

# **FARMACOLOGIA: Receptores Gabaérgicos**

**Prof. Dr. Wagner Rafael da  
Silva**

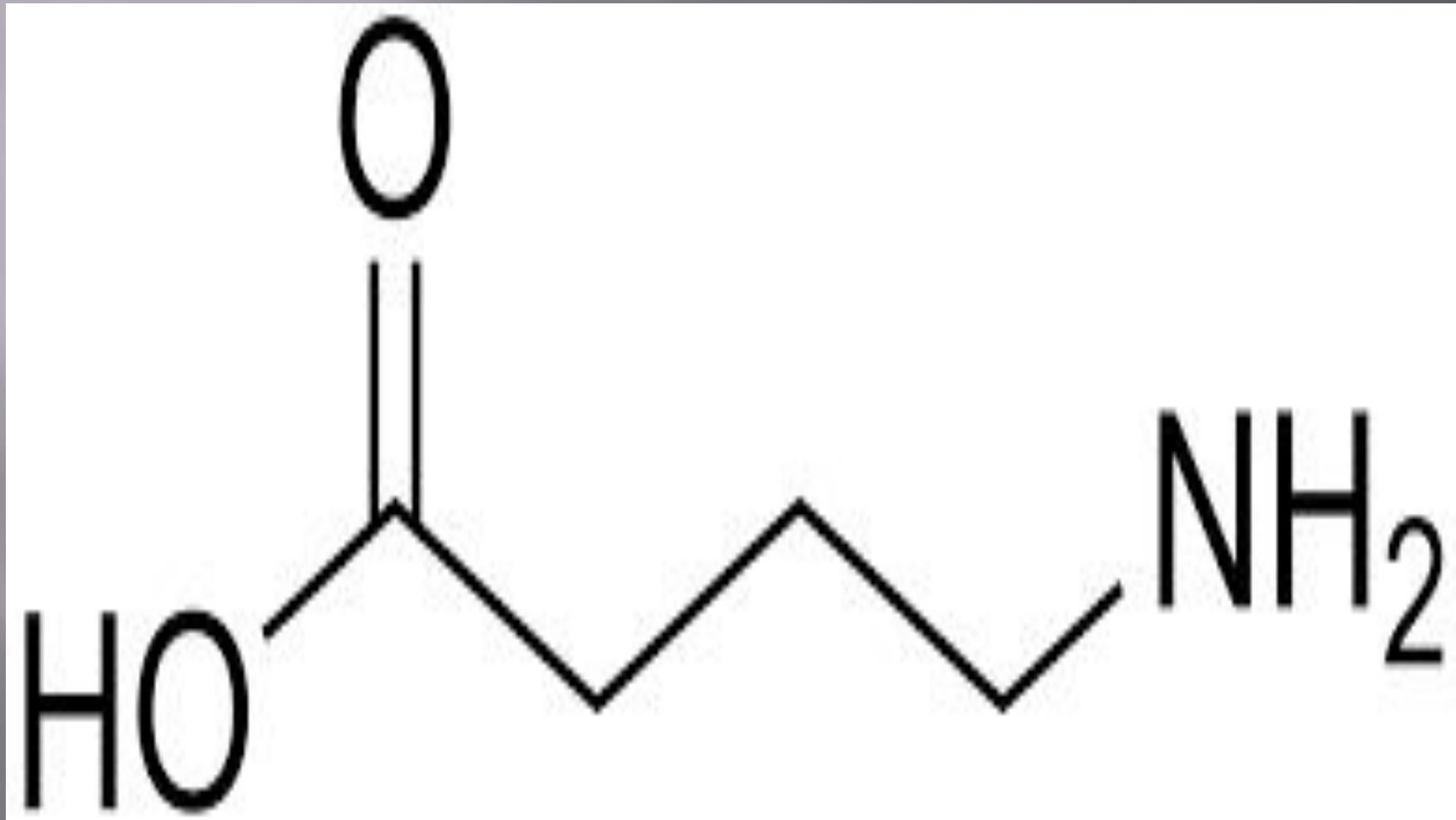
# Lipídeos

- Incluem diversos eicosanoides que são ligantes endógenos para os receptores canabioídes.
- CB1 é encontrado no encéfalo
- CB2 é encontrado em células imunitárias.

# Aminoácidos

- Quatro aminoácidos funcionam como neurotransmissores no SNC.
- Glutamato principal NT excitatório.
- Aspartato possui a mesma função só que em áreas específicas do cérebro.
- GABA principal NT inibitório da encéfalo.
- Glicina principal NT inibitório da medula espinhal.

# GABA-ÁCIDO GAMA-AMINOBUTÍRICO



# Receptores Gabaérgicos

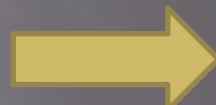
- Isoformas:

GABA -A



IONOTRÓPICO

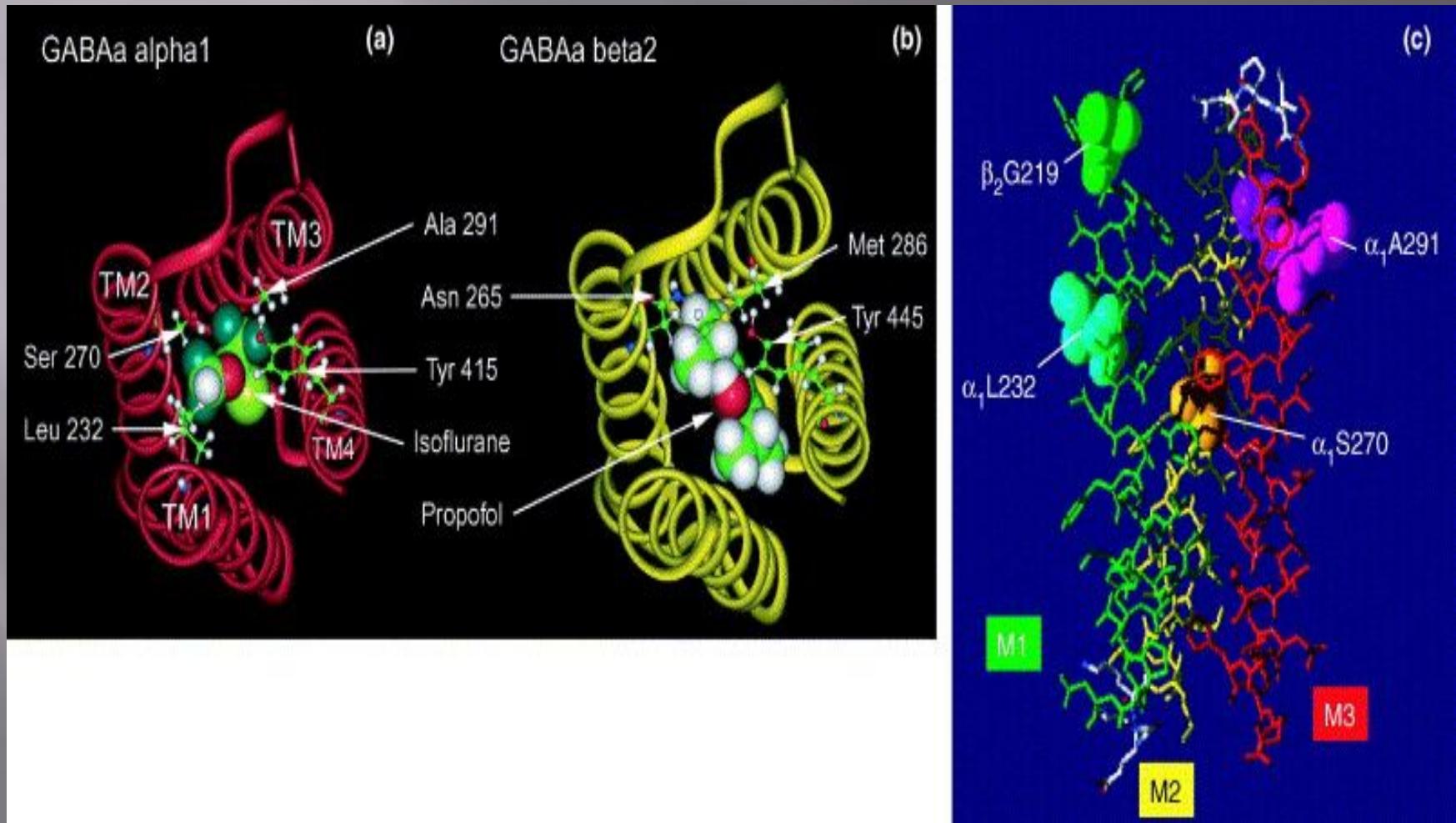
GABA -C



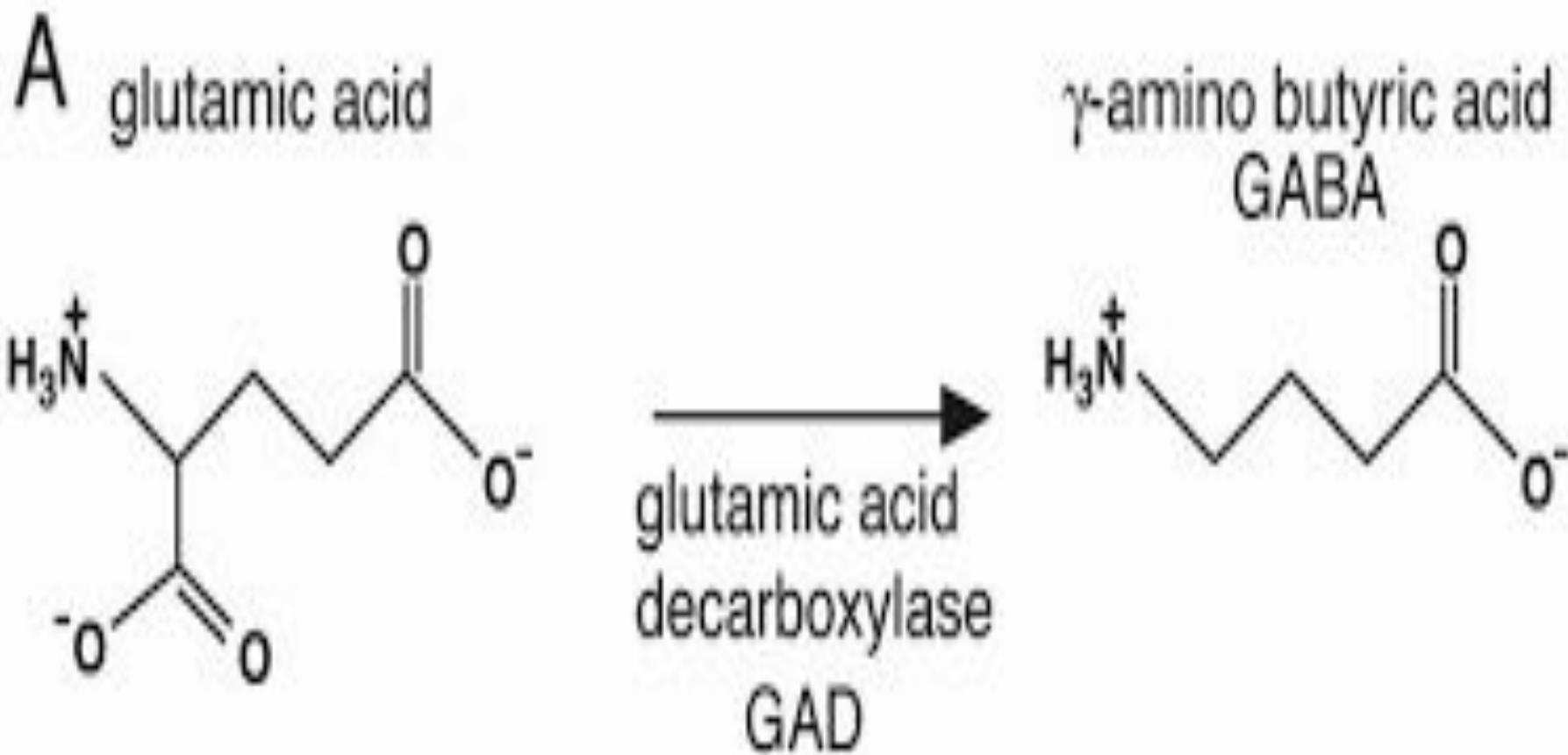
METABOTRÓPICO

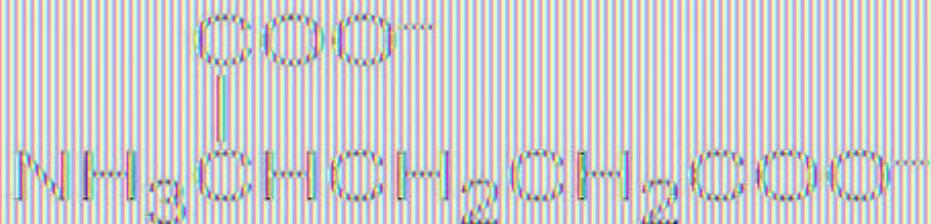
GABA -B

# Receptores Gabaérgicos

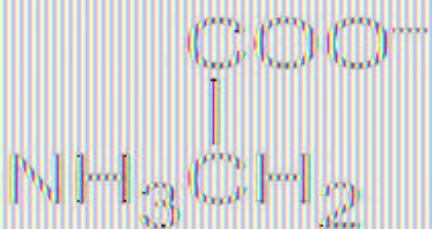


# GABA-ÁCIDO GAMA-AMINOBUTÍRICO



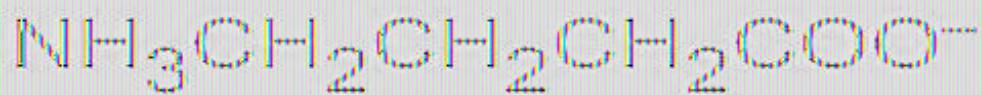


Glutamato



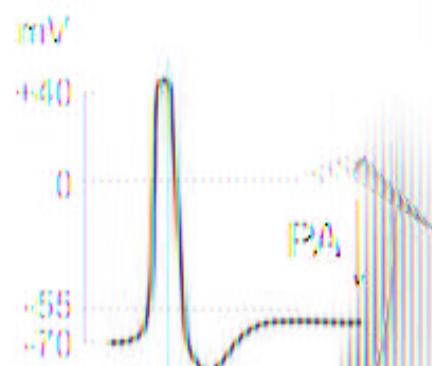
De  
do áci

Glicina

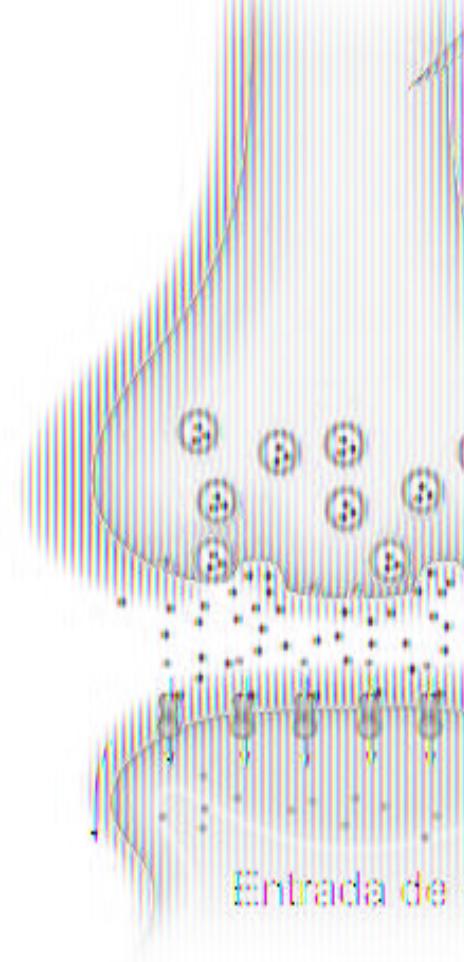


GABA

A



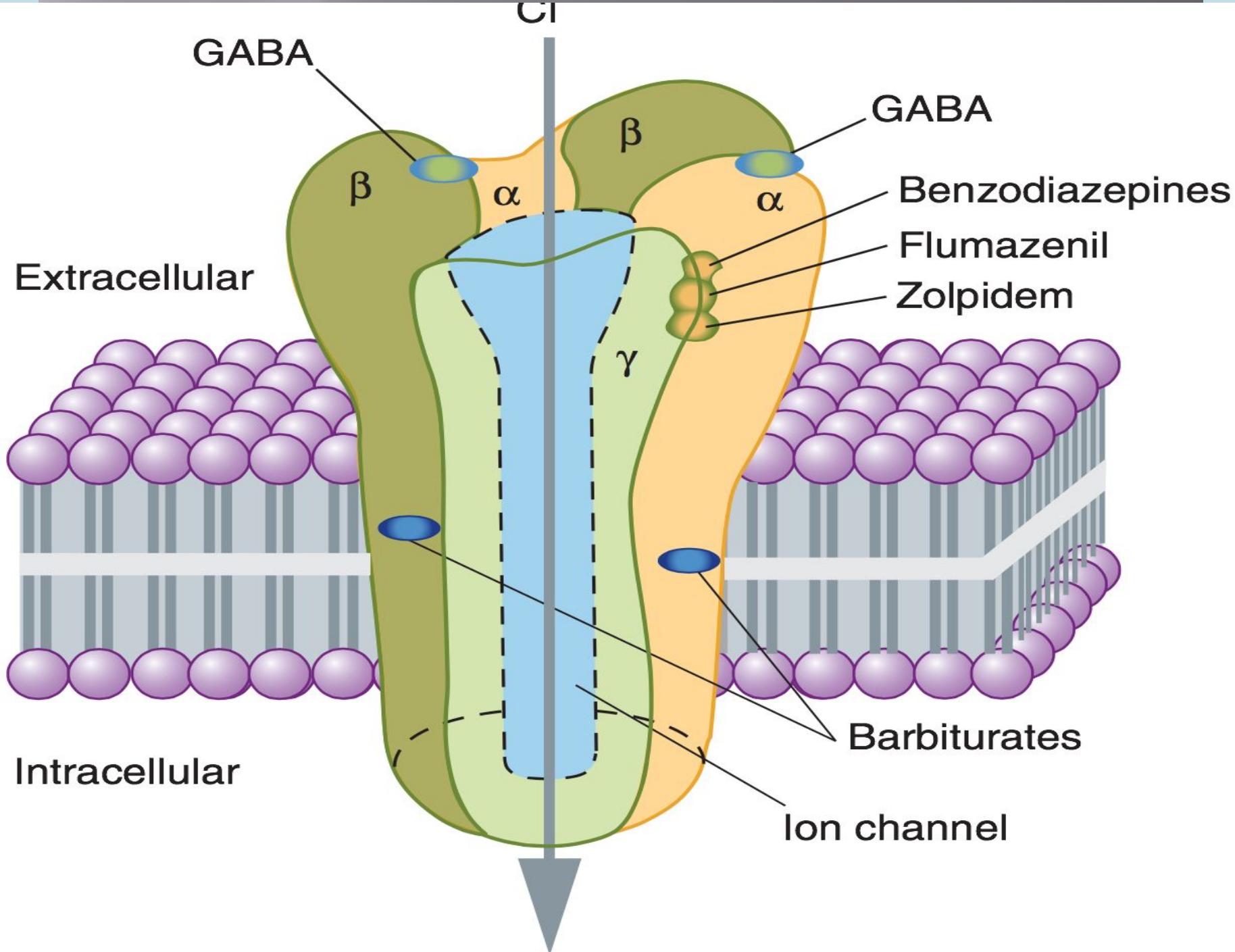
B



Entrada de  $\text{Na}^+$

# Receptor GABA-A

- Pentâmero de subunidades homológas;
- 16 subunidades classificadas em 7 famílias de subunidades:
  - 6 alfa ;
  - 3 beta β;
  - 3 gama;
  - e as subunidades isoladas δ, ε ,θ e Π.
- Receptores que possuem afinidade pelos BZD são alfa 1, alfa 2 e alfa 3.

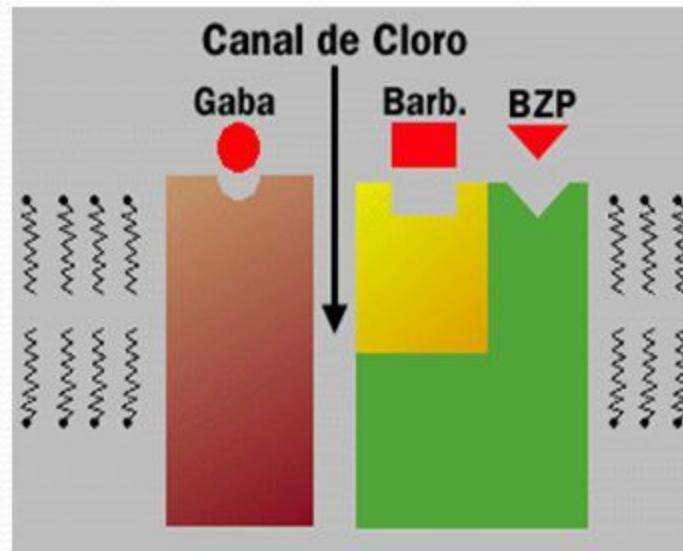


# BENZODIAZEPÍNICOS

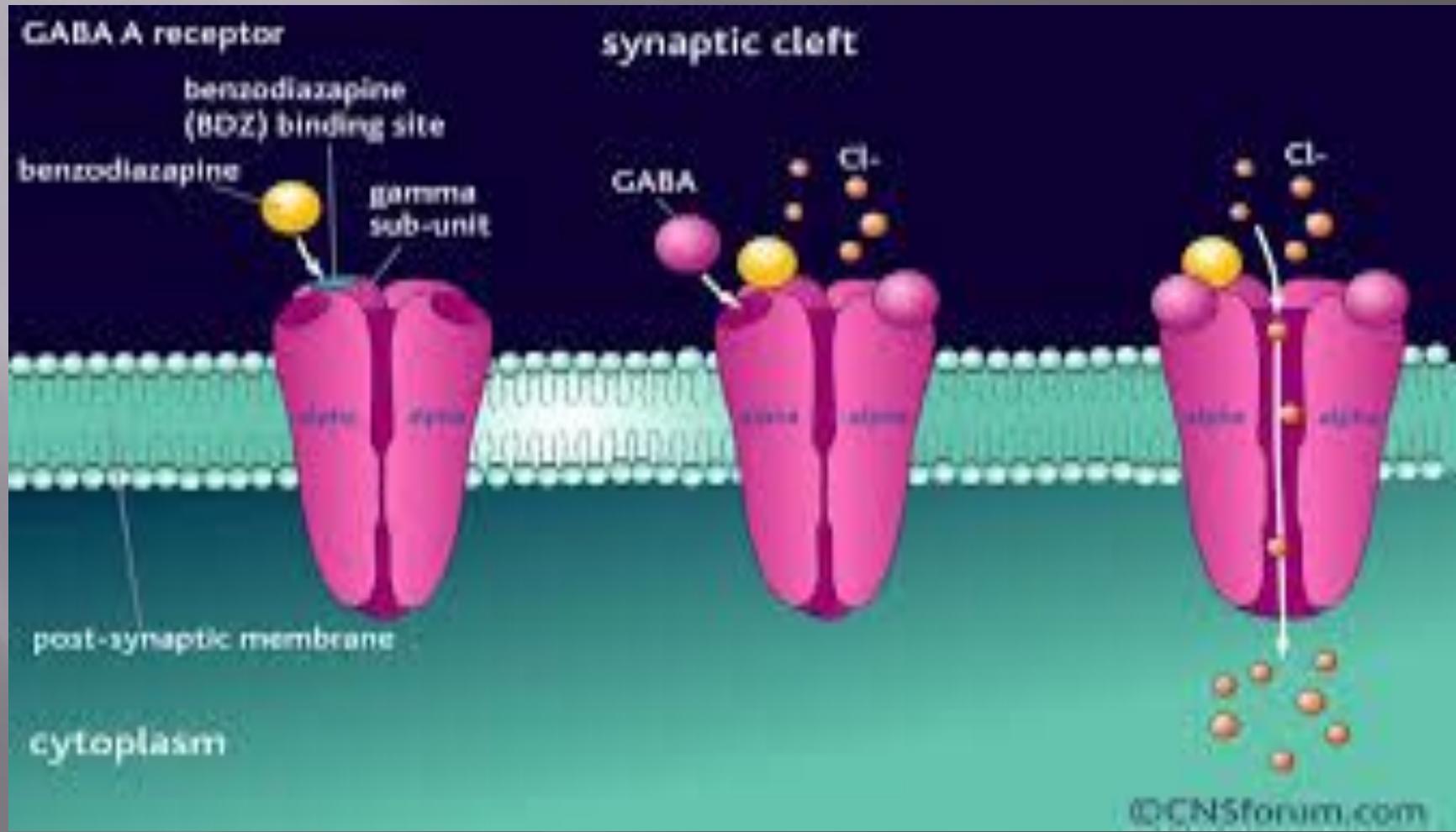
- Ação: Potencializa o efeito inibitório mediado pelo GABA



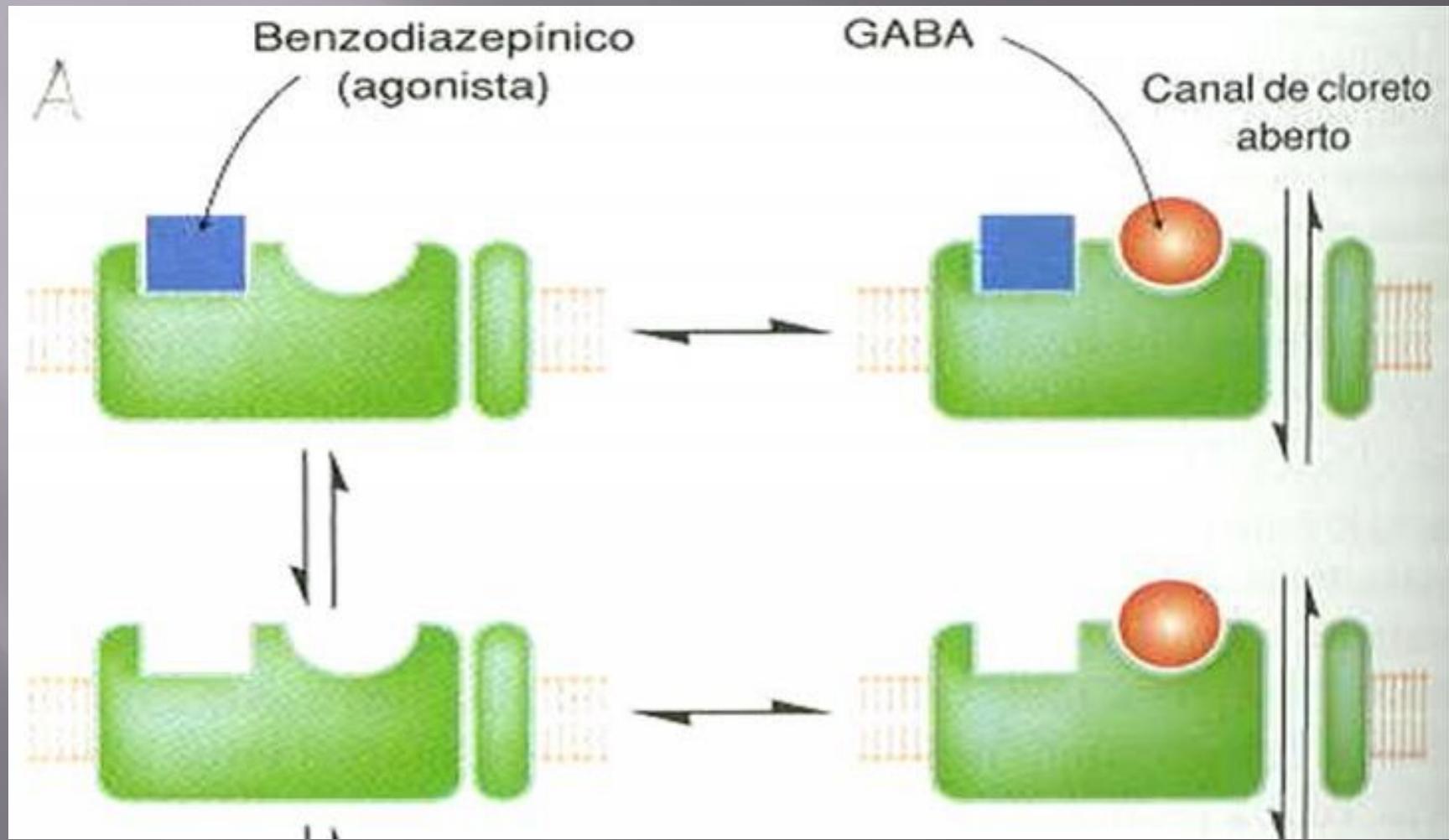
Aumenta a afinidade do GABA com seu receptor e a frequência de abertura dos canais de Cloro



# Mecanismo de Ação

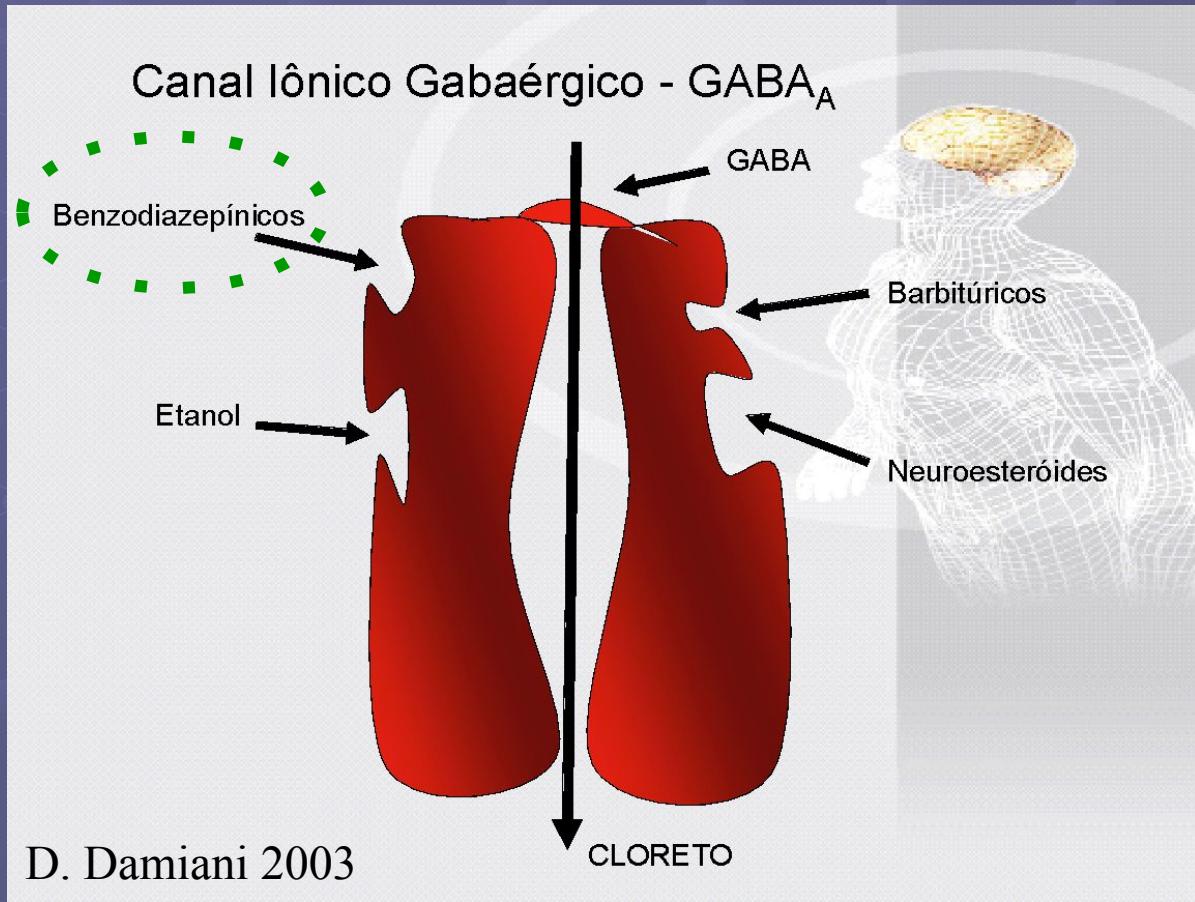


# Mecanismo de ação



# Farmacologia da Ansiedade

- GABA – local de ação dos Benzodiazepínicos – canais GABA<sub>A</sub>



# Ansiolíticos

- São fármacos utilizados no tratamento da ansiedade, que tem por função reduzir sintomas ou intensidade das crises.

# Hipnóticos

- São fármacos que causam sonolência e facilitam o início e manutenção do sono.

Pequenas doses

sedação

Doses maiores

hipnose

Doses ainda maiores

anestesia cirúrgica

De modo geral são depressores do SNC.

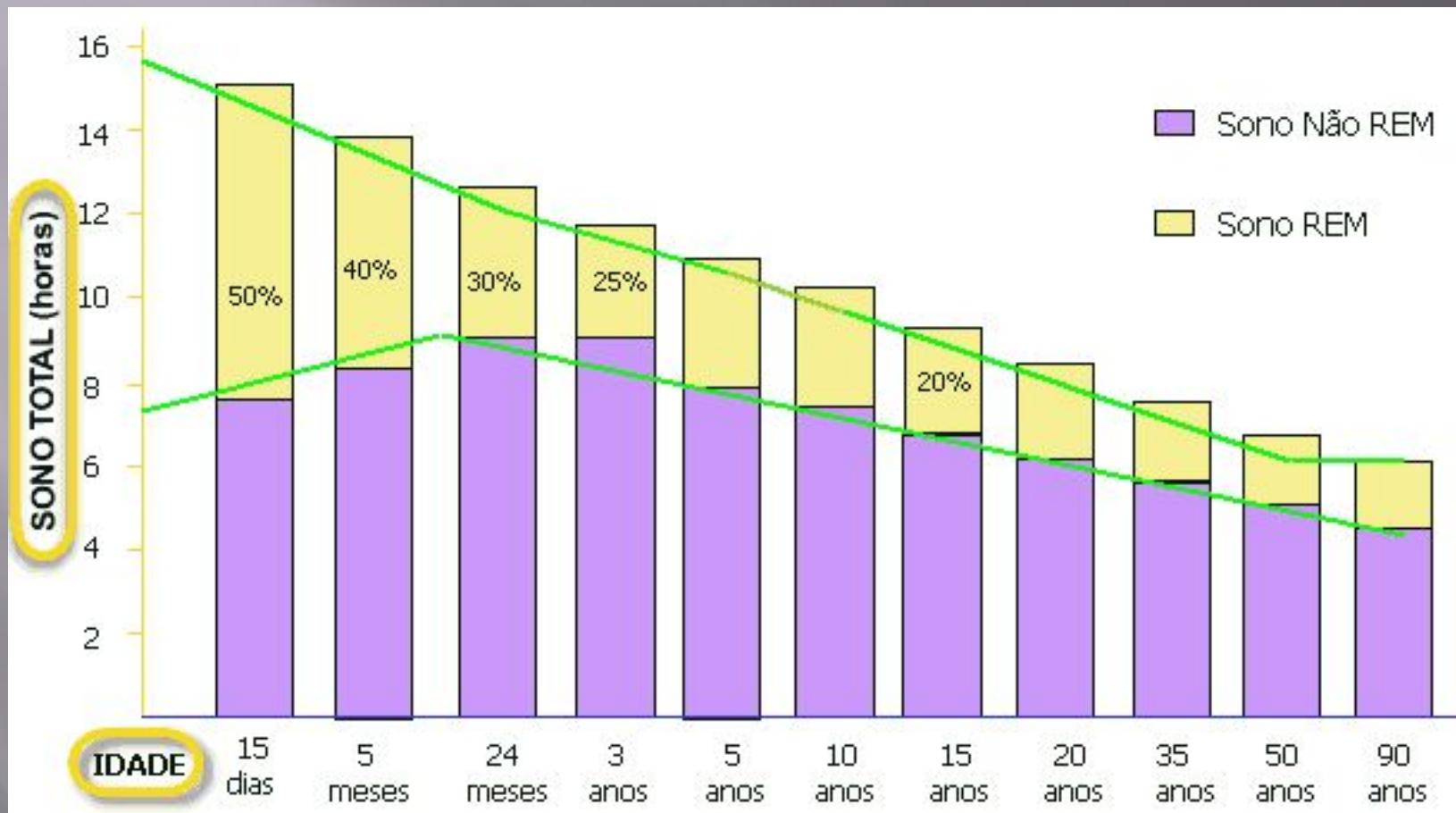
# Hipnóticos e sedativos

- Fármacos sedativos diminuem a atividade, modera a excitação e acalma a pessoa que o recebe.
- Fármacos hipnóticos produzem sonolência e facilita o início e a manutenção do sono que lembra o natural em suas características eletroencefalográficas e do qual o indivíduo pode ser facilmente acordado.

## Sono Normal

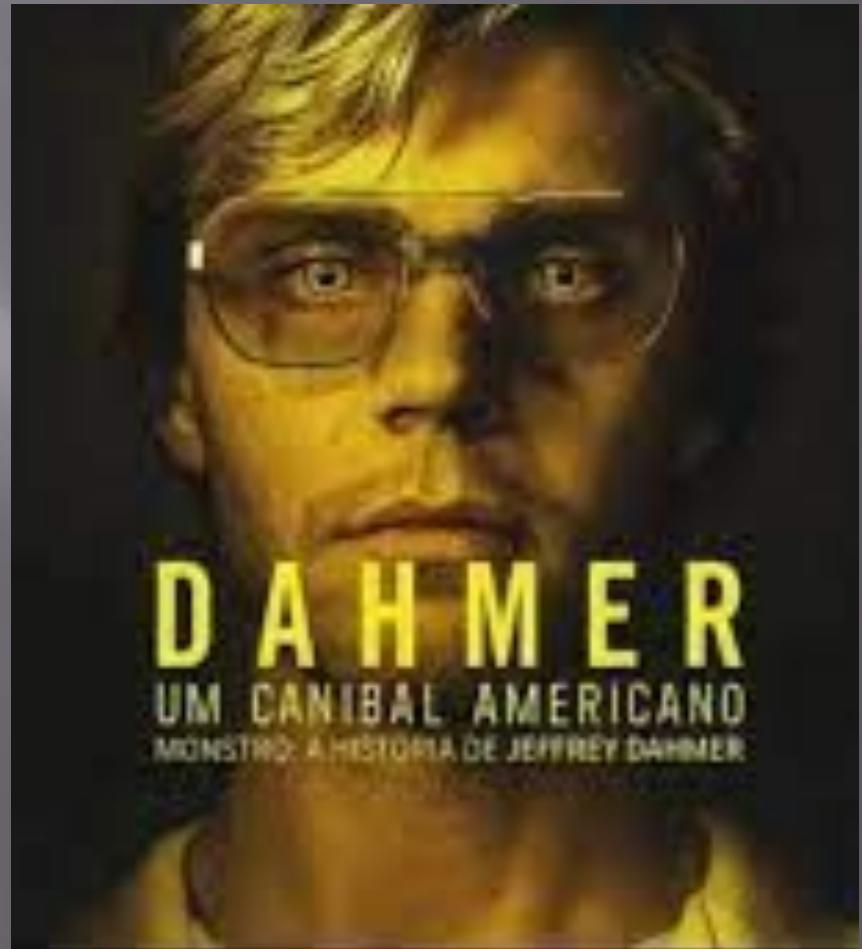
- Apresenta variações conforme a faixa etária
- Com a idade do idoso
  - Os estágios do sono sofrem mudanças na sua distribuição
  - Há mudanças no ritmo circadiano
  - Sono passa de polifásico para monofásico
  - Idoso tem tendência a cochilos diurnos
- Adulto dorme em média 7 a 8 horas

# Sono Normal



# Psicose

- Estado no qual o indivíduo perde o contato com a realidade:
- Alucinações;
- Ilusões;
- Delírios;
- Transtornos do pensamento formal.



# Ansiedade Patológica

- Desagradável estado de tensão, apreensão ou inquietude. Temor que parece originar-se de alguma fonte desconhecida.



Ansiedade



Pânico



Fobias

# TIPOS DE ANSIEDADE

- Fobias específicas (altura, inseto, clausura).
- Fobia social.
- Pânico (agorafobia a ambientes públicos).
- Depressão ansiosa.
- Estresse pós traumático.
- Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

# Sintomas da Ansiedade

- A ansiedade pode causar modificações no funcionamento de diversos sistemas periféricos:
- Cardiovascular – palpitação, hiperventilação, vermelhidão.
- Endócrino – elevação dos níveis de corticosterona plasmático, alteração do funcionamento da tireoide, alteração do ciclo hormonal feminino.

# Sintomas da Ansiedade

- TGI - gastrite, úlcera e diarréia.
- SNC – agitação, insônia dificuldade de concentração.

# Transtorno de Pânico

## TRANSTORNO DE PÂNICO – DSM V

- Surgimento abrupto de medo e desconforto intensos, que atingem um pico em alguns minutos e durante os quais ocorrem quatro ou mais dos sintomas abaixo:

## TRANSTORNO DE PÂNICO – FREUD

- (Ansiedade...) Pode irromper, de repente, na consciência sem
- ser despertada pelo curso da imaginação e provocar assim,
- um Ataque de Ansiedade... Eis uma relação das formas do
- Ataque de Ansiedade.

# Transtorno de Pânico – DSM V

- Sensação de falta de ar ou de fôlego • dispneia nervosa...
- • Sensação de desmaio • convulsões, fáceis de confundir com ataques histéricos
- • Náusea ou desconforto abdominal • Diarreias emergentes
- • Parestesia •
- • Dor ou desconforto no peito
- • Calafrios ou sensação de calor
- • Desrealização (sentimentos de irrealidade)
- Despersonalização (sentindo-se fora de si mesmo)

# Transtorno de Pânico – DSM V

- • Medo de perder o controle ou enlouquecer
- • Medo de morrer
- Palpitações, coração pulsando forte, arritmias breves;
- Taquicardia, Sudorese, ataques de suor, Tremor, ataques de tremores.

# Transtorno de Toc – DSM V

- O Transtorno obsessivo-compulsivo, TOC, é caracterizado por obsessões – impulsos, imagens ou pensamentos egodistónicos (intrusivos) e indesejados que são vivenciadas de maneira recorrente e persistente – e compulsões – manifestações comportamentais ou atos mentais repetitivos, excessivos e irracionais.

# Vigília - Sono

- **Vigília** – Define-se como nível de consciência ou estado de atenção onde o indivíduo é capaz de perceber e responder ao meio.
- **Sono** – Define-se como um estado de inconsciência, em que o indivíduo pode ser despertado, sua falta pode trazer danos a saúde como o mal funcionamento do sistema imunológico, SNC comprometendo o aprendizado e crescimento celular.

# FASES DO SONO E VIGÍLIA

vigília



**Vigilia:** Estado de consciência com máxima ou plena manifestação da atividade perceptivo-sensorial e motora voluntária. Ondas diferentes de outras fases do sono.

FASE 1



**Sonolência:** 4-5% do sono. A atividade muscular fica mais leve. Acontecem algumas contrações musculares.

FASE 2



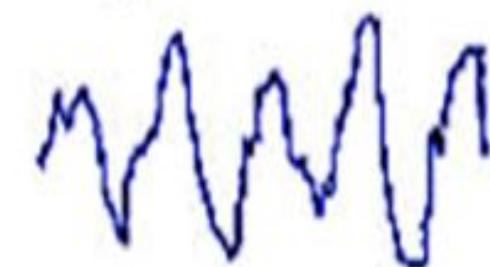
**Sono leve:** 45-55% do sono. A respiração e as batidas do coração diminuem. Leve diminuição da temperatura do corpo.

FASE 3



**Início do sono profundo:** 3-6% do sono. Ondas cerebrais lentas e sincronizadas.

FASE 4



**Sono Profundo:** 12-15% do sono. Sono bastante profundo com diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial. Respiração rítmica. Atividade muscular limitada. Ondas cerebrais lentas e sincronizadas.

REM



**Movimento Rápido dos Olhos (REM):** 20-25% do sono. Ondas cerebrais rápidas e dessincronizadas. Músculos relaxam e batimentos cardíacos aumentam. Respiração rápida, porém não profunda.

# Insônia

## Definição

- Insônia é um sintoma
  - Dificuldade em iniciar e/ou manter o sono
  - Presença de sono não-reparador
    - Insuficiente para manter uma boa qualidade de alerta e bem-estar físico e mental durante o dia, comprometendo as atividades diurnas.

# Insônia

- Diminuição da quantidade e/ou piora na qualidade do sono, levando a uma diminuição de bem estar durante o dia.
- 25 classificações diferentes (Association of sleep Disorder Center).

# Tipos de Insônia

- Insônia transitória;
- Insônia breve;
- Insônia crônica.

# Insônia Transitória

- Normalmente dura alguns dias é causada por eventos ou experiências estressantes, que geralmente são bem definidos e reconhecidos pelo indivíduo.
  - Ansiedade em relação a um exame
  - Viagem de férias se aproximando
  - Entrevista para um emprego
  - Chegada da namorada no aeroporto.

# Insônia Breve

- ❑ Possui duração de 2-3 semanas e é causada por eventos estressantes de gravidade ou duração maiores que aqueles associados à insônia transitória.

# Insônia Crônica

- Perdura por muitas semanas ocorre em indivíduos onde o sono é potencialmente normal e que é significantemente alterado por:
  - Condições médicas;
  - Psiquiátricas;
  - Ritmo circadiano.

# Insônia

- A insônia não é uma doença e sim um sintoma de alguma doença.
- Pode ocorrer em diferentes fases do sono:
  - Início
  - Despertar (final)
  - Interrupções.

# Insônia

## Idosos

- Possuem menor duração do sono.
- Maior número de interrupções no sono.

## Recém nascidos

- Maior duração do sono.
- Maior número de interrupções no sono.

# INSÔNIA- PRINCIPAIS CAUSAS

- Estresse, depressão, ansiedade;
- Dores ocasionais ou crônicas;
- Efeitos colaterais de fármacos;
- Uso de cafeína e álcool;
- Alterações no ciclo circadiano;
- Alterações comportamentais;
- Alterações fisiológicas e patológicas.

# Hipnóticos e sedativos

Os fármacos sedativo-hipnóticos mais antigos deprimem o SNC de maneira dependente da dose, produzindo progressivamente um espectro de respostas que vão desde a sedação branda até o coma e a morte.

# Hipnóticos e sedativos

Embora os benzodiazepínicos exerçam efeitos clínicos qualitativamente similares, há em seus espectros farmacodinâmicos e em suas propriedades farmacocinéticas importantes diferenças quantitativas que determinam vários padrões de aplicação terapêutica.

# Hipnóticos e sedativos

Todos os benzodiazepínicos tem perfis farmacológicos similares. Entretanto, esses fármacos diferem em seletividade e assim a utilidade clínica de cada um deles varia consideravelmente.

# Hipnóticos e sedativos

A medida que a dose de um benzodiazepínico é aumentada, a sedação progride para a hipnose e dai para o estupor.

# Benzodiazepínicos

- O termo benzodiazepínico refere-se a parte da estrutura composta de um anel benzeno fusionado a um anel diazepínico de 7 membros.

# Agentes Ansiolíticos e Hipnóticos

## ■ Benzodiazepínicos – BNZ

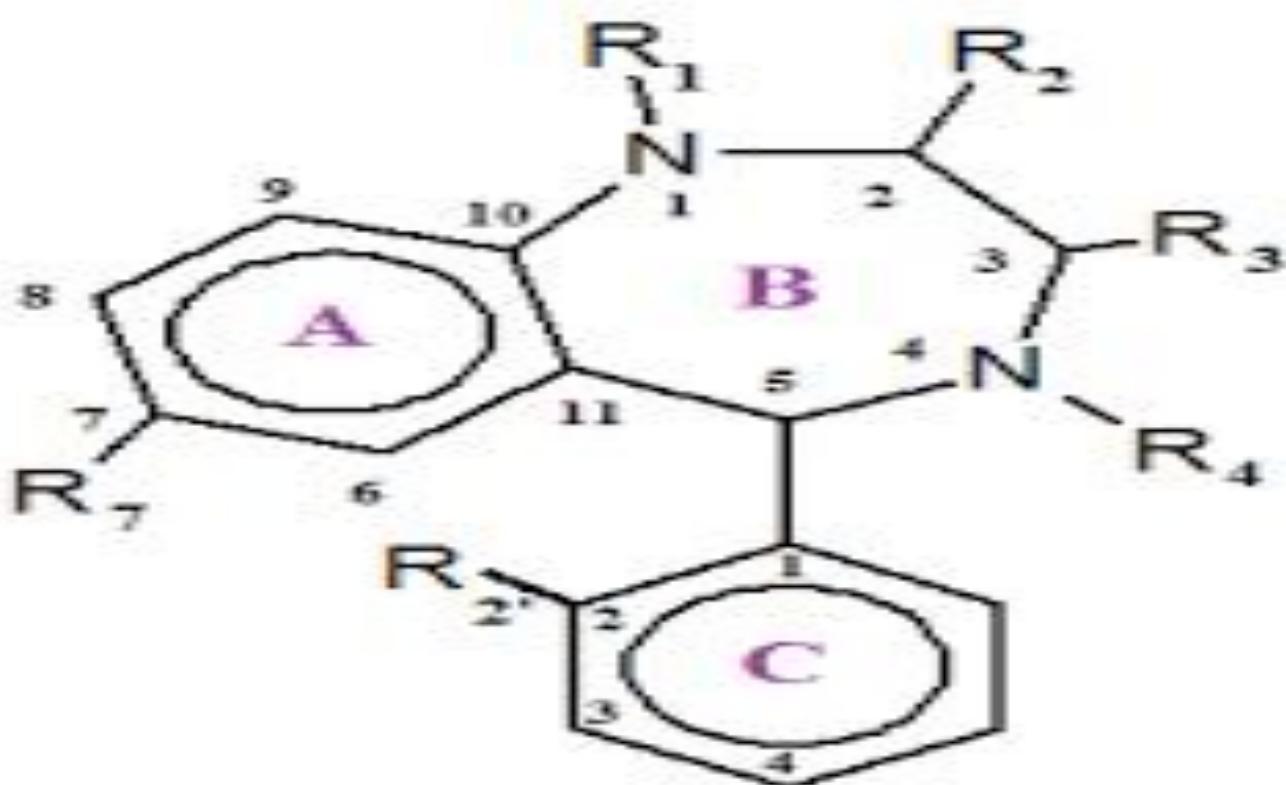
- Atuam de modo seletivo sobre os receptores GABA<sub>A</sub>
- Ativam os neurônios GABA-érgicos aumentando o influxo de cloreto via GABA
- Utilização do GABA endógeno
- Não interferem na Glicina e Glutamato
- Anticonvulsivantes
- Efeitos tóxicos, tolerância e dependência são observados

# BENZODIAZEPÍNICOS

## ORIGEM

- OS PRIMEIROS BDZ, CLORDIAZEPÓXIDO E DIAZEPAM, FORAM SINTETIZADOS NO FINAL DOS ANOS 50 E LANÇADOS NO MERCADO EM 1960;
- AS VANTAGENS EM RELAÇÃO AOS BARBITÚRICOS ERAM A SEGURANÇA E A SELETIVIDADE DE AÇÃO;
- ALÉM DISSO, ACREDITAVA-SE QUE ERAM SUBSTÂNCIAS INCAPAZES DE LEVAR AO USO NOCIVO OU À DEPENDÊNCIA.

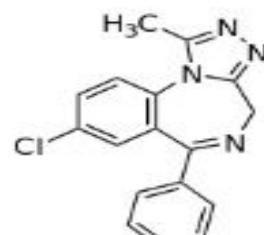
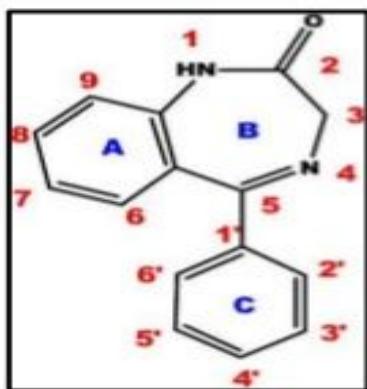
# Benzodiazepínicos



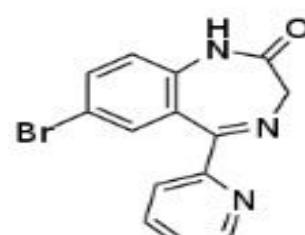
# Benzodiazepínicos

## ESTRUTURA QUÍMICA

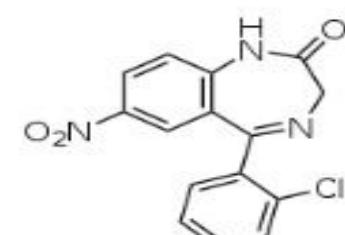
Benzodiazepínicos



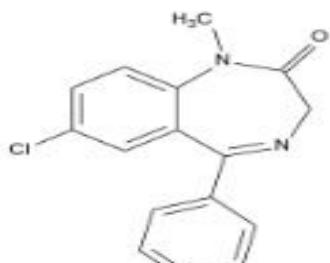
Alprazolam



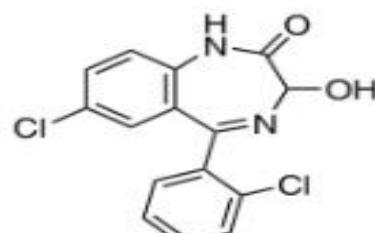
Bromazepam



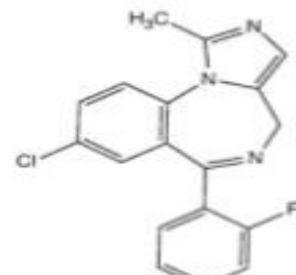
Clonazepam



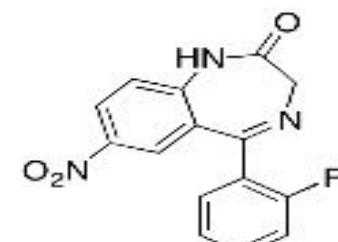
Diazepam



Lorazepam



Midazolam



Flunitrazepam

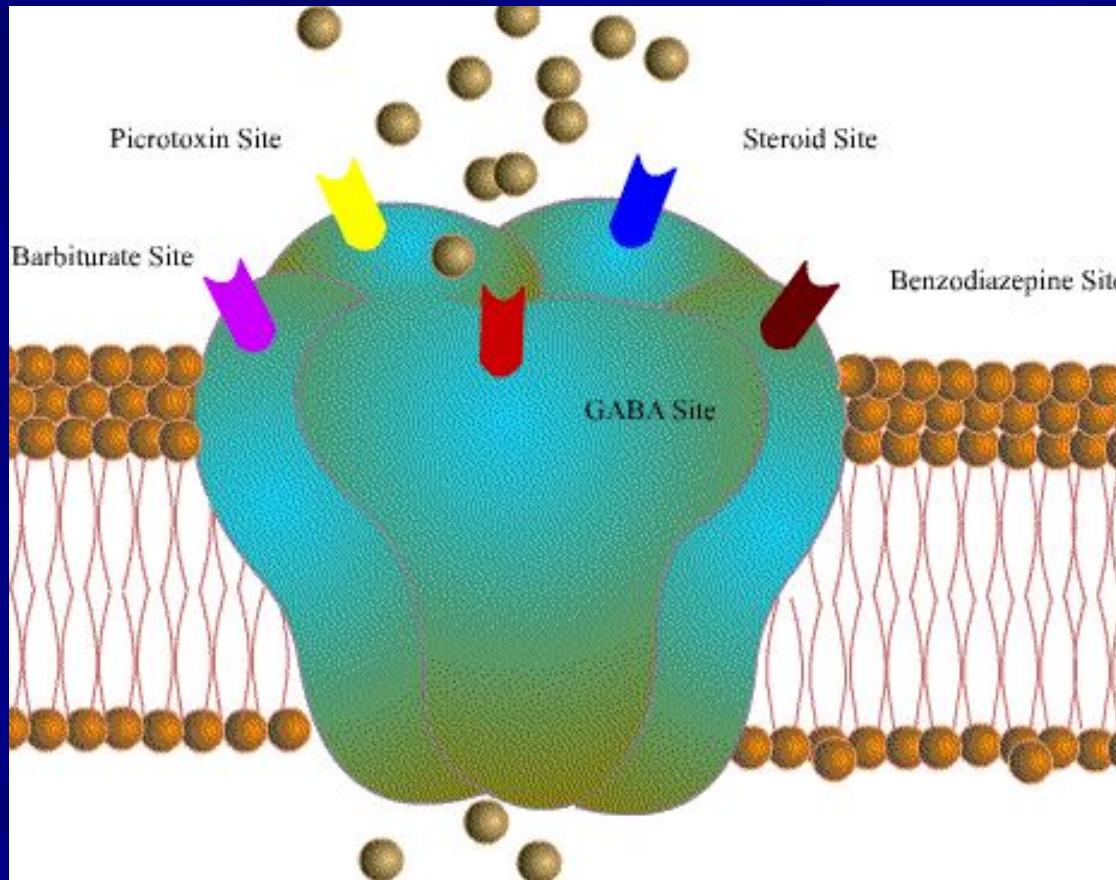
# Agentes Ansiolíticos e Hipnóticos Benzodiazepínicos

- Clordiazepóxido
- Alprazolam
- Bromazepam
- Clonazepam
- Diazepam
- Lorazepam
- Alprazolam
- Midazolam
- Flumazenil (Antagonista)

**Tabela 7.4****EQUIVALÊNCIA APROXIMADA DAS DOSES TERAPÊUTICAS DE BENZODIAZEPÍNICOS**

Nome genérico	Nome comercial	Dose (mg)
Alprazolam	Altrox, Apraz, Frontal, Tranquinal	1
Clordiazepóxido	Limbitrol, Psicosedin	25
Clonazepam	Clonotril, Rivotril	0,5
Clorazepato	Tranxilene	15
Diazepam	Calmociteno, Diazefast, Dienpax, Noan, Valium, Valix	10
Estazolam	Noctal	1
Flurazepam	Dalmadorm	30
Lorazepam	Lorax, Lorazefast, Mesmerin	2
Oxazepam	Serax	30
Triazolam	Halcion	0,25

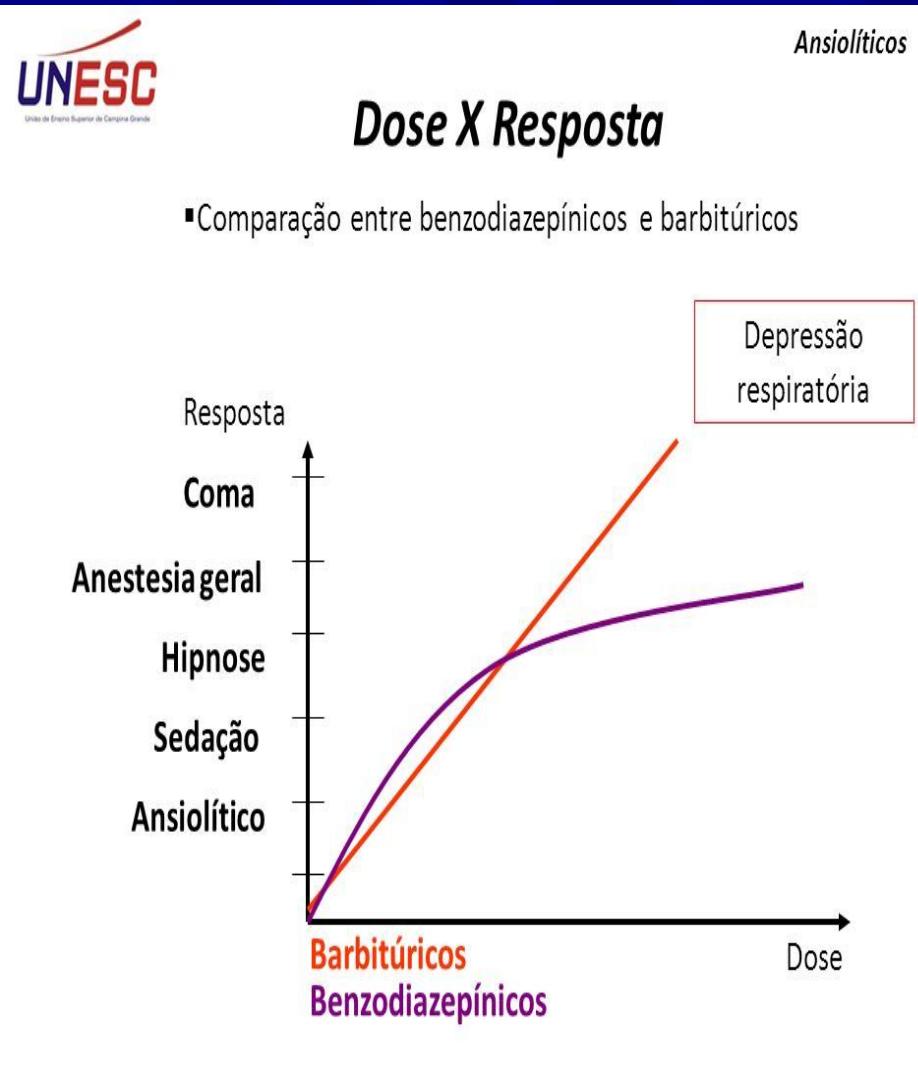
# Antagonismo não competitivo: Benzodiazepínicos.



Picrotoxina  
Bicuculina

# BZDs x Barbitúricos

- Os benzodiazepínicos são relativamente mais seguros , pois a dose letal é mais de 1.000 vezes maior do que sua dose terapêutica típica.



# Benzodiazepínicos- Funções

- Estupor.
- Indutores do coma;
- Hipnóticos;
- Sedativos;
- Relaxantes musculares;

# Benzodiazepínicos

- Ansiolíticos: Diazepam, Lorazepam, clorazepato, alprazolam, Bromazepam.
- Hipnóticos: Nitrazepam, Flurazepam.
- Anticonvulsivante: Clonazepam, Diazepam.
- Sedação para procedimentos médicos e odontológicos: Midazolam.

# Benzodiazepínicos

## -Classificação

- Ação Longa (1 a 3 dias): Clorazepato, Clordiazepóxido, Diazepam, Flurazepam, Quaseepam.
- Ação Intermediária (10 a 20 horas): Alprazolam Estazolam, Lorazepam e Temazepam.

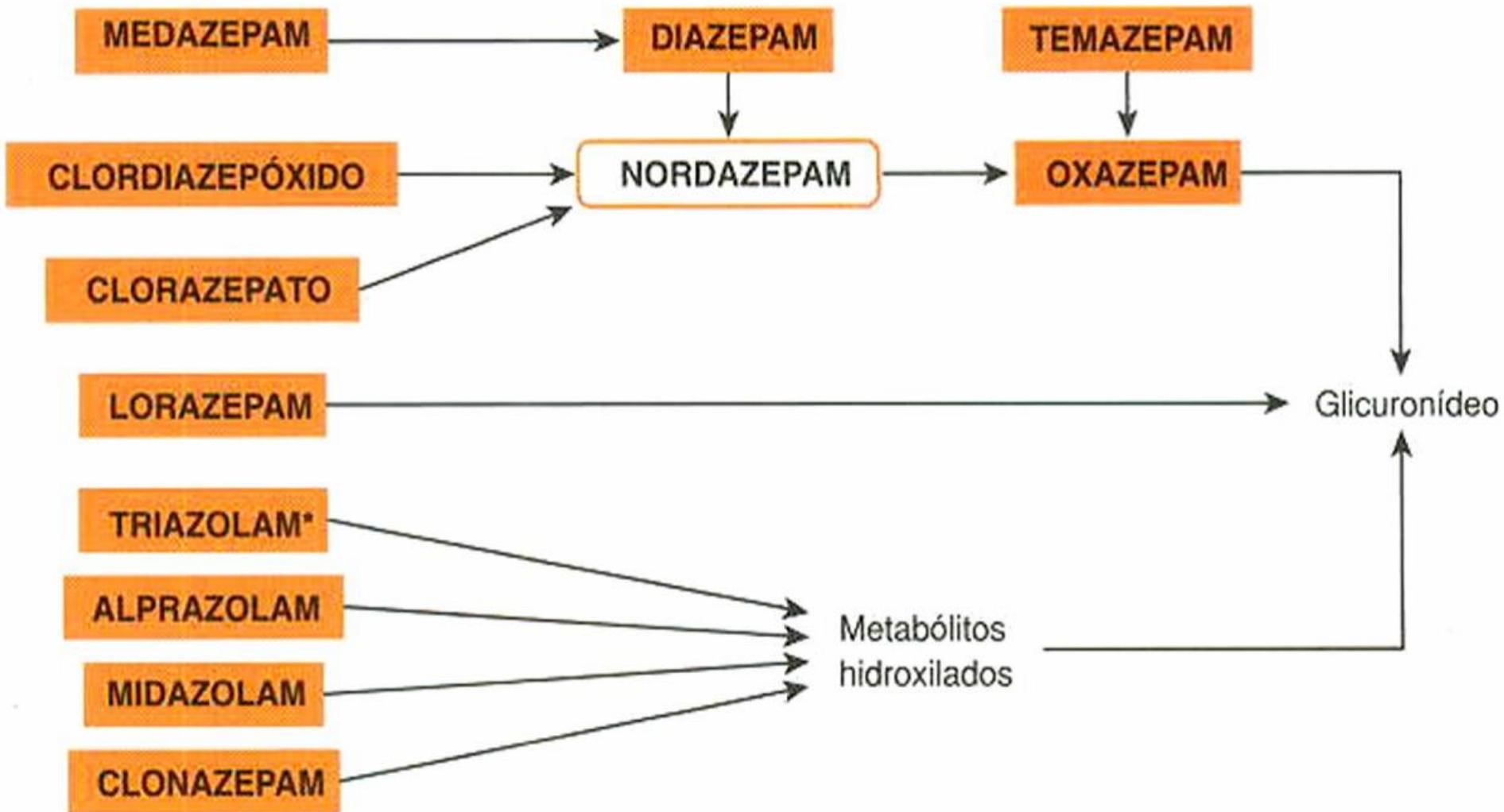
Ação curta: (3 a 8 horas):  
Oxazepam, Triazolam.

# Benzodiazepínicos

## –Classificação

- Potência
- Alta Potência: alprazolam, clonazepam, lorazepam e triazolam.
- Média potência: nitrazepam
- Baixa potência: clordiazepóxido e temazepam.

# Benzodiazepínicos –Metabólitos Ativos



# Benzodiazepínicos x Barbitúricos

- Os Benzodiazepínicos são bem mais seguros que os barbitúricos com relação a

Dose letal/ Dose eficaz

# Sintomas da retirada abrupta dos BDZs.

- Confusão Mental;
- Visão borrada;
- Diarréia;
- Perda do apetite;
- Perda de peso;
- Ansiedade rebote;
- Insônia rebote;



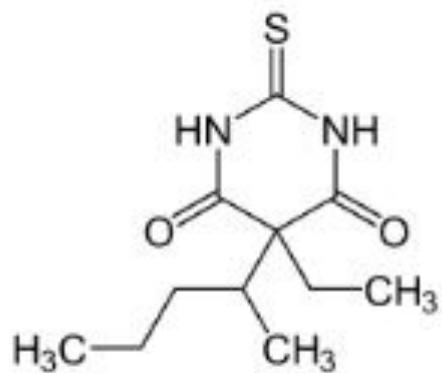
# Benzodiazepínicos –Efeitos Adversos

- Cansaço, sonolência e torpor na manhã seguinte.
- Efeitos raros: ganho de peso, erupções cutâneas, prejuízo da função sexual, irregularidades menstruais e anormalidades sanguíneas.

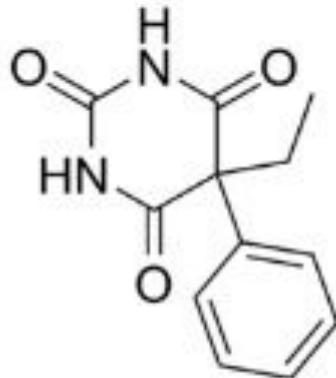
# Barbitúricos

- AMOBARBITAL
- FENOBARBITAL
- PENTOBARBITAL
- SECOBARBITAL
- TIOPENTAL

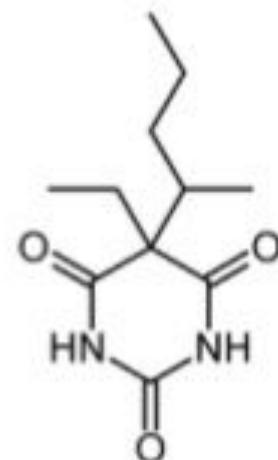
# BARBITÚRICOS



Tiopental



Fenobarbital



Pentobarbital

## **1) Barbitúricos**

<b>1.1)Tiobarbitúricos</b>	Tiaminal Tiopental
<b>1.2)Oxibarbitúricos</b>	Meto-hexital Pentobarbital Fenobarbital Barbital

## **2) Compostos Imidazólicos**

Etomidato

## **3) Alquil-fenóis**

Propofol

## **4) Derivados da Fenciclidina**

Quetamina  
Tiletamina

# Barbitúricos

- ANSIOLÍTICOS (ABANDONADO).
- ANTI-CONVULSIVANTE.
- HIPNÓTICO.
- ANESTÉSICO.
- SEDATIVO.

# Barbitúricos- Classificação

- AÇÃO LONGA (1-2 DIAS) – Fenobarbital
- AÇÃO CURTA (3-8 HORAS) – Pentobarbital  
Secobarbital  
Amobarbital
- AÇÃO ULTRACURTA ( 20 MINUTOS) -  
Tiopental  
(INDUÇÃO ANESTÉSICA).

# Barbitúricos – Efeitos adversos

- Potencial de abuso;
- Sonolência;
- Náusea;
- Vertigem;
- Tremores;
- Indução enzimática. (CYP-450).

# Barbitúricos - Farmacocinética

- Administração oral (i.v. anestésia)
- Ácidos fracos absorvidos no estômago;
- Lipossolubilidade com redistribuição;
- Metabolismo hepático, rins e pulmões.

# OUTROS FÁRMACOS NÃO BDZs

Buspirona;

Zolpiclone (IMOVANE®)

Eszopiclona (indisponível no Brasil) – derivado do Zopiclona;

Hidroxizina;

Zaleplona;

Zolpidem;

Ramelteona (indisponível no Brasil) – agonista potente dos MT1 e MT2.