

Universidade Federal do Acre

Centro de Ciências de Saúde e do Desporto

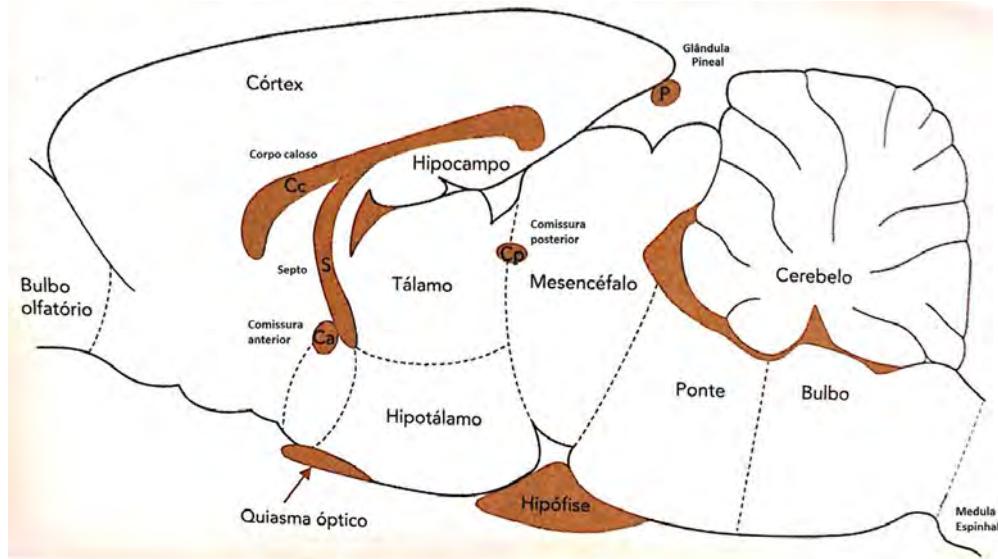
Área: FARMACOLOGIA



PSICOFARMACOS

PROFESSOR:
Regis Augusto Hashimoto

REVISÃO NEUROCIÊNCIAS

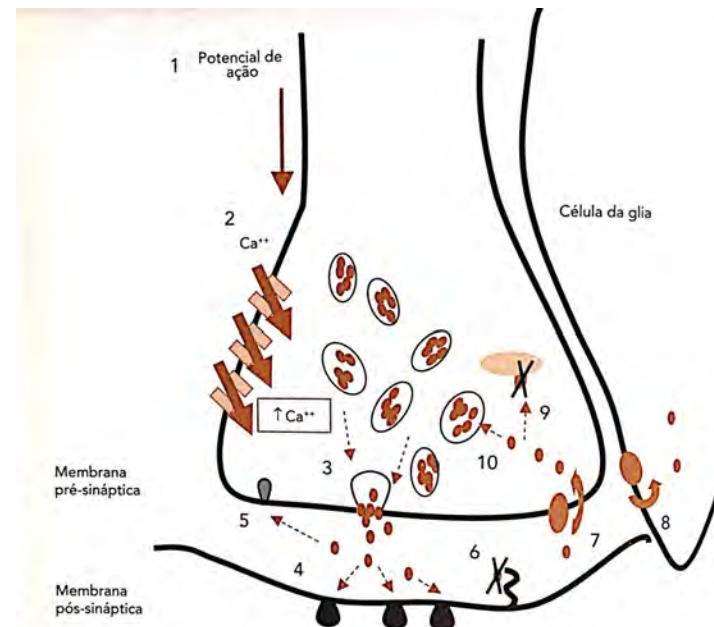
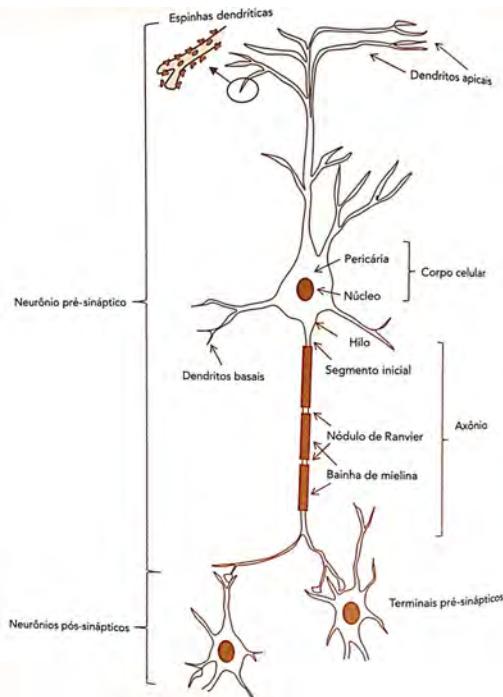


Tronco cerebral

- **Mesencéfalo** (Emoção e controle motor)
 - Matéria cinzenta periaquedatal (dopamina)
 - Área tegmentar ventral (dopamina)
- **Ponte**
 - Sistema reticular ativador ascendente = Vigília
 - *Locus ceruleus* (noradrenalina)
 - *Núcleos da rafe* (serotonina)
- **Bulbo**
 - Funções neurovegetativas, como deglutição

NEUROTRANSMISSORES ?

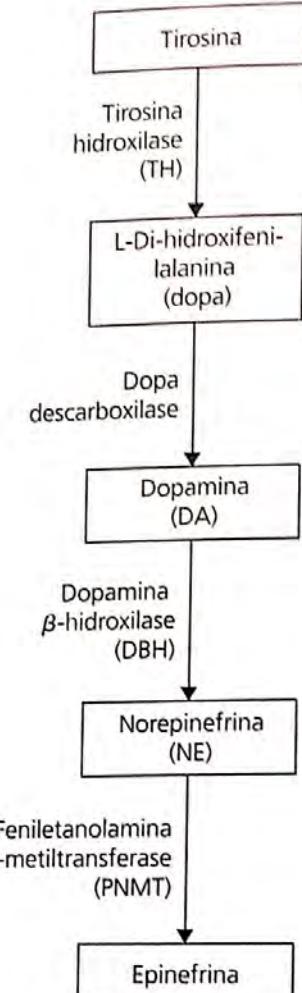
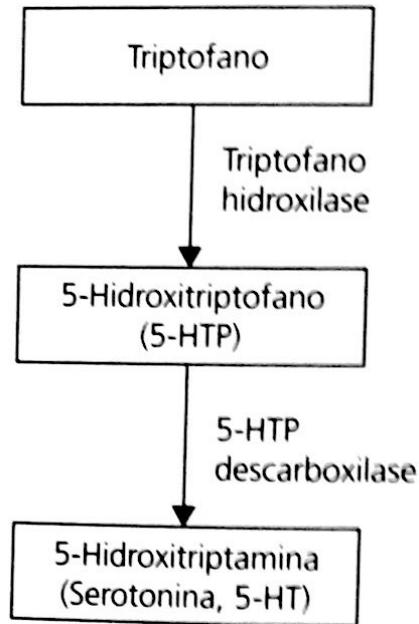
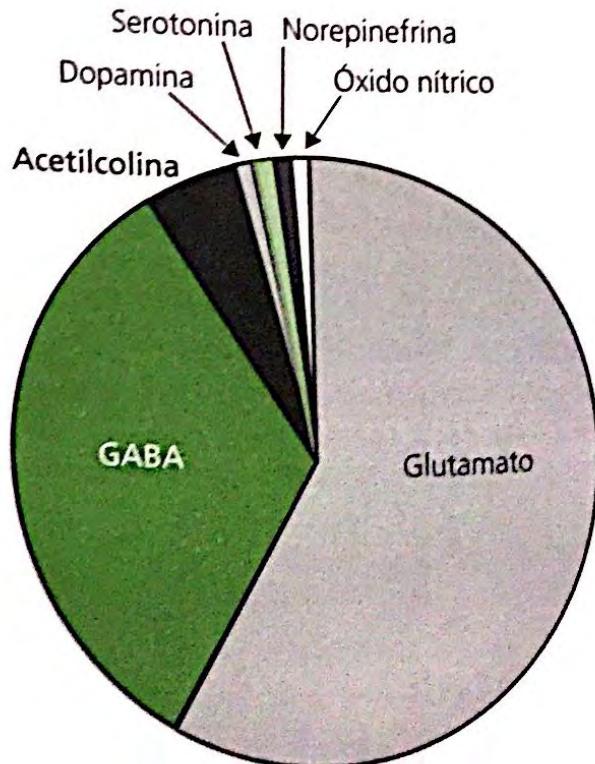
- 1. A substância deve ser armazenado no neurônio pré-sináptico
- 2. Deve ser liberado com a despolarização desse neurônio induzida pelo influxo de Ca^{2+} .
- 3. Deve se ligar a um receptor específico no neurônio pós-sináptico



HIGGINS, 2010

GRAEFF,
2012

NEUROTRANSMISSORES CLÁSSICOS



Os níveis de serotonina cerebral podem ser reduzidos na insuficiência alimentar de triptofano (Grãos, carnes e laticínios)

Alimentos ricos em tirosina (ex: queijos) e medicamentos (IMAO) podem aumentar perigosamente os níveis de catecolaminas, causando hipertensão arterial potencialmente fatal...

NEUROTRANSMISSORES CLÁSSICOS



1. AMINOÁCIDOS

- **Glutamato**
 - > 50% dos Neurônios “excitatórios” do SNC
 - Aminoácido não essencial: Não penetra no SNC
 - Sintetizado a partir da glicose direto no cérebro
- **GABA (Acido γ -aminobutíco)**
 - Principal neurotransmissor “inibitório” (25% dos neurônios corticais)

NEUROTRANSMISSORES CLÁSSICOS



2. MONOAMINAS: CATECOLAMINAS

- **Dopamina**
 - Sistema mesoestriatal: *Substância negra do mesencéfalo* →
 - Corpo estriado = **Movimento voluntário**
 - Sistema mesolimbocortical: *Área tegmentar ventral* → RAMIFICAÇÕES:
 - **Mesolímbica**: *nucleus accumbens* (**recompensa**), amígdala , hipocampo (**Emoção**)
 - **mesocortical** (cortéx pré-frontal) = **Atenção e cognição**
 - Sistema tubero-infundibular (núcleo arqueado hipotálamo) = ↑ **prolactina**
- **Noradrenalina (noraepinefrina)**
 - *Locus ceruleus da ponte* (50% dos neurônios) = **Estado de alerta**
- **Adrenalina (epinefrina)**
 - Pouco importante no SNC
 - Produzida na medula adrenal = Hormônio (Sangue) = **Ativação simpática**

NEUROTRANSMISSORES CLÁSSICOS

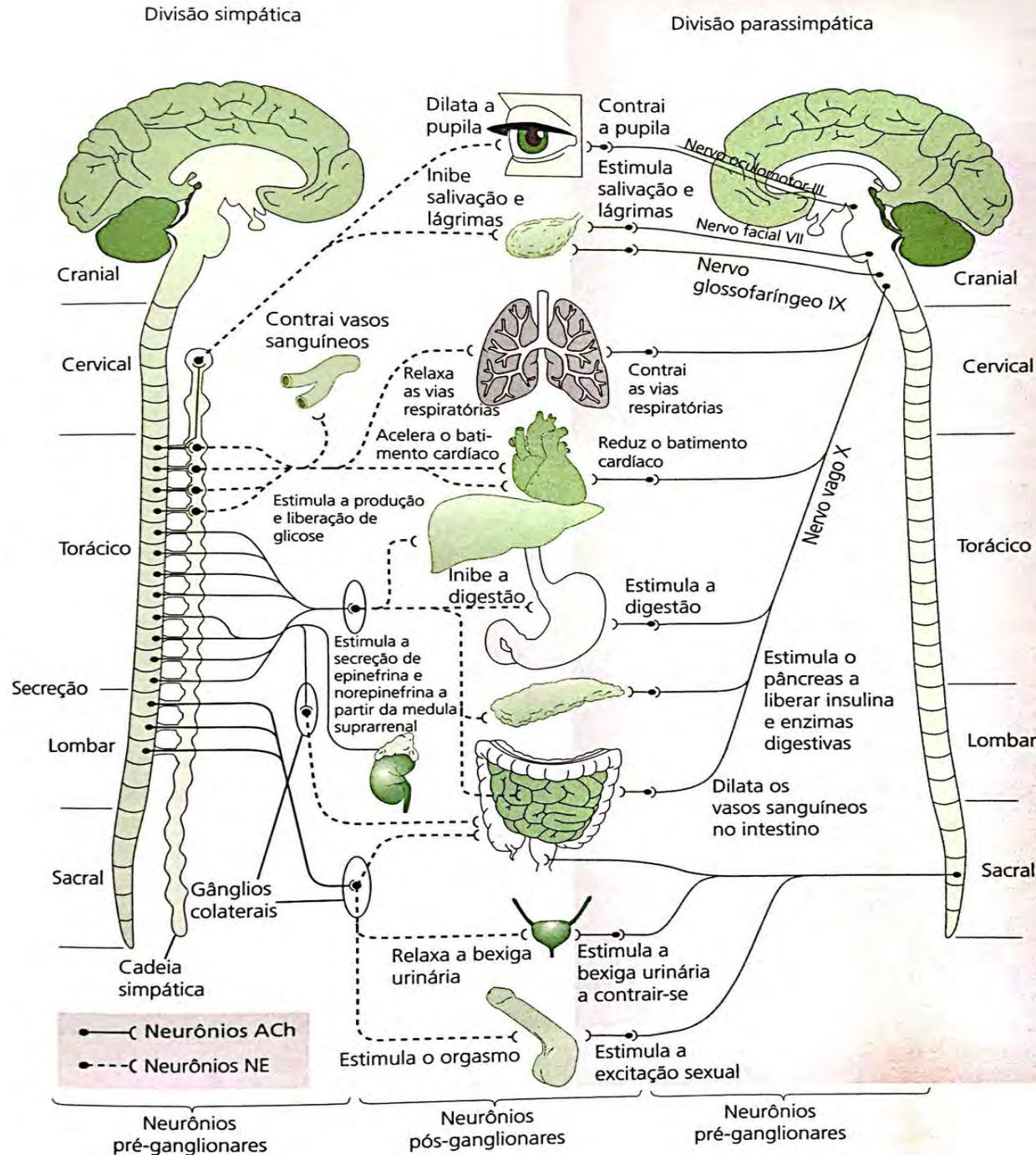


3. MONOAMINAS: INDOLAMINAS

- **Serotonina**
 - Núcleos da rafe no tronco cerebral = Humor, Ansiedade e Sono
- **Melatonina**
 - Neurônios da ponte no *Locus ceruleus* (50%) = **Estado de alerta**
- **Histamina**
 - Liberado nos mastócitos no sangue = **Alergia**
 - SNC: Núcleo tubero-mamilar do hipotálamo posterior = **Níveis de Alerta e atenção**
- **Acetilcolina (Ach)**
 - Sistema nervoso autônomo = junção neuromuscular
 - SNC: neurônios do tronco cerebral → Córtex e hipocampo = **Aprendizado e memória**

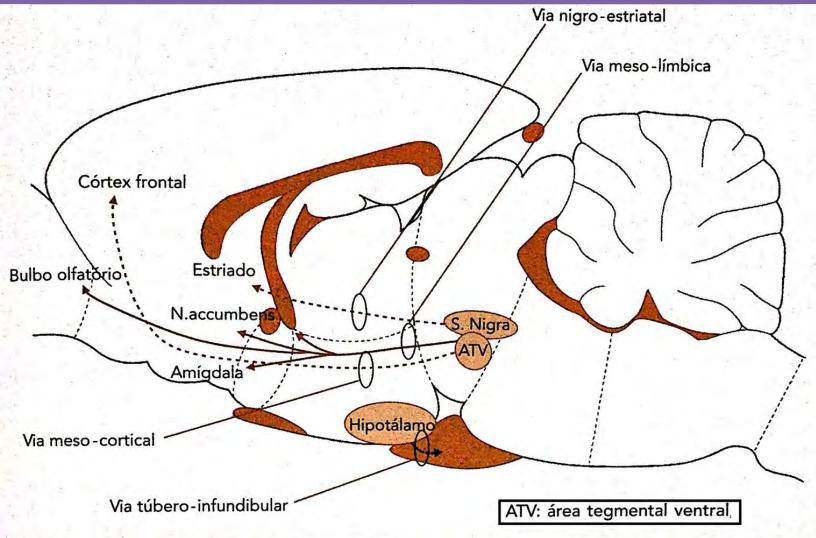


SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

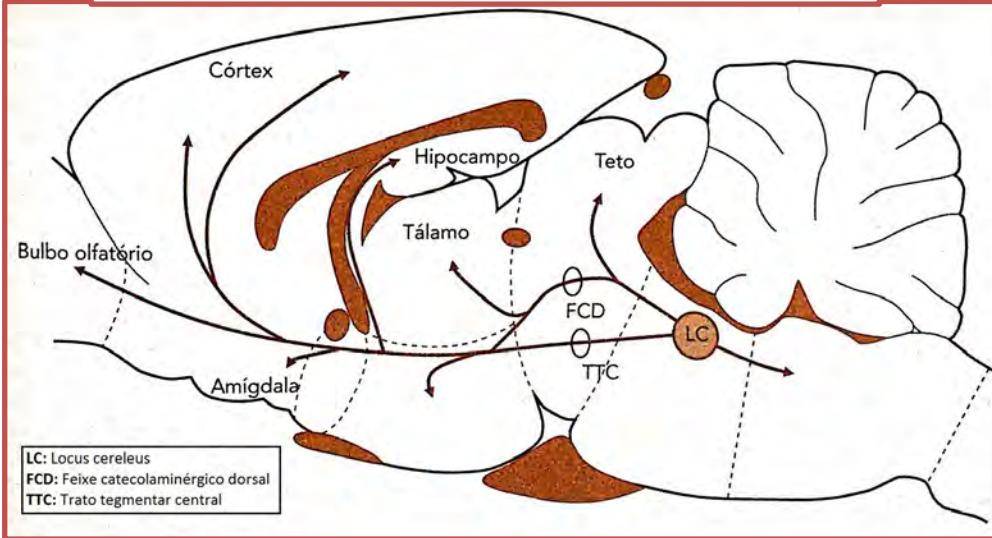


Vias neurais do SNC

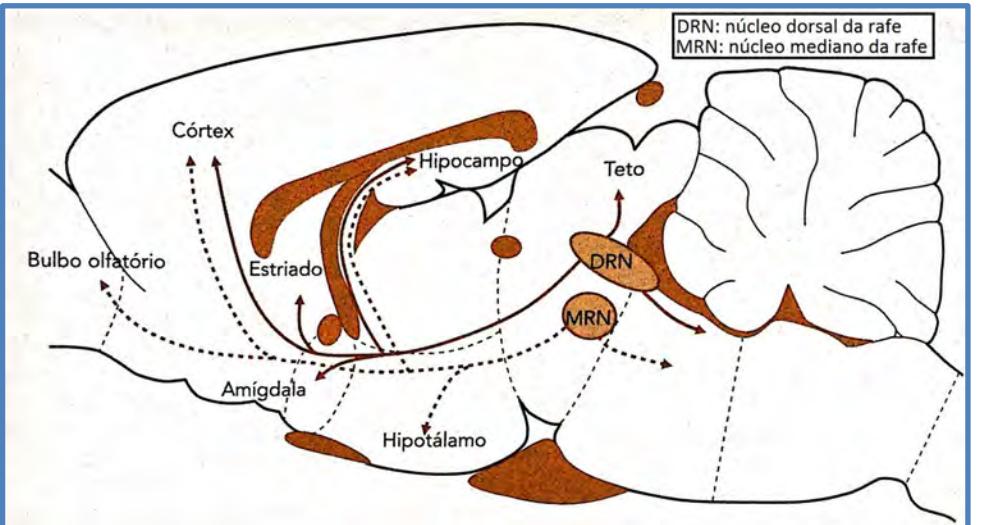
Via dopaminérgica



Via noradrenérgica



Via serotoninérgica





ANTIPSICÓTICOS



ESQUIZOFRENIA

- Doença psicótica, caracterizada por:
 - **SINTOMAS POSITIVOS**
 - Delírios (Ex: paranoide)
 - Alucinações (ouve vozes que incitam mensagens)
 - Distúrbios do pensamento (pensamento extravagante)
 - Comportamento desorganizado (estereotipados, agressivos...)
 - **SINTOMAS NEGATIVOS**
 - Afastamento de contatos sociais
 - Aplanamento das respostas emocionais
 - Anhedonia → Incapacidade de experimentar o prazer
 - **DEFICIÊNCIA COGNITIVA**

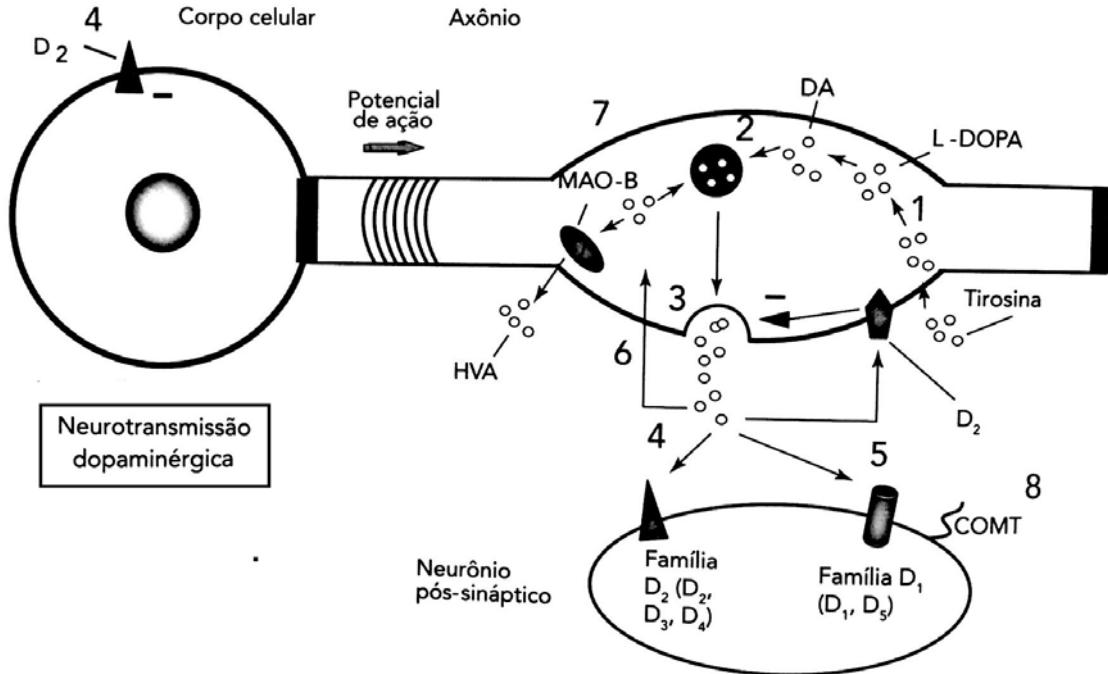


ESQUIZOFRENIA

- Prevalência longo da vida = 1% (população mundial)
- Surtos e remissões
 - Episódios **agudos** = Predomina sintomas **positivos**
 - Doença **crônica** = Predomina sintomas **negativos**
- Os achados farmacológicos sugeriram a:
 - Teoria dopaminérgica:
 - Hiperatividade mesolímbica = Sintomas (+)
 - Hipoatividade mesocortical = Sintomas (-)



Neurotransmissão dopaminérgica



1. **Alfa-metil-para-tirosina:** inibidor competitivo da enzima tirosina-hidroxilase → Passo limitante de síntese de noradrenalina
2. **RESERPINA:** bloqueia a entrada de dopamina na vesícula sináptica e, no citoplasma, degradadas pela MAO
3. **ANFENTAMINA:** promove liberação e impede recaptação de catecolaminas na membrana celular
4. **HALOPERIDOL:** antagonista de receptor de dopamina, maior afinidade pelos receptores D2
5. **SCH-23390:** antagonista de receptores D1
6. **COCAINA:** inibe a receptação neuronal de dopamina
7. **SELEGINA:** Inibidor da MA-B

SÍNTSESE DE DOPAMINA:

Captação aminoácido L-tirosina → Tirosina hidroxilase → L-DOPA → L-DOPA → descarboxilase → **Dopamina**

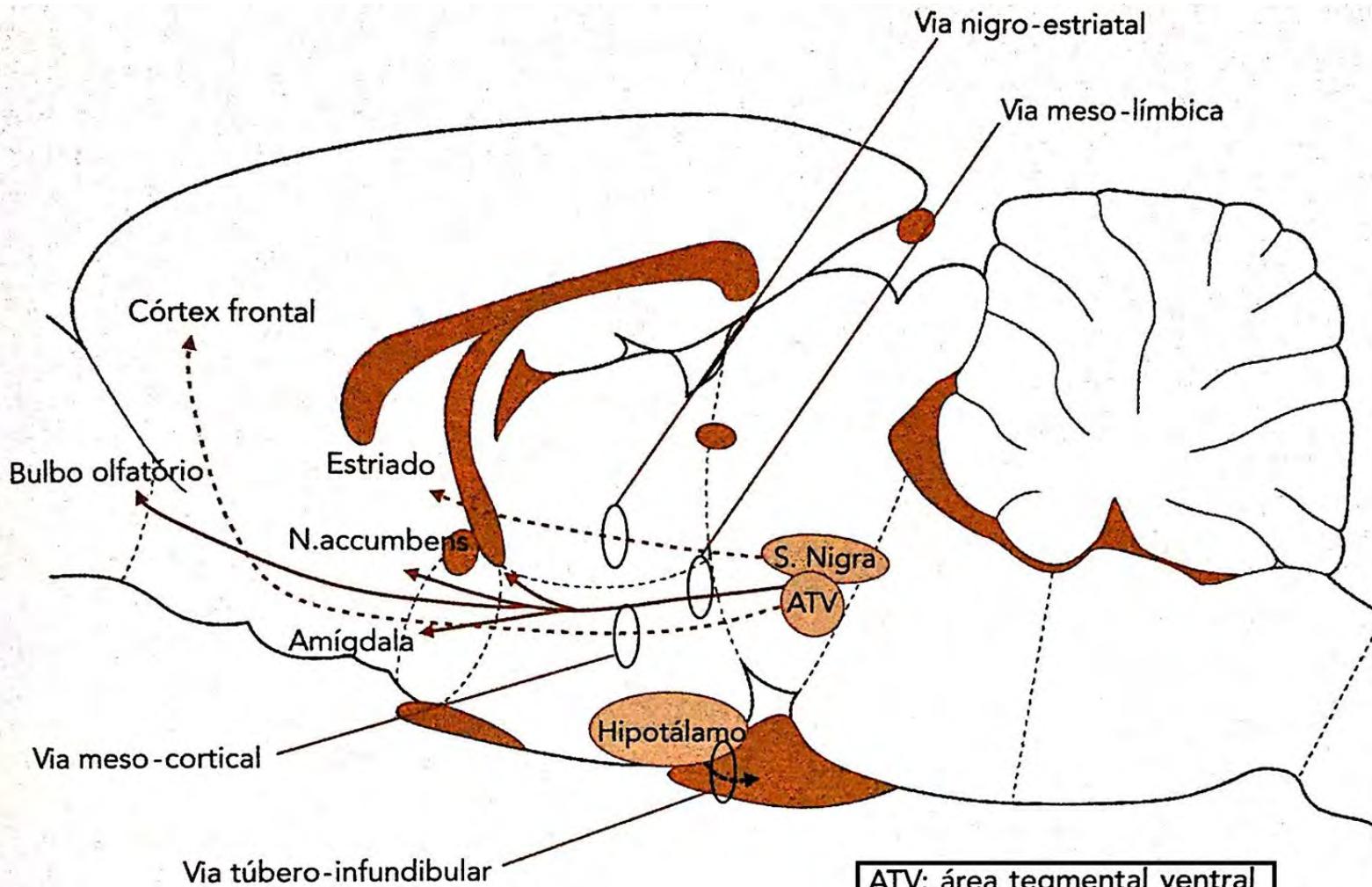
DEGRADAÇÃO INTRA-CELULAR:

Enzima monoaminaoxidase (MAO) TIPO B → Metabólito 3-hidroxi-4-metil-para-tirosina (MHPG)

DEGRADAÇÃO EXTRA-CELULAR:

Enzima Catecol-O-metil-transferase (COMT)

Via dopaminérgica do SNC

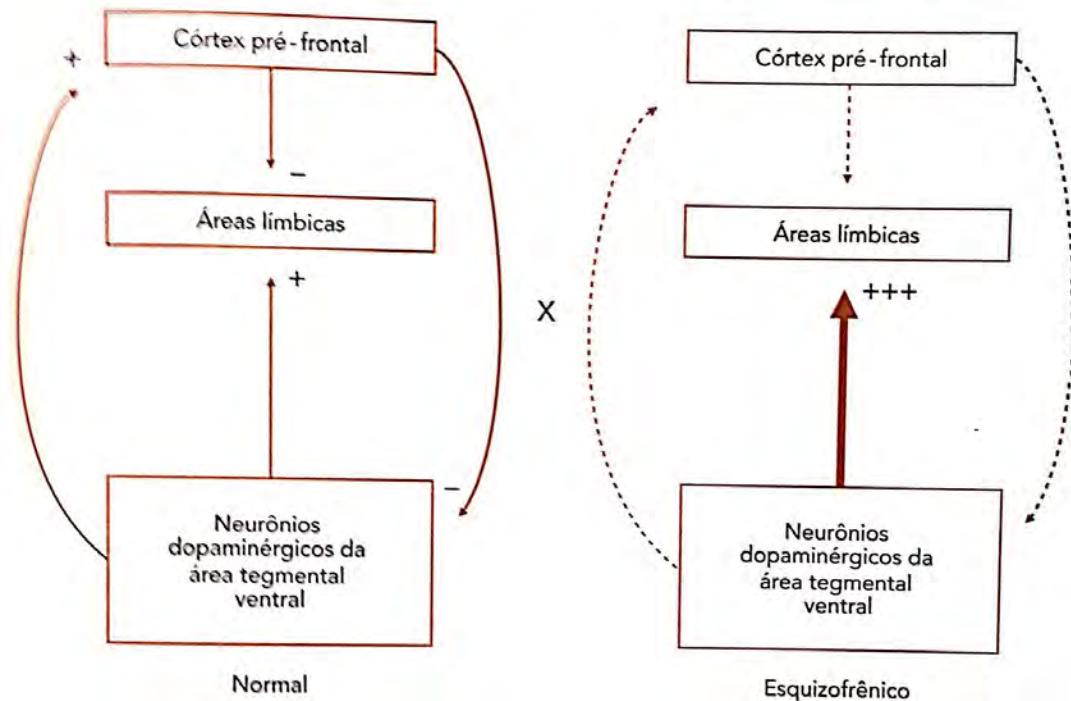


ATV: área tegmental ventral

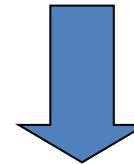
TEORIA DOPAMINÉRGICA DA ESQUIZOFRENIA



Hipótese do desequilíbrio da neurotransmissão dopaminérgica na esquizofrenia.

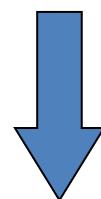


Via mesolímbica hiperativa



Sintomas positivos

Vias mesocortical hipoativa



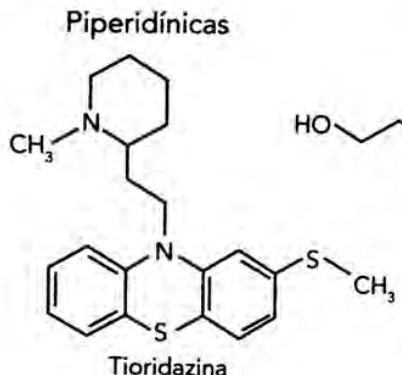
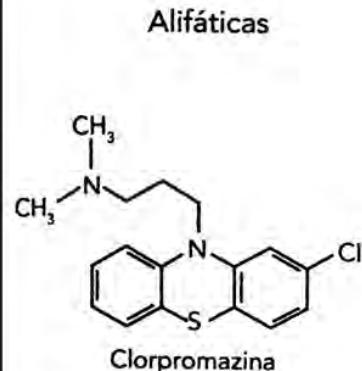
Sintomas negativos



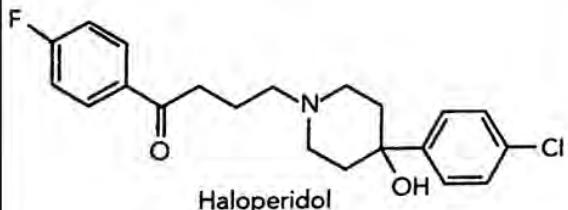
Estrutura química dos Antipsicóticos

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

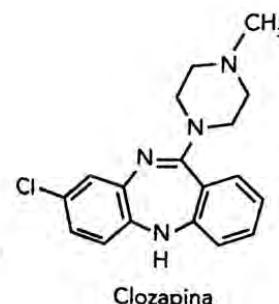
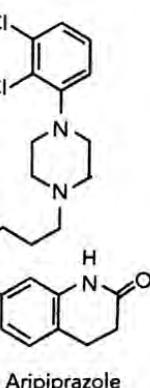
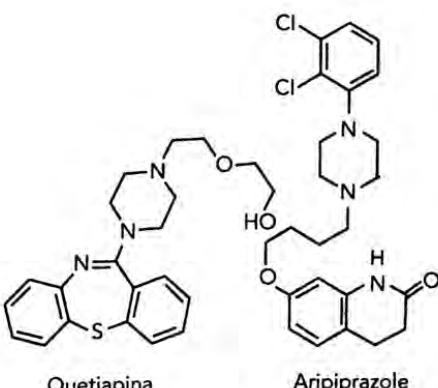
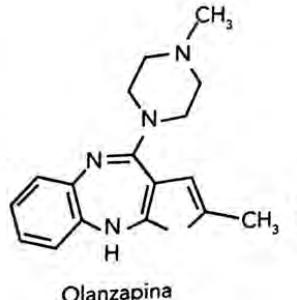
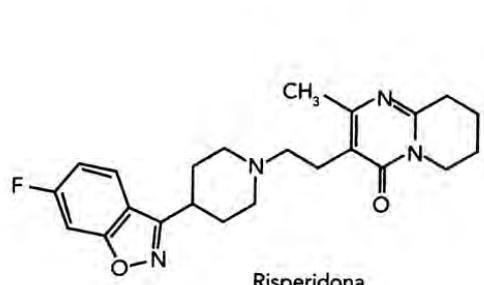
Fenotiazinas



Butirofenonas

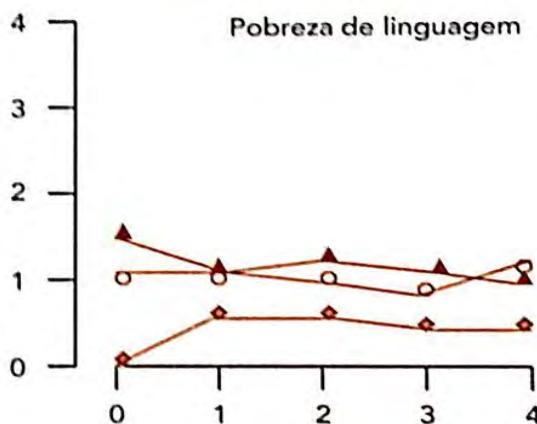
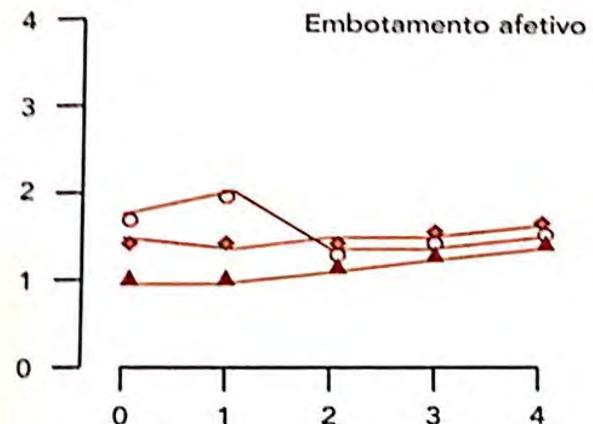


ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

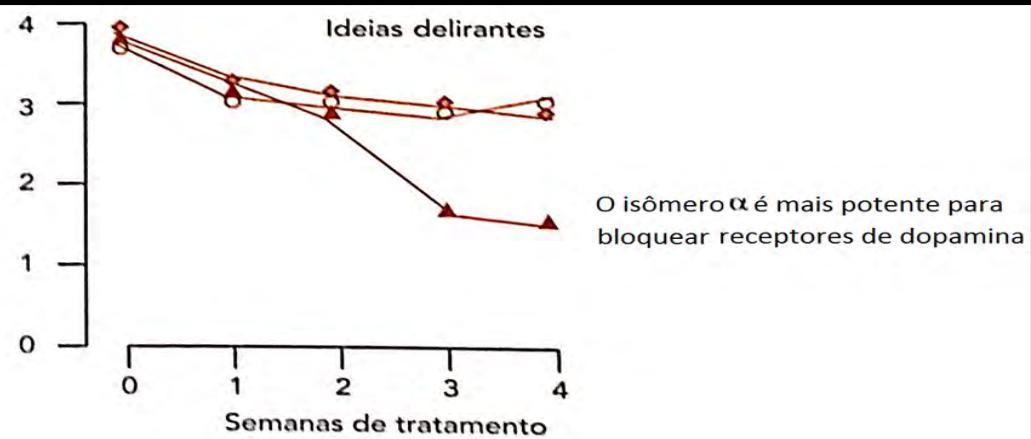
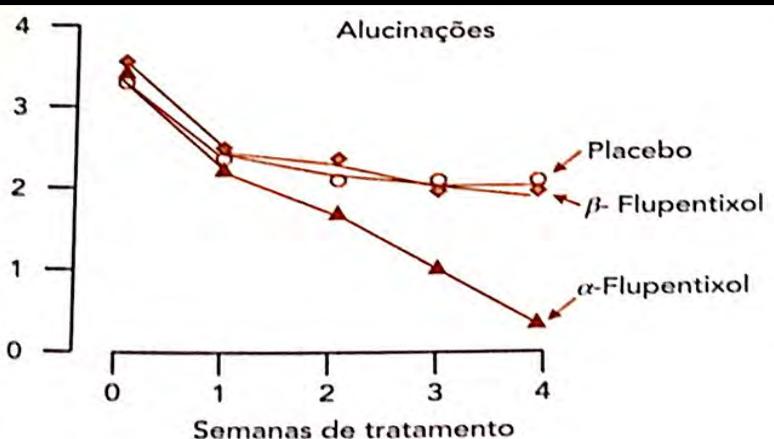


ANTIPSICÓTICOS

- Sintoma negativos:** Bloqueio receptor D_2 = BAIXA RESPOSTA



- Sintoma Positivos:** Bloqueio receptor D_2 = BOA RESPOSTA





ANTIPSICÓTICOS

NOME	D1	D2	α1	H1	Ach	5-HT _{2A}
<u>ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (1º GERAÇÃO)</u>						
Clorpromazina	++	++	+++	+++	++	+
Haloperidol	++	+++	++	+	+	+
<u>ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)</u>						
Risperidona	+	+++	+++	++	-	++++
Olanzapina	+	+	+++	+++	++	+++
Quetiapina	+	+	+++	+++	+	+
Aripiprazol	+	++++	++	++	-	+++
Ziprasidona	++	+++	+++	++	-	++++
<u>ANTIPSICÓTICO ATÍPICO MAIS EFICAZ (2º GERAÇÃO)</u>						
Clozapina	+	+	+++	++++	++	+++

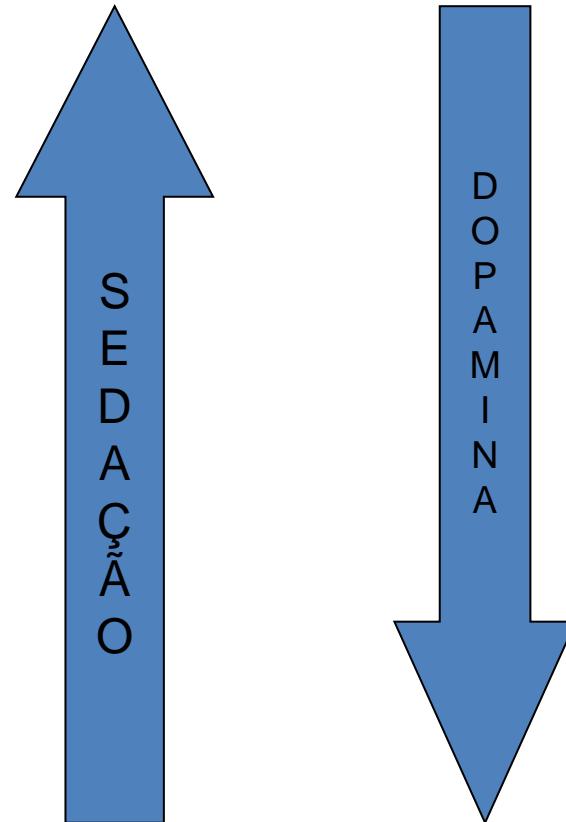
RANG, 2016

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (1º GERAÇÃO)

- **Fenotiazinas**

- Alifáticas
 - Clorpromazina
 - Levomepromazina
- Piperidínicas
 - Tioridazina
- Piperazinicas
 - Trifluoperazina
 - Flufenazina

- **Butirofenonas**
- Haloperidol



ANTIPSICÓTICOS



Medicamento	Dose	Meia vida
Clorpromazina	300 a 1000	6
Flufenazina	5 a 20	33
Tioridazina	300 a 800	24
Trifluoperazina	15 a 50	24
Haloperidol	5 a 20	21
Aripiprazol	10 a 30	75
Clozapina	150 a 600	12
Olanzapina	10 a 30	33
Quetiapina	300 a 800	6
Risperidona	2 a 8	24
Ziprasidona	120 a 200	7

EFEITOS ADVERSOS DOS ANTISSICÓTICOS

NOME	Extra-piramidal	Anti-muscarínico	Hipotensão postural	Sedação	Ganho de peso
Clorpromazina	++	+++	++	+++	+++
Levomepromazina	++	+++	++	+++	+++
Tioridazina	+	+++	+++	+++	++
Flufenazina	++++	+	+	+	++
Trifluoperazina	++++	+	+	+	++
Haloperidol	++++	+	+	+	0/+
Pimozida	+++	+	+	+	0/+
Risperidona	++	+	++	++	++
Olanzapina	+	++	++	+	+++
Quetiapina	0	+	++	+++	++
Aripiprazol	0	0/+	0/+	0/+	0/+
Ziprasidona	0/+	+	+	+	0/+
CLOZAPINA	0	+	++	++	+++

* Efeito antimuscarínico: Boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária, taquicardia e Hipertensão arterial

* Hipotensão arterial devido a bloqueio do receptores α_1 -adrenérgicos

* Sedação devido a bloqueio dos receptores H1

EFEITO EXTRA-PIRAMIDAL DOS ANTISSICÓTICOS TÍPICOS



REAÇÃO	MANIFESTAÇÃO	TRATAMENTO
DISTONIA AGUDA	<ul style="list-style-type: none">- Espasmos dos músculos da língua, face e pescoço- Dura: 1 a 5 dias	<ul style="list-style-type: none">- Biperideno IM a cada 30min (max: 4 doses)
PARKINSONISMO	<ul style="list-style-type: none">- Marcha arrastada- Dura: 5-30 dias	<ul style="list-style-type: none">- Reduzir dose- Biperideno VO (2-6mg/dia)
ACATISIA	<ul style="list-style-type: none">- Inquietação motora- Agitação- Dura: 5 – 60 dias	<ul style="list-style-type: none">- Reduzir dose ou trocar- Biperideno VO (2-6mg/dia)- BZD (clonazepam 0,5mg 2x/dia)
DISCINESIA TARDIA	<ul style="list-style-type: none">- Discinesia orofacial- Coreoatetose- Dura: meses a anos	<ul style="list-style-type: none">- Trocar os antipsicóticos típicos pelos atípicos- Não responde bem ao biperideno
SINDROME NEUROLÉPTICA AGUDA	<ul style="list-style-type: none">- Catatonía- Febre- Hipertensão arterial- Rabdomiolise	<ul style="list-style-type: none">- Potencialmente fatal- Suspender antipsicóticos- Unidade de terapia intensiva- Terapia de suporte de vida

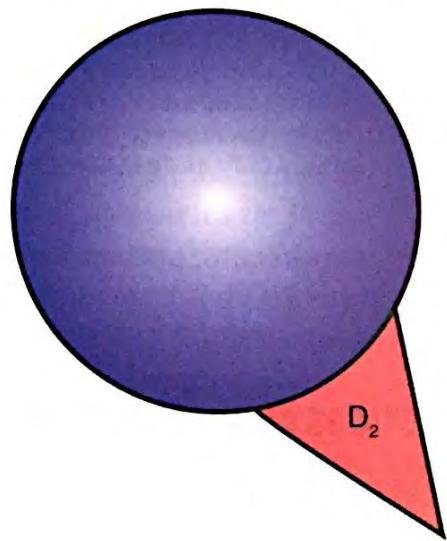


ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (1º GERAÇÃO)

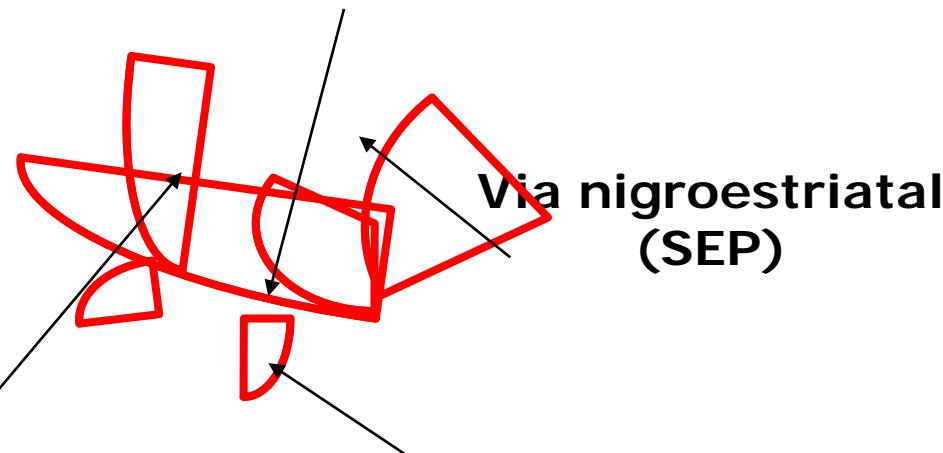
- Bloqueio de 4 vias dopaminérgicas

O que torna um antipsicótico convencional?

Ações antagonistas de D₂



Via mesolímbica
(Melhora sintomas Positivos)

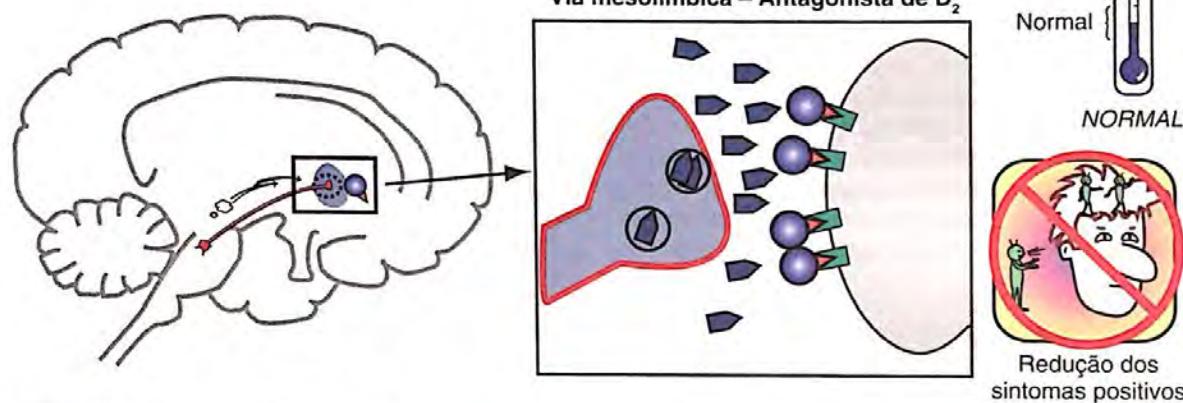
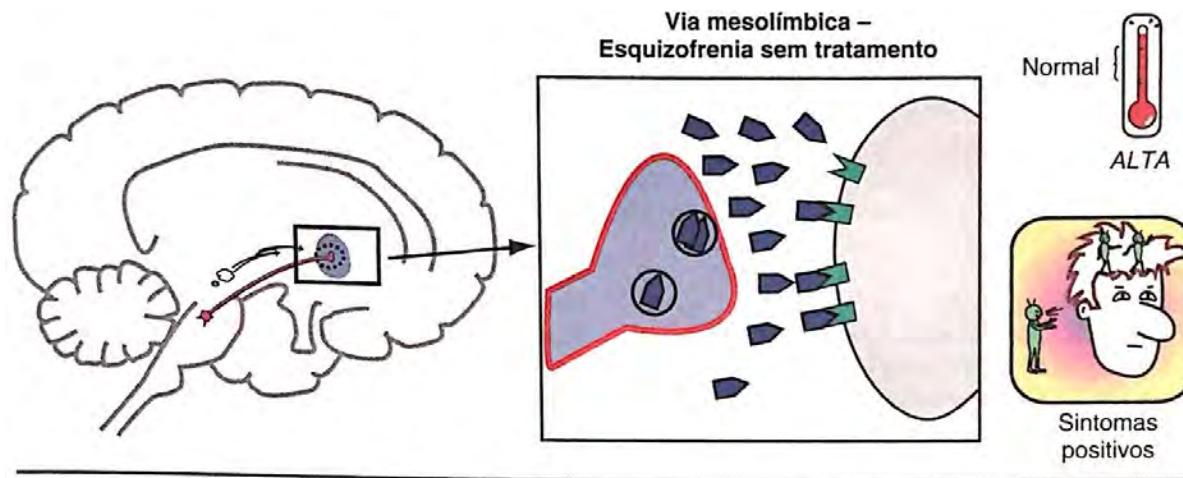


Via mesocortical
(Sem melhora sintomas negativos)

Via tuberoinfundibular
(inibe liberação de prolactina)

ANTIIPSICÓTICO TÍPICOS (1º GERAÇÃO)

Melhora os Sintomas Positivos da Esquizofrenia

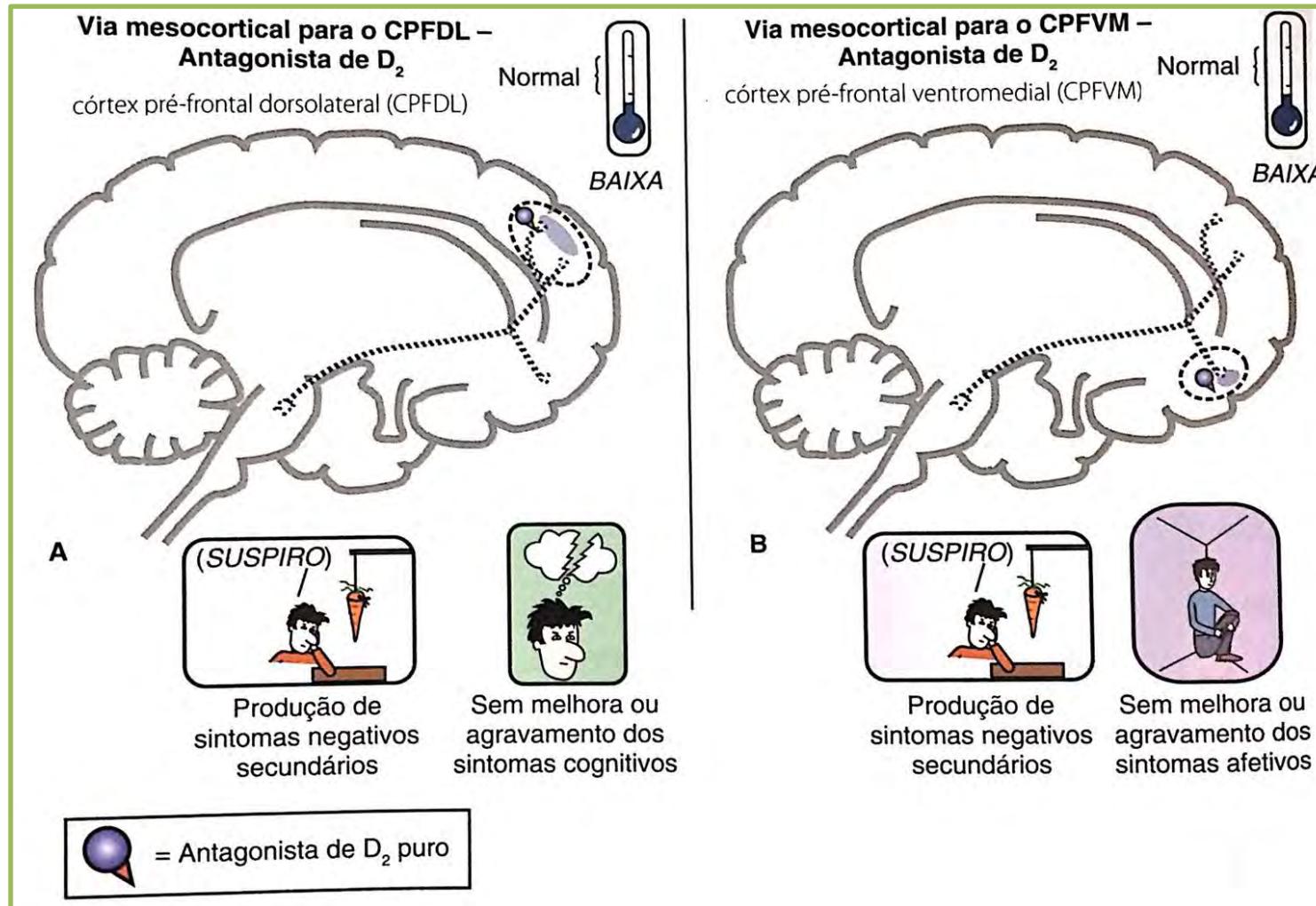


= Antagonista de D₂ puro

 Hiperatividade

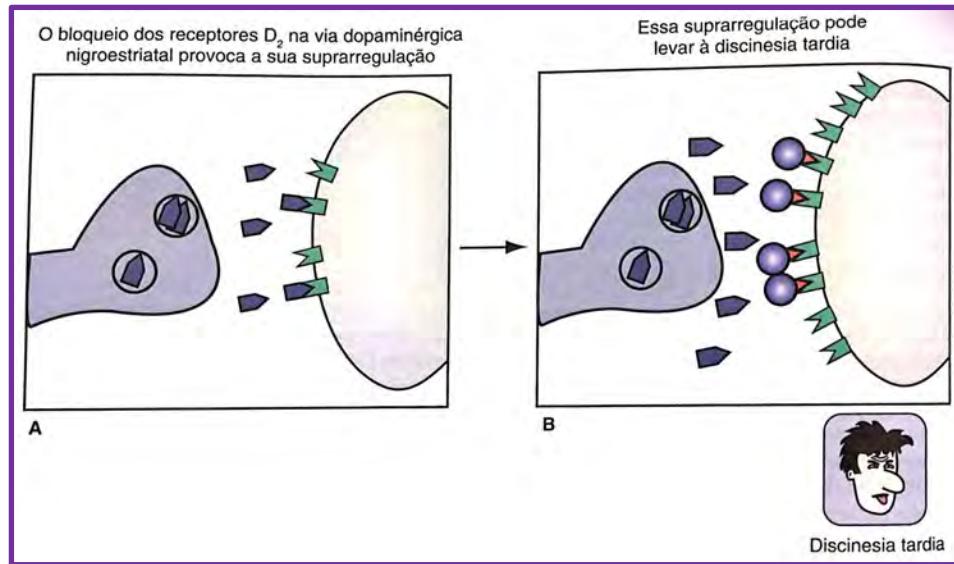
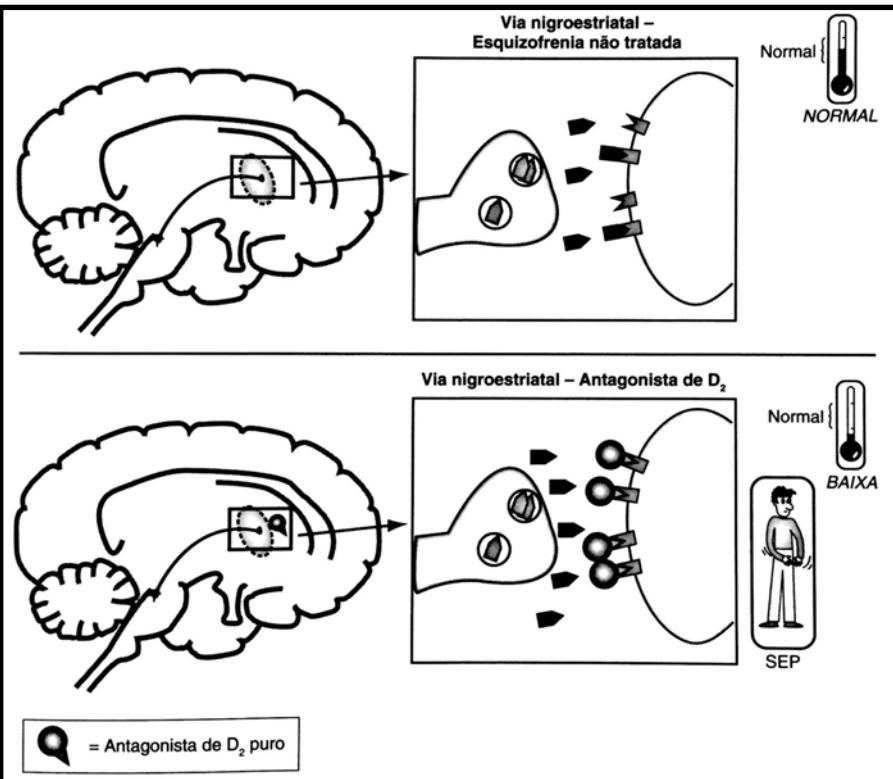
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (1º GERAÇÃO)

Sem melhora nos Sintomas Negativos da Esquizofrenia



ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS (1º GERAÇÃO)

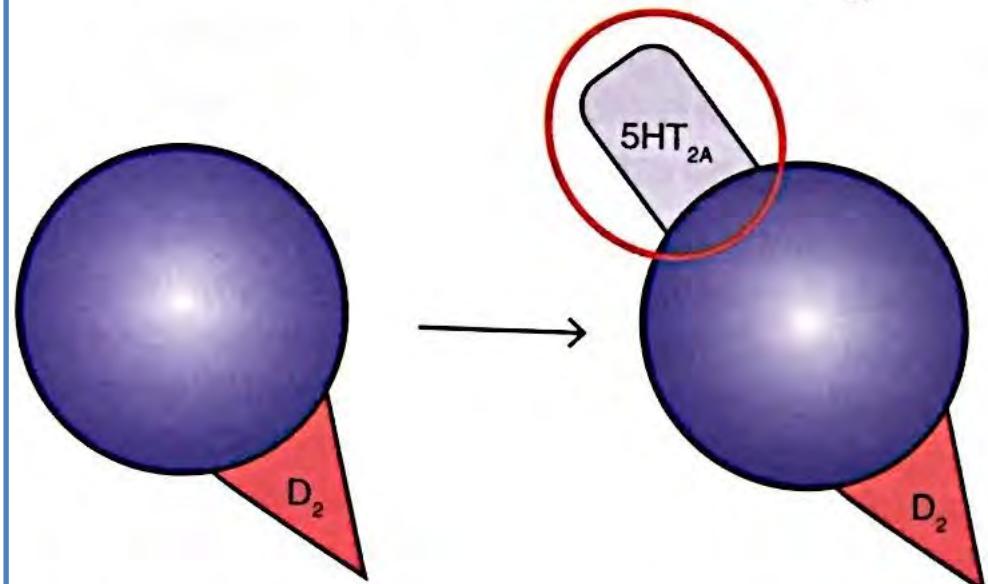
Sintomas Extrapiramidais (SEP)



ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

O que torna um antipsicótico atípico?

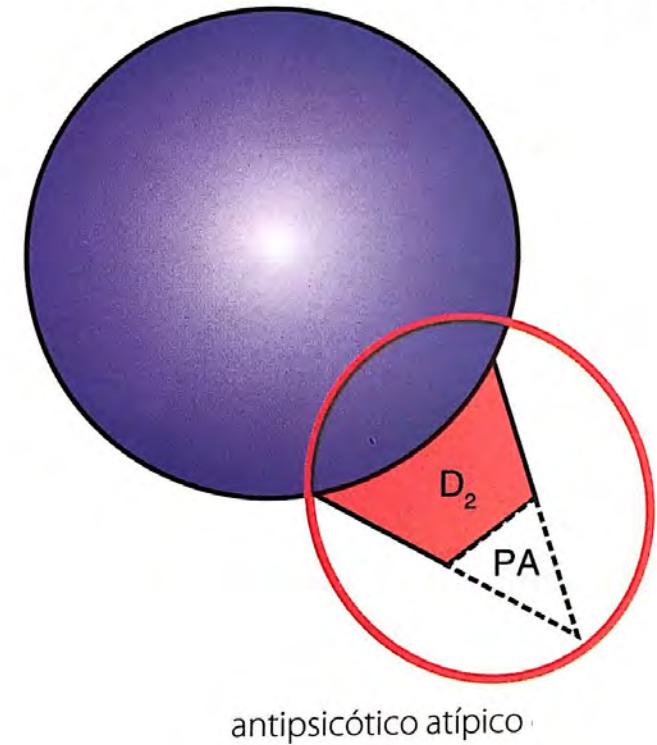
Adição das ações do antagonista/agonista inverso de $5HT_{2A}$



Antipsicótico convencional

Antipsicótico atípico

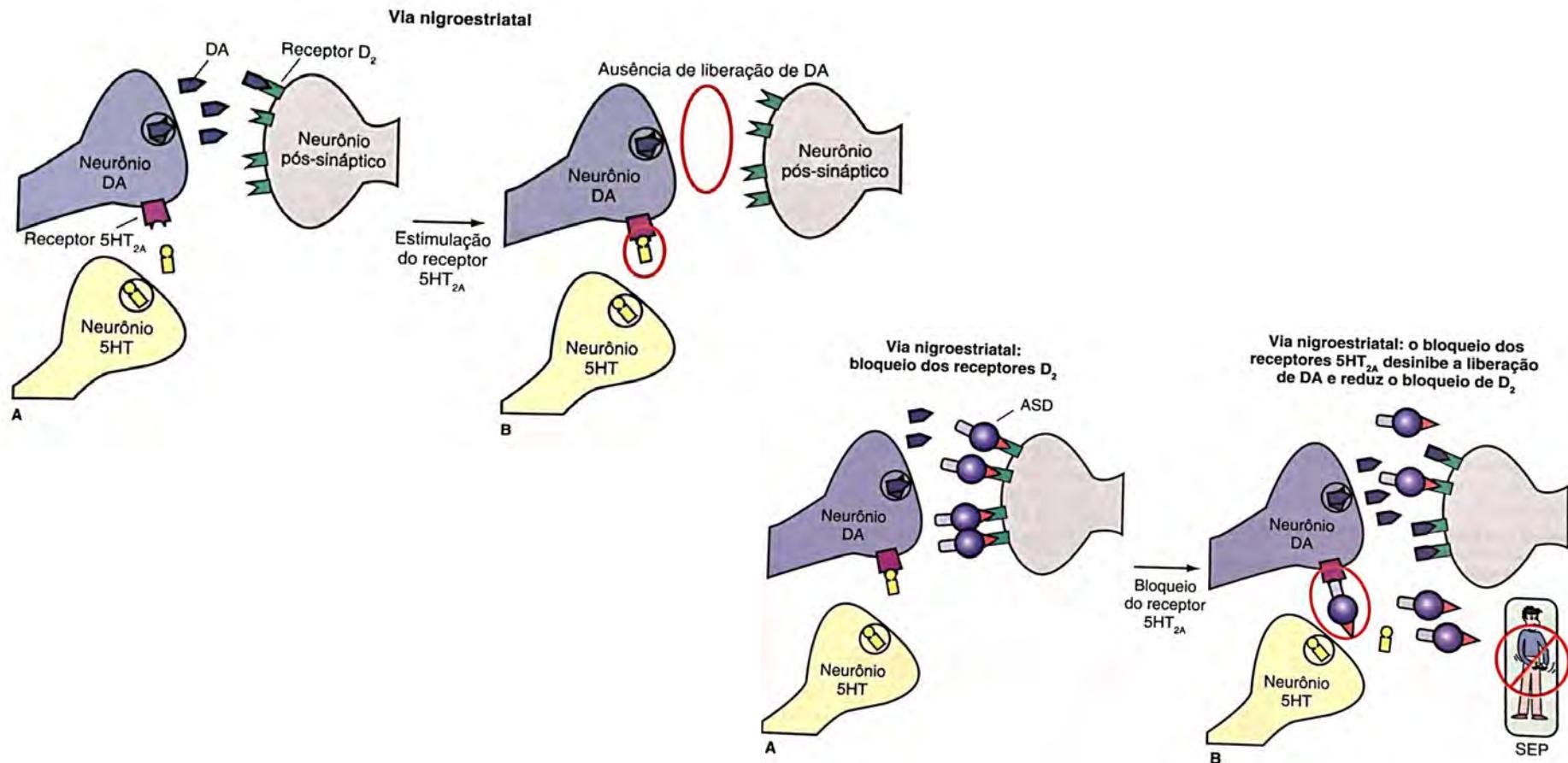
Ações agonistas parciais de D_2 (APD)



antipsicótico atípico

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

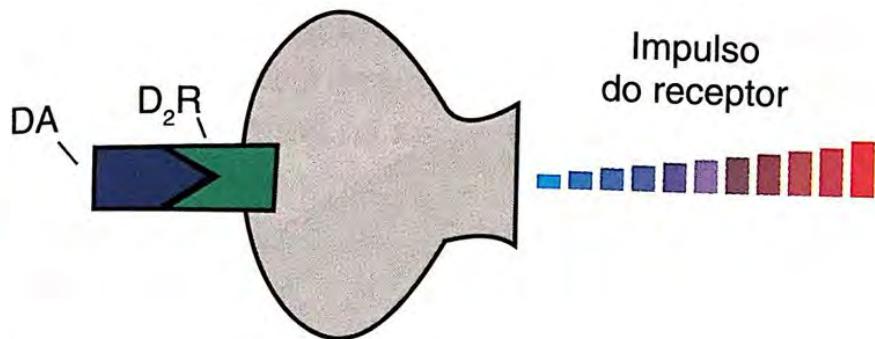
BLOQUEIO DO RECEPTOR DE 5-HT_{2A} DA VIA NIGROESTRIATAL



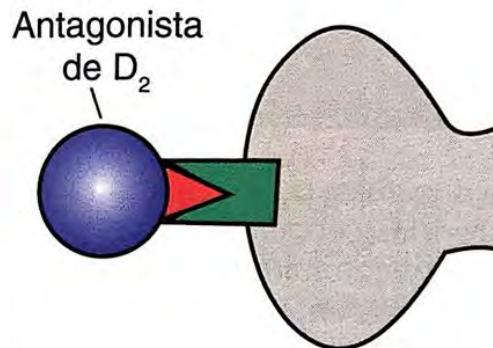
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)



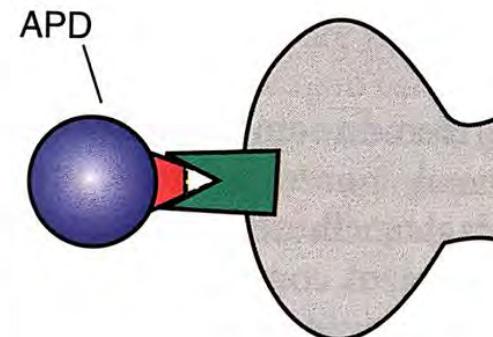
Psicose



Antipsicótico SEP

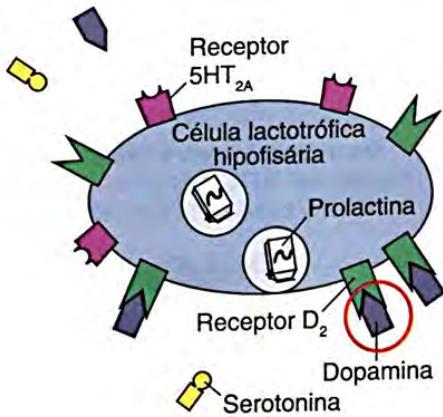


Antipsicótico sem SEP

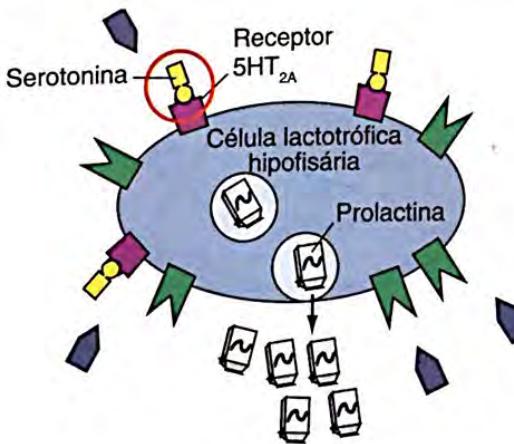


ANTIPSICÓTICOS X PROLACTINA

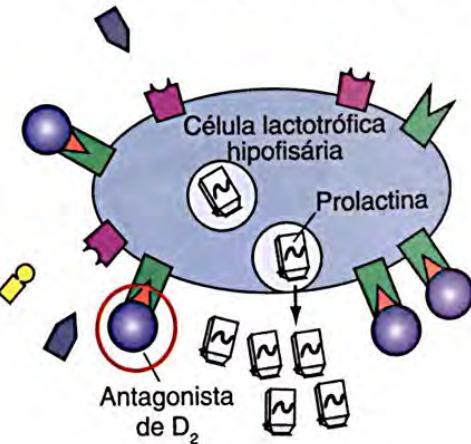
Inibição da prolactina pela dopamina



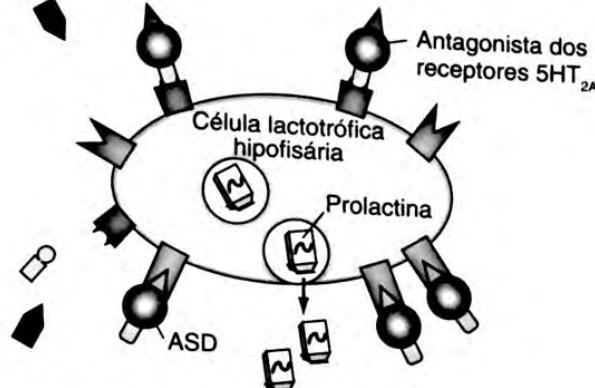
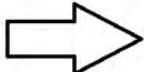
Estimulação da prolactina pela serotonina



Efeito dos antipsicóticos típicos



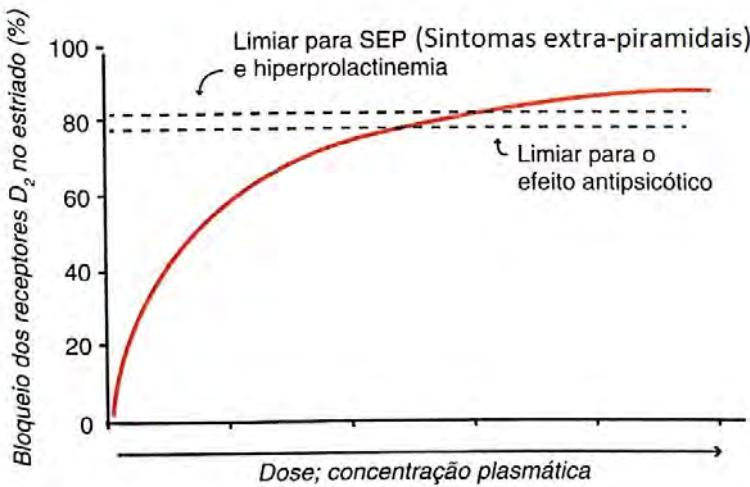
EFEITO DO ANTI-PSICÓTICO ATÍPICO (ASD)



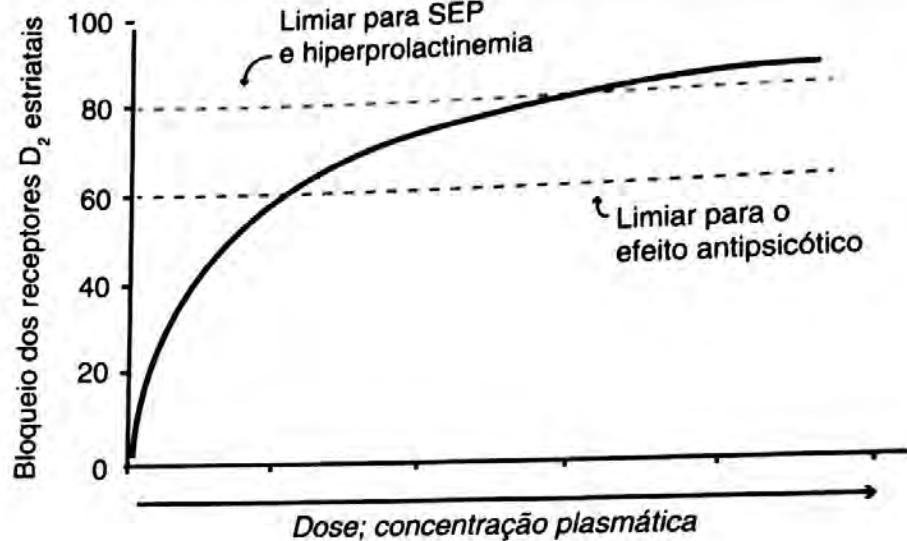
REDUÇÃO DO LIMIAR TERAPEUTICO NOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS



Limiares hipotéticos para os efeitos dos antipsicóticos típicos



Limiares hipotéticos para efeito dos antipsicóticos atípicos



ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

OLANZAPINA (Zyprexa® 2,5mg 5mg 10mg)

- **Estrutura química semelhante a Clozapina**
 - Menos efeito sedativo
 - Não eleva os níveis de prolactina
- **DESVANTAGENS**
 - Ganho de peso, fenômenos cardiometaabólicos
 - Não há evidências de ação direta nos sintomas negativos (?)
- **VANTAGENS**
 - Melhora de sintomas do humor
 - Não provoca SEP, nem em doses mais elevadas

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)



QUETIAPINA (Seroquel® 25mg, 100mg, 200mg)

- **Estrutura química semelhante a Clozapina**
 - Não eleva os níveis de prolactina
- **Efeito farmacológico difere com a dose:**
 - 800mg = Melhor efeito antipsicótico
 - 300mg = Melhor efeito antidepressivo
 - 50mg = Melhor efeito hipnótico
- **DESVANTAGEM:**
 - Não há evidências de ação direta nos sintomas negativos (?)
 - Ganho de peso, Fenômenos cardiometaabólicos
- **VANTAGEM:**
 - Melhora de sintomas depressivos.
 - Não provoca SEP em nenhuma dose = Preferida no Parkinson e Idosos

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

RISPERIDONA (Risperdal® 1mg 2mg 3mg)

• DESVANTAGENS

- Não há evidências de ação direta nos sintomas negativos.
- Doses elevadas, semelhante a antipsicótico típico
 - Síndrome Extra-piramidal
 - Hiperprolactinemia (até em doses baixas)
- Ganho de peso
- Maior risco de AVCI em IDOSOS.

• VANTAGENS

- Efeitos no transtorno bipolar
- Pode ser usado em CRIANÇAS (Autismo e Esquizofrenia)



ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

ZIPRASIDONA (Geodon® 40mg 80mg)

- **Ingestão sem alimentos = Reduz a absorção!**
- **DESVANTAGEM:**
 - Não há evidências de ação direta nos sintomas negativos
 - Não apresenta efeito antidepressivas
 - Risco de aumento de intervalo QTc (Arritmias ventriculares)
- **VANTAGEM:**
 - Não produz ganho de peso
 - Não apresenta fenômenos cardiom metabólicos



ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

ARIPIPRAZOL (Abilify® 15mg 20mg 30mg)

- **Agonista parcial do receptor D2**
 - Menor afinidade nos receptores 5-HT_{2A}
 - Doses elevadas, pioram a eficácia da medicação
- **DESVANTAGEM**
 - Não há evidências de ação direta nos sintomas negativos.
 - Pode causar agitação paradoxal
 - Pode causar acatisia!
- **VANTAGEM**
 - Propriedades antidepressivas
 - Uso em crianças (Autismo e Esquizofrenia)
 - Não induz ganho de peso ou fenômenos cardiometaobolicos
 - Não causa sedação



ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

CLOZAPINA (LEPONEX® 25 e 10MG)

- **VANTAGENS**

- Tratamento da discinesia tardia
- **Redução da risco de suicídio** na esquizofrenia
- Controle da Hostilidade e agressividade persistentes
- Em eficácia, é superior aos demais antipsicóticos
- *Efeitos colaterais, coloca seu uso para os Casos refratários*

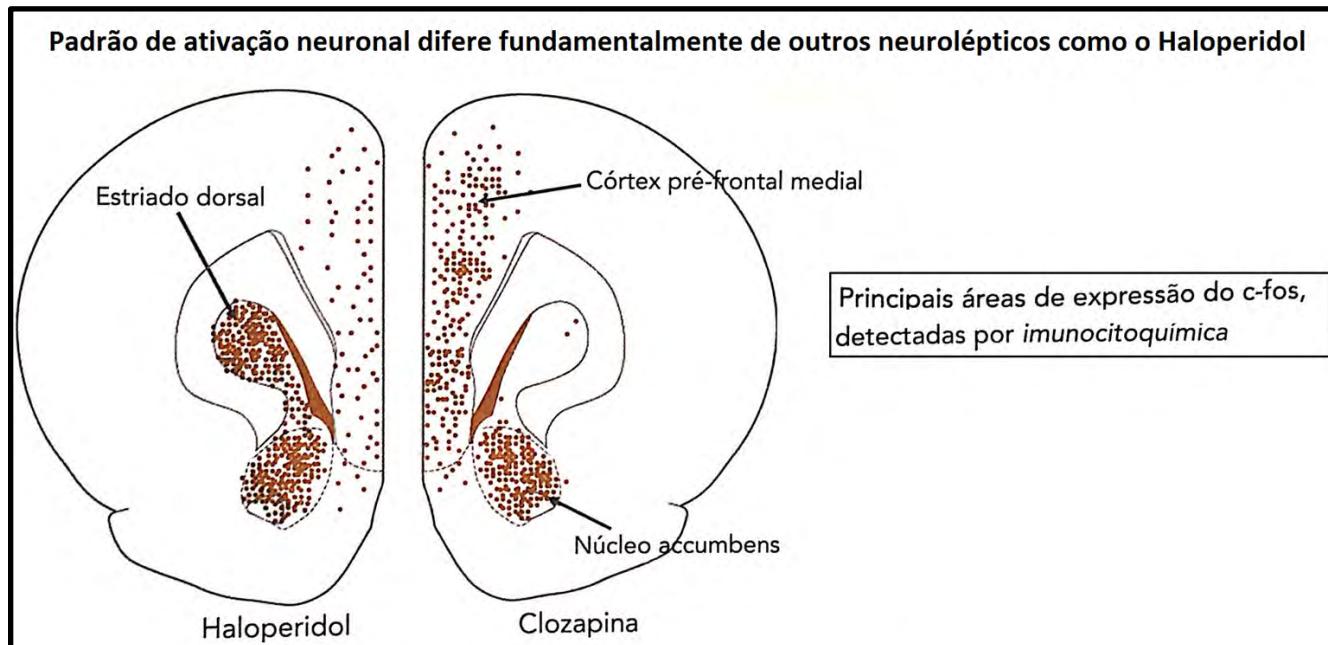
- **EFEITOS COLATERAIS = USO NOS CASOS REFRATÁRIOS**

- Risco de agranulocitose (0,5 a 2 %)
- Convulsão (3 a 4 %)
- Miocardite
- Sedação excessiva
- Cardiometabólicos (\uparrow Triglicerídeos e Resistência insulínica)
- Efeito colateral: afinidade por receptor ach, α -1 e H1

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (2º GERAÇÃO)

CLOZAPINA (LEPONEX® 25 e 10MG)

- **Antipsicótico mais eficaz! (PADRÃO-OURO)**
 - NÃO causa síndrome extrapiramidal (SEP)
 - Atua nos sintomas negativos da esquizofrenia
 - Não libera prolactina





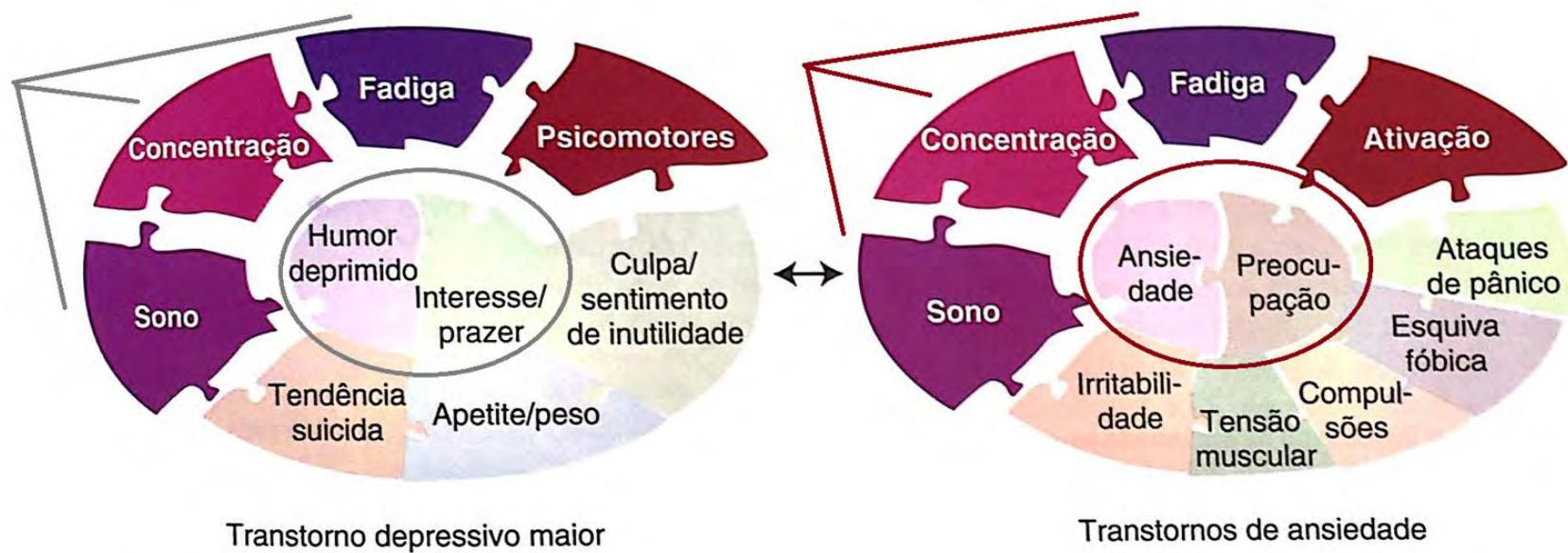
FIM



ANSIOLÍTICOS



DEPRESSÃO X ANSIEDADE

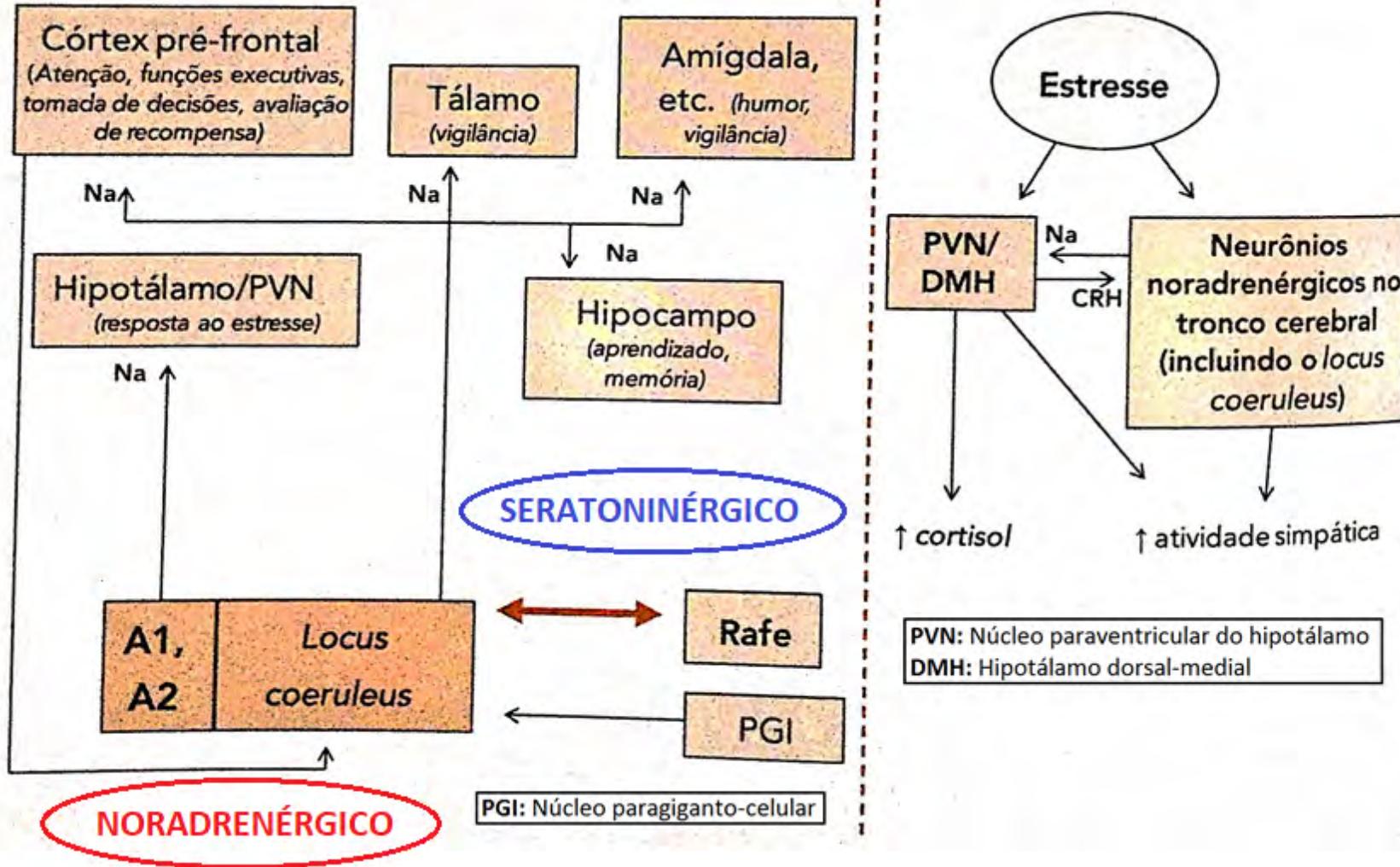


Principais estruturas cerebrais na defesa e emoção



TIPO DE AMEAÇA	POTENCIAL	DISTANTE	PRÓXIMA
COMPORTAMENTO	Avaliar o risco	“Congelamento”	Ameaça, luta e fuga
ESTRUTURA NEURAIS	<ul style="list-style-type: none">• Amígdala• Sistema septo-hipocampal	<ul style="list-style-type: none">• Amígdala• Matéria cinzenta periaquedatal	<ul style="list-style-type: none">• Amígdala• Matéria cinzenta periaquedatal• Hipotálamo
EMOÇÃO	ANSIEDADE	MEDO	RAIVA PÂNICO

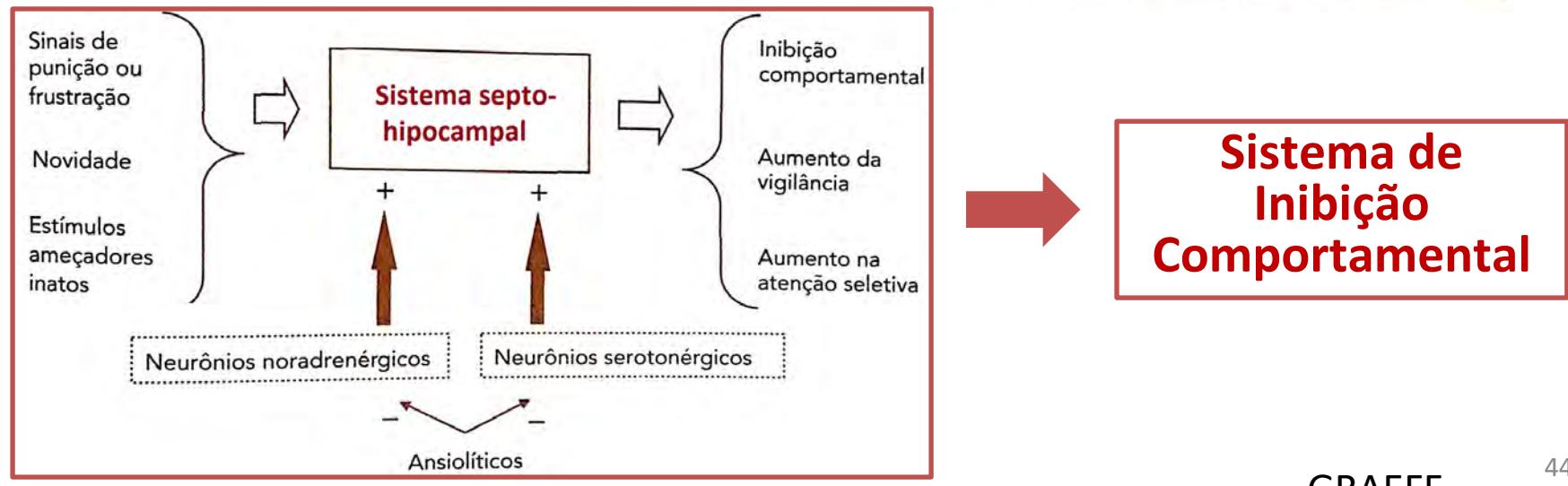
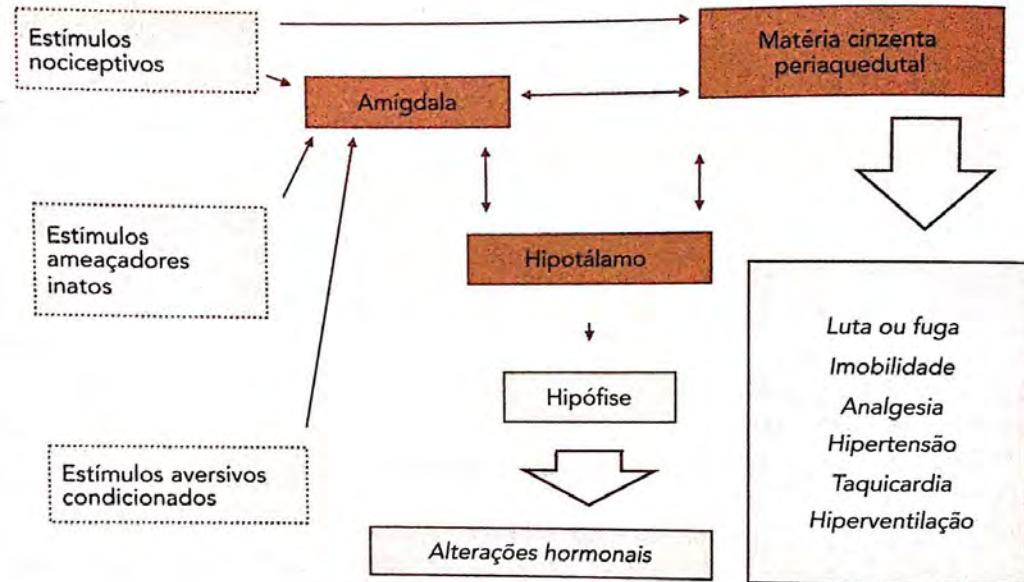
Papel do sistema Noradrenérgico do SNC no Estresse (Goddard e cols, 2009)



Sistema Cerebral de Defesa

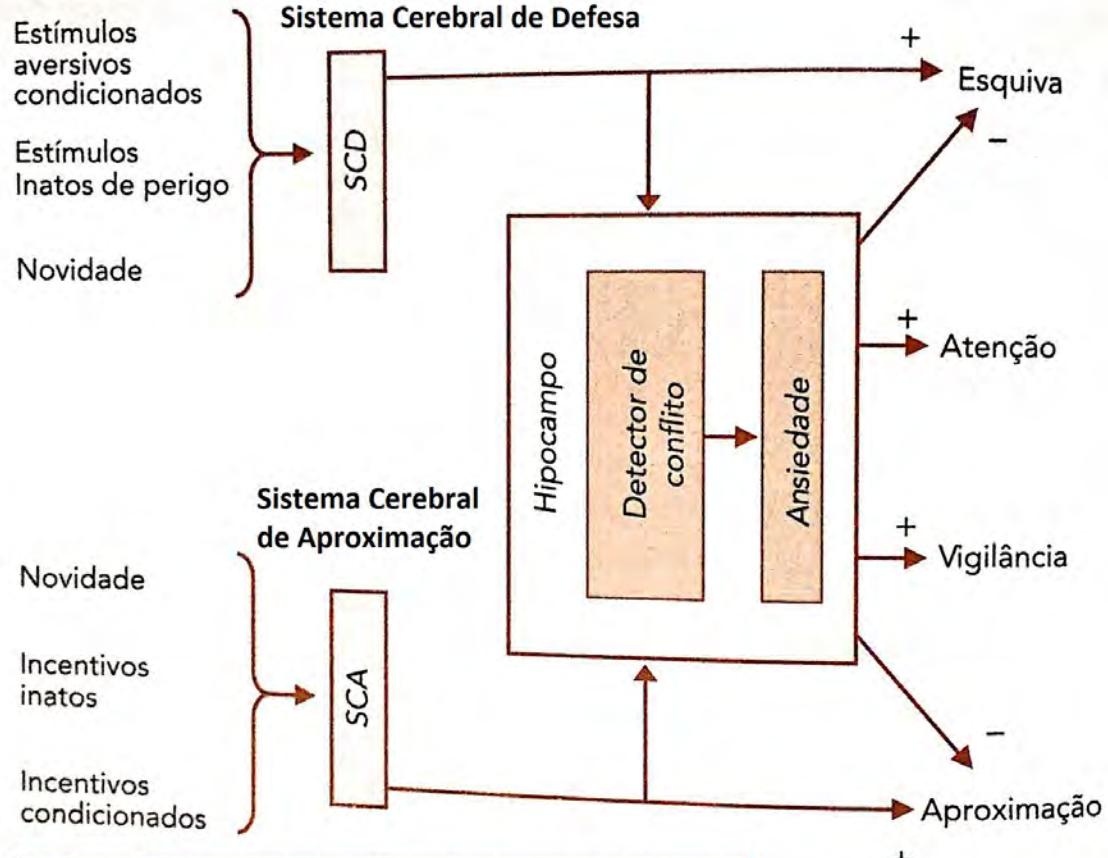


- AMÍGDALA
- MATÉRIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL
- HIPOTÁLAMO



Hipocampo como detector de conflito

- Sistema septo-Hipocampal = Detector de conflito aproximação-esquiva**



DIANTE DO PERIGO, DECISÃO:

- ANSIEDADE**
 - Tendência a aproximação
- MEDO**
 - Tendência a esquiva

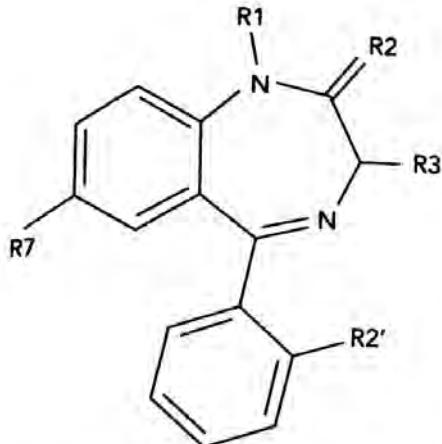
* SCA = Sistema dopaminérgico ascendente, que inerva o núcleo accumbens



BENZODIAZEPÍNICOS

Mecanismos de ação

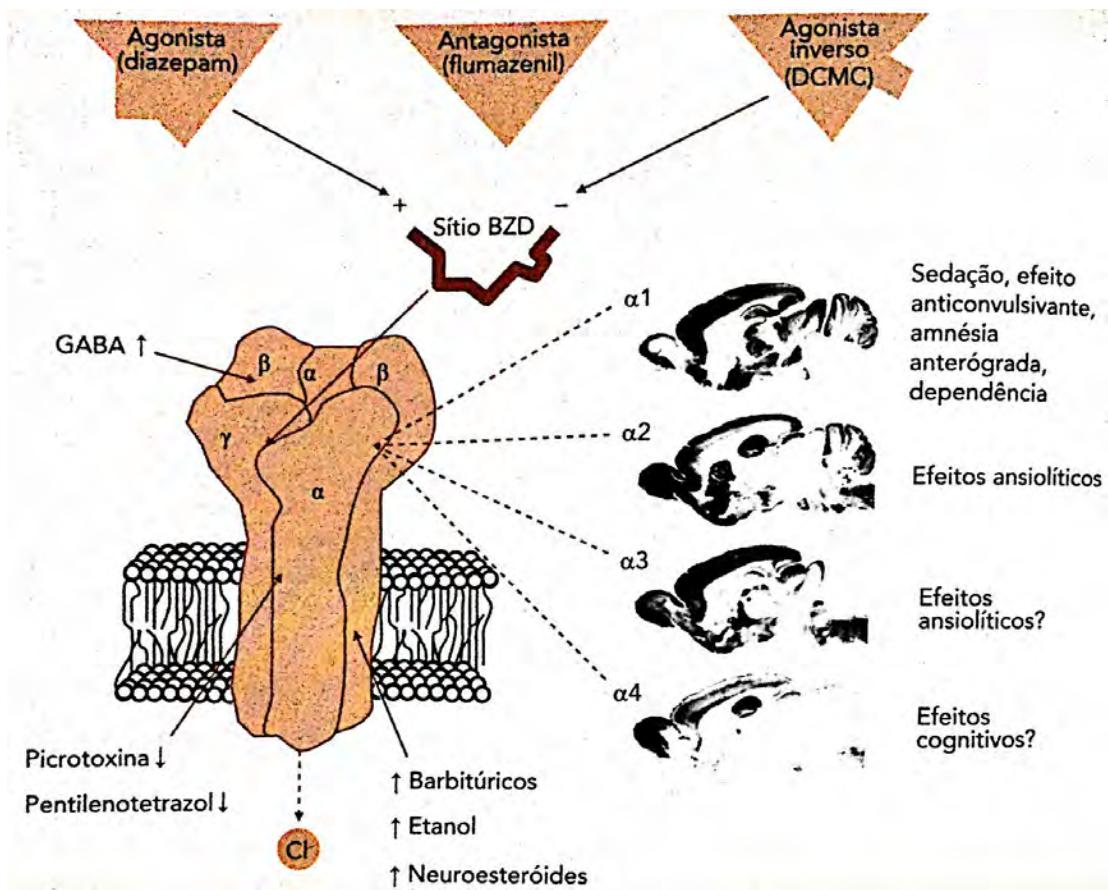
ESTRUTURA QUÍMICA DOS BENZODIAZEPÍNICOS



	R1	R2	R3	R7	R2'
Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
Clorazepato	-H	=O	-COO-	-Cl	-H
Clordiazepóxido	-	-NHCH ₃	-H	-Cl	-H
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Alprazolam	Anel triazolo		-H	-Cl	-H
Triazolam	Anel triazolo		-H	-Cl	-Cl
Midazolam	Anel imidazo		-H	-Cl	-F

Flumazenil Anel imidazo -H -F = O em C5 e CH₃ em N4 (sem anel)
Antagonista dos benzodiazepínicos

INIBIÇÃO RECEPTOR BENZODIAZEPÍNICO GABA_A





BENZODIAZEPÍNICOS

Farmacocinética

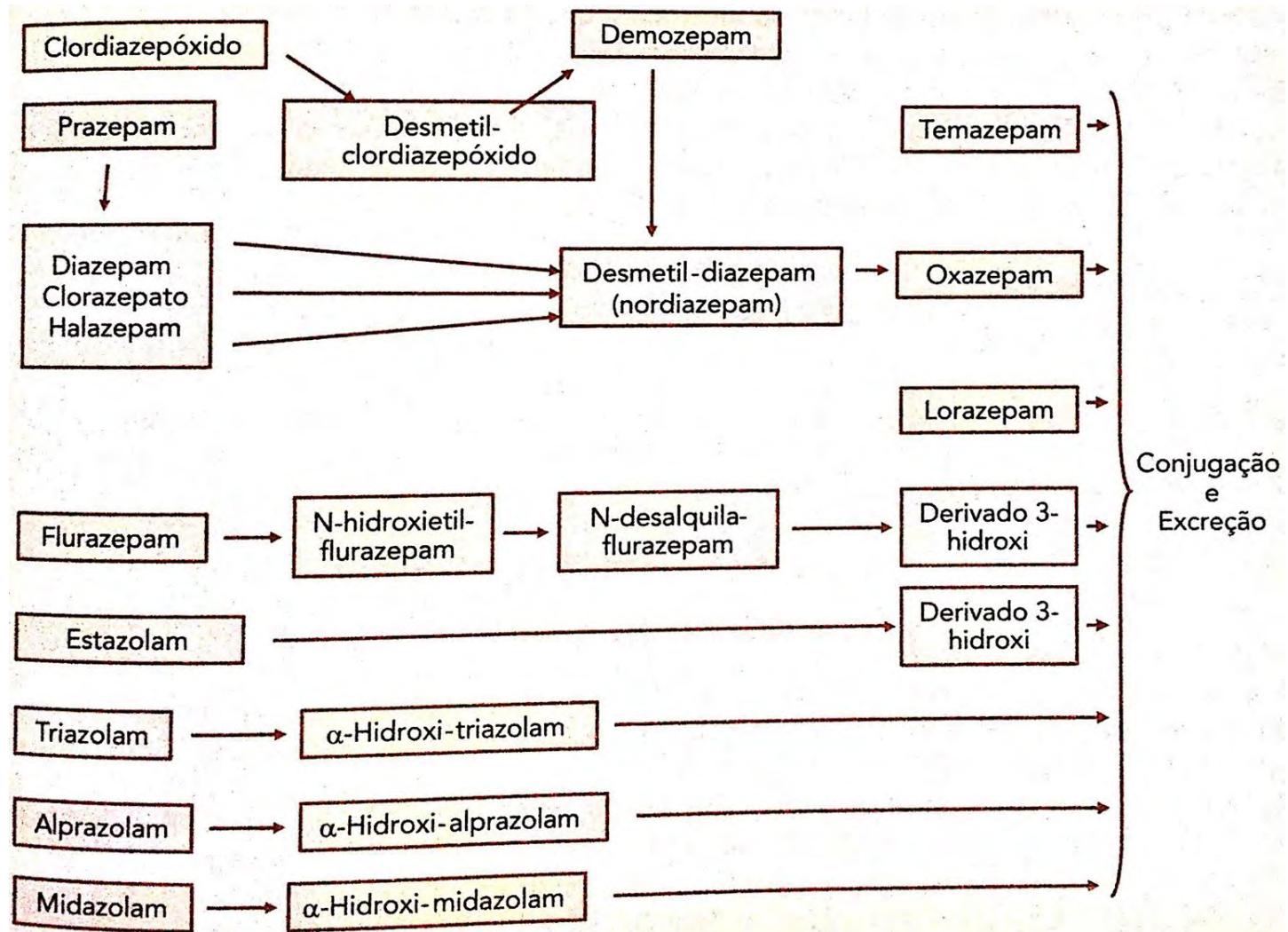
- **ABSORÇÃO ORAL** = MUITO LIPOSSÓLUVEIS
 - Absorção rápida no TGI
 - Barreira hematoencefálica → SNC
- **METABOLIZAÇÃO** = Desmetilação no Fígado
 - Alguns produzem metabólitos ativos = *Efeito residual*
 - Desmetildiazepam: meia-vida = 72H
 - Oxazepam: meia-vida = 24horas
- **Eliminação:**
 - Urina (80%)
 - Bile e fezes



BENZODIAZEPÍNICOS

- A *psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental)* comparado com *medicamentos* apresentaram eficácia semelhante em vários distúrbios de ansiedade
- Existe efeitos aditivos se usados conjuntamente.
- Todos os representantes são similares nos efeitos sedativos e ansiolíticos
- Principal diferença está nas vantagens farmacocinéticas
 - Absorção da droga
 - Velocidade de eliminação de seus metabólitos

Principais vias de metabolização dos Benzodiazepínicos



PRINCIPAIS CLASSES DOS BENZODIAZEPÍNICOS



NOME	Absorção oral	Metabólitos ativos	Meia-vida (horas)	Dose diária (mg)
2-Ceto (meia-vida longa)				
Clordiazepóxido	Intermediaria	Desmetilclordiazepóxido	30-100	15-100
Clorazepato	Rápida	Desmetildiazepam	30-100	15-60
Diazepam	Rápida	Desmetildiazepam	30-100	4-40
Clonazepam	Intermediaria	Desmetildiazepam	18-40	0,5-4
3-hidroxi (meia-vida intermediária)				
Lorazepam	Intermediaria	-	10-20	1-10
Oxazepam	Intermediaria	-	8-20	30-120
Triazolo (meia-vida curta)				
Alprazolam	Intermediaria	-	6-60	0,75-4

PRINCIPAIS EFEITOS CLÍNICOS DOS BENZODIAZEPÍNICOS



EFEITO	IMPLICAÇÃO CLÍNICA
Atenua o comportamento defensivo	Alivio da ansiedade
Anticonflito	Alivio da ansiedade
Desinibição comportamental	Alivio da ansiedade <i>Efeito colateral: Descontrole (hostilidade, excitação paradoxal)</i>
Sedativo-hipnótico	Tratamento da insônia <i>Efeito colateral: Sonolência</i>
Depressão do sistema nervoso central	Usados como anestésicos Risco do uso combinado com bebidas alcoólicas
Déficit psicomotor	<i>Efeito colateral: Incoordenação</i>
Relaxa parcial os músculos esqueléticos	Tratamento dos <u>espasmos musculares</u>
<u>Anticonvulsivante</u>	Tratamento de alguns tipos de epilepsia
Amnésia anterograda	Efeito colateral: <u>Perda de memória</u>



BUSPIRONA

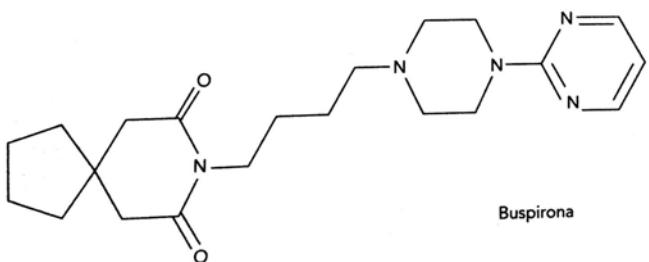
Efeito no sistema sertotoninérgico

- **MECANISMO DE AÇÃO**

- Efeito serotoninérgico:
 - Núcleos da Rafe = Estimula autoreceptores de 5-HT_{1A} = Inibição
 - Hipocampo = Antagonista do 5-HT_{1A} pós-sinápticos = Inibição
 - Efeito Ativador noradrenérgico no Locus coeruleus = Ausência de sono

- **NAS DOSES HABITUAIS:**

- Ausência de efeito sedativo
 - Não interação com álcool
 - Não causa dependência



INDICAÇÃO:

- **Na ansiedade generalizada**, buspirona tem eficácia similar ao diazepam
- **Não foi eficaz em outros transtornos primários de ansiedade.**
- Apresenta períodos maior de latência e ausência de sedação.



BUSPIRONA

Efeito no sistema sertotoninérgico

FARMACOCINÉTICA

- **DOSE:** 5mg (VO) 3X dia (15-25mg/dia)
- **Absorção oral** = 30 min (rápida)
- **Sofre metabolismo de 1º passagem**
 - Biodisponibilidade = 4% (baixa)
 - Alimentos: Não altera absorção, mas ↑ Biodisponibilidade
- **Via de eliminação**
 - Metabolização oxidativa do fígado
 - Produz metabólito ativo = 1-Pirimidinilpeperazina
 - MEIA-VIDA: 2-11 HORAS

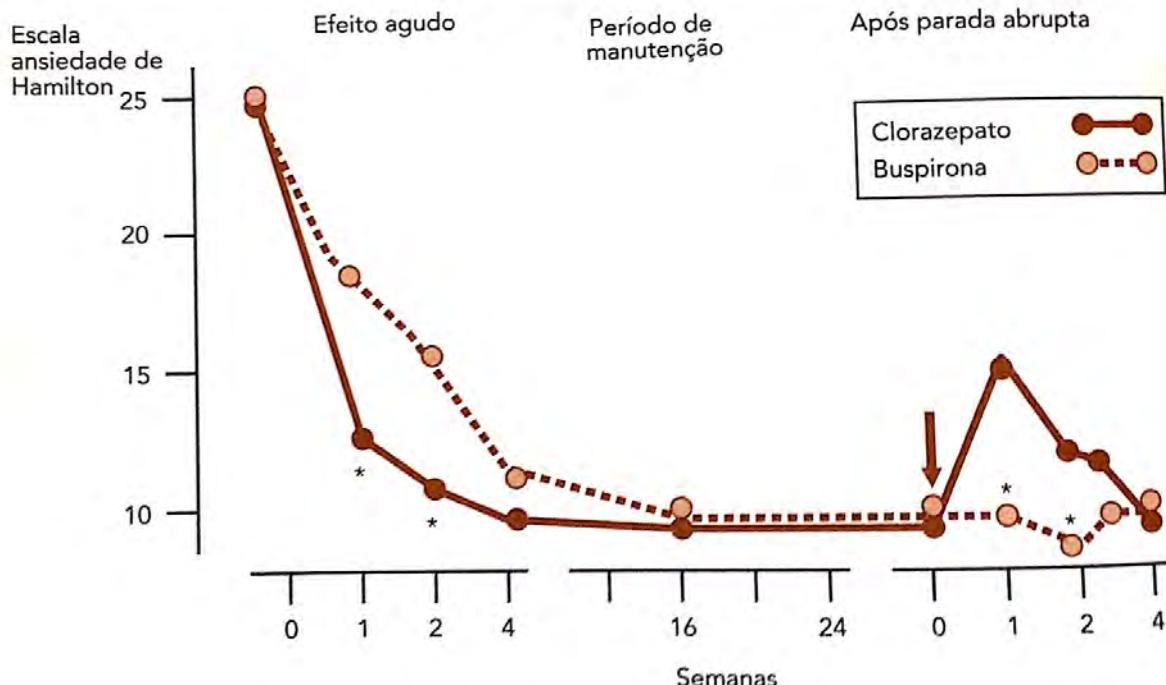


BUSPIRONA

Efeito no sistema sertotoninérgico

- PERÍODO DE LATÊNCIA = 1-2 semanas
 - Período bem maior que dos benzodiazepínicos

Comparação entre o efeito da buspirona e Benzodiazepínico em pacientes com Transtorno de ansiedade generalizada (TAG)



DROGAS ANSIOLÍTICAS NO SISTEMA SERATONINÉRGICO



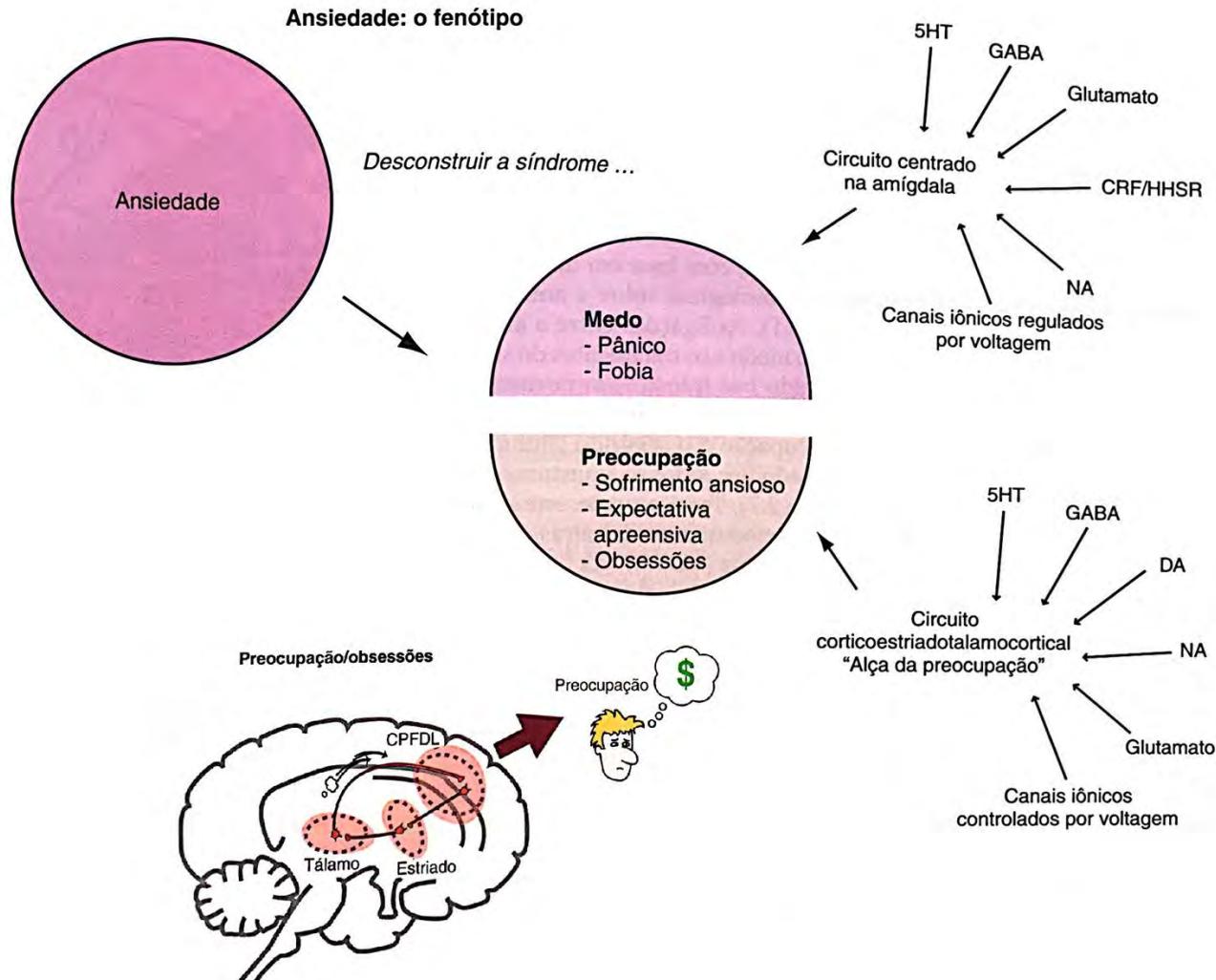
NOME	Estrutura neural	Receptor	Efeitos
Azaspironas (Buspirona)	Amígdala / córtex frontal	5-HT _{2C} (sub-regulação)	Ansiolítico
Antidepressivos (tricíclicos, ISRS, IMAO)	Amígdala / córtex frontal	5-HT _{2C} (sub-regulação)	Ansiolítico
	Matéria cinzenta periaquedatal	5-HT _{2A} 5-HT _{1A} (super-regulação)	Antipânico
Antagonistas 5-HT2 (Ritanserina)	Amígdala / córtex frontal	5-HT _{2C}	Ansiolítico
ISRS	Córtex pré-frontal	5-HT _{1D} (sub-regulação)	Anti - “obsessivo-compulsivo”
Agonistas de serotonina (mCCP)	Amígdala / córtex frontal / Hipocampo	5-HT _{2C} (estimulação)	Ansiogênico

DROGAS ANSIOLÍTICAS NO SISTEMA SERATONINÉRGICO



- **Na ansiedade generalizada, benzodiazepínicos foram substituídos por antidepressivos no tratamento de longo prazo**
 - Explorando seus efeitos sobre sintomas somáticos, em particular no início do tratamento
- **Inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) são 1º escolha no tratamento de diversos transtornos de ansiedade.**
 - Exemplo: Tratamento crônico do Transtorno do pânico e no obsessivo-compulsivo.

MODERNA TEORIA DA ANSIEDADE





HIPNÓTICOS



TRANSTORNOS PRIMÁRIOS DO SONO

DISSONIAS

INSÔNIA PRIMÁRIA	Queixa de insônia com duração de pelo menos um mês
HIPERSÔNIA PRIMÁRIA	Sonolência excessiva por pelo menos um mês, não secundária a outras alterações do sono ou doença, e que produza perturbação ou sofrimento considerável
NARCOLEPSIA	Ataques irresistíveis de sono, com eventual perda do tônus muscular específico, visualização de imagens de sonhos antes de dormir ou após acordar. Paralisia no momento de dormir ou acordar. Esses ataques aparecem tipicamente 2 a 6 vezes por dia, devem ocorrer diariamente, por pelo menos 3 meses.
Transtornos respiratórios	Apneia do sono e Hipoventilação alveolar central
Transtornos do ritmo circadiano	Descompasso do ritmo circadiano do sujeito ou demandas externas (<i>Jet Lag</i> : alterações após viagens intercontinentais)

PARASSONIAS

TRANSTORNO DE PESADELOS	Caracterizado por ocorrências repetidas de pesadelos que levam o indivíduo a acordar
TRANSTORNO DO TERROR NOTURNO	Recorrência de episódios em que o indivíduo acorda sentido medo intenso, geralmente após grito de pânico, mas sem se lembrar de sonhos que poderiam causar o episódio.
SONAMBULISMO	Deambulação durante o sono, durante os quais existe dificuldade de acordar o sujeito e esquecimento dos atos realizados

Acordado (olhos abertos)



Acordado (olhos fechados)



Estágio I

Ondas do vértex



Estágio II

Complexo K

Fuso de sono

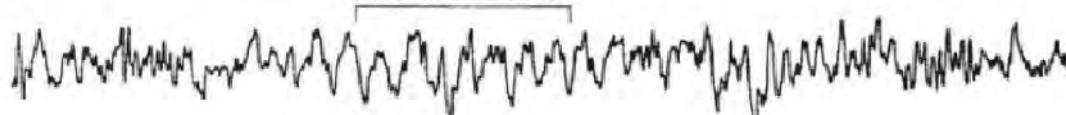


Sono de ondas lentas (Estágios III e IV)



Sono REM

Ondas em dente de serra



ELETRO- FISIOLOGIA DO SONO



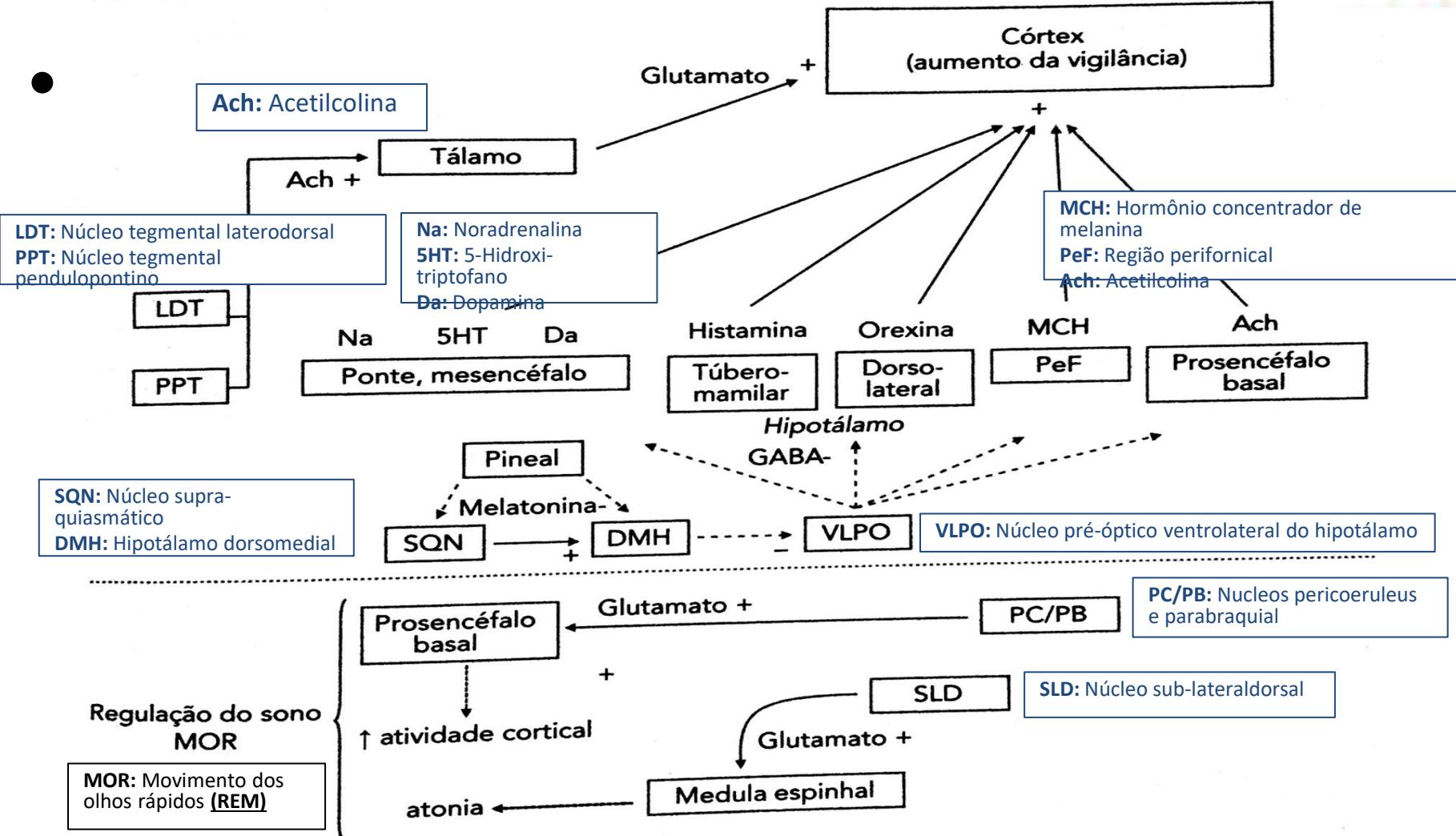
ELETROFISIOLOGIA DO SONO

Eletrencefalograma		Eletro-oculograma	Eletromiograma
Acordado	Atividade de baixa voltagem e frequência mista; atividade alfa (8-13 cps) com olhos fechados	Movimentos dos olhos e piscadas dos olhos	Atividade tônica e movimentos musculares elevados
Não REM			
Estágio I	Atividade de baixa voltagem e frequência mista; atividade teta (3-7 cps), ondas agudas do vértex	Movimentos lentos dos olhos	Atividade tônica ligeiramente reduzida em comparação com estágio desperto
Estágio II	Frequência mista de baixa voltagem com fusos de sono (complexos de 12-14 cps) e complexos K (onda aguda negativa, seguida de onda lenta positiva)	Nenhum movimento ocular	Baixa atividade tônica
Estágio III	Ondas lentas (≤ 2 cps) de alta amplitude (≥ 75 mV) ocupando de 20 a 50% do período	Nenhum movimento ocular	Baixa atividade tônica
Estágio IV	Ondas lentas de alta amplitude ocupando >50% do período	Nenhum movimento ocular	Baixa atividade tônica
Sono REM	Atividade de baixa voltagem e frequência mista; ondas em dente de serra, atividade teta e atividade alfa lenta	REMs	Atonia com contrações fáscicas

cps, ciclos por segundo; REM, movimento rápido dos olhos.



Principais vias e neurotransmissores na regulação da vigília e sono REM





RECOMENDAÇÕES PARA HIGIENE DO SONO

O tratamento de insônia primária e abordagem NÃO medicamentosa devem SEMPRE preceder o emprego de fármacos hipnóticos

FUCHS, 2013

RECOMENTAÇÕES PARA HIGIENE DO SONO (INSÔNIA PRIMÁRIA)

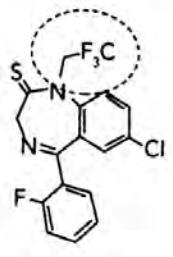
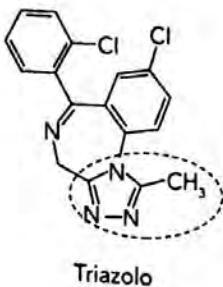
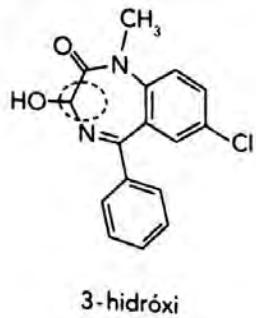
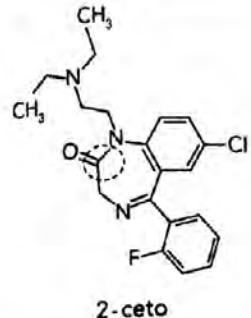
- Deite para dormir apenas quando estiver sonolento
- SE não adormecer em 20 minutos, levante e faça algo até sentir-se sonolento
- Não tire cochilos
- Levante e deite a mesma hora todos os dias
- Não se exercite pelo menos 4 horas antes de deitar
- Estabeleça uma rotina de sono
- Use a cama apenas para dormir ou para atividade sexual (não assistir televisão)
- NÃO consuma cafeína, nicotina e álcool pelo menos 4 horas antes de deitar-se
- NÃO consuma alimento pesado, condimento ou calórico 4 horas antes de deitar
- Certifique-se que cama e o ambiente do quarto seja confortável e tranquilo
- Utilize a luz solar para acertar o relógio biológico



Estrutura química dos Hipnóticos

Hipnóticos benzodiazepínicos

APROVADOS COMO HIPNÓTICOS PELA FDA (EUA)



Flurazepam

Temazepam

Triazolam

Quazepam

Uso clínico:

- Diazepam
- Clonazepam
- Bromazepam

Uso clínico:

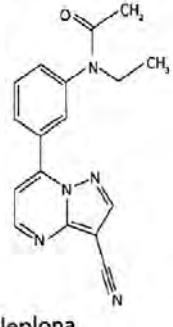
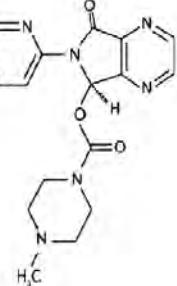
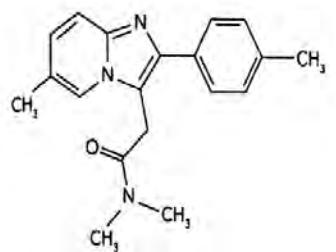
- Lorazepam

Uso clínico:

- Midazolam
- Alprazolam

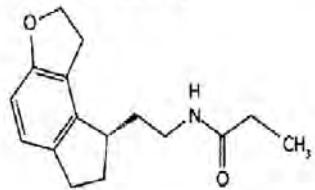
Hipnóticos não-benzodiazepínicos

APROVADOS PELA FDA (EUA)



Agonista da melatonina

HIPNÓTICO APROVADO PELA FDA (EUA)





HIPNÓTICOS

HIPNÓTICO	Início de efeito após administração oral	Metabólitos ativos	Meia-vida (horas)	Dose diária (mg)
<u>Benzodiazepínicos</u>				
Flurazepam	1- 2 horas	Sim	10-20	15-30
Quazepam	1- 2 horas	Sim	10-20	7,5-15
Termazepam	1- 2 horas	-	6-10	0,5-4
Triazolam	20-30minutos	-	2-5	0,125-0,25
<u>Não benzodiazepínicos</u>				
Zolpidem	15-30min	-	3-8	5-10
Zaleplona	15-30min	-	2-4	5-10
Eszopiclona	30-60min	-	5-8	2-3
Agonista da melatonina				
Ramelteon	15-30min	Sim	6-8	8

MECANISMO E EFEITO DOS PRINCIPAIS HIPNÓTICOS



MECANISMO	EFEITOS SOBRE O SONO	DROGAS
↑ da função dos receptores GABA _A (modulação alostérica)	↓ da latência de inicio do sono ↑ do tempo de sono ↓ do número de vezes que acorda a noite	<u>Benzodiazepínicos</u> <u>Hipnóticos Z</u> - Zolpidem
Antagonistas dos receptores 5-HT ₂ (serotonina)	↑ do tempo de sono ↓ do número de vezes que acorda a noite	<u>Antidepressivos:</u> - Trazodona - Mirtazapina <u>Antipsicóticos:</u> - Olanzapina - Quetiapina
Antagonistas dos receptores H ₁ (Histamina)	↑ do tempo de sono ↓ do número de vezes que acorda a noite	<u>Prometazina</u>
Agonista dos receptores da melatonina	↓ da latência de inicio do sono	<u>Ramelteon</u>

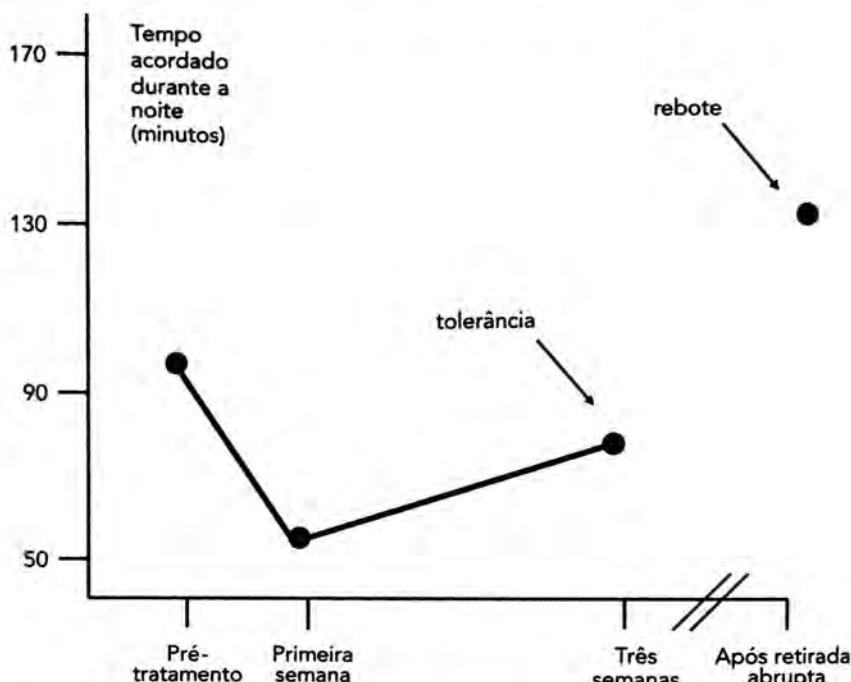


HIPNÓTICOS BENZODIAZEPÍNICOS

- A eficácia hipnótica de benzodiazepínicos a curto prazo está bem demonstrada
- Persiste dúvida sobre a eficácia a longo prazo

Efeito do tratamento com triazolam (0,5mg por noite)

FUCHS, 2013



GRAEFF,
2012



NOVOS HIPNÓTICOS

- **MEDICAMENTOS**
 - ZOLPIDEM, ZOPICLONA, ZALEPLONA
- **MECANISMO DE AÇÃO**
 - Modulação alostérica no receptor GABA_A, semelhantes aos BZD
- **EM COMPARAÇÃO AOS BENZODIAZEPÍNICOS (BZD)**
 - Menor incidência de dependência e tolerância
 - Menor incidência de insônia rebote
- **As vantagens dos novos hipnóticos (exemplo: zolpidem) NÃO se fundamentam em inequívoca evidência clínica, podendo derivar de viés corporativo (financiamento da indústria farmacêutica)**

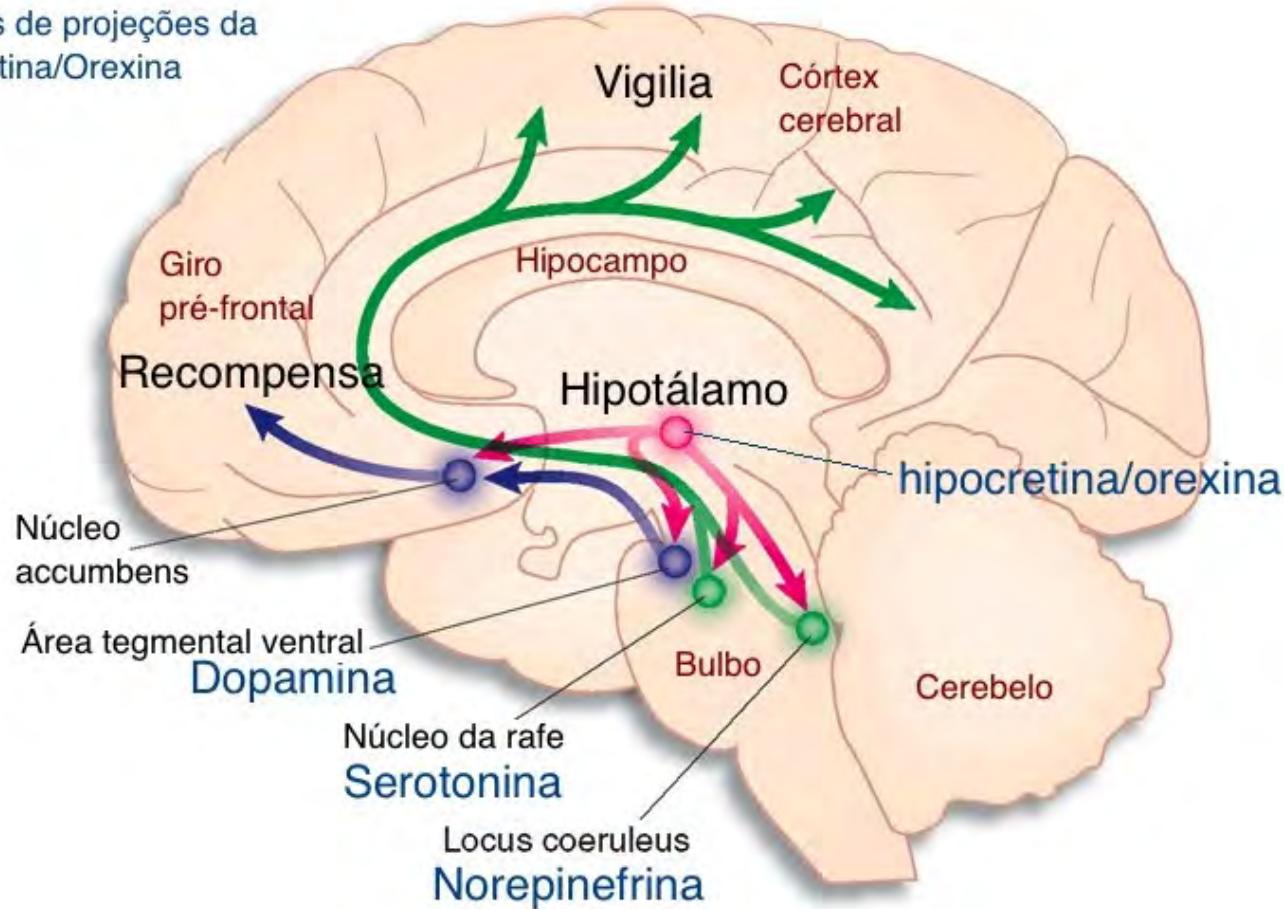


OUTROS HIPNÓTICOS

- **Agonistas da melatonina (Remelteon)**
 - Bem tolerados
 - Efeitos vasoconstritores e aumento da imunidade (cautela nas doenças vasculares e naqueles que usam imunossupressores)
- **Anti-histamínicos (Hidroxizina, difenidramina)**
 - Efeito residual no dia seguinte
 - Alto potencial de tolerância
- **Antidepressivos**
 - Mirtazapina
 - Atua receptores 5-HT2
 - Trazodona
 - Atua receptores 5-HT2, H1-histamínicos e α -adrenérgicos
- **Antipsicóticos atípicos**
 - Olanzapina, Quetiapina

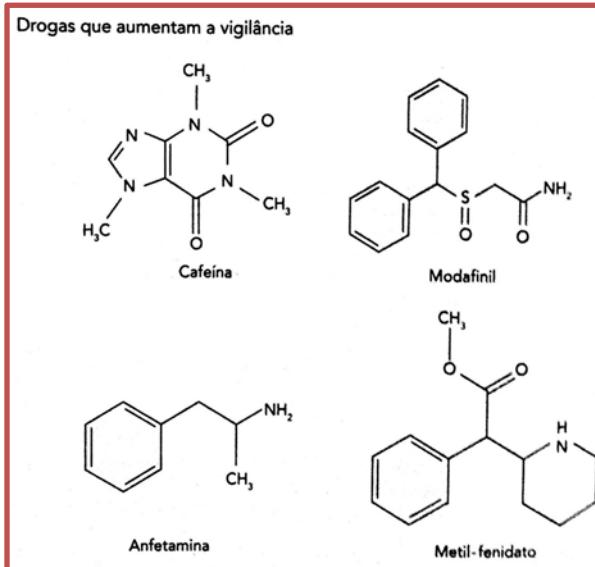
Drogas que aumentam a vigilância

Regiões de projeções da
Hipocretina/Orexina





Drogas que aumentam a vigilância



• CAFEÍNA

- Antagonista da adenosina: Ativa o sistema simpático e inibe o sono no SNC
- Aumenta a latência do sono e ↑ acordar noturno
- Estimula o sistema dopaminérgico: Efeito psicoestimulante leve
- Dependência, tolerância e síndrome de abstinência



Drogas que aumentam a vigilância

- **Anfetaminas e similares: Metilfenidato (ritalina®)**
 - “Facilitador” da transmissão da dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal
 - ↓ sono de ondas lentas e o sono REM e ↑ acordar noturno
 - Em adultos, apresenta um pequeno efeito cognitivo positivo
 - **Uso clínico:** Narcolepsia e TDAH
- **Modafinil (Stavigile®)**
 - Antagonista da Orexitina
 - Melhorou o desempenho em testes psicológicos: memória visual, reconhecimento visual, planejamento e controle executivo
 - Baixo uso de efeitos colaterais = Risco de uso abusivo
 - **Uso clínico:** Narcolepsia e Apneia do sono



ANTIDEPRESSIVOS



DISTÚRBIOS DE HUMOR

Episódio maníaco

Mania (humor anormalmente elevado, expansivo ou irritável).

Episódio depressivo maior

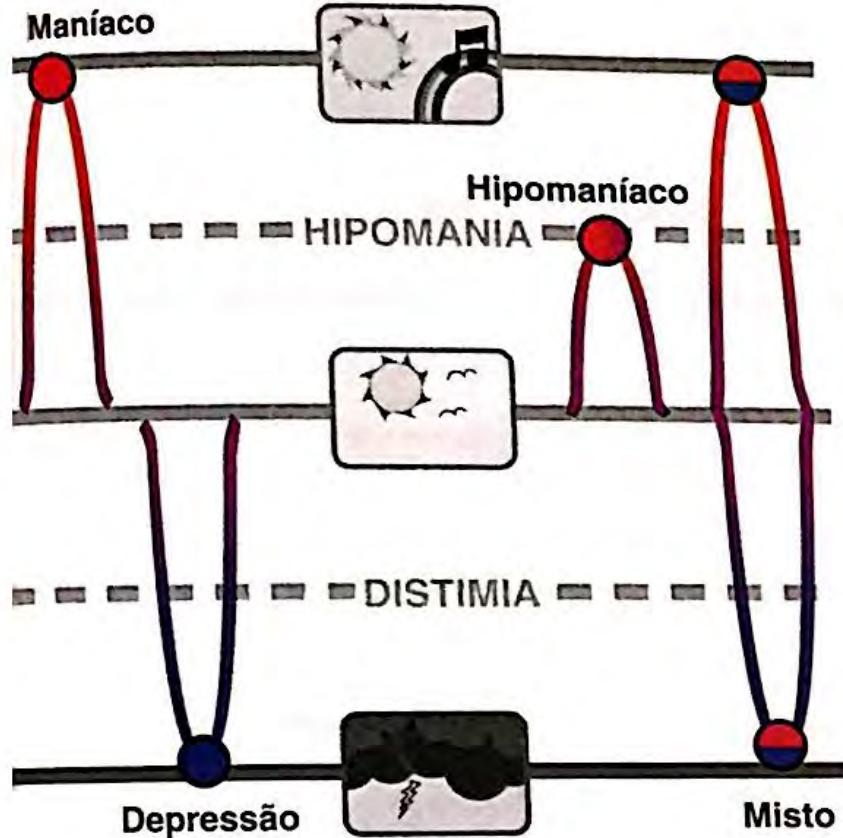
Humor deprimido ou perda do interesse

Episódio hipomaníaco

Hipomania (humor elevado, expansivo ou irritável, porém menos grave e com menor duração do que a mania)

Episódio misto

Preenche os critérios tanto do episódio maníaco quanto do episódio depressivo maior

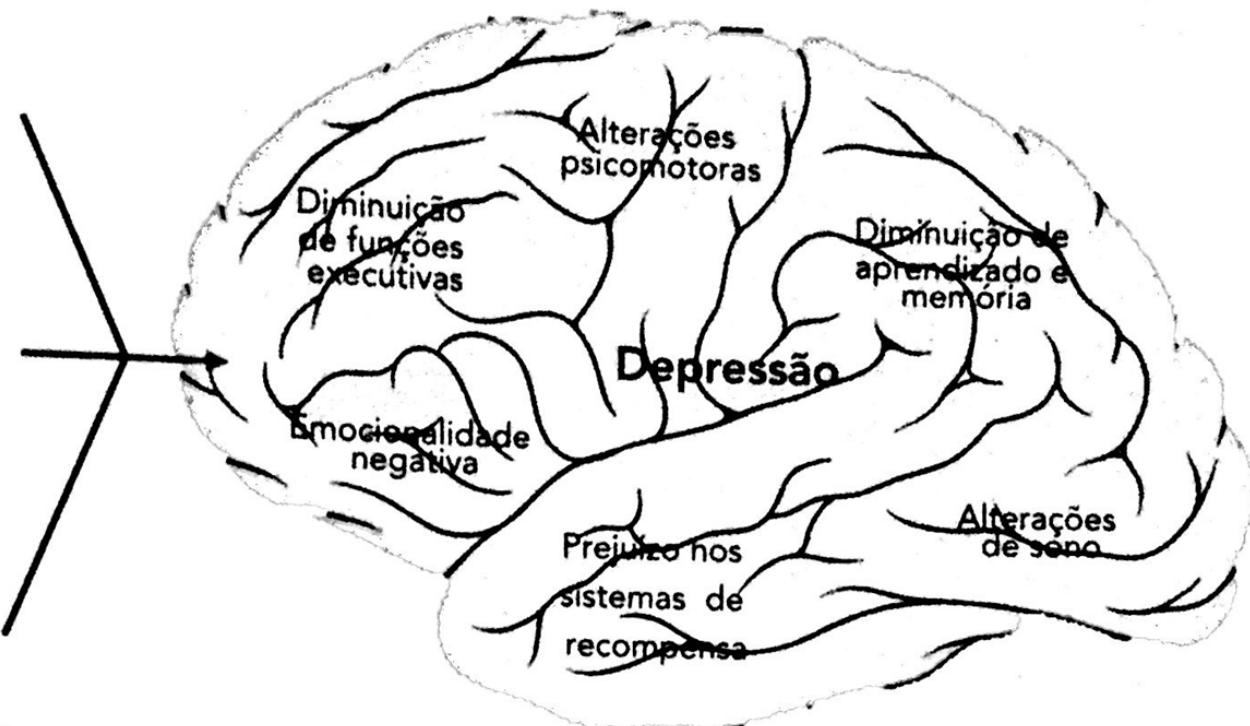


Origem Multifatorial da Depressão

Fatores de desenvolvimento (abuso ou negligência na infância, perda precoce de pais)

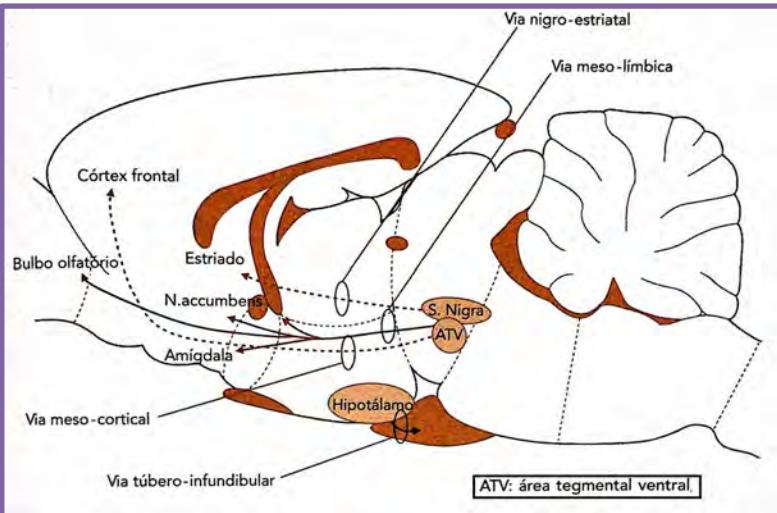
Eventos negativos de vida (estresse)

Genes (SERT, triptofano hidroxilase-2, 5-HT_{1A}R, MAO-A, COMT, DBH, CREB, CRHM2, CRH1R, 5-HT2R, GR, MR, BDNF, ?)

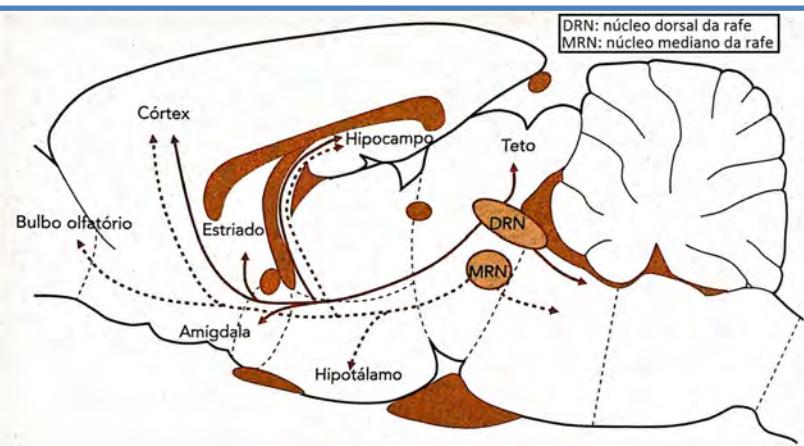
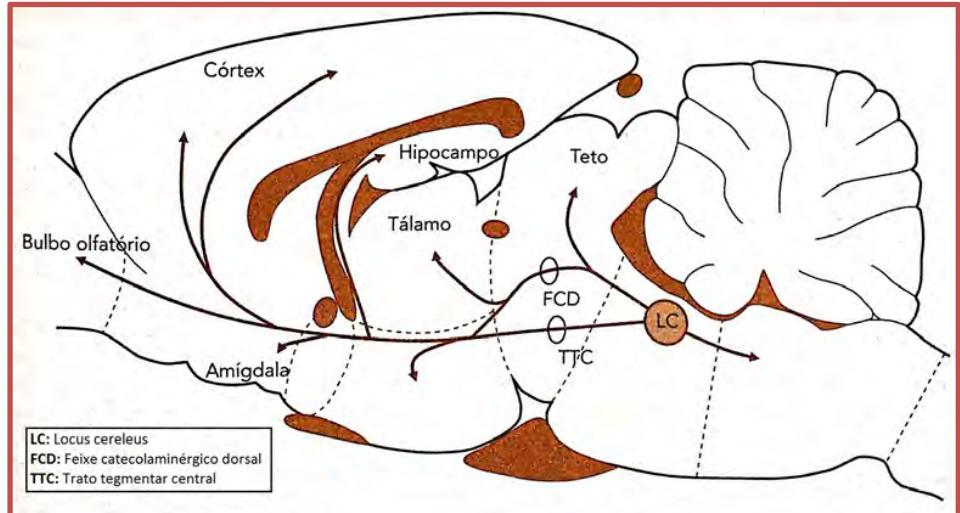


Vias neurais do SNC

Via dopaminérgica



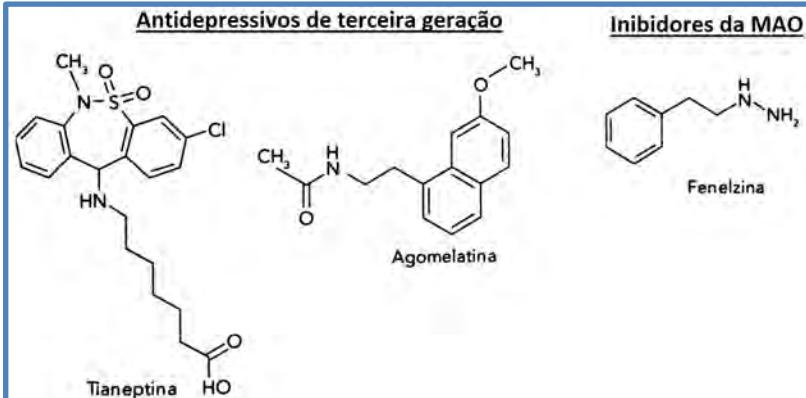
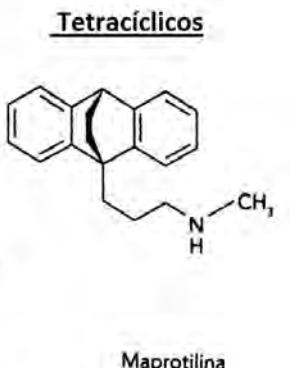
Via noradrenérgica



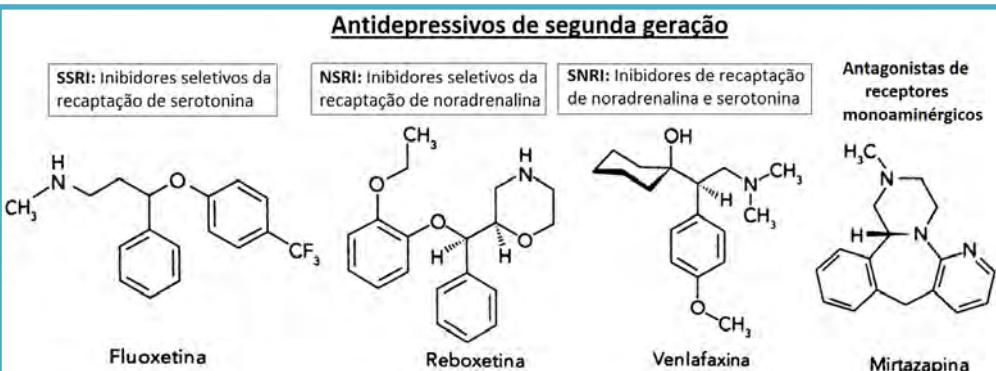
Via seratoninérgica



Estrutura química dos Antidepressivos



Inibidores da MAO





ANTIDEPRESSIVOS

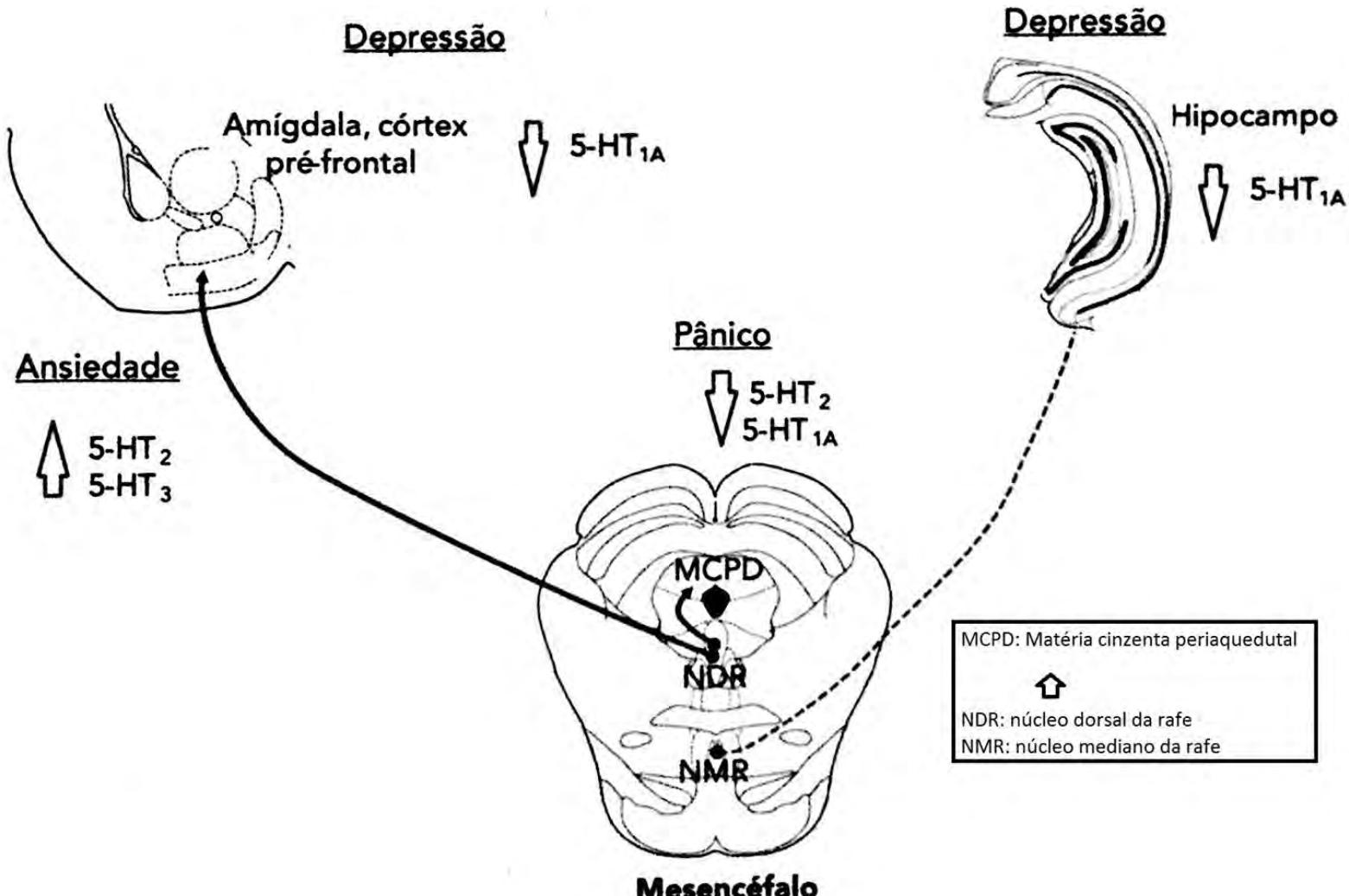
- **Mecanismo de ação:**
 - Bloqueio recaptação neuronal de noradrenalina
 - Bloqueio recaptação neuronal de serotonina
 - **Baixo potencial** na recaptação da dopamina!
- **Antidepressivos tricíclicos = baixo índice terapêutico**
 - Doses elevadas ($> 10x$) podem ser bloquear canais de sódio, impedir a condução neuronal:
 - Alterações cardíacas (arritmias), agitação, delírio e alucinação, convulsões, coma e morte



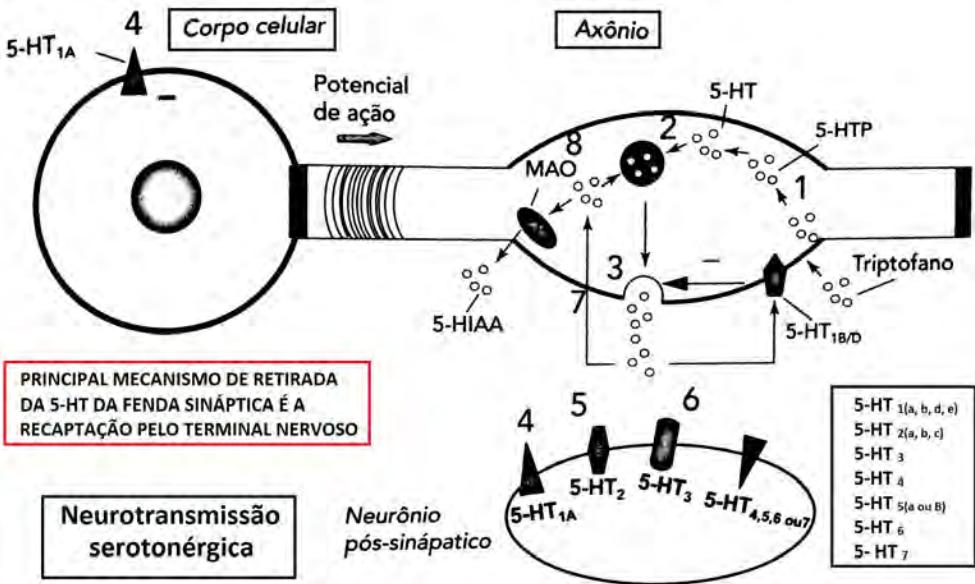
EFEITO ADVERSO: ANTIDEPRESSIVOS

- **Depende do grau de bloqueio de receptores:**
 - Muscarínicos (acetilcolina)
 - Alfa-adrenérgicos
 - Histamínicos
- **Efeito “Switch process”**
 - Aparecimento de sintomas hipomaníacos!
 - Efeito compartilhado por quase todos os antidepressivos
- **Efeito da parada súbita do tratamento**
 - O bloqueio continuado aumenta a sensibilidade de receptores muscarinicos = Exacerbação colinérgica
 - Cefaleia, náuseas, sudorese, salivação excessiva

Teoria monoaminérgica da Depressão



Neurotransmissão serotonérgica



1. **Para-cloro-fenil-alanina (PCPA)**: inibidor da enzima triptofano hidroxilase → Passo limitante na síntese de 5-HT
2. **RESERPINA**: Depleta 5-HT por impedir sua captação pelas vesículas sinápticas, sendo degradada pela MAO
3. **D-FENFLURAMINA**: promove e impede a recaptação 5-HT
4. **BUSPIRONA**: Agonista parcial de receptores 5-HT_{1A}
5. **RITANSERINA**: Agonista parcial de receptores 5-HT_{2(a e c)}
6. **ONDONSETRON**: Agonista parcial de receptores 5-HT₃
7. **FLUOXETINA**: Inibidor seletivo de recaptação de 5-HT
8. **MOCLOBEMIDA**: Inibidor reversível da MAO

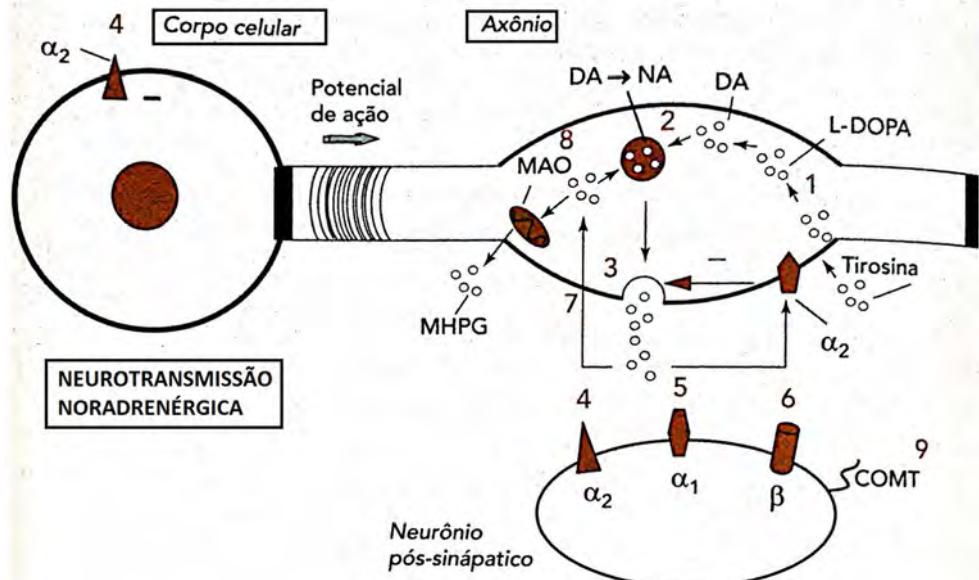
SÍNTSE DE SEROTONINA:

Captação aminoácido Triptofano → Triptofano hidroxilase → 5-hidroxitriptofano → Descarboxilase de aminoácido → 5-Hidroxitriptofano (5-HT) ou Serotonin

DEGRADAÇÃO INTRA-CELULAR:

Enzima monoamina oxidase (MAO) → Metabólito 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA)

Neurotransmissão noradrenérgica



- 1. Alfa-metil-para-tirosina:** inibidor competitivo da enzima trirosina hidroxilase → Passo limitante de síntese de noradrenalina
- 2. RESERPINA:** Depleta catecolaminas por impedir a entrada de dopamina ou da noradrenalina recaptada na vesícula sináptica
- 3. ANFENTAMINA:** promove liberação e impede recaptura de catecolaminas
- 4. CLONIDINA:** agonista de adrenorreceptores alfa-2
- 5. PRAZOSIN:** antagonista de adrenoreceptores alfa-1
- 6. PROPAANOLOL:** antagonista de adrenoreceptores beta 1 e 2
- 7. DESIMIPRAMINA:** Inibidor seletivo de recaptura de noradrenalina
- 8. MOCLOBEMIDA:** Inibidor reversível da MAO
- 9. ENTACAPONE:** inibidor da COMT

SÍNTSE DE NORADRENALINA:

Captação aminoácido L-tirosina →
Tirosina hidroxilase → L-DOPA → L-DOPA
→ descarboxilase → **Dopamina** →
dopamina beta-hidroxilase →
Noradrenalina

DEGRADAÇÃO INTRA-CELULAR:

Enzima monoamina oxidase (MAO) → Metabólito 3-hidroxi-4-metil-para-tirosina (MHPG)

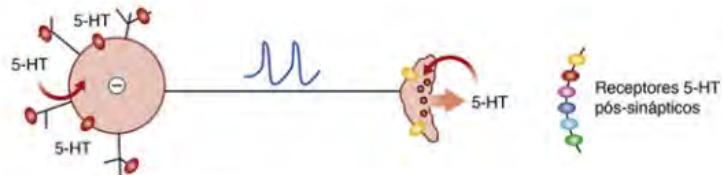
DEGRADAÇÃO EXTRA-CELULAR:

Enzima Catecol-O-metil-transferase

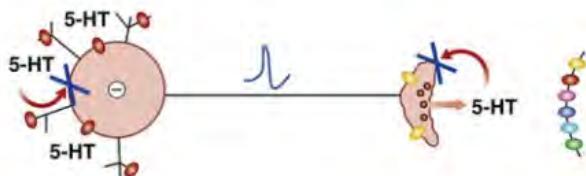
Teoria monoaminérgica da depressão

Controle da liberação da Serotonina

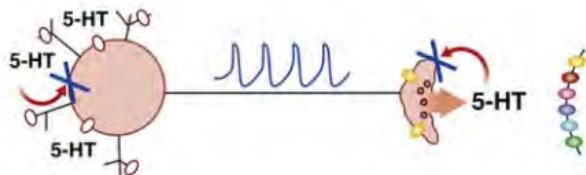
Ausência



Inibição aguda da captura de 5-HT



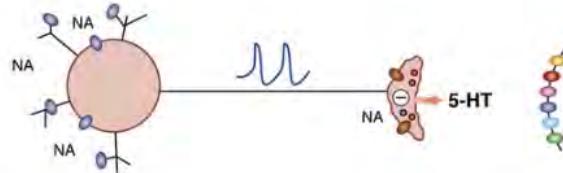
Inibição crônica da captura de 5-HT



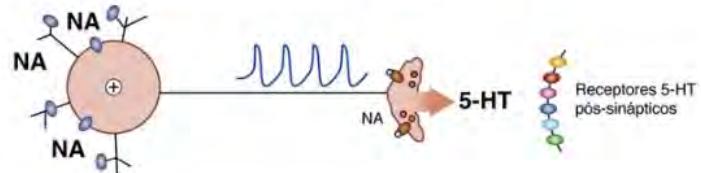
- receptor 5-HT_{1A}
- receptor 5-HT_{1A} dessensibilizado
- antagonista ligado ao receptor α₂-adrenérgico

Controle noradrenérgico da liberação da Serotonina

Ausência



Na presença de antagonista dos receptores α₂-adrenérgicos

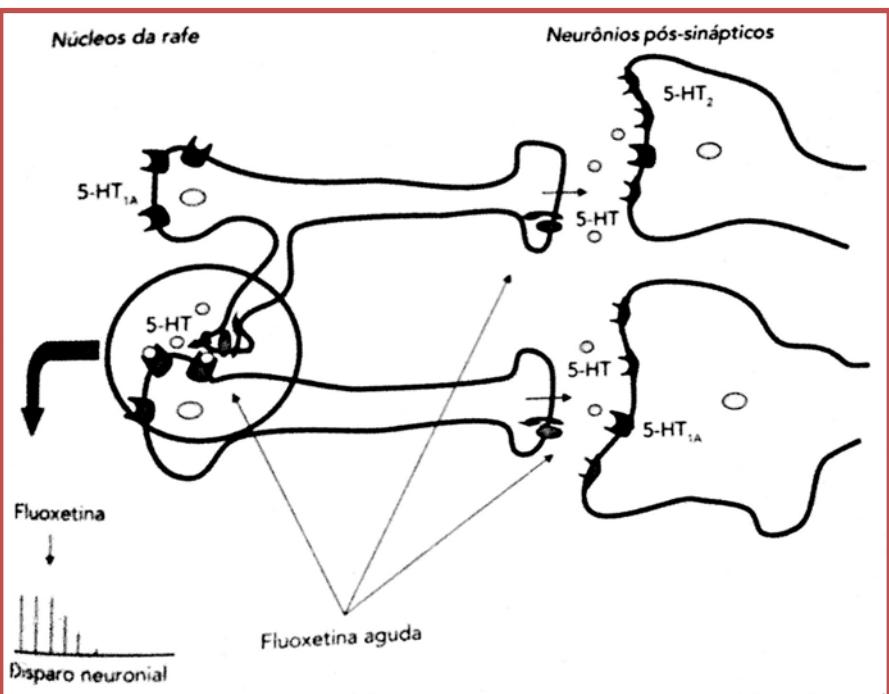


- receptor α₁-adrenérgico
- receptor α₂-adrenérgico pós-sináptico
- antagonista ligado ao receptor α₂-adrenérgico

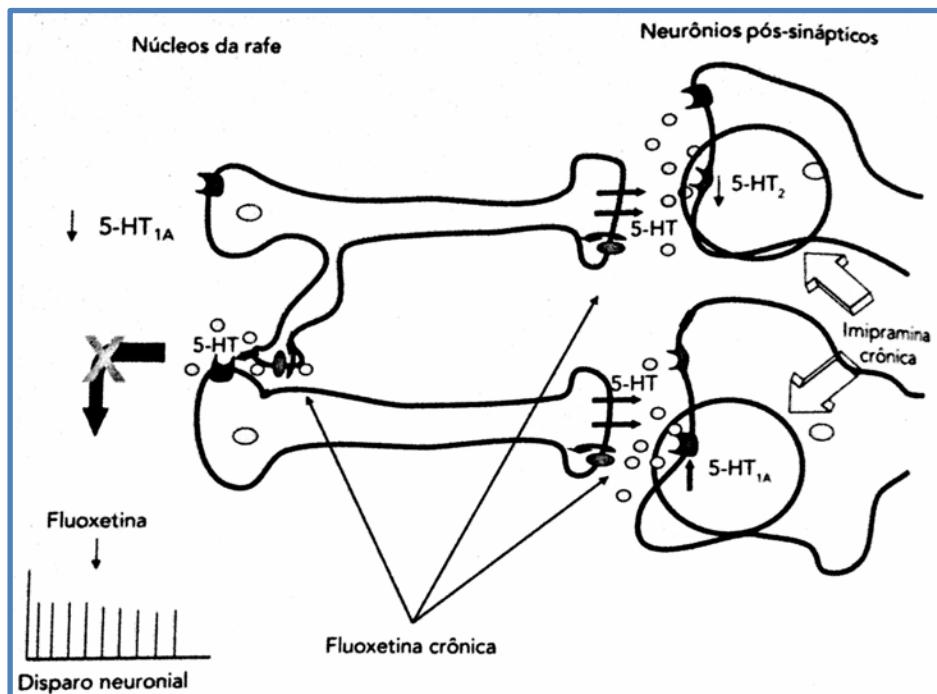
Efeito do uso agudo e crônico de antidepressivos



Uso agudo de Antidepressivos



Uso crônico de Antidepressivos





ANTIDEPRESSIVOS

- Em casos de depressão maior, leve e moderada, são preferidos ISRS porque apresentam perfil de efeitos adversos mais favorável
 - Em casos mais graves, ADT têm melhor indicação
 - Não há evidências de diferenças de eficácia entre representantes de cada classe
-
- Tricíclicos em baixas doses são efetivas
 - Doses mais altas não surtem efeitos adicionais e geram abandono devido a efeitos adversos
 - Tateio da dose é necessário porque doses eficazes não estão definidas e há muita variabilidade individual



ANTIDEPRESSIVOS

- Fluoxetina é o único antidepressivo que consistentemente reduz sintomas de depressão em crianças e adolescentes
- Depressão perinatal de grau leve deve-se utilizar apenas abordagem psicológicas
- Os antidepressivos são provavelmente benéficos em doença com maior gravidade
- ADT e venlafaxina evidenciaram alívio em dores neuropáticas crônicas



ANTIDEPRESSIVOS

SCHATZBERG, 2016

NOME	Biodisponibilidade (%)	Dose usual (mg)	Meia-vida(h)	CLASSE
Amitriptilina	48	100-200	21	Antidepressivos tricícicos
Nortriptilina	51	75-150	31	
Desimipramina	73-92	100-200	21-23	
Imipramina	42	100-200	16	
Maprotilina	6-70	100-150	27-58	
Fluoxetina	80	20-40	53	Inibidor seletivo de Recaptação de serotonina (ISRS)
Fluvoxamina	77	100-200	15	
Paroxetina	-	20-40	17	
Citalopram	80	20-40	33	
Escitalopram	80	20-40	22	
Sertralina	44	100-150	23	Inibidor da recaptação de NE e 5-HT
Duloxetina	50	80-100	12	
Venlafaxina	10-45	75-225	5	
Bupropiona	-	200-300	11	Inibidor recaptação de NE
Trazodona	81	150-200	6	Antagonistas de receptor de monoaminas
Mirtazapina	50	15-45	16	
Moclobemida	60	300-600	1-2 (16)	IMAO
Tranilcipromina	50	20-30	2,5	

ANTIDEPRESSIVOS

NOME	NA	5-HT	5-HT1	5-HT2	Ach	α1	H1
Amitriptilina	+	++	+	+	+++	+++	++
Nortriptilina	++	+	+/-	+	+	+	+
Desimipramina	+++	+	0	+/-	+	+	+
Imipramina	+	++	0	+/-	++	+	+
Clomipramina	++	+++	0	+	+	++	+
Maprotilina	++	0	0	+/-	+	+	++
Fluoxetina	0	+++	0	+/-	0	0	0
Fluvoxamina	0	+++	0	0	0	0	0
Paroxetina	+	+++	0	0	+	0	0
Citalopram/escitalopram	0	+++	0	+/-	0	0	0
Sertralina	0	+++	0	0	0	0	0
Duloxetina	+	++	0	0	0	0	0
Venlafaxina	+	++	0	0	0	0	0
Bupropiona	+/-	0	0	0	0	0	0
Trazodona	0	+	0	++	+/-	+	++
Mirtazapina	+	+/-	+	+	0	0	+++

EFEITOS ADVEROS: ANTIDEPRESSIVOS

NOME	Sedação	Hipotensão postural	Anti-colinérgico	Alt cond cardíaca	Gastro-intestinal	↓limiar convulsivo	Ganho de peso	Distúrbio sexual	Agitação
Amitriptilina	+++	+++	+++	+++	0/+	++	++		
Nortriptilina	+	+	+	++	0/+	+	+	++	
Desimipramina	0/+	+	+	++	0/+	++	++	++	
Imipramina	++	++	++	+++	0/+	++	++	++	0/+
Clomipramina	++	++	+++	+++	+	+++	++	+++	
Maprotilina	++	++	++	++	0/+	+++	+	++	0/+
Fluoxetina	0/+	0	0	0/+	+++	0/+		+++	0/+
Fluvoxamina	0/+	0	0	0	+++	0		+++	
Paroxetina	0/+	0	0/+	0	+++	0		+++	+
(Es)Citalopram	0	0	0/+	0	+++	0		+++	0/+
Sertralina	0/+	0	0	0	+++	0		+++	+
Duloxetina	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	+
Venlafaxina	0	0	0	0/+	+++	0		+++	0/+
Bupropiona	0	0	0	0	++	+++			+++
Trazodona	+++	0	0	0/+	++	0	+	+	
Mirtazapina	+++	0/+	0	0	0/+	0	0/+		

* Efeitos gastrointestinal: náuseas, vômitos, diarreia e azia e desconforto abdominal

* Efeito anticolinérgico: Boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária, taquicardia e Hipertensão arterial



ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

- Foram os fármacos mais utilizados para depressão por mais de 30 anos...
 - Estrutura molecular semelhante aos antipsicóticos
- EXEMPLOS:
 - Amitriptilina, nortriptilina, Imipramina, desimipramina, clomipramina
- **Efeito antidepressivo**
 - Inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina



ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADT)

EFEITOS COLATERAIS

- Janela terapêutica “estreita” = ↑ risco de superdosagem
- **Efeito anti-muscarínicos** (parassimpático)
 - Boca seca, visão borrada, constipação e retenção urinária
 - Hipotensão ortostática = **Efeito adicional adrenérgico**
 - Sedação = **Efeito adicional anti-histamínico**
 - *Prolongamento do intervalo QT* = Arritmias (Superdosagem)
- Inibição recaptAÇÃO de dopamina = **Delírios** (Superdosagem)

INIBIDORES DA MONOAMINOOXIDASE (IMAO)



- Foram sendo substituídos por outros antidepressivos
 - Perfil de efeitos colaterais desfavoráveis
- EXEMPLOS:
 - Tranilcipronina (irreversível) e Moclobemida (reversível)
- **Efeito antidepressivo = Inibidor da MAO-tipo A**
 - Aumento de serotonina ($\uparrow\uparrow\uparrow$), noradrenalina e dopamina

INIBIDORES DA MONOAMINOOXIDASE (IMAO)



EFEITOS COLATERAIS

- Hipotensão postural = Efeito noradrenérgico bloqueia a atividade sináptica
- Convulsão, Tremor, Agitação e insônia = Estimula o SNC
- Ganho de peso, boca seca, retenção urinária = Efeitos anticolinérgicos...
- “Reação do queijo” (rico em tirosina) = Hipertensão arterial maligna
 - Cerveja, vinho
 - Queijos maturados
 - Ervilha
 - Levedo de cerveja
 - Peixe defumado
 - Figado (bovino ou aves)
 - * Associação com ISRS ou ADT ou Antipsicóticos...

INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)



- Substituíram os ADT como 1º opção em menos de uma década
 - Perfil melhor de efeitos colaterais que ADT e IMAO
 - Baixo afinidade nos receptor histamínico, muscaricos e adrenérgicos
 - Janela terapêutica “mais ampla” que os ADT
- EXEMPLOS:
 - Fluoxetina, fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram
- **Efeito antidepressivo** = Sensibilização receptor 5-HT_{1A} (pós-sináptico)
 - Inibidores da recaptação de serotonina (20x maior ADT)
 - Aumento de serotonina na fenda sináptica = Efeitos colaterais
 - **Efeito antidepressivo ocorre após 2-3 semanas**

INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)



EFEITOS DE DESCONTINUAÇÃO

- Janela terapêutica “ampla” = ↓ risco de superdosagem
- Efeito serotoninérgico = receptores 5-HT₂ e 5-HT₃
 - Ocorre nas primeiras 2-3 semanas
 - “Abandono” do tratamento
 - **Efeito gastrointestinal** (30%):
 - náuseas, diarreia, desconforto abdominal
 - **Insônia, nervosismo e agitação** (10%) = Ativação SNC
 - Paroxetina causa sonolência (???)
 - **Disfunção sexual** (50%) = Anedonia
- ↑ ideação suicida em criança e adolescente (Paroxetina) ???

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRELINA



- **EXEMPLOS:**
 - Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina
- **Efeito antidepressivo**
 - Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina
- Baixo índice de interações no citocromo P450

INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DE NORADRELINA

BUPROPRIONA

- **Efeito antidepressivo**
 - Inibição da recaptação de noradrenalina e dopamina
 - Não causa euforia
- Pode ser utilizado na dependência nicotínica

ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE NORADRENALINA (PRÉ-SINÁTICO)



MITARZAPINA

- Bloqueio o receptor α_2 -adrenérgico e 5-HT_{2c} (pré-sináptico)
 - Liberação de noradrenalina e serotonina
- Efeito colateral: Bloqueio de receptor H₁ e α_2 -adrenérgico
 - Efeito adicional de SEDAÇÃO
 - **Não causa** hipotensão postural= Não bloqueia α_1 (pós-sináptico)
- SEM disfunção sexual e náuseas
 - Bloqueio o receptor 5-HT_{2A} e 5-HT₃

ANTAGONISTA DO RECEPTOR DE SEROTONINA (5-HT₂)



TRAZODONA

- Antagonista do receptor 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (pós-sináptico)
 - Estimula o receptor 5-HT_{1A} = **Efeito antidePRESSIVO**
 - Bloqueio “fraco” na recaptAÇÃO de serotonina = semelhante ISRS
- EFEITOS COLATERAIS = Bloqueio α₁-adrenérgico (pós-sináptico)
 - Boca seca e hipotensão ortostática
 - SEDAÇÃO
 - PRIAPISMO (incidÊNCIA 1 / 6.000 casos)
- Antagonismo 5-HT_{2C} = **Agitação paradoxal**



ESTABILIZADORES DE HUMOR

- CARBONATO DE LÍTIO (1º OPÇÃO)
- ACIDO VALPROICO
- CARBAMAZEPINA
- OUTROS: ANTISSICÓTICOS ATÍPICOS

CARBONATO DE LÍTIO



- Melhor estabilizador do humor
 - Uso de longo prazo
 - Profilaxia de recaídas (mania > depressivos)
- Eficácia de 70% na mania, sem estado misto
- Moderado efeito antidepressivo
- Latência de resposta = 2-3 semanas
- ***Dosagem sérica = Litemia terapêutica (0,8 - 1,2 mEq/L)***
 - Coletar 4 - 7 dias após o inicio
 - 10-14 horas após última tomada
 - Repetir: Dúvida de eficácia, toxicidade e aderência



CARBONATO DE LÍTIO

- **CONTRA-INDICAÇÕES**

- Infarto agudo do miocárdio recente
- Arritmias cardíacas graves
- Psoríase
- Insuficiência renal aguda

- **EFEITOS COLATERIAIS**

- Tremor fino nas mãos, Náuseas (Inicio), Acne
- Polidipsia, Poliuria, ganho de peso
- 20% = Hipotireoidismo subclínico (↑ TSH)
- Nefropatia induzida pelo Lítio (RARO)

ACIDO VALPROICO



- Eficácia antimaniaca
 - Estados mistos, ciclagem rápida
 - Comorbidades: Transtorno ansioso e Uso de álcool e drogas
- 1º opção, em alternativa ao lítio
- Efeito antidepressivo (< que Lítio)
- Na profilaxia de recaídas (mania > depressivos)
- EFEITOS COLATERAIS: Náuseas, tremores, queda de cabelo, aumento do apetite e peso
 - Risco de hepatotoxicidade aguda (RARO)



CARBAMAZEPINA

- Eficácia antimaniaca
 - Estados mistos, ciclagem rápida
- 2º opção no tratamento
- Efeito antidepressivo é menor que o do lítio
- Na profilaxia de recaídas (mania > depressivos)
- EFEITOS COLATERAIS: Redução benigna dos leucócitos, tontura, visão turva, sonolência (inicio), hepatite



ANTIPSICÓTICOS (TAB)

- Melhores na mania aguda (Emergência psiquiátrica)
- **Antipsicóticos de 1º geração (Haloperidol)**
 - Eficácia na agitação e na mania
 - RISCO: Sd. Extrairamidal, discinesia tardia, depressão
- **Antipsicóticos de 2º geração**
 - Quetiapina, Olanzapina, risperidona, aripiparazol
 - Melhor Eficácia antimaniaca e antidepressiva
 - Efeitos antimaniacos agudos:
 - Risperidona, ziprazidona, aripiprazol, paliperidona
 - *Clozapina*
 - Casos refratários
 - risco de agranulocitose
 - EFEITO COLATERAL: Ganho de peso



ANTI-EPILEPTICOS



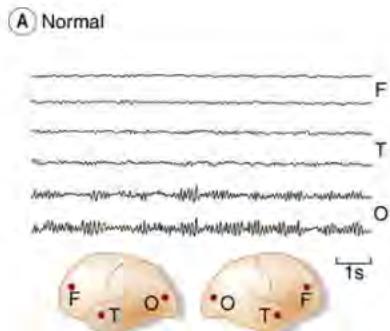
ANTI-EPILEPTICOS

- **Epilepsia**
 - É doença que se caracteriza por crises epilépticas recorrentes
- **Crise epiléptica**
 - É manifestação clínica decorrente de descargas anormais, excessivas e sincrônicas no córtex cerebral

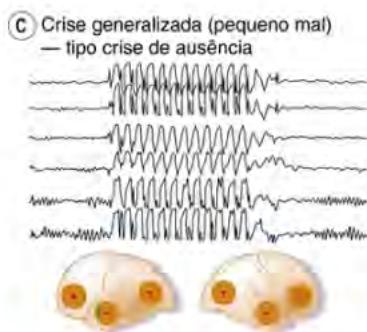


ALGUNS TIPOS DE EPILEPSIA

[A] EEG normal registrado de pontos frontais (F), temporais (T) e occipitais (O) em ambos os lados



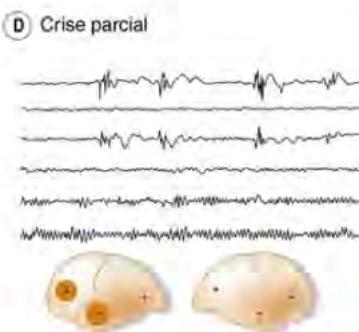
[C] Crise de ausência generalizada (pequeno mal), mostrando episódio breve e súbito de despolarização de “pico e onda” a 3/s



[B] Partes de EEG registrado durante uma crise tônico-clônica generalizada (grande mal): 1, registro normal; 2, início da fase tônica; 3, fase clônica; 4, coma pós-convulsivo.



[D] Crise parcial



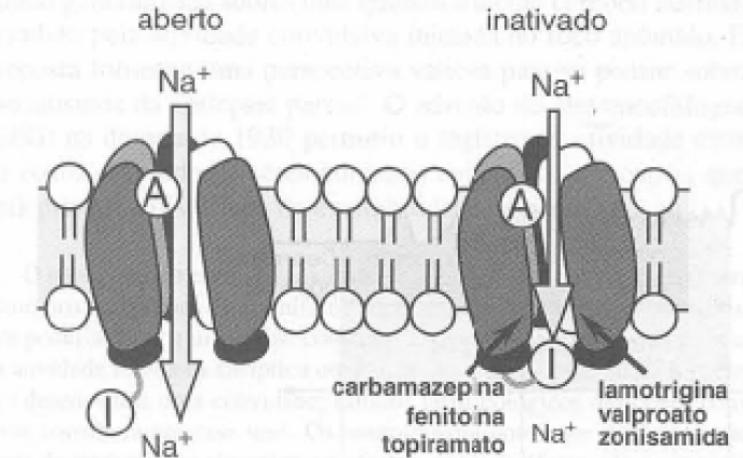


ANTI-EPILEPTICOS

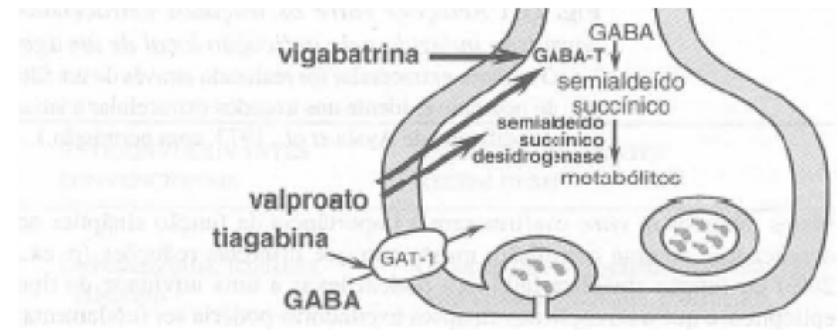
- **Epilepsia**
 - É doença que se caracteriza por crises epilépticas recorrentes
- **Crise epiléptica**
 - É manifestação clínica decorrente de descargas anormais, excessivas e sincrônicas no córtex cerebral

Mecanismos de ação (ANTI-EPILEPTICOS)

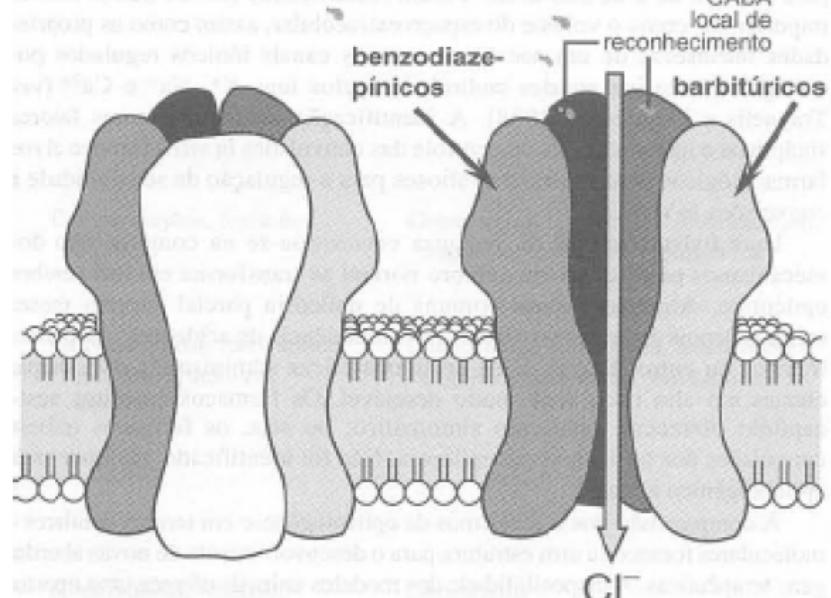
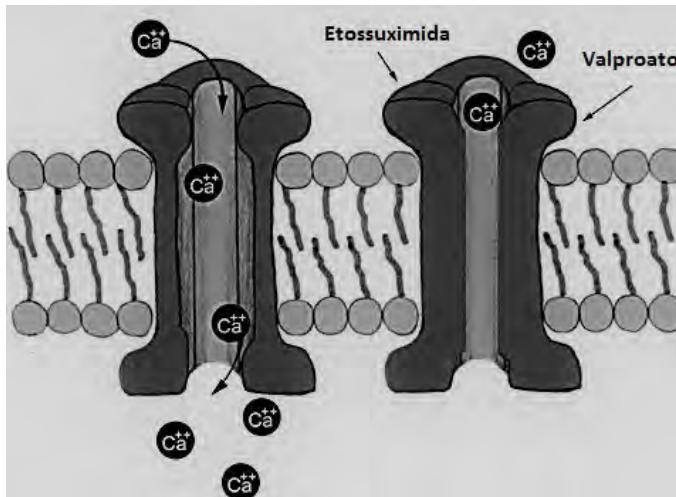
Bloqueio de canais de sódio voltagem dependente



Aumento da transmissão sináptica do GABA



Bloqueio de canais de cálcio de tipo T de baixo limiar





ANTI-EPILÉPTICOS

MECANISMOS DE AÇÃO E EFICÁCIA DOS PRINCIPAIS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EM SÍNDROMES ESPECÍFICAS

Agente	Mecanismo de Ação	Crises Focais	Crises Focais e Tonicoclônica Generalizada	Tonicoclônicas Generalizadas Primárias	Mioclonias	Ausências
Carbamazepina	Bloqueio canais Na ⁺	+	+	+	-	-
Clobazam	↑ GABA	+	+	0	0	0
Clonazepam	↑ GABA	0	0	0	+	+
Etossuximida	Bloqueio canais Ca ⁺⁺ Tipo T	0	0	0	+	+
Gabapentina	Modificação canais Ca ⁺⁺	+	+	0	-	-
Vigabatrina	↑ GABA	+	+	0	-	-
Lamotrigina	Bloqueio canais Na ⁺	+	+	+	-	+
Oxcarbazepina	Bloqueio canais Na ⁺	+	+	+	-	-
Pregabalina	Modificação canais Ca ⁺⁺	+	+	0	-	0
Fenobarbital	Múltiplos	+	+	+	+	0
Fenitoína	Bloqueio canais Na ⁺	+	+	+	0	-
Topiramato	Múltiplos	+	+	+	+	0
Valproato	Múltiplos	+	+	+	+	+

+ = Eficaz.

0 = Não efetivo.

- = Piora.

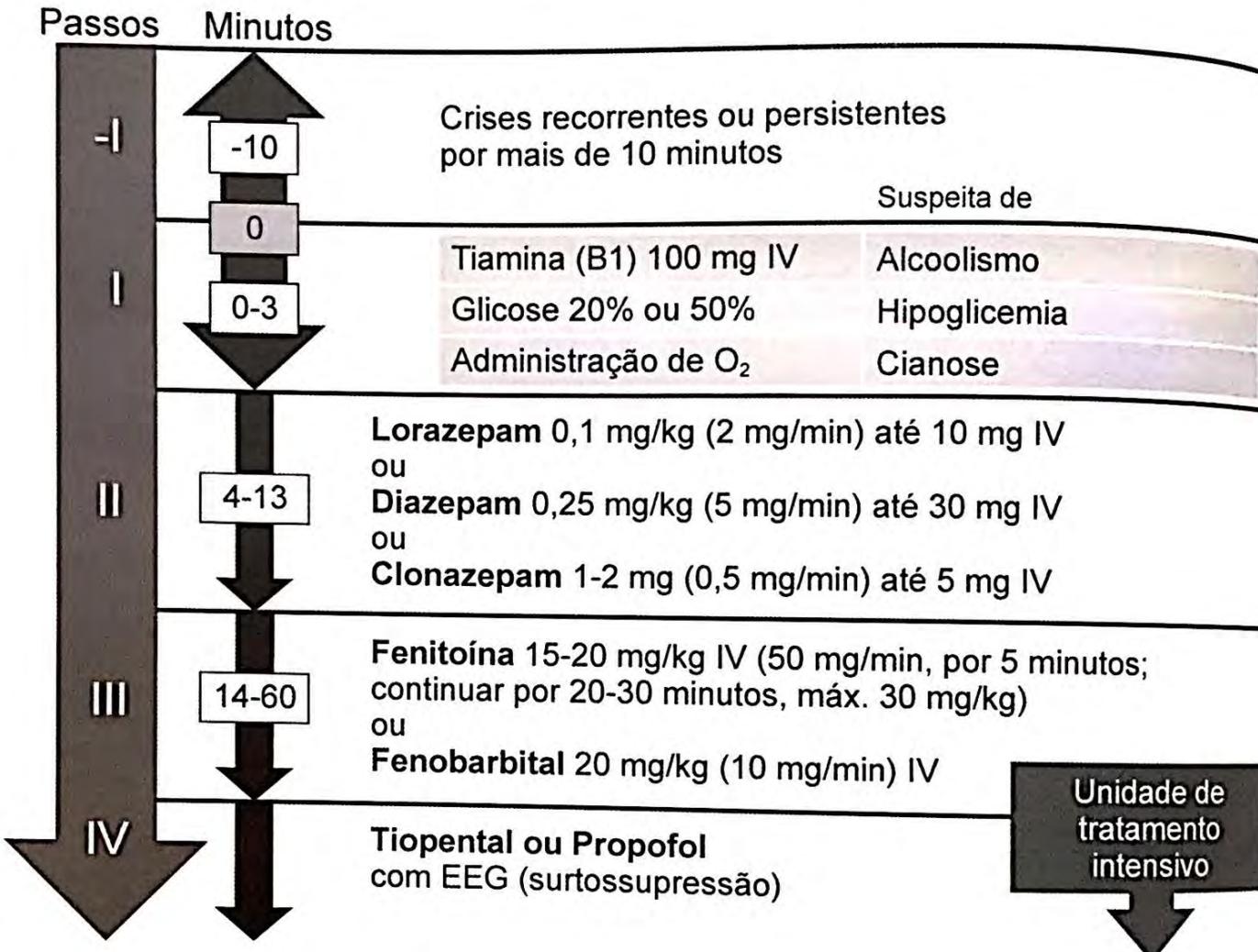


ANTI-EPILEPTICOS

- Efetivos contra **TODOS os tipos de crises**
 - Valproato de sódio
 - Lamotrigina
 - Benzodiazepínicos
- Efetivos em quase todos os tipos (**exceto: crises de ausências**)
 - Fenobarbital
 - Topiramato
- Efetivos em quase todos os tipos (**exceto: crise ausência e mioclônia**)
 - Carbamazepina, Oxcarbazepina
 - Fenitoina
 - Gabapentina, pregabalina, vigabatrina
- Efetivos **apenas nas crises de ausência**
 - Etosuximida



ESTADO DE MAL EPILETICO





FIM