste de quatro diferentes sub-unidades ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ , δ) - pentâmero - que atravessam a membrana e circundam o canal central. O oligômero apresenta duas sub-unidades α (40 kDa) que representam o local de ligação da ACh, sendo que α -hélices hidrofóbicas (aproximadamente 20 a 25 segmentos de aminoácidos) ocupam a extensão transversal da membrana. A acetilcolina abre um único tipo de canal permeável ao sódio e, também, ao potássio²⁷⁻²⁹. Os receptores nicotínicos fetais diferem morfo e funcionalmente dos do adulto. Uma das hélices transmembranas (M2) da sub-unidade α modifica a seletividade iônica do canal. A maior permeabilidade ao potássio no receptor tipo fetal apresenta risco de arritmia cardíaca na administração de succinilcolina²⁹.

O complexo receptor GABA_A/canal de cloreto é abundante no neocórtex e hipocampo (BZD1) e outras regiões, exceto cerebelo (BZD2). O tetrâmero $\alpha 2$ - $\beta 2$ pode ligar-se à depressores benzodiazepínicos e barbituratos (subunidade α) e ao GABA (subunidade β) (Fig 2).

Cada sub-unidade contém quatro hélices que atravessam a membrana, domínio externo de ligação NH_3^+ e domínio interno regulatório de fosforilação. Cada complexo consiste de cinco unidades formando um canal central^{6A}, apresentando diferentes cinética e afinidade. A aglomeração de cadeias laterais carregadas positivamente em torno do poro torna o canal seletivo ao cloreto. A estrutura dos receptores gabaérgicos diferem quanto à região cerebral, espécie animal, etapa de desenvolvimento, entre outros¹⁴ (Fig 3).

Como o receptor GABA_A é responsável por 30% da inibição central, os anestésicos gerais favorecem o efeito depressor, ao contrário de drogas convulsivantes, cetamina e enflurano. Os anestésicos gerais atuam através do receptor GABA_A não relacionado com a proteína G (GABA_B). A ação pré-sináptica do receptor GABA_A facilita a liberação de

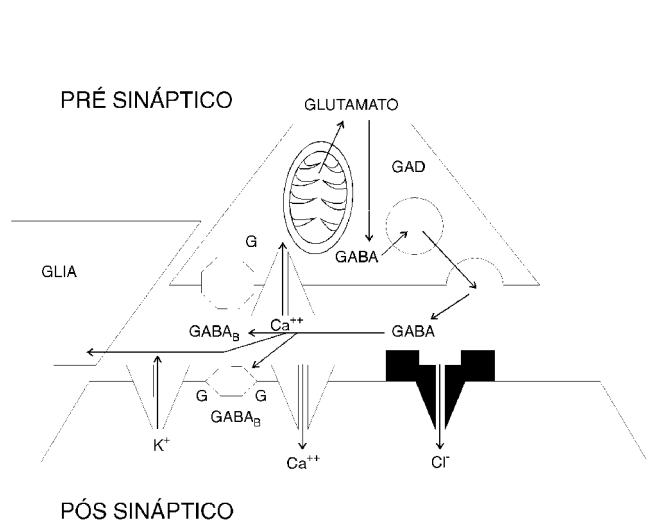


Fig 2 - Diagrama dos receptores gabaérgicos A e B ao nível de sua sinapse (adapto de Tanelian e cols, 1993) ⁴⁴.

Na⁺ (despolarização)^{1,31,32}.

II) Receptores Acoplados à Proteína G

As proteínas G são proteínas intermediárias constituídas de três unidades: α (20 isótopos), β (4 isótopos) e γ (4 isótopos) que foram purificadas e clonadas de loci cromossômicos (gens). São capazes de comunicar receptores de hormônios, neurohormônios, neurotransmissores, moduladores com as enzimas efetoras ou canais iônicos. Foram denominadas G por causa de sua interação com os nucleotídeos guanínicos GTP, GDP^{1,5,6,33}. Há vários tipos de proteína G que interagem promiscuamente com diferentes receptores e controlam diversos efeitos em diferentes tecidos. As subunidades α (são múltiplas) são dotada de atividade enzimática (GTPase), hidrolisa o GTP em GDP, representando forma ativa da proteína G: α -GTP. O α -GDP resul-

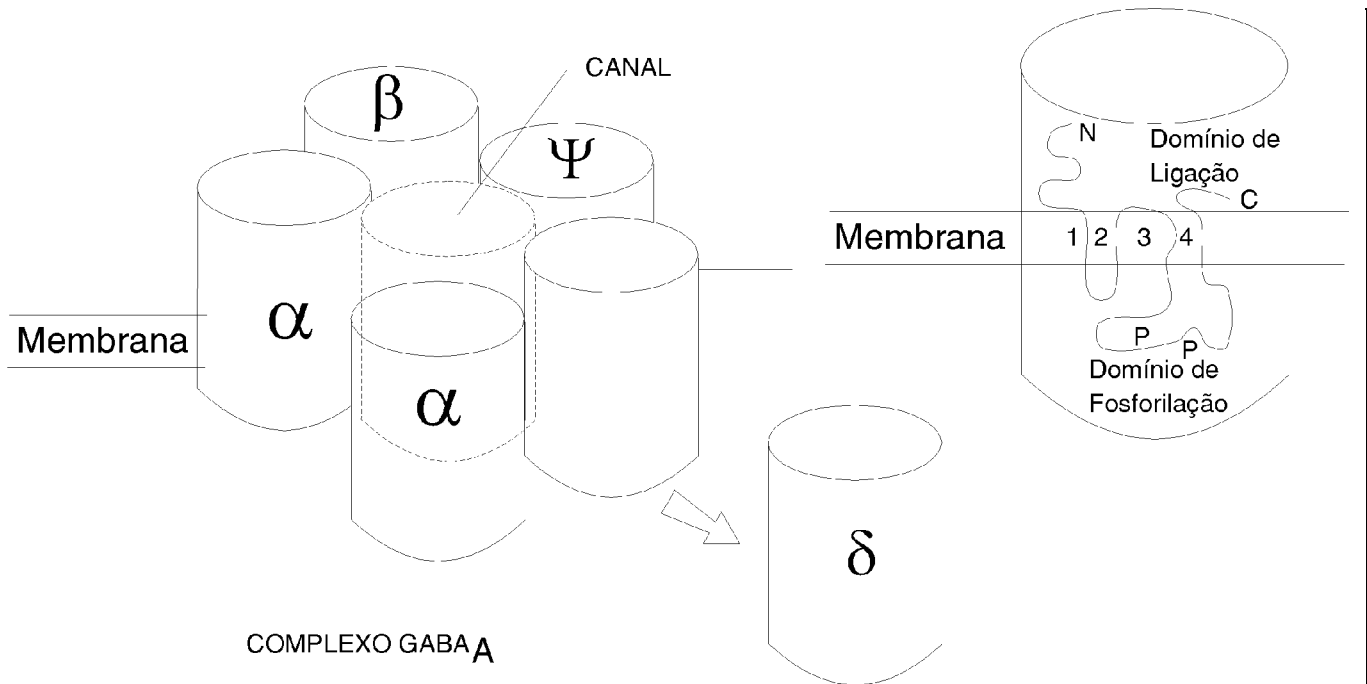


Fig 3 - Diagrama do canal gabaérgico (Adaptado de Tanelian e cols, 1993) ⁴⁴.

GABA cuja maior ação central é a ativação do complexo GABA_A-canal de cloreto, que deprime as respostas sinápticas excitatórias (hiperpolarização). A inibição sináptica se encerra quando o GABA é removido da fenda sináptica (recaptação) para o neurônio pré-sináptico e para a célula da glia, por transporte ativo sódio-dependente. O receptor GABA_A (tetrâmero) e o da glicina (trímero) apresentam homologia parcial (25%) com o receptor nicotínico, mas funcionalmente são diferentes, pois facilitam apenas o influxo do cloreto (hiperpolarização). O receptor do glutamato facilita a entrada do

Quadro III - Sistemas Efetores e Proteínas G

Enzimas-Alvos	AC	GC	PLC	PLA2
Mensageiros-secundários	AMPc	GMPc Ca ⁺⁺	IP3 DAG PGs	AA
Proteínas-quinases	pKa	pKg	pKc	

tante conclui o ciclo ao dissociar-se do efector e religar-se à subunidade β - γ . O complexo agonista x receptor ativa várias subunidades α que atuam nos dois sentidos, na forma estimulante (Gs) ou na forma inibitória (Gi), modulando a formação do mensageiro secundário, fluxo de íons e o processo de fosforilação-desfosforilação protéica. Este mecanismo de convergência, divergência, ou filtro de sinal (transdução), explica a diversidade de receptores, o vasto repertório da resposta neuronal e o mecanismo de ação através do qual vários mediadores fisiológicos e drogas produzem seus efeitos. Estima-se que 80% dos mensageiros primários, incluindo hormônios, neurohormônios, neurotransmissores, neuromoduladores e fatores de ativação celular estejam acoplados à proteína G para desencadear uma resposta celular^{1,33} (Quadro III). A toxina do vibrião colérico atua apenas na forma Gs, provocando uma ativação persistente e descontrolada da adenilato-ciclase por incapacidade de hidrolisar GTP-GDP, provocando profusa diarreia. A toxina pertussis atua na Gi de forma semelhante⁴.

As proteínas G têm como alvos enzimas e canais iônicos. As proteínas G regulam (estimulam-Gs ou inibem-Gi) enzimas-chave da membrana (segundo mensageiro): adenililase (AC)- formação de AMPc-, guanilato-ciclase (GC), fosfolipase C (PLC), fosfolipase A2 (PLA2); enzimas cinases-específicas que tem como local de fosforilação resíduos de serina e treonina, principalmente na extremidade citoplasmática COO- (terminal do receptor). Dependem da superfamília da proteína G: monoaminas (A, NE, DA, 5-Ht, Hist), acetilcolina (muscarínico), peptídios, purinas, GABA_B, glutamato (NMDA). Neurotransmissores que não fazem parte da superfamília G: ACh (nicotínico), GABA_A, glutamato, canais de Na⁺/Ca⁺⁺ voltagem dependente^{1,4,21,22,30,31,34-40}.

1. Sistema adenilato-ciclase/AMPc - A partir do complexo droga (agonista) x receptor (epinefrina x β 1, por exemplo), a proteína Gs estimula a AC da membrana (coração) através da subunidade α (dissociado do dímero betagama); o AMPc (monofosfato de 3',5'-adenosina cíclico) derivado do ATP no interior da célula miocárdica e o Ca⁺⁺ atuam como segundo-mensageiro através de enzimas e canais iônicos; proteínas-quinases (PK) ativadas pelos AMPc catalisam proteínas celulares energéticas (glicogenólise, lipólise) e de transporte que ao lado da fosforilação dos canais de cálcio voltagem-dependentes (> influxo de cálcio): aumento da atividade inotrópica, bem como a transcrição genética. No músculo liso, a epinefrina liga-se ao receptor β 2-pro-

teína Gi, sendo que a PK dependente do AMPc fosforila (inativa) uma outra enzima, quinase da miosina de cadeia leve, necessária à contração, provocando relaxamento muscular. O término do sinal ocorre pela ação da GTPase da subunidade α que se religa ao dímero betagama, formando a proteína G inativa (Gi). O AMPc é hidrolisado no interior da célula pela fosfodiesterase (enzima inibida pelas metilxantinas). Assim, a taquicardia da aminofilina e da epinefrina decorre de propriedade comum: aumento do AMPc intracelular. além da contração, o cálcio participa da liberação de mediadores, secreção exócrina e coagulação³³⁻³⁶.

2. Sistema fosfolipaseC/fosfato de inositol/diacilglicerol:

a) Fosfolipase C - Com o envolvimento de subtipos de proteína G com agonistas, os pequenos fosfolipídios da membrana - fosfatidilinositois (PPI), sobretudo o bifosfato PIP₂, - são divididos pela fosfolipase C (PLC) em diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (1,4,5- InsP₃) que funcionam como segundos mensageiros. O InsP₃ liberado no citosol atua como principal mensageiro de liberação de cálcio intracelular (mitocôndria e retículo), enquanto o DAG que permanece na membrana ativa as proteínas-quinase C (PKC), ativando vários processos de fosforilação dos resíduos de serina e treonina de várias proteínas da membrana (receptor e canais iônicos). O DAG é fosforilado em ácido fosfatídico que, reacomplado ao inositol-1-fosfato desfosforilado mais uma vez forma o PPI. A PKC está envolvida em liberação de mediadores, músculo liso, inflamação e dessensibilização. Ao contrário do sistema AC, a caracterização da proteína G no sistema PLC ainda está incompleto^{21,22}.

b) Fosfolipase A2 - A ativação da fosfolipase A2 (PLA2) quebra a ponte sn-2-acil dos fosfolipídios, produzindo lisofosfolipídios e ácidos graxos livres. O dímero betagama da proteína Gi regula a PLA2, levando a produção eicosanoicos segundos-mensageiros, incluindo o ácido aracdônico e seus metabolitos (prostaglandinas e leucotrienos) que funcionam como hormônios locais, relacionados à processos fisiológicos e patológicos: sedação, inflamação, neurólise por isquemia, potenciação a longo prazo, controle na função do canal de potássio de alguns neurônios. O ácido aracdônico pode ativar um subtipo de PKC^{21,22}.

3. Regulação de canais iônicos - A proteína G age diretamente na abertura do canal de K⁺ e Ca⁺⁺ (vol-

tagem-dependente), sobretudo através da subunidade $\alpha(G \alpha_s)$ livre ao lado da participação secundária do componente betagama. Exemplos: Efeito muscarínico cardíaco da acetilcolina (bradicardia por hiperpolarização - maior permeabilidade de potássio), como também inibição de canais de Ca^{++} voltagem-dependente; efeito analgésico dos opiáceos por redução da excitabilidade neuronal através da abertura dos canais de potássio. Pode haver dualismo no controle de fluxo iônico: efeito ionófero direto da proteína G ao lado do efeito dependente da proteína-quinase(PK)^{4,7}.

III) Receptores Ligados à Transcrição Genética do DNA

Hormônios esteróides, tireóideos e ácido retinóico operam pela estimulação de transcrição de 50 a 100 gens selecionados, levando à lenta síntese de proteínas específicas (efeito organogênico) e a rápida produção de efeitos celulares (efeito ativacional). Os receptores dos esteróides são proteínas citosólicas ou nucleares com alta capacidade de se ligar à cromatina nuclear (domínio de ligação do DNA). A molécula do esteróide atravessa rapidamente a membrana celular para ligar-se ao receptor nuclear. O complexo esteróide-receptor ligado ao DNA controla o aumento da RNA-polimerase e a produção do RNAm específico em poucos minutos, embora a resposta fisiológica possa levar horas ou dias para desenvolver-se²³. A injeção de hidrocortisona ou dexametasona inibe a fosfolipase A2 da membrana ao estimular a produção de lipocortinas (efeito anti-inflamatório); Apresenta efeito permissivo sobre a resposta lipolítica a CAs e a hormônios que atuam através do aumento de AMPc, ao mesmo tempo que na função tubular renal retém sódio e perde potássio⁴. O uso crônico de glicocorticóide aumenta a colinesterase e a placa motora (efeito nuclear), o que explica seu potencial benefício no miastênico. A mifepristona antagoniza os efeitos e a metirapona inibe a síntese (bloqueio da β -hidroxilação do C11)^{21,23}.

SINERGISMO E ANTAGONISMO

A - Sinergismo Farmacológico

I) Químico - Combinação de duas substâncias para facilitar o efeito da segunda Exemplos: adição de $NaHCO_3$ ao anestésico local para facilitar a difusão e reduzir a latência ($pH < 7$); efeito do segundo

gás para facilitar a indução na inalação de N_2O + halotano; anestesia com a mistura azeotrópica halo-éter.

II) Farmacocinético - Adição ou potenciação ocorre em etapas da farmacocinética. Exemplos: adição de hialuronidase à bupivacaína na anestesia peribulbar na facectomia; aumento da fração livre circulante da bupivacaína pelo uso de diazepam; o bloqueio enzimático (P450) da cimetidina prolonga o sono pelo diazepam e etanol; a $FiO_2 = 1$ mantida até o final da anestesia inalatória retarda o despertar (menor eliminação do gás anestésico- acentuada redução do CO_2).

III) Não competitivo - Receptores ou mecanismos diferentes. Efeito antiglaucomatoso da pilocarpina (agonista muscarínico que facilita a drenagem do humor aquoso pela miose) associada ao timolol (bloqueador β -adrenérgico que diminui a formação do humor aquoso); efeito broncodilatador da epinefrina (β_2) e da aminofilina (bloqueio da fosfodiesterase) com aumento do AMPc brônquico. Efeito anticoagulante da heparina na cascata da coagulação associada ao efeito anti-agregante do ácido acetil salicílico (bloqueio da ciclo-oxigenase plaquetária); bradicardia pelo uso concomitante de prostigmina e vecurônio em paciente sob tratamento com propranolol.

B - Antagonismo Farmacológico

I) Químico - Duas substâncias se combinam em solução com perda do efeito da droga ativa. Exemplo: antagonismo do EDTA com o cálcio (quelação); antagonismo protamina com a heparina; correção da acidose com $NaHCO_3$.

II) Farmacocinético - A redução da droga ativa no local de ação depende de interferência em uma das etapas de sua farmacocinética. Assim, a ingestão de bicarbonato de sódio dificulta a absorção gástrica de ácido acetilsalicílico; a injeção de $NaHCO_3$ ou oxigenação a 100% (correção da acidose) facilita a saída cerebral (redistribuição) do anestésico local; indução enzimática hepática no alcoolatra leva à tolerância cruzada com os anestésicos gerais e depressores; o carbogênio facilita a eliminação de agentes anestésicos inalatórios; diurético facilita a eliminação da galamina.

III) Não competitivo (Fisiológico) - O bloqueio ocorre na cadeia de eventos relacionados com a resposta do agonista ou em receptores diferentes, afastando a possibilidade de se obter a resposta máxima. Exemplos: controle da ação vasopressora da norepinefrina por antagonistas de canais de cálcio (nifedipina); descurarização com a prostigmina; epin-

efrina no controle da ação da histamina no choque anafilático; benzodiazepínicos no controle da convulsão por anestésicos locais.

IV) Bloqueio de receptor (Competitivo):

a) Antagonismo competitivo reversível - O bloqueio do agonista no receptor é superável no sentido de se obter novamente a resposta máxima com o uso de doses maiores: o agonista é efetivamente capaz de deslocar o antagonista do mesmo receptor. Exemplos: bloqueio da hiperatividade cardiovascular da epinefrina pelo sotalol (β -bloqueador) e prazosin (bloqueio α_1); efeito dos antagonistas opiáceo (naloxona) e benzodiazepínico (flumazenil).

b) Antagonismo competitivo irreversível - O antagonista se dissocia lentamente dos receptores, resultando na ausência de resposta quando o agonista é empregado. Exemplos: bloqueio da acetilcolina na placa motora com α -bungarotoxina; bloqueio da histamina por haloalquilaminas (ligação covalente dos íons aziridínio com radicais - SH do receptor).

DESSENSIBILIZAÇÃO =
SUPERSENSIBILIDADE

Dessensibilização (Taquifilaxia e Tolerância)

Diminuição gradativa do efeito de uma droga agonista após administração repetida, principalmente em decorrência de redução da interação do receptor com a proteína G. Taquifilaxia quando o fenômeno ocorre em minutos. Exemplos: reinfiltração com anestésicos locais na anestesia condutiva; efeito hipertensor da tiramina. Para a instalação da tolerância a gradativa redução da responsividade a uma droga leva dias ou semanas (tratamento crônico). Envolve fosforilases e quinases, bem como proteína G, enzimas e canais iônicos. Exemplos: efeito broncodilatador dos β_2 agonistas (epinefrina, terbutalina) no asmático; efeito cardioestimulante dos anoréticos anfetamínicos nos obesos sob tratamento de emagrecimento.

Alguns mecanismos procuram explicar o aparecimento desta resistência farmacológica:

a) Alteração dos receptores - Taquifilaxia na infusão contínua de β -adrenérgicos no tratamento da asma brônquica (redução na adenilciclase e fosforilases); também observada na anestesia peridural contínua (mudança conformacional dos canais de sódio da membrana).

b) Perda de receptores - Prolongada exposição a agonistas β -adrenérgicos provoca diminuição do número de receptores pós-sinápticos. Este é um dos

mecanismos de tolerância aos β_2 -adrenérgicos no asmático sob tratamento crônico. Também está envolvida nas paradas cardíacas com halotano em pacientes usuários de cocaína ou de anoréticos anfetamínicos.

c) Exaustão de mediadores - Uso crônico de agonistas indiretos. Exemplos: taquifilaxia no efeito hipertensor da tiramina e no efeito cardioestimulante da anfetamina.

d) Aumento do metabolismo
Exemplo: Tolerância cruzada entre álcool e anestésicos gerais; maior resistência aos benzodiazepínicos nos pacientes fumantes.

e) Adaptação fisiológica - Alteração homeostática leva a resistência farmacológica.. Exemplos: efeito diurético transitório da acetazolamida (a acidose reduz a perda urinária de bicarbonato); redução da sonolência no usuário crônico de hipnóticos ou anti-histamínico.

SUPERSENSIBILIDADE

Aumento do efeito agonista após administração crônica de droga antagonista ou desnervação crônica. Exemplos: efeito hipertensor severo para pequenas doses de fenilefrina em pacientes reserpinaados; grave hipercalemia na indução da anestesia em pacientes com paralisia muscular crônica após a injeção de succinilcolina.

Mecanismos tentam explicar esta maior sensibilidade farmacológica:

a) Aumento de receptores - Uso crônico de bloqueadores competitivos provoca o aumento de receptores pós-sinápticos. Nos pacientes com doenças musculares ou paralisias crônicas há aumento no número de receptores nicotínicos pós-juncionais, o que justifica o risco de hipercalemia no uso de succinilcolina (maior efluxo de potássio). Uso crônico de simpaticoplégicos (reserpina, guanetidina, prazosin, metildopa) exacerba os efeitos α da fenilefrina (aumento da resistência vascular periférica).

b) Aumento do "turn-over" - Uso crônico de bloqueadores α -adrenérgicos aumenta a síntese, armazenamento e degradação dos neurotransmissores pré-sinápticos, facilitando o efeito dos vasopressores indiretos (tiramina, anfetamina).

c) Diminuição do metabolismo hepático - Cimetidina aumenta o efeito de etanol, halotano, opiáceos, benzodiazepínicos, aminofilina e anestésicos locais. Tranilcipromina (IMAO) exacerba a potencial letalidade da meperidina.

d) Readaptação fisiológica - O controle da acidose respiratória ($FiO_2 = 1$) reduz a toxicidade central dos

anestésicos locais (aumento da redistribuição). Os IMAO contra-indicam o uso de vasopressores indiretos (tiramina) e mistos (efedrina) devido ao acúmulo vesicular pré-sináptico de catecolaminas (risco de crise hipertensiva). A hidremia prévia facilita o efeito diurético do manitol.

DOENÇAS DO RECEPTOR

Algumas patologias são derivadas de distúrbios nos sistemas receptor-efetor com possibilidade de envolvimento no ato anestésico.

1. Miastenia gravis- Doença auto-imune com depleção de receptores nicotínicos da placa motora. O miastênico resiste à succinilcolina (agonista), sendo mais sensíveis aos bloqueadores competitivos^{42,43}.
2. Diabetes mellitus resistente à insulina - Dificuldade no controle da glicemia transoperatória⁴.
3. Doença de Graves - Estimulantes de ação retardada (LATS) da classe IgG são capazes de provocar hipertireoidismo com suas implicações hemodinâmicas⁴.

Vale NV - Princípios de Farmacodinâmica de Drogas Anestésicas

Unitermos: FARMACODINÂMICA: drogas anestésicas

REFERÊNCIAS

01. Bockaert J - Coupling of receptors to G proteins, pharmacological implications. *Thérapie* 1991; 46: 413-420.
02. Clark AJ - The mode of action of drugs on cells. E Arnold & Co, London, 1933.
03. Kenakin T - Challenges for receptor theory as a tool for drug and drug receptor classification. *Trends in Pharmacol Sci* 1989; 10: 18-22.
04. Ross EM - Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect, em Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor - 8th ed, Pergamon Press, N York, 1990.
05. Spiegel AM, Backlund PS Jr, Butrynski JE, Jones TLZ, Simonds WF - The G protein connection: molecular basis of membrane association. *TIBS* 1991; 16: 338-341.
06. Stephenson RP - A modification of receptor theory. *Br J Pharmacol*, 1956; 11: 379-393.
07. Goldstein A, Aranow L, Kalman SM - Principles of drug action: The basis of pharmacology. 2nd Ed, John Wiley & Sons, Inc, N York, 1974.
08. Haganir RL, Greengard P - Regulation of receptor function by protein phosphorylation. *Trends in Pharmacol Sci* 1987; 8: 472-477.
09. Linden J, Delahunty TM - Receptor that inhibit phosphoinositide breakdown. *Trend in Pharmacol Sci* 1989; 10: 114-120.
10. Merrill JE - Bellini, Carpaccio, and receptor in the central nervous system. *J Cell Biochem* 1991; 46: 191-198.
11. Stryer L, Bourne HR - G-proteins: a family of signal transducers. *Annu Rev Cell Biol* 1986; 2: 391-409.
12. Doble A, Martin IL - Multiple benzodiazepine receptors: no reason for anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 76-81.
13. Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodrigues H, Rhee LM, Ramachandran J, Reale V, Glencorse TA, Serburg PH, Barnard EA - Sequence and functional expression of the GABAA receptor shows a ligand-gated receptor super-family. *Nature* 1987; 328: 221-227.
14. Tanelian DL, KOsek P, MOdy I, MacIver B - The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology*, 1993; 78: 757-775.
15. Franks NP, Lieb WR - What is the molecular nature of general anaesthetic target sites. *Trends in Pharmacol Sci*, 1987; 8: 169-174.
16. Frink EJ, Malan P, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown JrBR - Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology* 1992; 77: 1064-1069.
17. Vale NB, Vale LFB - Variação circadiana das atividades convulsivante e anticonvulsivante de amidas anestésicas locais. *Rev Bras Anesthesiol*, 1986; 36: 352-362.
18. Covino BG - Pharmacology and toxicity of local anesthetics agents em Lectures in Anaesthesiology JSM Zorab, PM Weller (eds), Blackwell Sci Pub, Oxford, 1986.
19. Sear JW - Practical treatment recommendations for the safe use of anesthetics. *Drugs* 1992; 43: 54-68.
20. Vale NB, Silva Neto JD - Intofarmacogenia na anestesia local, em Controversias em Anestesiologia, Silva Neto JD, Vale NB, Liv Atheneu Edit, Rio de Janeiro 1990.
21. Axelrod J, Burch RM, Jelsema CL - Receptor-mediated activation of phospholipase A2 via GTP-

- binding proteins: arachidonic acid and its metabolites as second messengers. *Trends in Neurosci*, 1988; 11: 117-123.
22. Piomelli D, Volterra A, Dale N, Siegelbaum SA, Kandel ER, Schwartz JH, Belardetti F - Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid as second messengers for presynaptic inhibition of *Aplysia* sensory cells. *Nature*, 1987; 328: 38-43.
 23. Evans RM - The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 1988; 240: 889-895.
 24. Fowler CJ, Tiger G - Modulation of receptor-mediated inositol phospholipid breakdown in the brain. *Neurochem Int*, 1991; 19: 171-206.
 25. Sibley DR, Lefkowitz RJ - Molecular mechanisms of receptor desensitization using the beta-adrenergic receptor-coupled adenylate cyclase system as a model. *Nature*, 1985; 317: 124-129.
 26. Revest PA, Abbott NJ - Membrane ion channels of endothelial cells. *TIPS*, 1992; 13: 404-407.
 27. Changeux JP, Giraudat J, Dennis M - The nicotinic acetylcholine receptor: molecular architecture of a ligand - regulated channel. *Trends in Pharmacol Sci*, 1987; 8: 459-465.
 28. Dolly JO, Barnard EA - Nicotinic acetylcholine receptors: an overview. *Biochem Pharmacol*, 1984; 33: 841-858.
 29. Mirakhor, RK - Newer neuromuscular blockers. *Drugs*, 1992; 44: 182-199.
 30. Rang HP, Dale MM - *Farmacologia* - Edit Guanabara Koogan, RJ, 1993.
 31. Haefely WE - Pharmacology of the benzodiazepine receptor. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 1989; 238: 294-301.
 32. Grenningloh G, Rienitz A, Schmitt B, Methfessel C, Zensen M, Beyreuther K, Guldelfinger ED, Betz H - The strychnine - binding subunit of the glycine receptor shows homology with nicotinic acetylcholine receptors. *Nature* 1987; 328: 215-220.
 33. Hudson CJ, Young LT, Li PP, Warsh JJ - CNS signal transduction in the pathophysiology and pharmacotherapy of affective disorders and schizophrenia. *Synapse* 1993; 13: 278-293.
 34. Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK, Zhou QY, Van Tol HHM - Molecular biology of the dopamine receptors. *Eur J Pharmacol* 1991; 207: 277-296.
 35. Ruffolo RR Jr - Pharmacology of adrenoceptors. *Trends Pharmacol Sci* 1985; 6: 4-8.
 36. Lee NH, El-Fakahany EE - Allosteric antagonists of the muscarinic acetylcholine receptor. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 199-205.
 37. Connor HE, Humphrey PPA, Feniuk W - Serotonin receptors. *Therapeutic Prospects in cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med* 1991; 1: 205-210.
 38. Wojcik WJ, Holopainen I - Role of central GABA_B receptors in physiology and pathology. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6: 201-214.
 39. Linden J - Structure and function of A₁ adenosine receptors. *FASEB J*, 1991; 5: 2668-2676.
 40. Cotton DB, Hallak M, Janusz C, Irtenkauf SM, Berman RF - Central anticonvulsant effects of magnesium sulfate on N-methyl-D-aspartate-induced seizures. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 974-978.
 41. Askanas V, McFerrin J, Park-Matsumoto YC, Lee CS, Engel WK - Glucocorticoid increases acetylcholinesterase and organization of the postsynaptic membrane in innervated cultured human muscle. *Exp Neurology* 1992; 115: 368-375.
 42. Schuetze SM, Vicini S, Hall ZW - Myasthenic serum selectively blocks acetylcholine receptors with long channel open times at developing rat endplates. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 2533-2537.
 43. Baraka A - Suxamethonium block in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1992; 47: 217-219.
 44. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, MacIver B. The role of the GABA_A receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology*, 1993; 78: 757-776