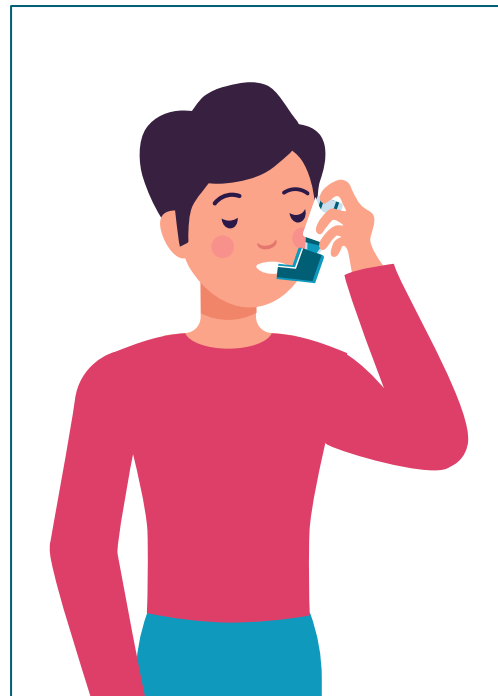
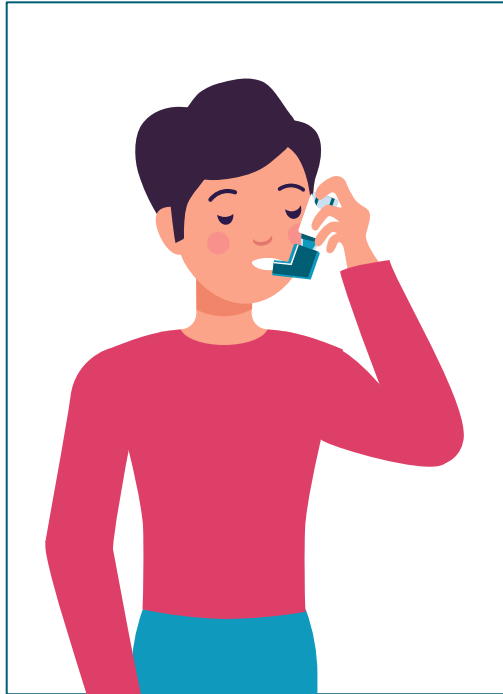


β 2 Agonistas e Anticolinérgicos

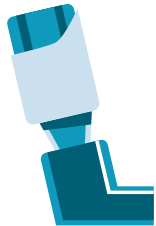
Mariana de Sousa Manganelli
MR4 Pneumologia Pediátrica



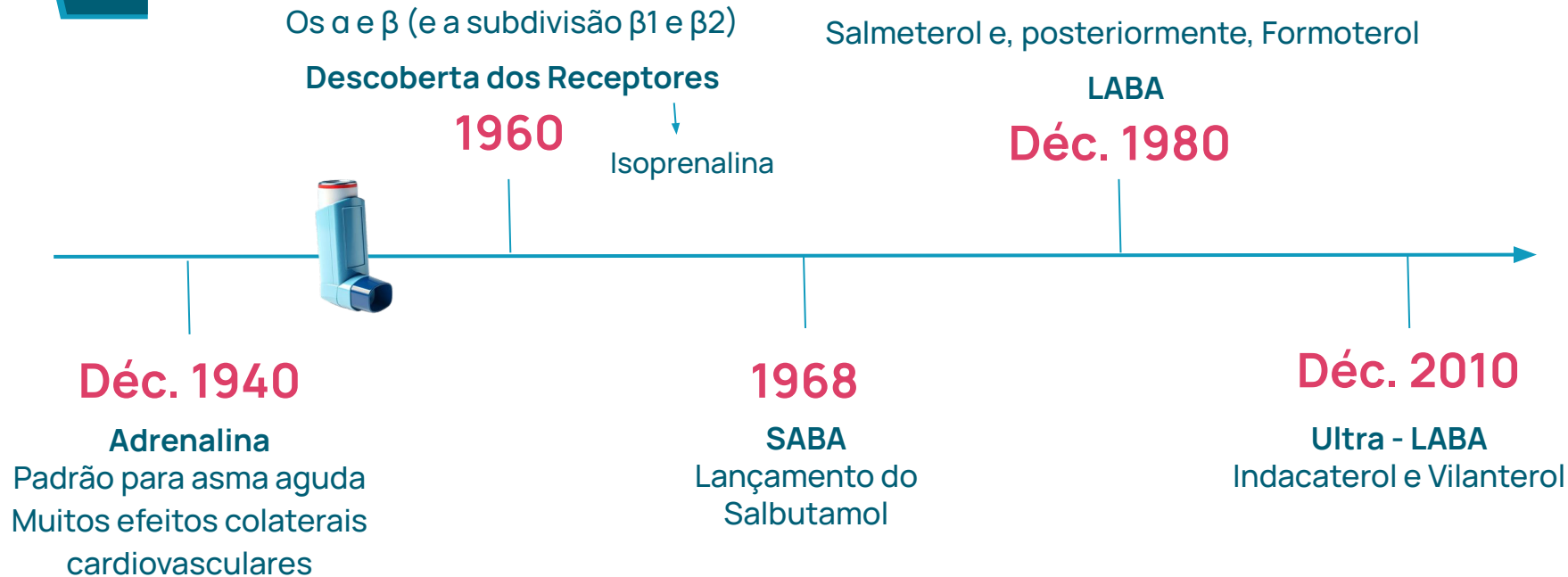


01

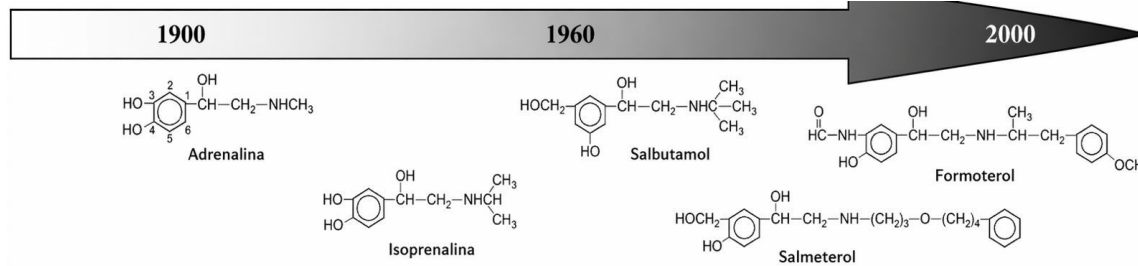
β 2 AGONISTAS



História das Medicações



História das Medicamentos



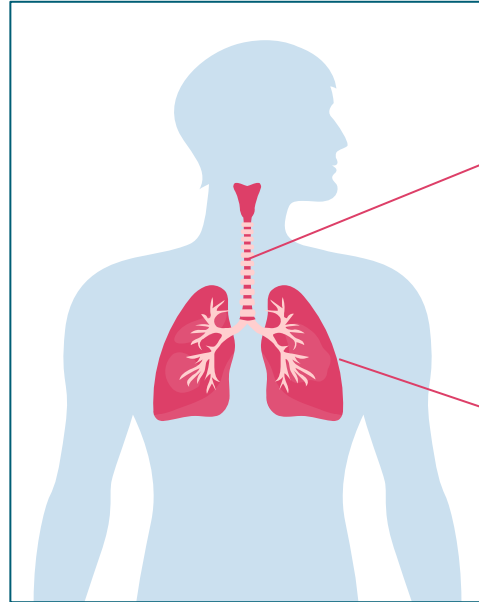
Nome	Adrenalina	Isoprenalina	Salbutamol	Salmeterol	Formoterol
Especificidade	Agonista α e β	Agonista β_1 e β_2	Agonista seletivo β_2	Agonista seletivo β_2	Agonista seletivo β_2
Mecanismo de ação	Início rápido e duração curta	Início rápido e duração curta	Início rápido e duração curta	Início lento e duração longa	Início rápido e duração longa
Via preferencial de administração	Injetável ou nebulizada	Sublingual ou nebulizada	Inalador dosimetrado (IDM) ou nebulizado	Inalador dosimetrado (IDM) ou inalador de pó seco (DPI)	Inalador dosimetrado (IDM) ou inalador de pó seco (DPI)
Efeitos adversos	Cardiotoxicidade Hipertensão Taquicardia Tremor	Taquicardia Palpitações Tremor	Tremor	Tremor	Tremor

Receptores Adrenérgicos

Medicamentos agonistas seletivos do receptor B2-adrenérgicos (Simpatomiméticos)



Receptores Adrenérgicos



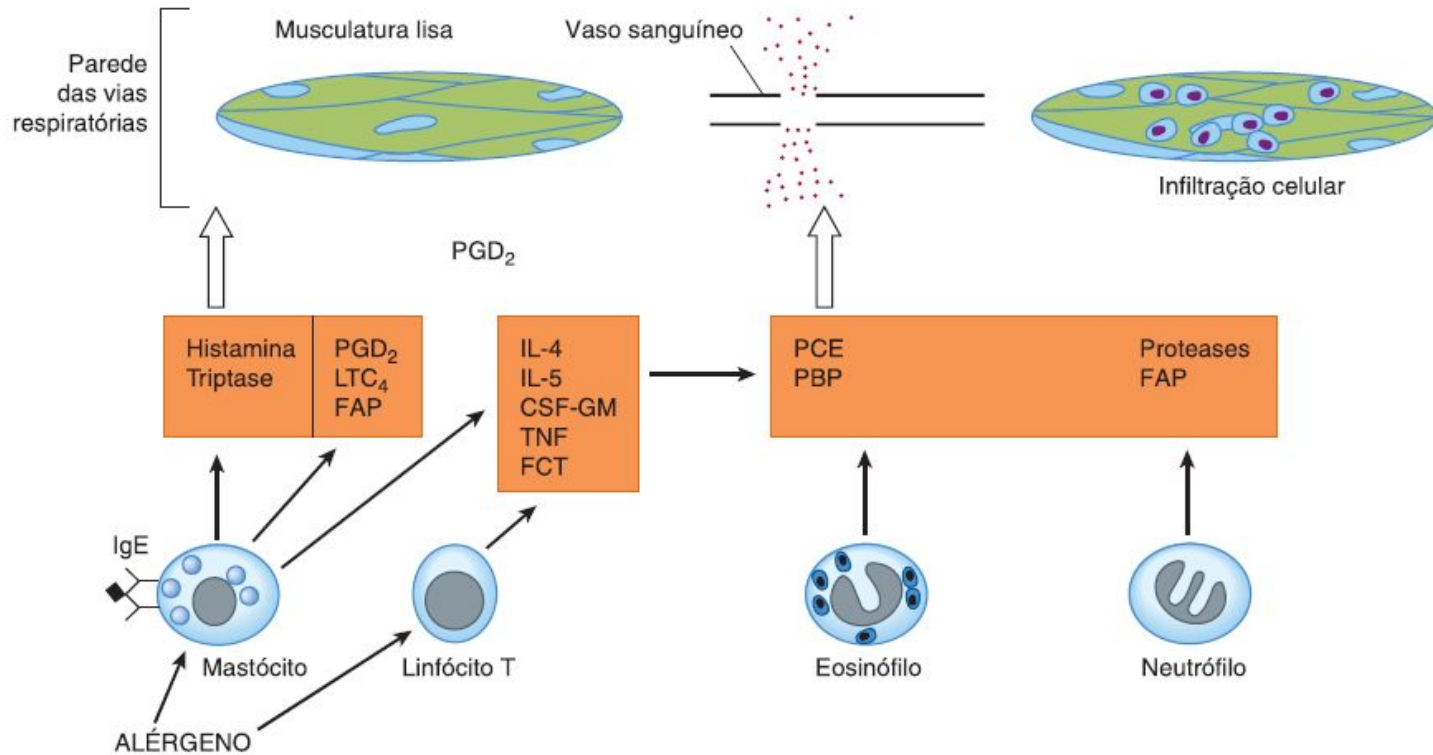
β_1
(30%)

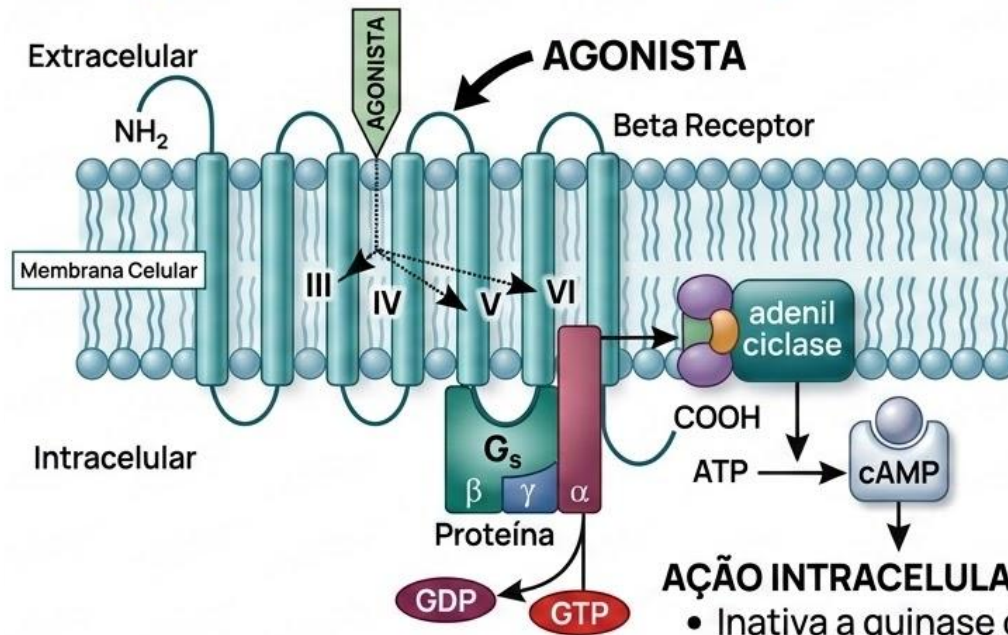
Células epiteliais das vias aéreas

β_2
(70%)

Brônquios, bronquíolos, superfície muscular, epitélio, glândulas, fibroblastos, músculo liso vascular e alvéolos.

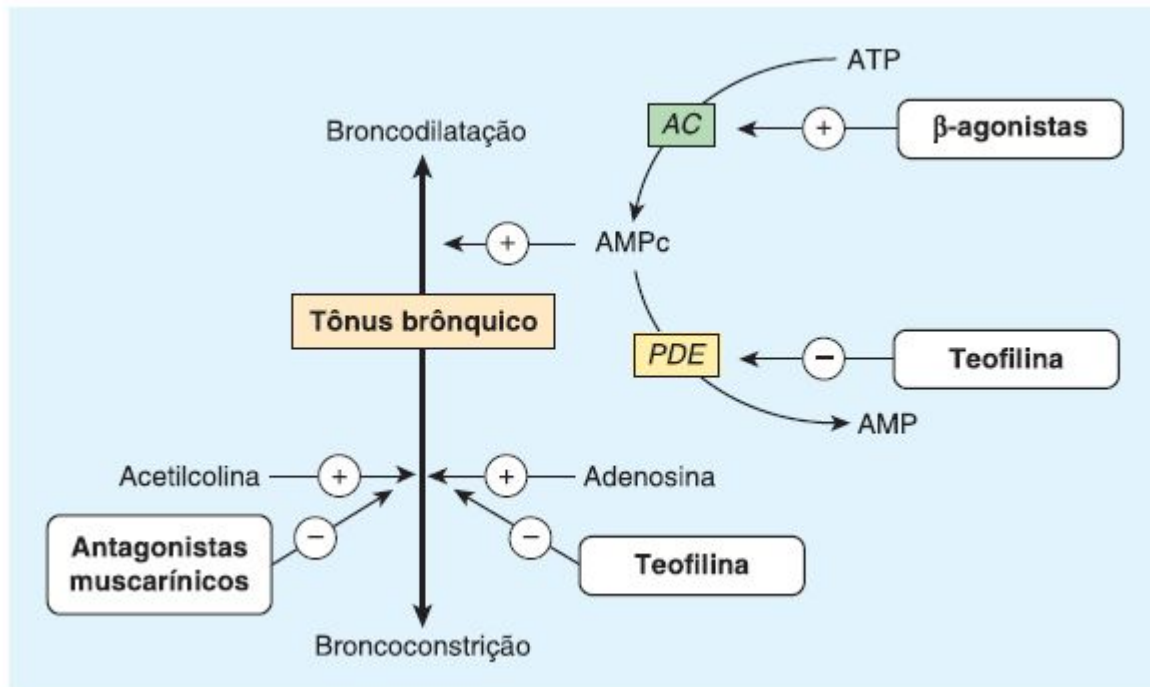
Relembrando...





AÇÃO INTRACELULAR FINAL:

- Inativa a quinase de cadeia leve de miosina (MLCK)
- Diminuição do cálcio intracelular
- **RELAXAMENTO DO MÚSCULO LISO**



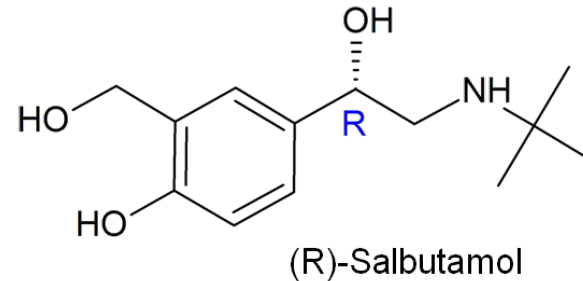
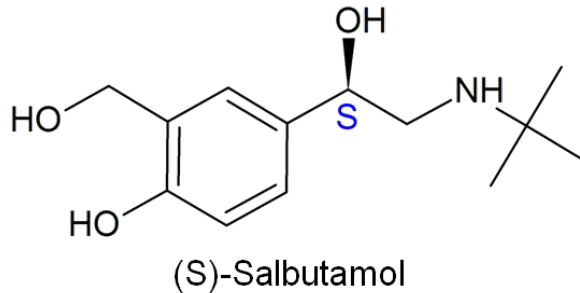
SABAs (Ação Curta)

- Salbutamol, terbutalina, metaproterenol e purterenol.
- A broncodilatação atinge os níveis máximos em 15 minutos e se mantém por 3-4 horas (hidrofílicos).
- Todos podem ser diluídos em soro para serem administrados por nebulização (Porém utilizando doses maiores - 2,5 a 5 mg vs 100 a 400 mcg).



SABAs (Ação Curta)

- A maioria das apresentações do Salbutamol é uma mistura de isômeros R e S. Apenas os isômeros R ativam os receptores B-agonistas.



SABAs (Ação Curta)

- Com o argumento de o isômero S pode promover inflamação, desenvolveu-se uma preparação purificada de isômeros R de Salbutamol (Levosalbutamol).

Ainda sem comprovação de vantagens significativas



SABAs (Ação Curta)

O uso regular de SABAs leva à tolerância:

- Diminuindo os efeitos broncoprotetores e broncodilatadores.
- Mecanismo pró-inflamatório



SABAs (Ação Curta)

RESPIRATORY MEDICINE (2000) 94, 767-771

doi:10.1053/rmed.2000.0820, available online at <http://www.idealibrary.com> on IDEAL®



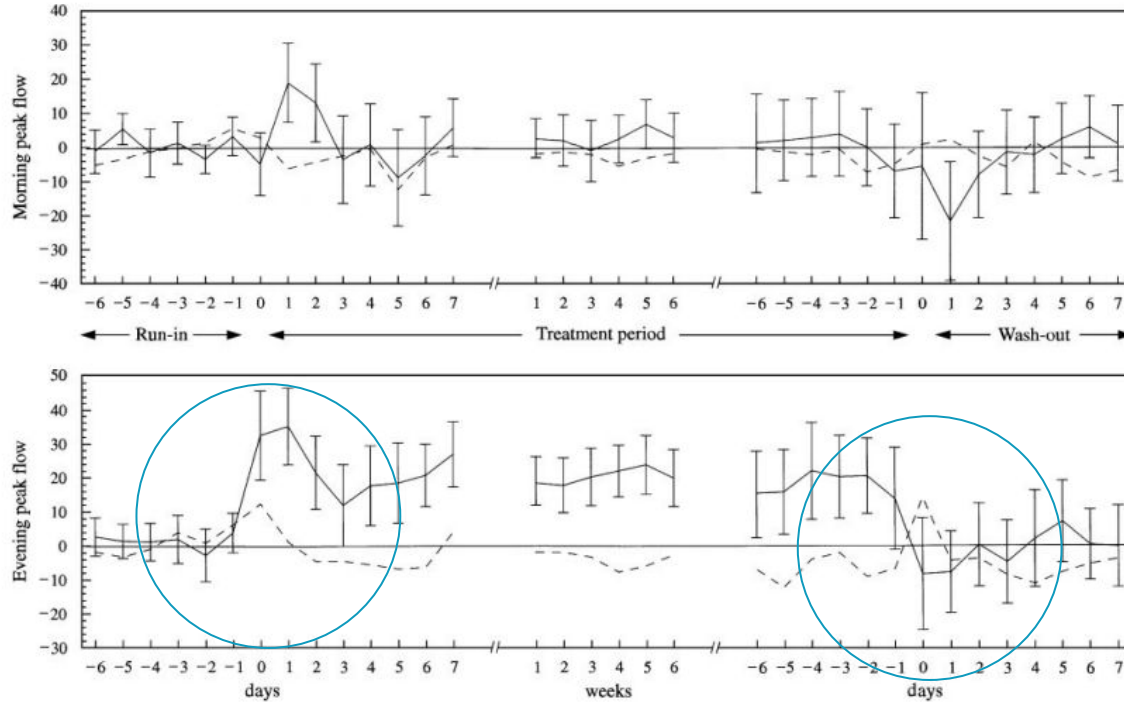
Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled β -agonist treatment

R. J. HANCOX*, J. O. COWAN*, E. M. FLANNERY*, G. P. HERBISON[†], C. R. McLACHLAN*
AND D. R. TAYLOR*

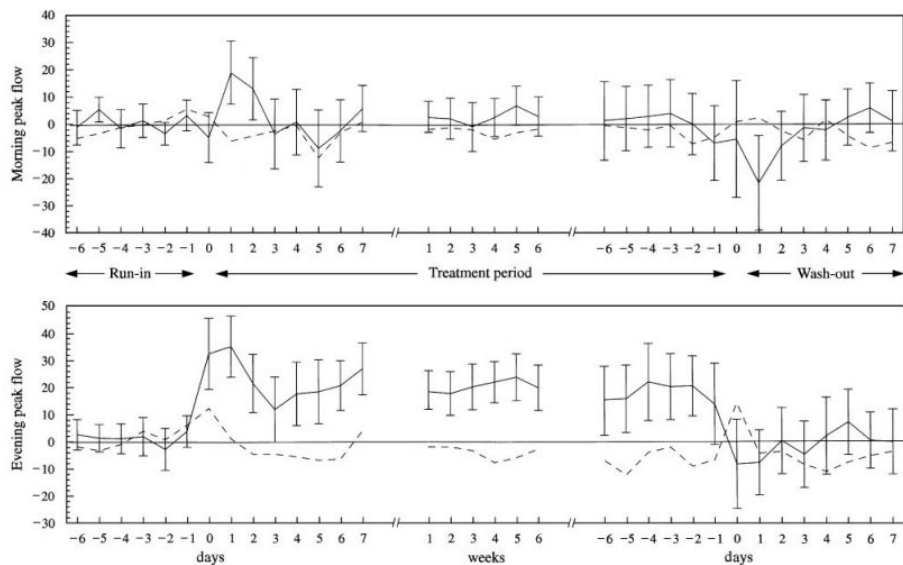
**Department of Medicine and [†]Department of Preventive and Social Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand*

Terbutalina, Budesonida e Placebo

SABAs (Ação Curta)



SABAs (Ação Curta)



A tolerância ao efeito broncodilatador da terbutalina ocorreu dentro de 2 dias após o início do tratamento, e a broncoconstrição de rebote ocorreu por um intervalo semelhante quando a terbutalina foi suspensa.

SABAs (Ação Curta)

Effects of Terbutaline and Budesonide on Sputum Cells and Bronchial Hyperresponsiveness In Asthma

RUTH E. ALDRIDGE, ROBERT J. HANCOX, D. ROBIN TAYLOR, JAN O. COWAN, MARTI C. WINN, CHRIS M. FRAMPTON, and G. IAN TOWN

Canterbury and Otago Respiratory Research Groups, Christchurch and Dunedin Schools of Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand

SABAs (Ação Curta)

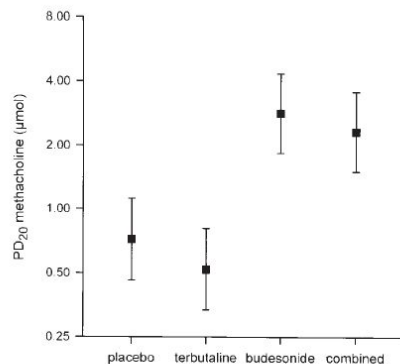


Figure 4. Treatment effects for PD₂₀ methacholine. Data are displayed as geometric mean (square symbol) with error bars representing the least significant difference at the 5% level.

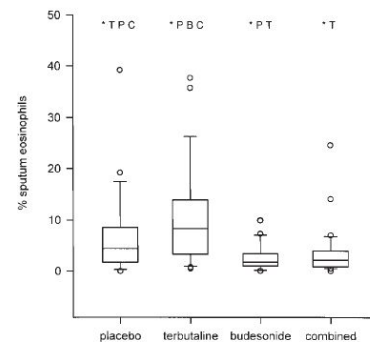


Figure 5. Treatment effect on % sputum eosinophils. Data are displayed as median with interquartile range, 10th and 90th percentiles, and outliers. * P = significantly different from placebo, * T = significantly different from terbutaline, * B = significantly different from budesonide, * C = significantly different from combined treatment, $p < 0.05$.

A principal descoberta foi que a terbutalina em altas doses, isoladamente, resultou em um aumento significativo de eosinófilos no escarro e na hiperresponsividade brônquica à solução salina, quando comparada ao placebo.

SABAs (Ação Curta)

Uso de altas doses de SABA:

- ↑ FC e ↑ FR
- Palpitações
- Ansiedade
- Hipocalemia
- Arritmia
- Acidose láctica



Não devem ser confundidos com piora da asma.



SABAs (Ação Curta)

Algumas mortes por asma têm sido associadas a doses extremamente altas de salbutamol no sangue.



LABAs (Ação Longa)

Salmeterol

Agonista parcial

Início de ação: 30 min

Formoterol

Agonista pleno

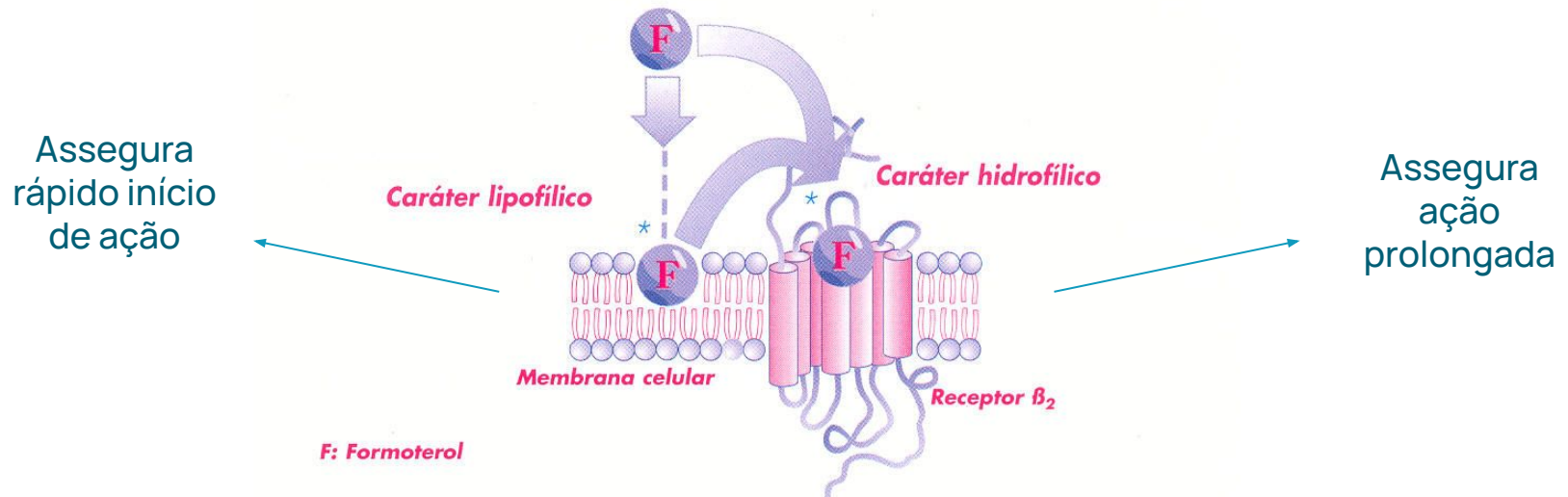
Início de ação: 3 min



Ação prolongada (12h ou mais) como resultado de sua alta lipossolubilidade

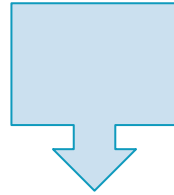
LABAs (Ação Longa)

- Dissolução em altas concentrações na membrana celular de músculos lisos e ligação a moléculas “ancoradoras” ao redor do receptor adrenérgico.



Ultra - LABAs

Vilanterol



Indacaterol

Maior eficácia e potência intrínseca na ativação do receptor B2 em comparação com outros LABAs



BD + CI

Protective Effects of a Glucocorticoid on Downregulation of Pulmonary β_2 -Adrenergic Receptors In Vivo

Judith C. W. Mak, Masanori Nishikawa, Hideaki Shirasaki, Kikuo Miyayasu, and Peter J. Barnes

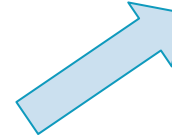
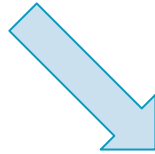
Department of Thoracic Medicine, Royal Brompton National Heart and Lung Institute, London SW3 6LY, United Kingdom

BD + CI

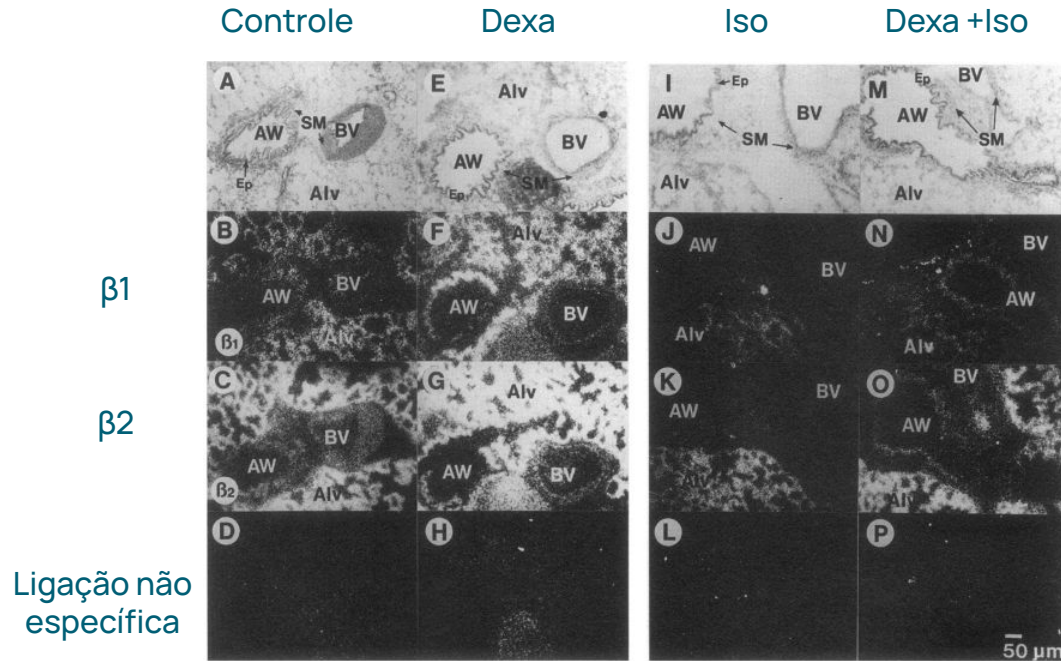


Injeção subcutânea

- Dexa (0,2 mg/kg/dia) por 8 dias
- Isoproterenol (0,96 mg/kg/dia) por 7 dias
- Ambos

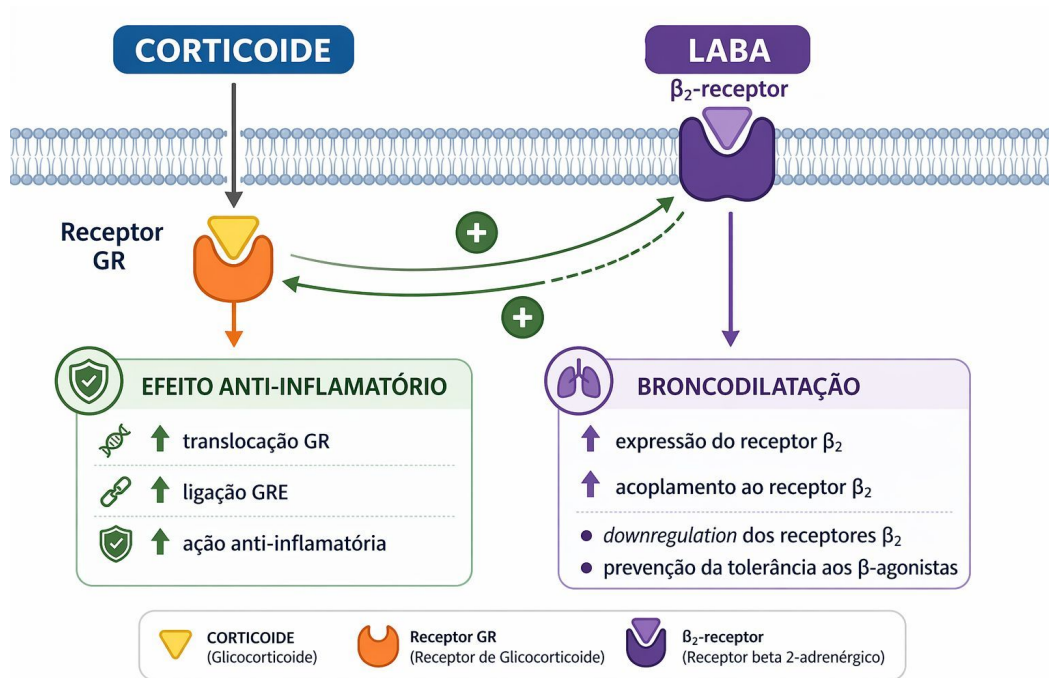


BD + CI



Pulmão de rato
utilizando
autorradiografia de
receptores in vitro

BD + CI



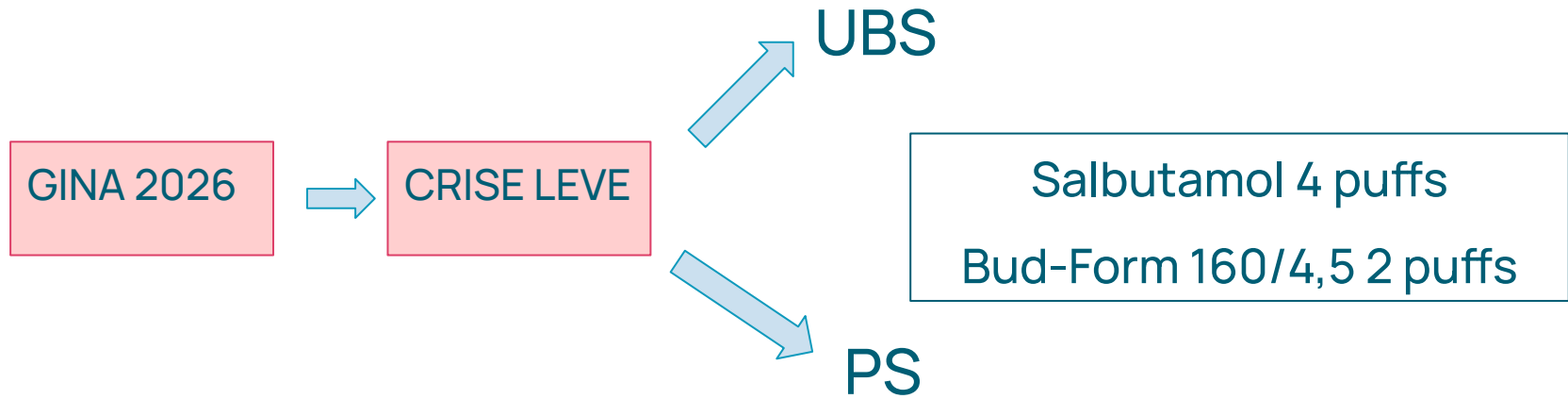
LABAs x SABAs

- No manejo da asma aguda Salbutamol demonstrou o mesmo desempenho na função pulmonar que o Formoterol.





LABAs x SABAs





02

ANTICOLINÉRGICOS



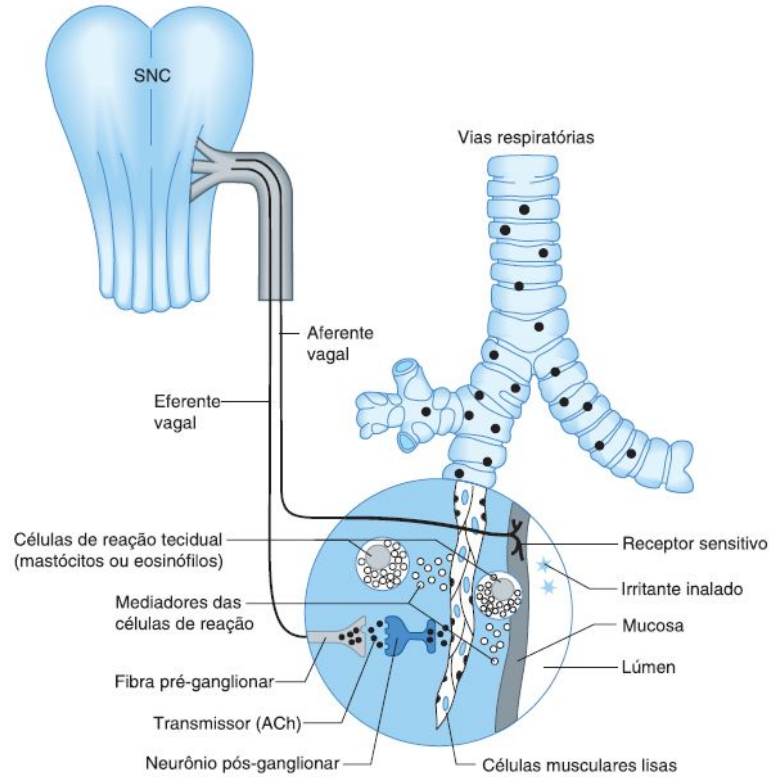
História das Medicações



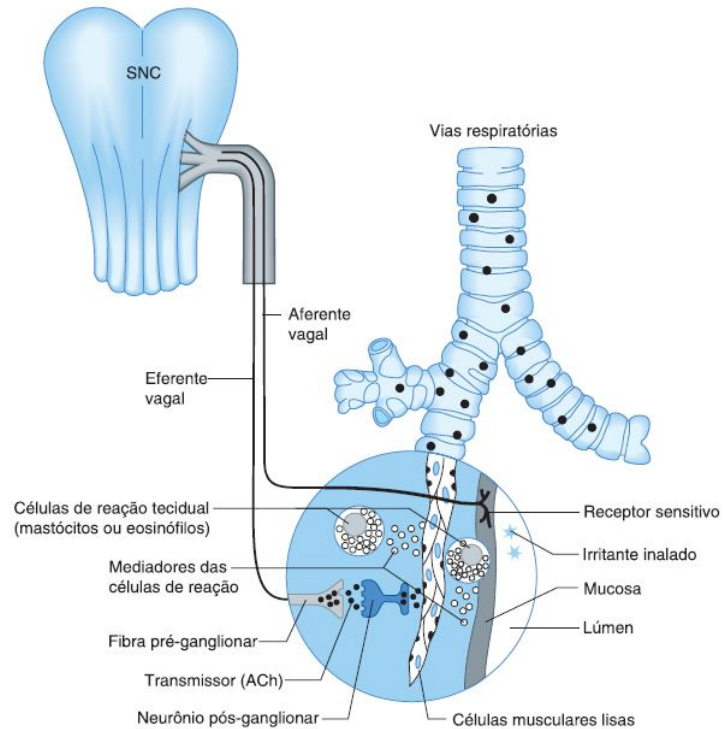
Datura stramonium

Atropina

Relembrando...

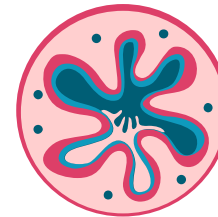


Relembrando...

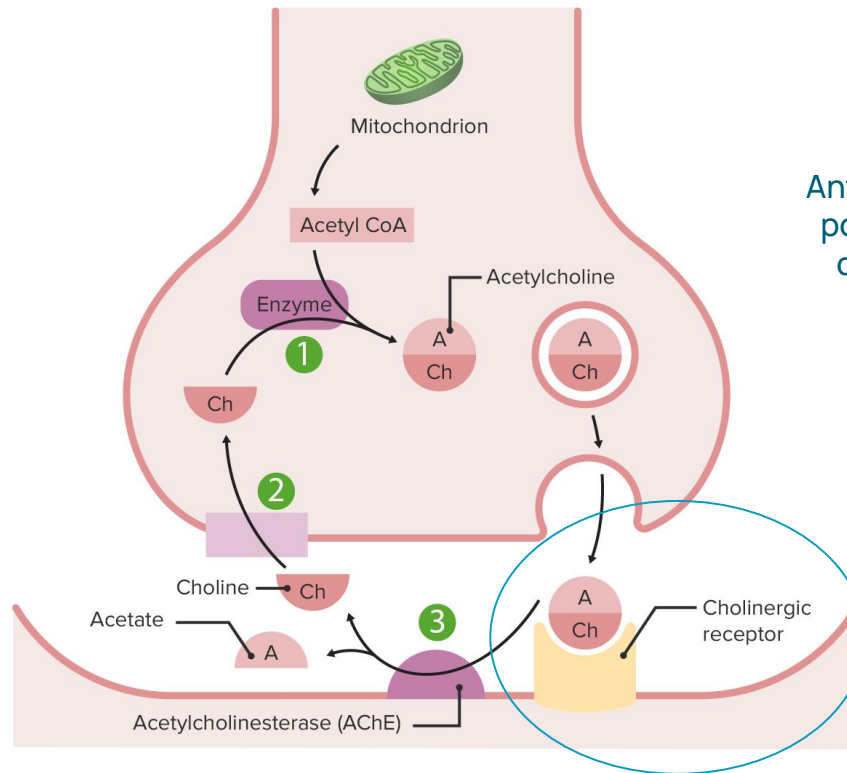


NERVO VAGO

- Contração da musculatura lisa das vias respiratórias
- Aumento de secreção de muco



Relembrando...



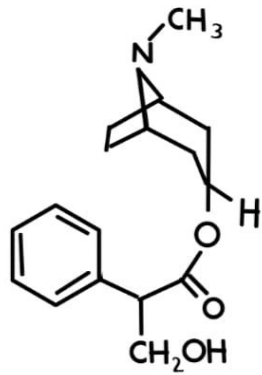
Antagonistas muscarínicos atuam por inibição competitiva da ação da acetilcolina nos receptores muscarínicos



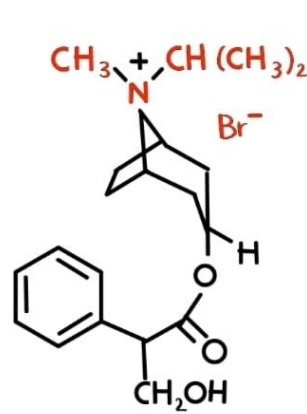
Relembrando...

Tipo de receptor	Outros nomes	Localização	Aspectos estruturais	Mecanismo pós-receptor
M ₁		Nervos	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína G _{q/11}	IP ₃ , cascata DAG
M ₂	M ₂ cardíaco	Coração, nervos, músculo liso	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína G _{i/o}	Inibição da produção de AMPc, ativação de canais de K ⁺
M ₃		Glândulas, músculo liso, endotélio	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína G _{q/11}	IP ₃ , cascata DAG
M ₄		SNC	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína G _{i/o}	Inibição da produção de AMPc
M ₅		SNC	Sete segmentos transmembrana, ligados à proteína G _{q/11}	IP ₃ , cascata DAG
N _M	Tipo muscular, receptor de placa terminal	Junção neuromuscular do músculo esquelético	Pentâmero ¹ [(α1) ₂ β1δγ]	Canal de despolarização de íons Na ⁺ , K ⁺
N _N	Tipo neuronal, receptor ganglionar	SNC, corpo da célula pós-ganglionar, dendritos	Pentâmero ¹ somente com subunidades α e β, p. ex., (α4) ₂ (β2) ₃ (SNC) ou α3α5(β2) ₃ (gânglios)	Canal de despolarização de íons Na ⁺ , K ⁺

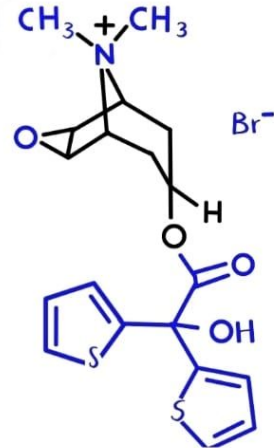
Anticolinérgicos



Atropina

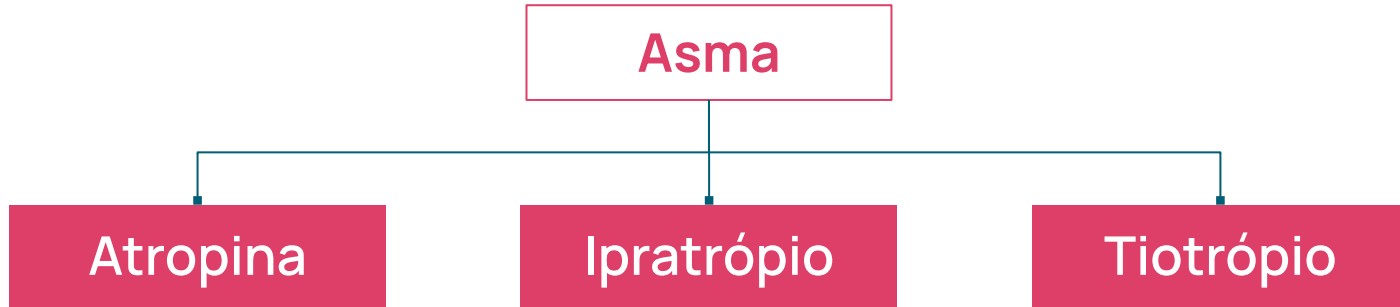


Ipratropio



Tiotropio

Anticolinérgicos



Inibidores não-seletivos

M3 (principal alvo pulmonar) → ↓ broncoconstrição + ↓ secreção

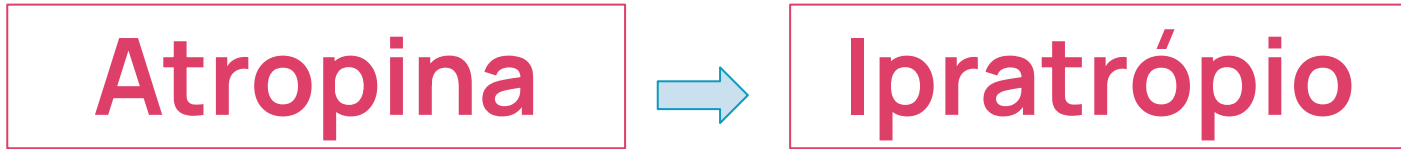
Atropina

- Tipo: antimuscarínico sistêmico clássico
- Seletividade: totalmente **não seletivo** (M1-M5)
- Distribuição: sistêmica (atravessa **SNC**)
- Efeito pulmonar: broncodilatação, mas muitos efeitos adversos (taquicardia, SNC, boca seca intensa)



Não é usada para doença respiratória crônica

Ipratrópio



Tratamento com amônia quaternária seletiva da atropina

Agente anti-colinérgico prototípico
Maior absorção sistêmica
Atravessa a barreira hematoencefálica



Maior broncodilatação
Menor absorção sistêmica

Ipratrópio

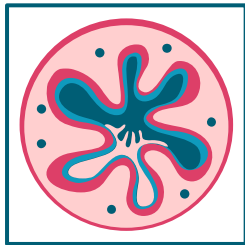
- Tipo: **SAMA** (short-acting)
- Seletividade: não seletivo (M1, M2, M3)
- Cinética: **dissociação rápida** → efeito curto
- Início de ação: 30 minutos
- Duração: **~3 -5 h**



Ipratrópio



Salbutamol



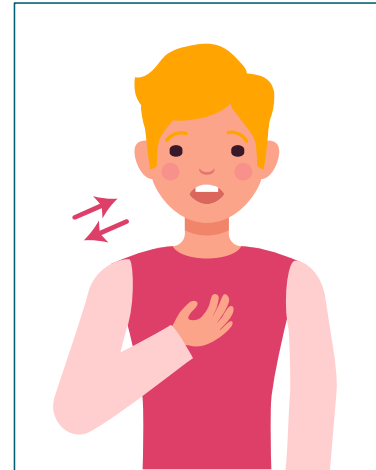
Ipratrópio



Amplificação da broncodilatação produzida em crises agudas e graves de asma

EVITAR INTERNAÇÃO

Ipratrópio



Crise moderada / grave

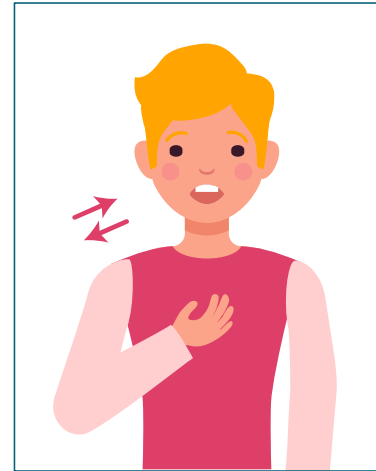
Tiotrópio

- Tipo: **LAMA** (long-acting)
- Seletividade funcional:
 - > Alta afinidade por **M3**
 - > Dissocia rapidamente do M2 → preserva feedback negativo da ACh
- Cinética: dissociação lenta de M3 → efeito prolongado
- Duração: >24 h



Mais broncoseletivo
Menos interferência no M2 →
melhor perfil fisiológico

Ipratrópio










Manutenção asma
moderada/grave

Ipratrópio



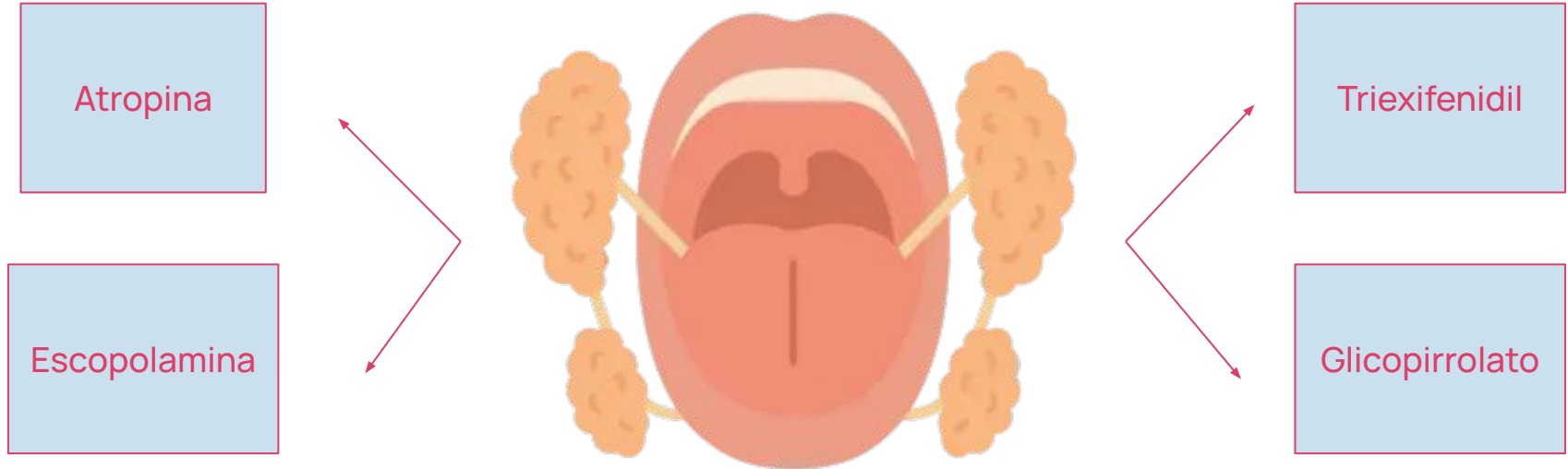
INALADORES: PÓ TRADICIONAL vs. NÉVOA CONTÍNUA (TIOTRÓPIO)

COMPARATIVO DE BENEFÍCIOS PARA A PRÁTICA PEDIÁTRICA

CRITÉRIOS	INALADORES DE PÓ TRADICIONAIS	NÉVOA CONTÍNUA - TIOTRÓPIO
 DEPOSIÇÃO PULMONAR	Depende de uma força inspiratória adequada para gerar fluxo e desagregar as partículas do pó. 	Névoa fina e contínua, independente da força inspiratória, com maior alcance até as vias aéreas periféricas. 
 INSPIRAÇÃO NECESSÁRIA	Requer inspiração rápida, profunda e coordenada. 	Inspiração lenta e tranquila é suficiente. Menor exigência de coordenação. 
 FACILIDADE DE USO (CRIANÇAS)	Podem ser desafiadores para crianças pequenas ou não colaborativas. 	Mais fácil de usar em crianças de diferentes idades, inclusive as menores. 
 CONTROLE DE SINTOMAS	Eficaz quando bem utilizado, mas pode ter variabilidade na deposição e no controle dos sintomas. 	Melhor e mais consistente deposição do medicamento, com controle mais estável dos sintomas. 
 SEGURANÇA	Perfil de segurança conhecido e amplamente estudado. 	Perfil de segurança semelhante ao dos antimuscarínicos inalados tradicionais. 
 ADESÃO AO TRATAMENTO	A dificuldade de uso pode impactar a adesão a longo prazo. 	Facilidade de uso e melhor experiência do paciente favorecem a adesão ao tratamento. 












Outros Anticolinérgicos



Sialorreia

Outros Anticolinérgicos

 Agente	 Número total de pacientes	 Faixa de dosagem	 Formulações disponíveis nos Estados Unidos	 Eventos adversos (incidência em estudos publicados ¹)
 Atropina	56	1–2 gotas (0,25–0,5 mg) SL diariamente até a cada 4 h	<ul style="list-style-type: none"> Solução oftálmica a 1% Solução injetável intravenosa de 0,4 mg/mL 	Xerostomia (71%); alterações comportamentais (1,8%)
 Glicopirrolato	374	0,02–0,14 mg/kg/dose [†] por via oral a cada 8 h [‡] (máx. de 3 mg/dose)	<ul style="list-style-type: none"> Solução oral 0,2 mg/mL Comprimidos de 1, 1,5 e 2 mg Solução injetável intravenosa 0,2 mg/mL 	Problemas gastrointestinais (34,0%); xerostomia (10,7%); alterações comportamentais (7,8%); retenção urinária (6,4%); rubor (6,1%); piroxia (5,3%); problemas nasais (4,5%); mal-estar (4,0%); alterações cutâneas (2,4%)
 Escopolamina	157	0,375 mg (1/4 do adesivo) até 1,5 mg (adesivo completo) reaplicado 1 vez ao dia a cada 3 dias*	<ul style="list-style-type: none"> Adesivo transdérmico de 1 mg 	Alterações comportamentais (21,7%); xerostomia (21,0%); sonolência (10,2%); taquicardia (10,2%); mal-estar (8,9%); distúrbios visuais (8,3%); reações cutâneas locais (7,0%); problemas gastrointestinais (5,7%); rubor (5,1%); alterações cutâneas (5,1%); remoção acidental do adesivo (4,5%); retenção urinária (2,5%)
 Triexifenidil	176	Média 0,048–0,2 mg/kg/dose por via oral a cada 8–12 h	<ul style="list-style-type: none"> Solução oral 0,4 mg/mL Comprimidos de 2 e 5 mg 	Problemas gastrointestinais (40,9%); alterações comportamentais (31,8%); retenção urinária (15,9%); alterações cutâneas (10,2%); dificuldades para engolir (2,8%); distúrbios visuais (3,4%); xerostomia (4,0%)

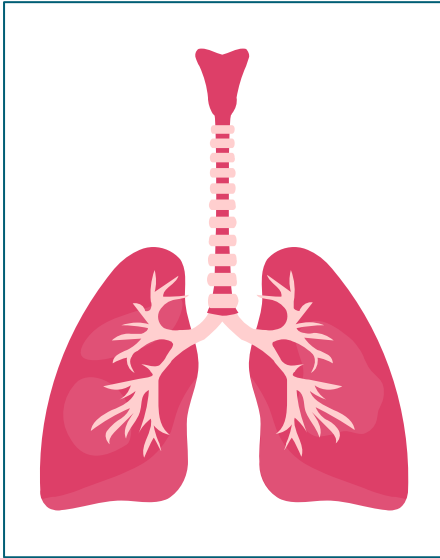


[†] Dose baseada em peso corporal.
[‡] Algumas doses administradas a cada 6 horas em estudos específicos.
^{*} Substituir o adesivo a cada 72 horas.

Fontes: 2,6,8–21 Estudos citados.

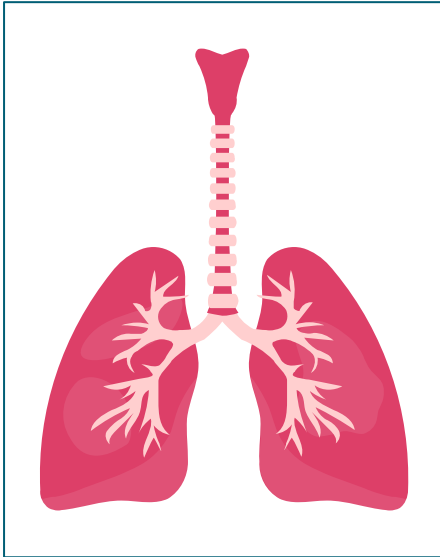


Referências



- DIAMANT, Z.; BOOT, J. D.; VIRCHOW, J. C. *Summing up 100 years of asthma. Respiratory Medicine*, v. 101, n. 3, p. 378–388, 2007.
- KATZUNG, B. G. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13. ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
- Lands AM, Arnold A, McAuliff JA, Luduena FB, Brown JG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597-8.
- Hancox RJ et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled β_2 -agonist treatment. *Respir Med*. 2000;94(8):767–771.
- Mak JC et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenoceptors in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995.
- Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Rang & Dale's Pharmacology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.

Referências



- Bradford CV, Parman AM, Johnson PN, Miller JL. Pharmacologic Management of Sialorrhea in Neonatal and Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2024;29(1):6-21. doi: 10.5863/1551-6776-29.1.6. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38332959; PMCID: PMC10849690.

OBRIGADA!

