

FARMACOLOGIA: Receptores Gabaérgicos

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

Lipídeos

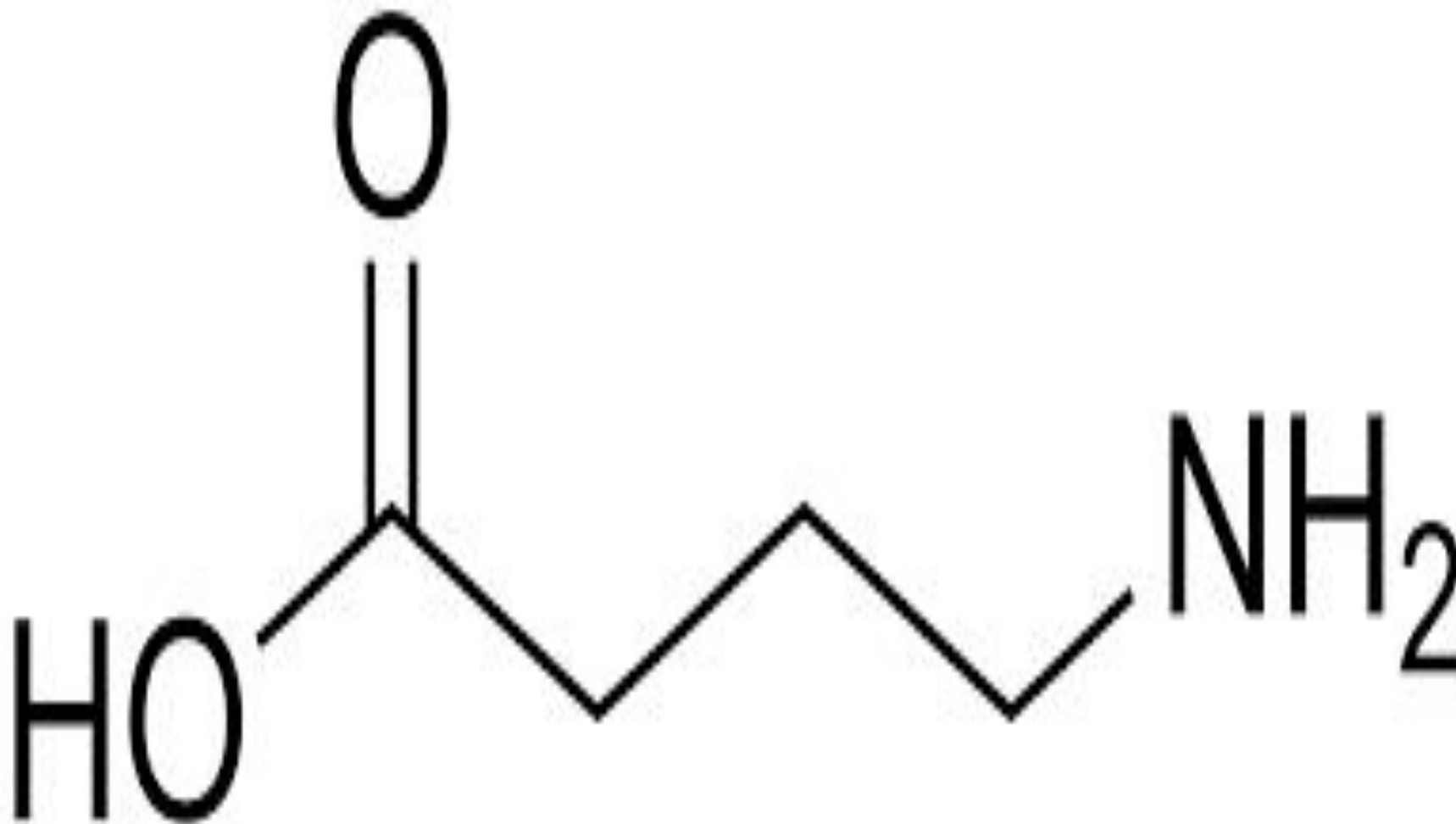
- Incluem diversos eicosanoides que são ligantes endógenos para os receptores canabioides.
- CB1 é encontrado no encéfalo
- CB2 é encontrado em células imunitárias.

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:

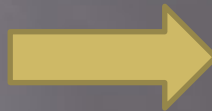
GABA -A



IONOTRÓPICO

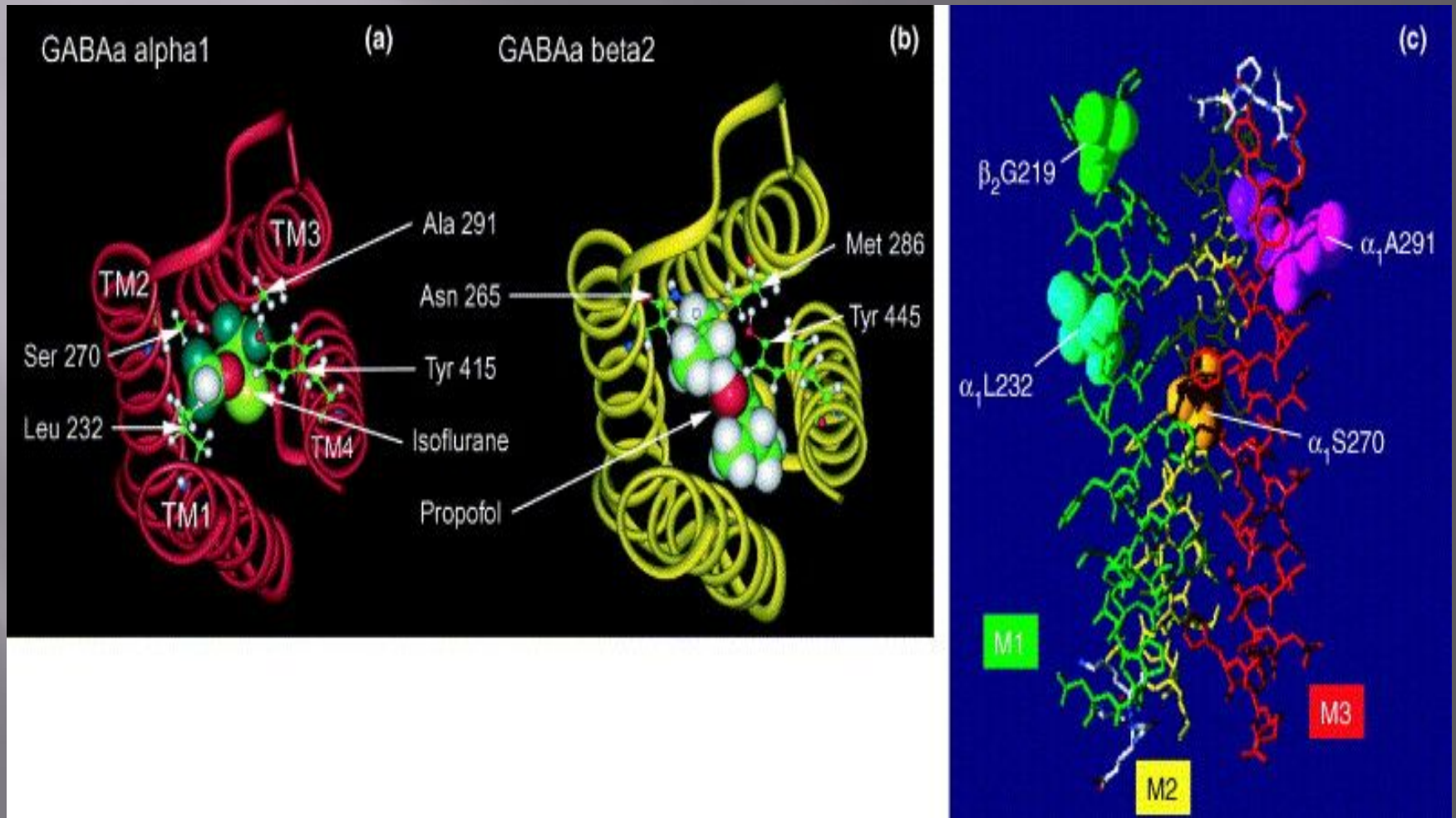
GABA -C

GABA -B



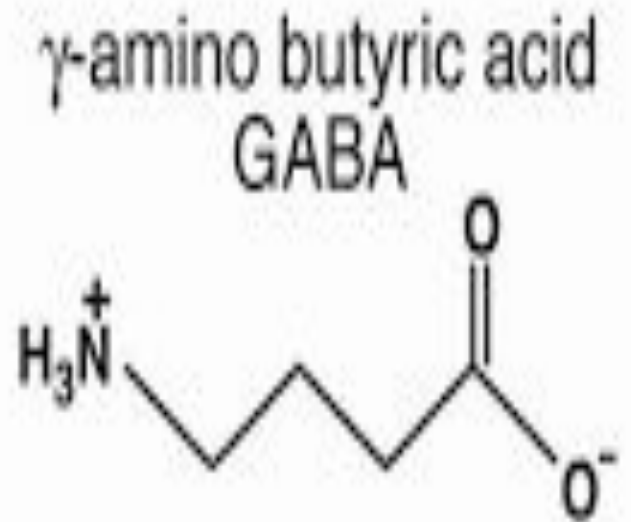
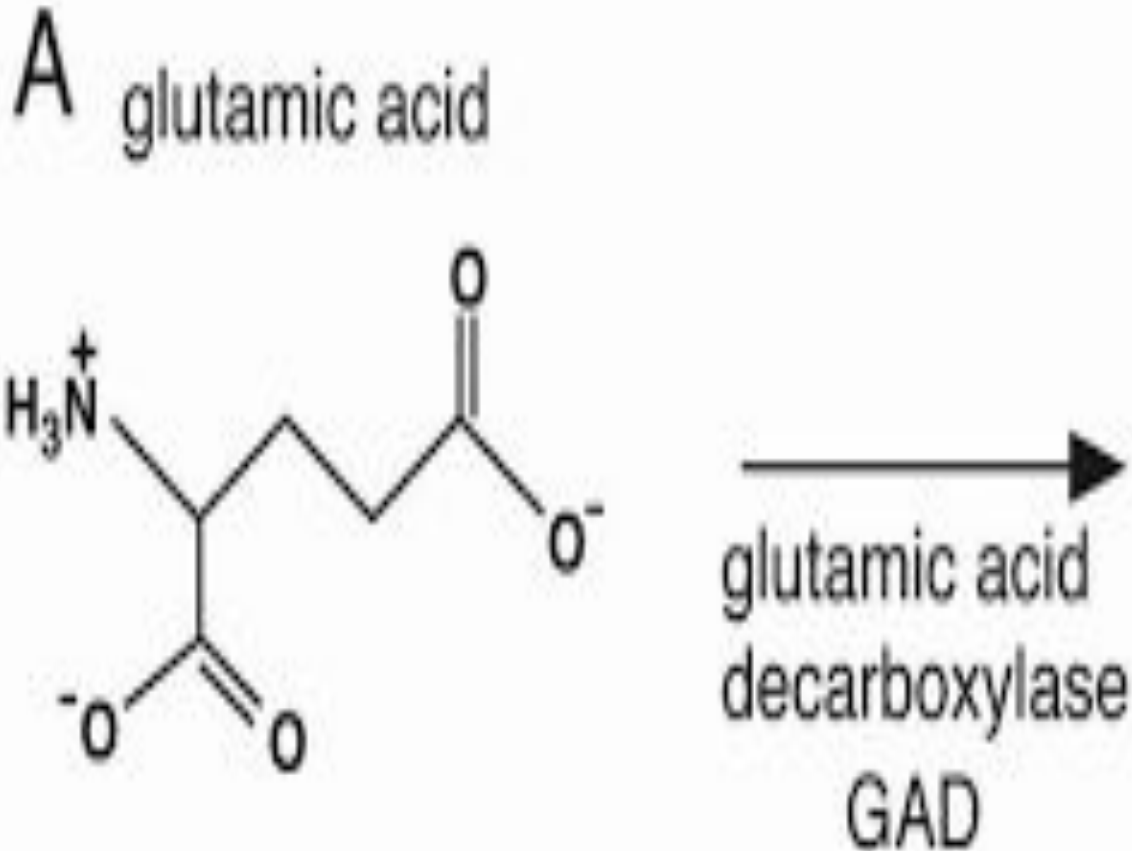
METABOTRÓPICO

Receptores Gabaérgicos



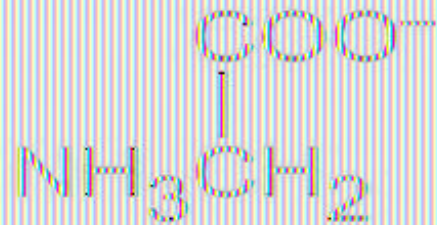
GABA-ÁCIDO

GAMA-AMINOBUTÍRICO





Glutamato



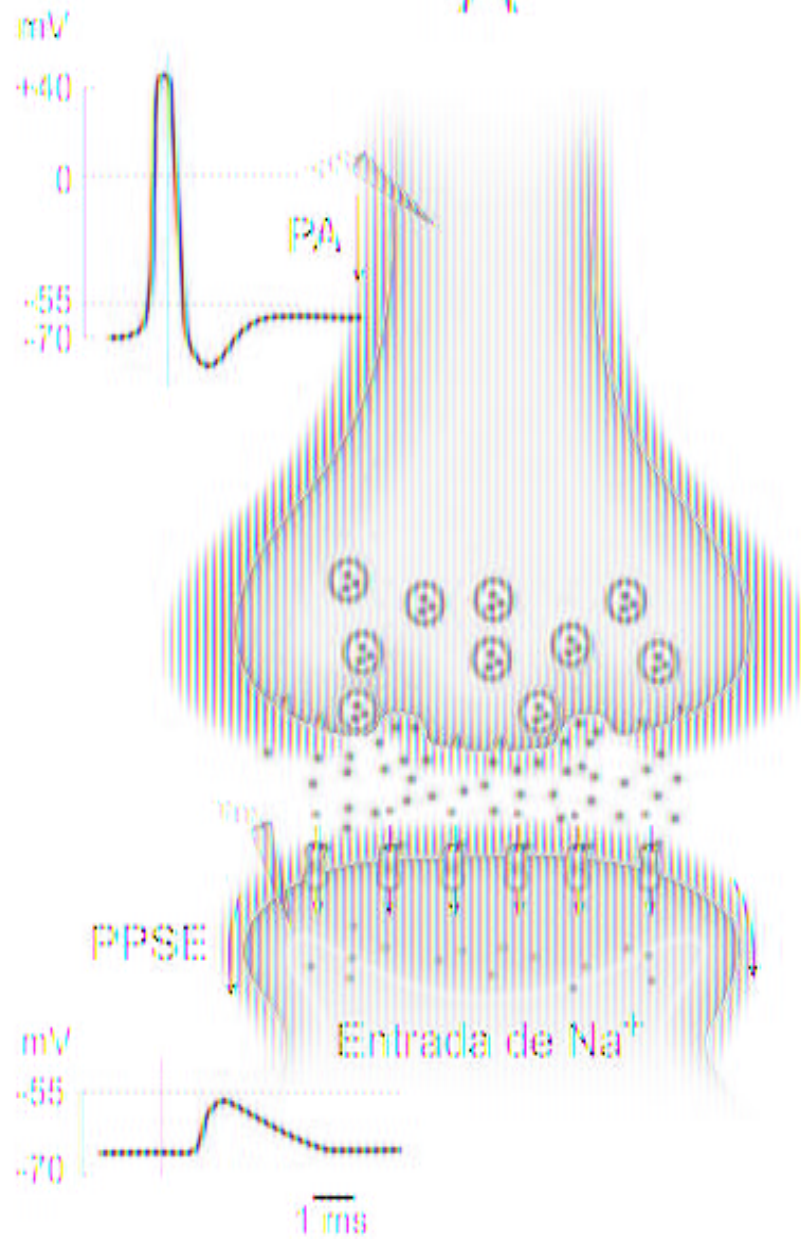
Glicina



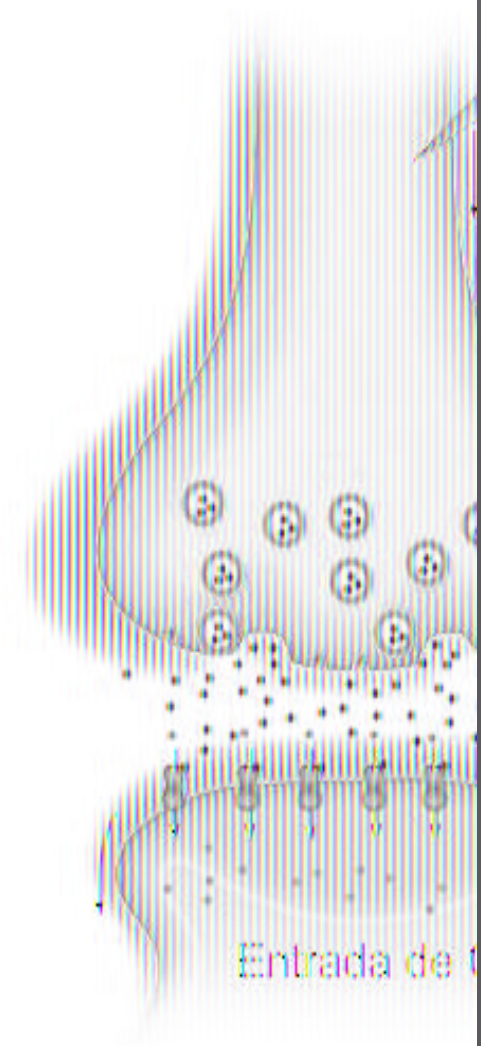
GABA

Derivado do ácido

A

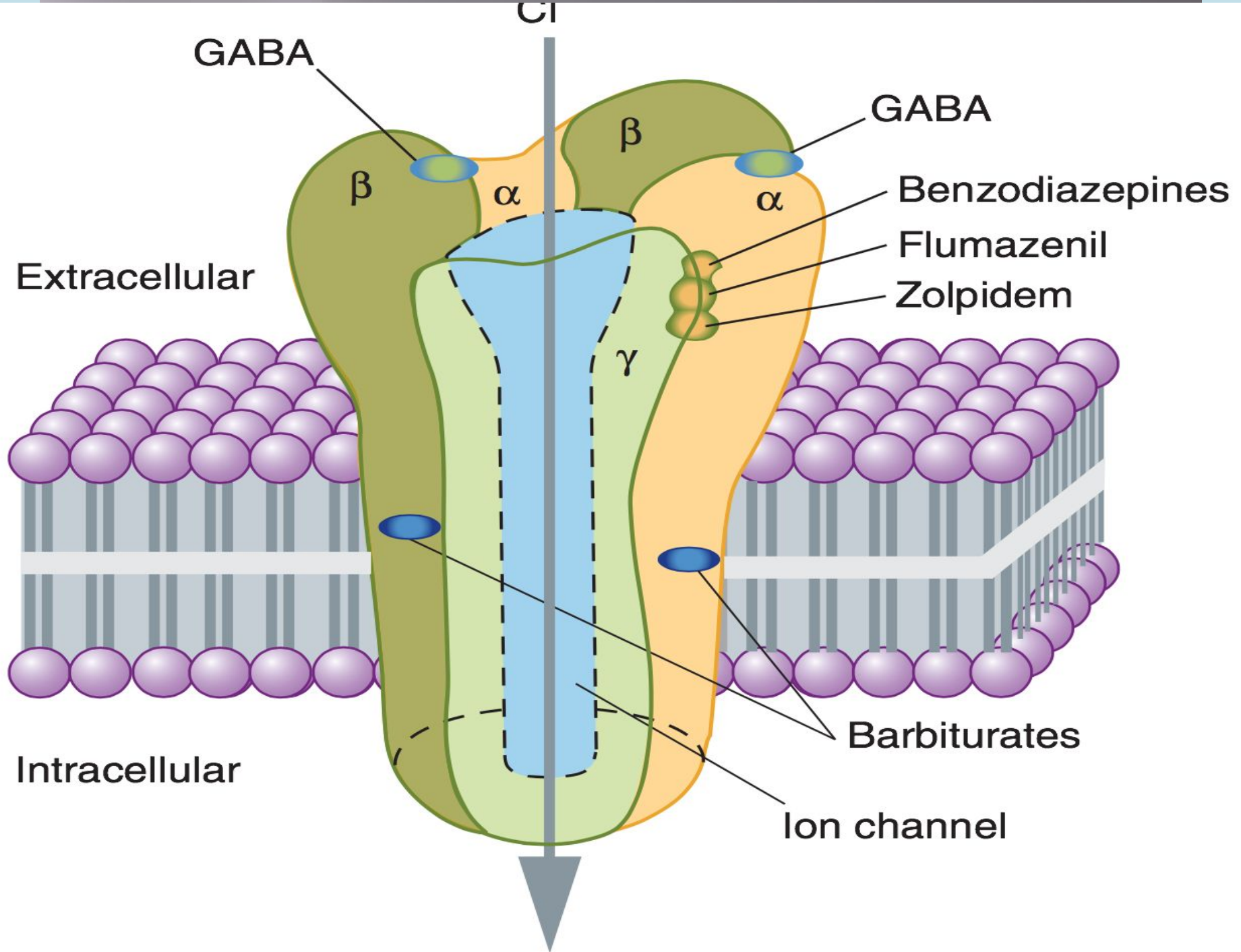


B



Receptor GABA-A

- Pentâmero de subunidades homólogas;
- 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.

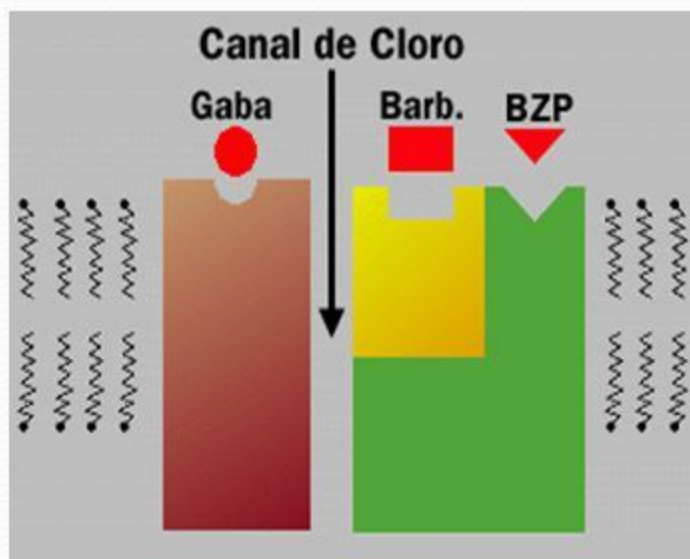


BENZODIAZEPÍNICOS

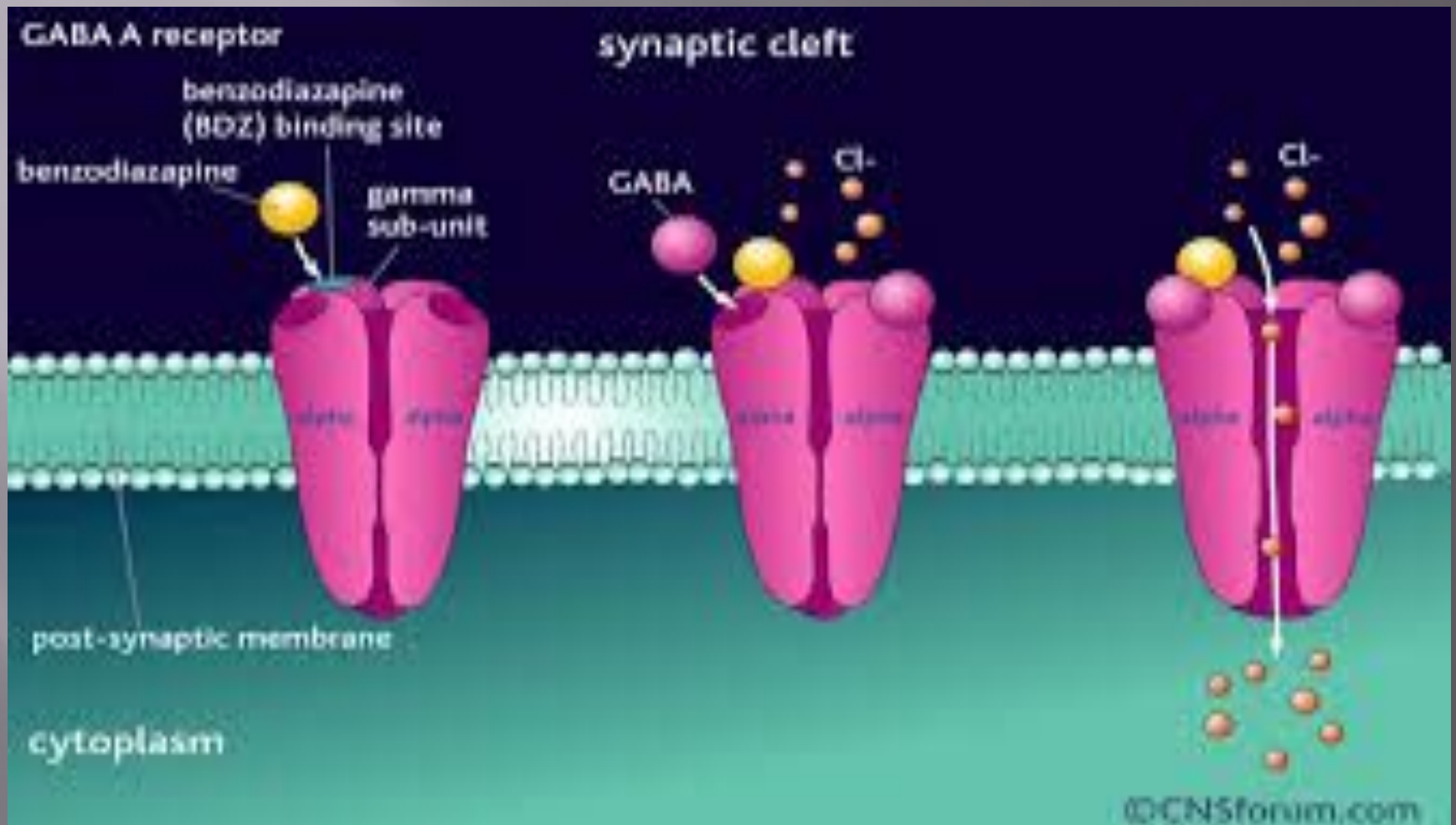
- Ação: Potencializa o efeito inibitório mediado pelo GABA



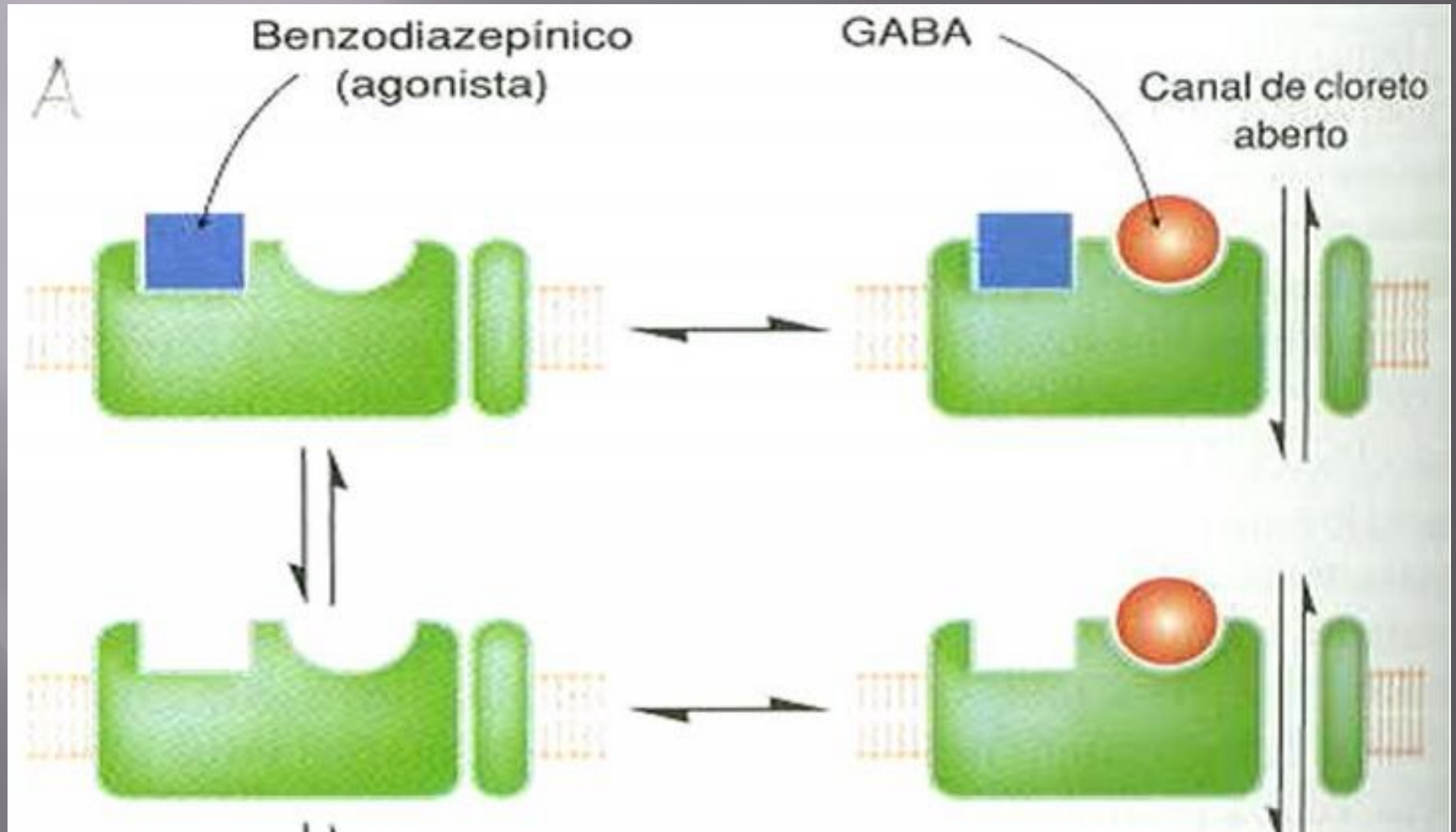
Aumenta a afinidade do GABA com seu receptor e a frequência de abertura dos canais de Cloro



Mecanismo de Ação

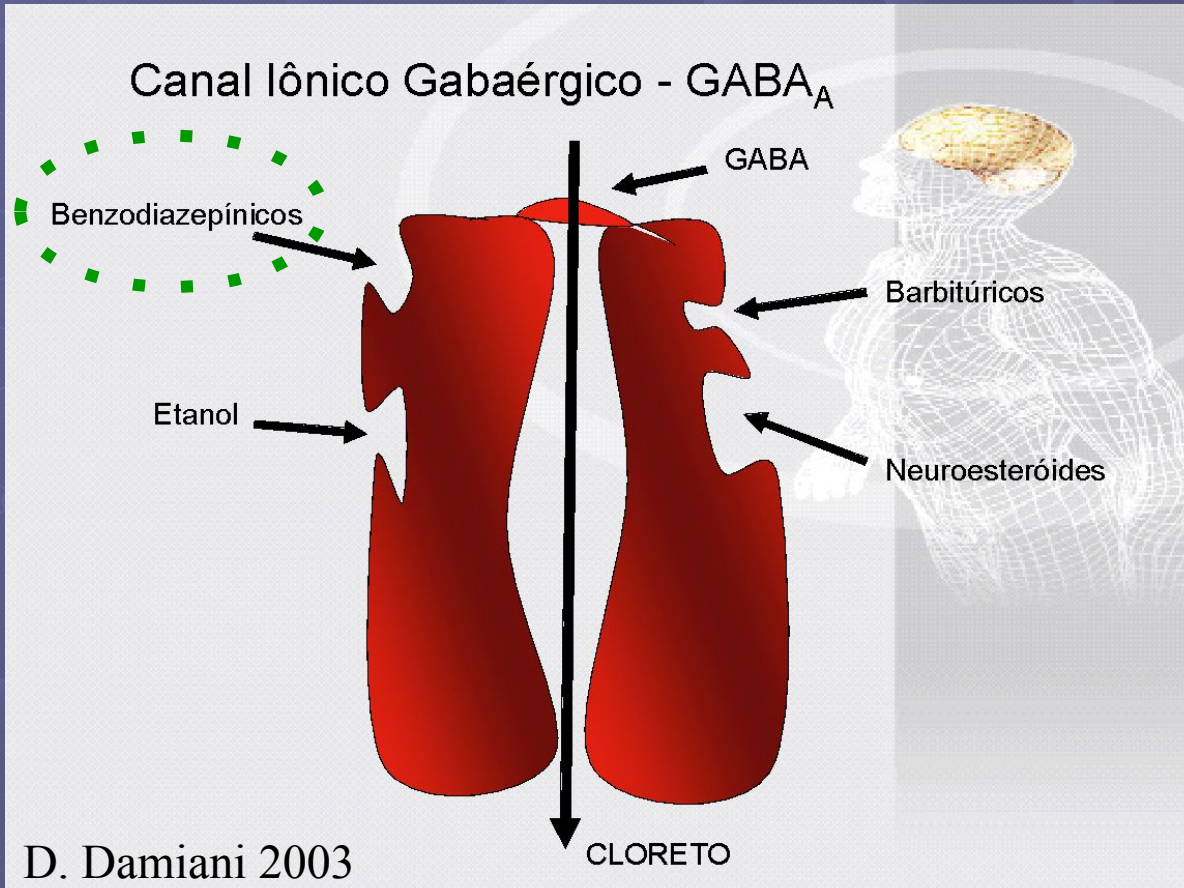


Mecanismo de ação



Farmacologia da Ansiedade

- GABA – local de ação dos Benzodiazepínicos – canais GABA_A



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.

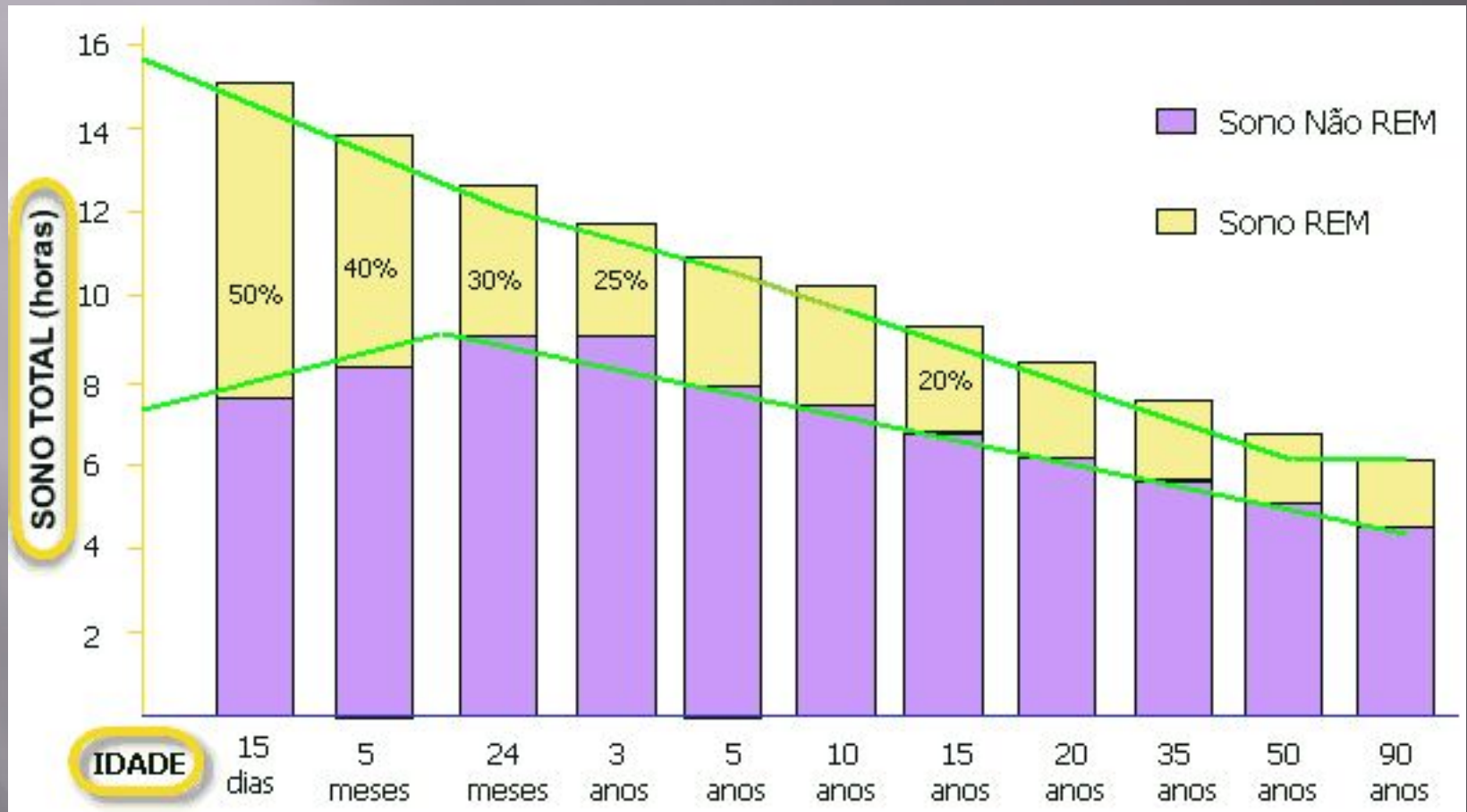
Hipnóticos e sedativos

- 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

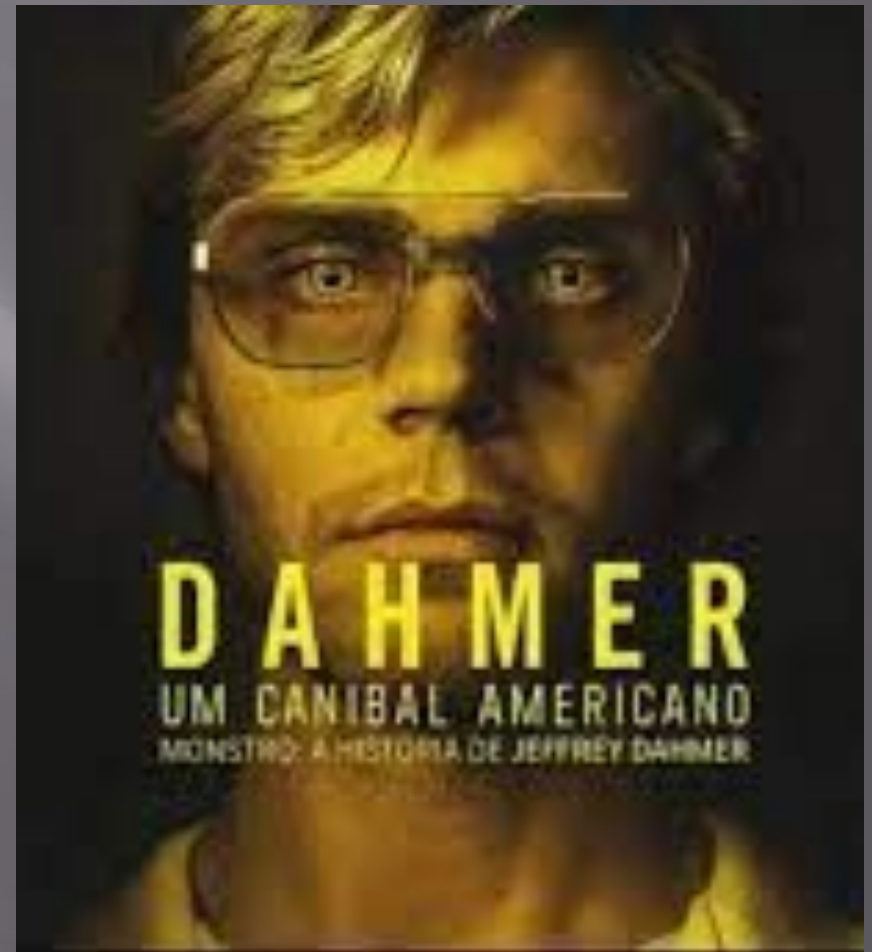
- ▣ Apresenta variações conforme a faixa etária
- ▣ Com a idade do idoso
 - Os estágios do sono sofrem mudanças na sua distribuição
 - Há mudanças no ritmo circadiano
 - Sono passa de polifásico para monofásico
 - Idoso tem tendência a cochilos diurnos
- ▣ Adulto dorme em média 7 a 8 horas

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 cortiscosterona plasmático, alteração do funcionamento da tireóide, alteração do ciclo hormonal feminino.

Sintomas da Ansiedade

- ▣ TGI - gastrite, úlceras e diarreia.
- ▣ 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.

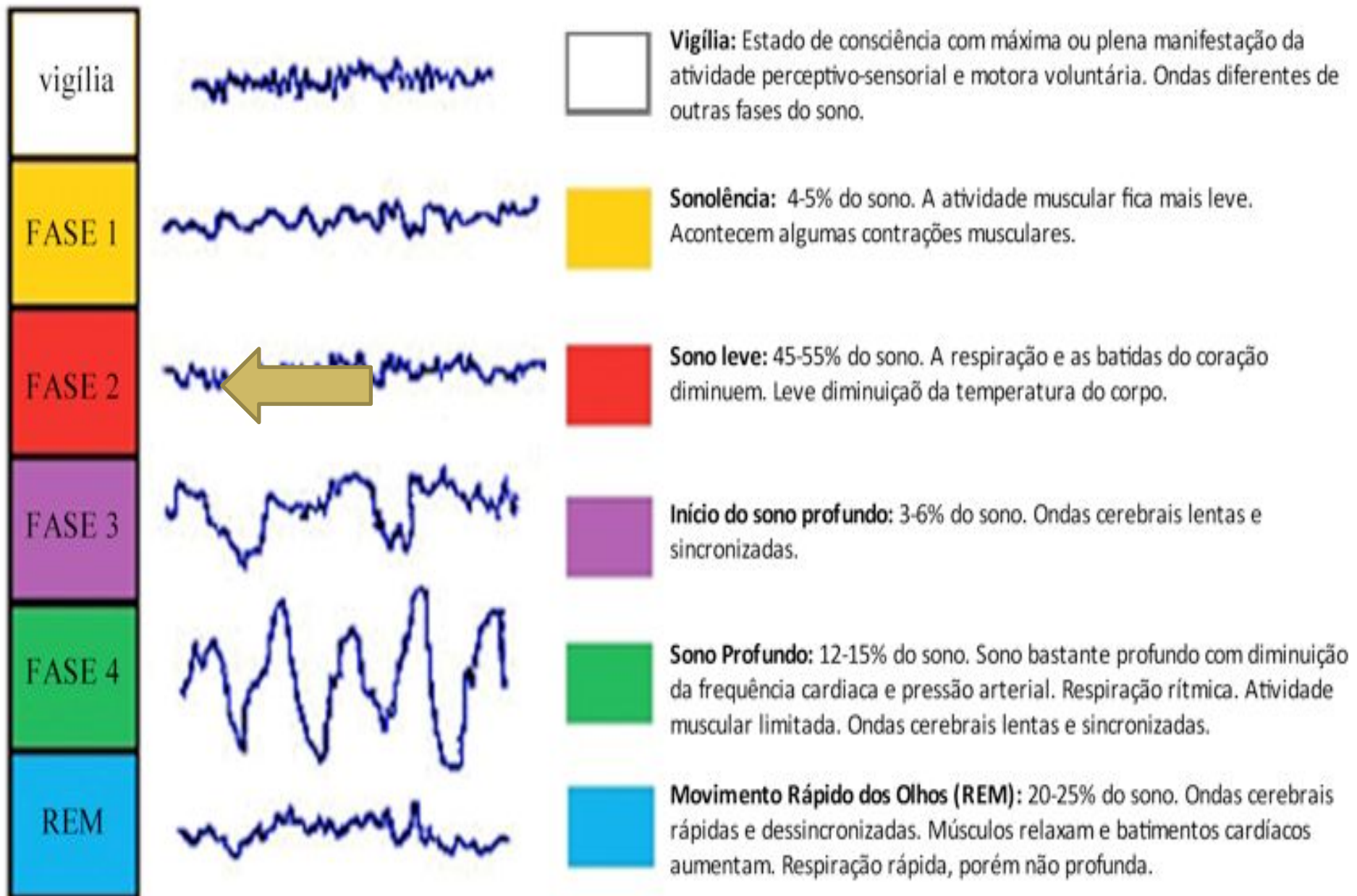
Transtorno de Toc – DSM V

- • O Transtorno obsessivo-compulsivo, TOC, é caracterizado por obsessões – impulsos, imagens ou pensamentos egodistônicos (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



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 significativamente 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 daí 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

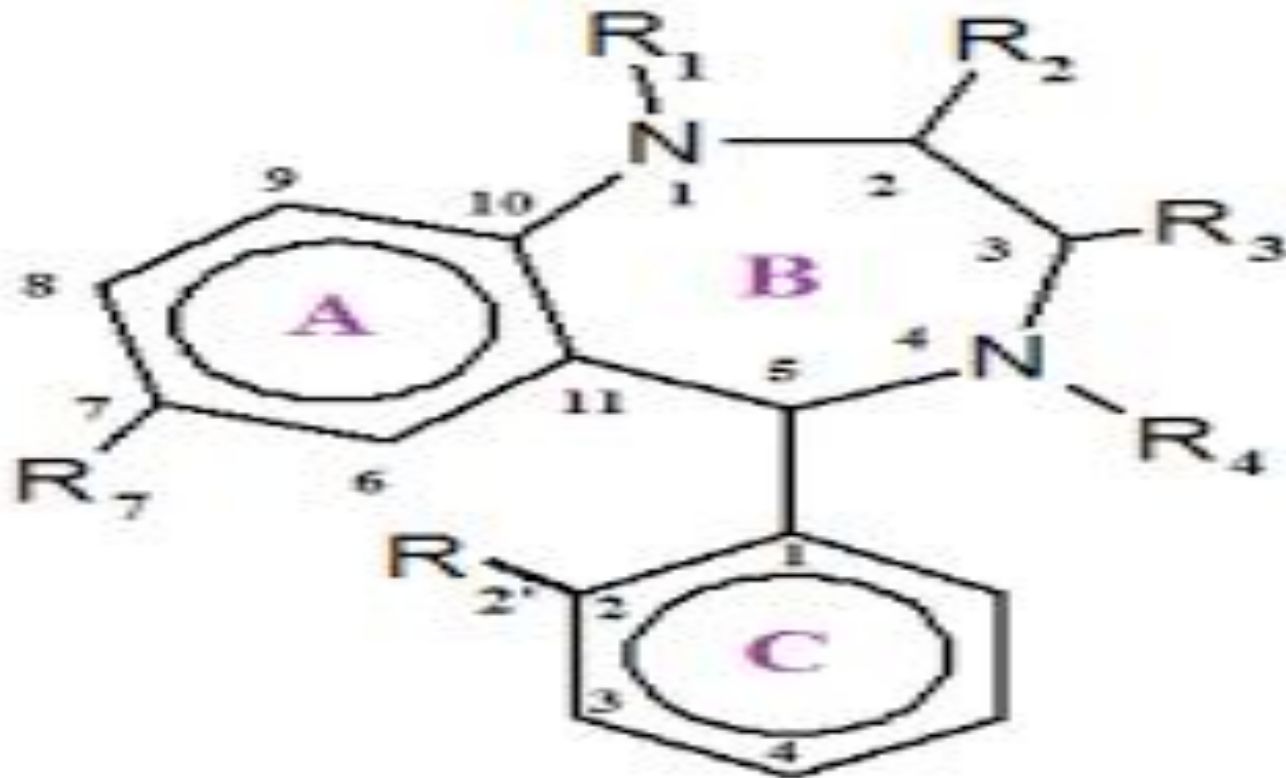
- Atuam de modo seletivo sobre os receptores GABA_A
- Ativam os neurônios GABA-érgicos aumentando o influxo de cloreto via GABA
- Utilização do GABA endógeno
- Não interferem na Glicina e Glutamato
- Anticonvulsivantes
- Efeitos tóxicos, tolerância e dependência são observados

BENZODIAZEPÍNICOS

ORIGEM

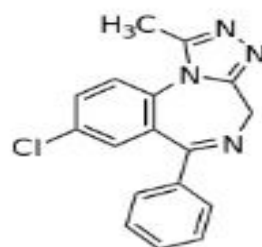
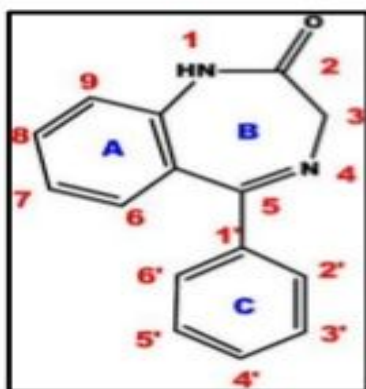
- OS PRIMEIROS BDZ, CLORDIAZEPÓXIDO E DIAZEPAM, FORAM SINTETIZADOS NO FINAL DOS ANOS 50 E LANÇADOS NO MERCADO EM 1960;
- AS VANTAGENS EM RELAÇÃO AOS BARBITÚRICOS ERAM A SEGURANÇA E A SELETIVIDADE DE AÇÃO;
- ALÉM DISSO, ACREDITAVA-SE QUE ERAM SUBSTÂNCIAS INCAPAZES DE LEVAR AO USO NOCIVO OU À DEPENDÊNCIA.

Benzodiazepínicos

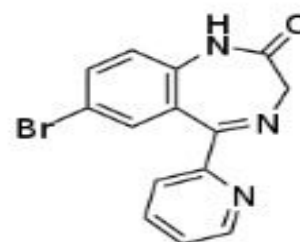


Benzodiazepínicos

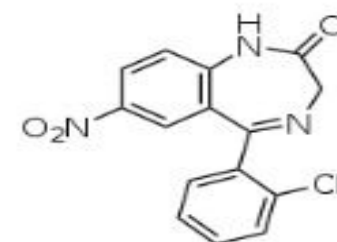
ESTRUTURA QUÍMICA



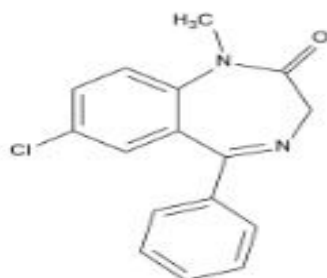
Alprazolam



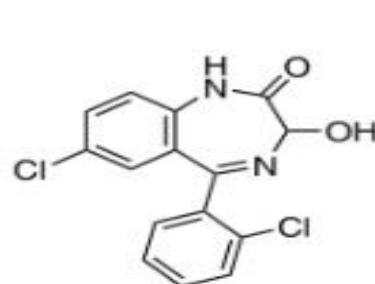
Bromazepam



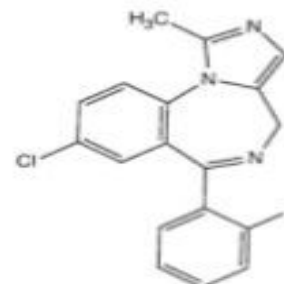
Clonazepam



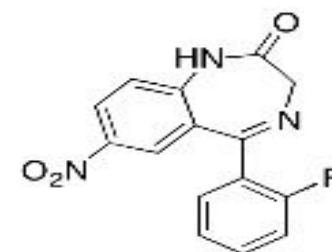
Diazepam



Lorazepam



Midazolam



Flunitrazepam

Agentes Ansiolíticos e Hipnóticos Benzodiazepínicos

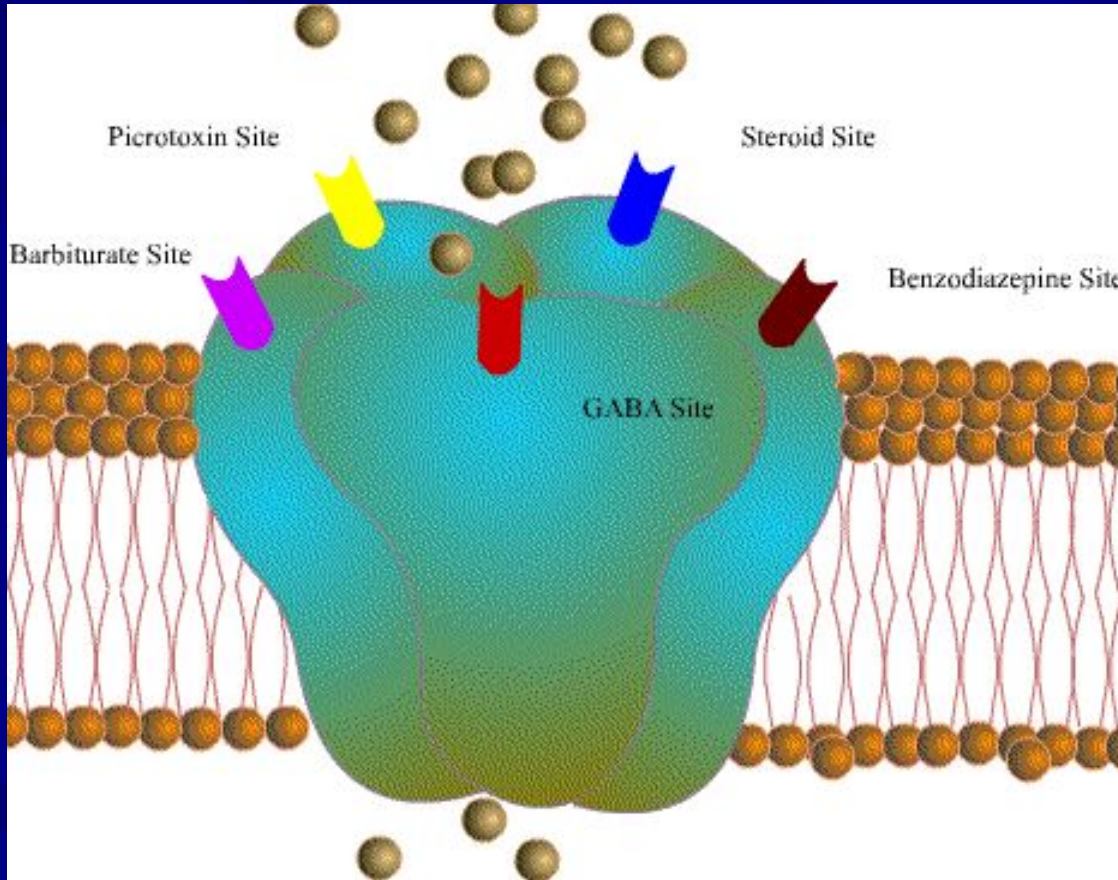
- Clordiazepóxido
- Alprazolam
- Bromazepam
- Clonazepam
- Diazepam
- Lorazepam
- Alprazolam
- Midazolam
- Flumazenil (Antagonista)

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.

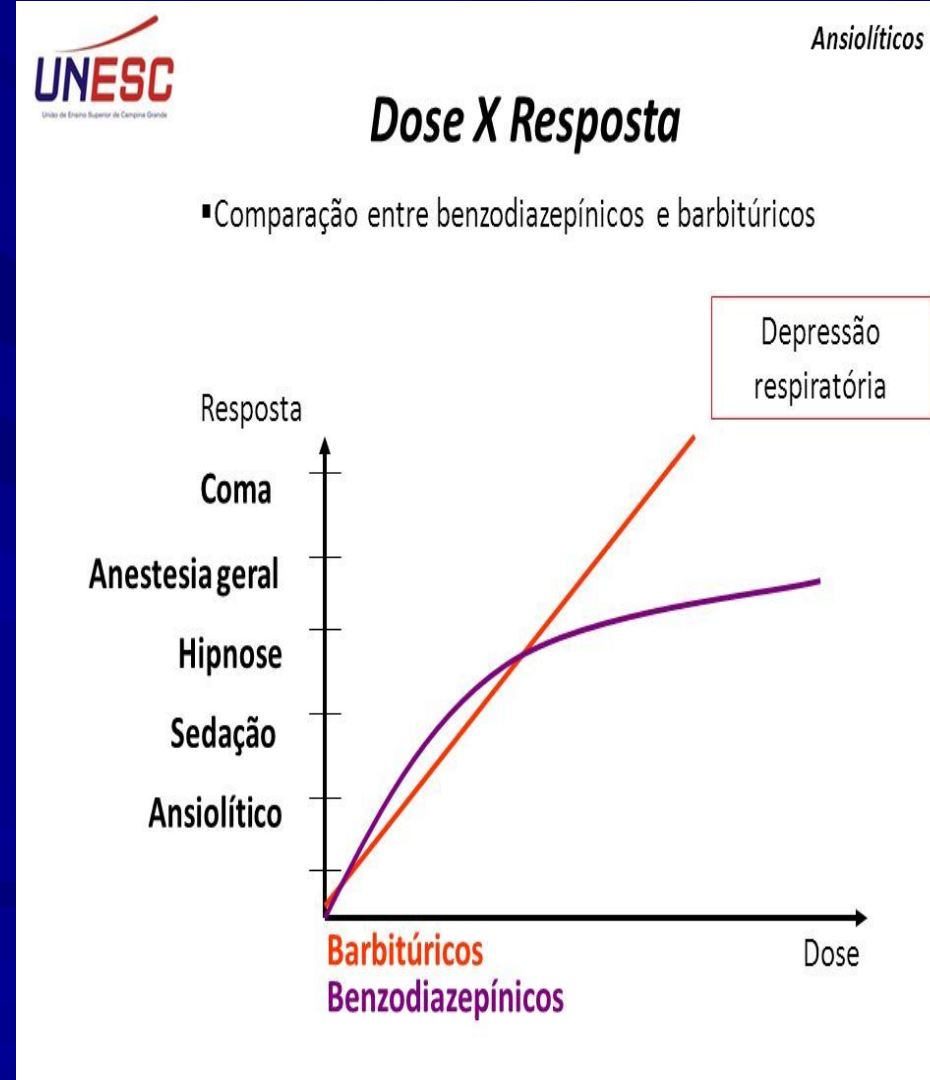


Picrotoxina

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

- Esturpor.
- 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, Clórdiazepóxido, Diazepam, Flurazepam, Quasepam.
- Ação Intermediária (10 a 20 horas): Alprazolam, Estazolam, Lorazepam e Temazepam.

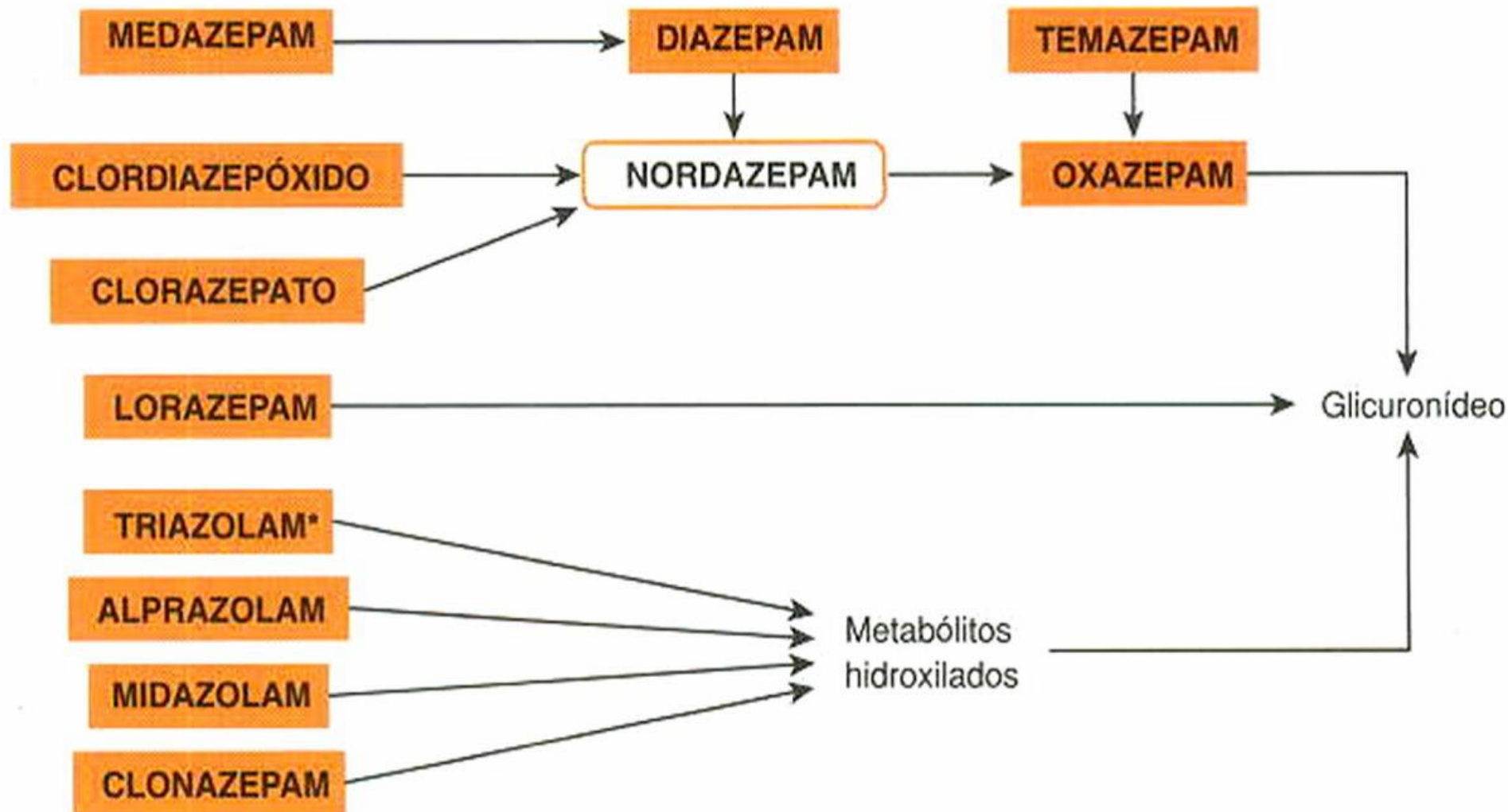
Ação curta: (3 a 8 horas):
Oxazepam, Triazolam.

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;



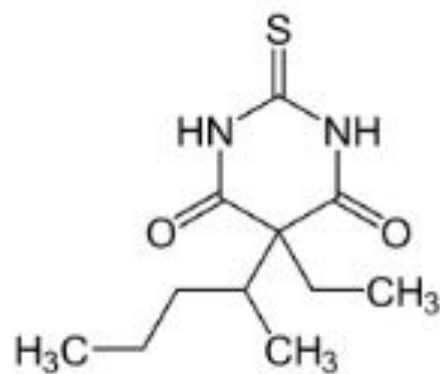
Benzodiazepínicos –Efeitos Adversos

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

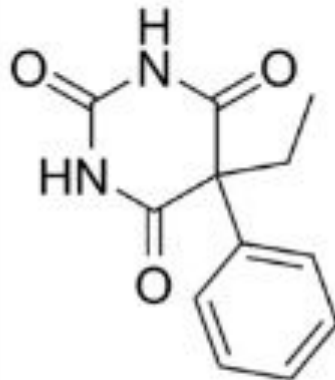
Barbitúricos

- ▣ AMOBARBITAL
- ▣ FENOBARBITAL
- ▣ PENTOBARBITAL
- ▣ SECOBARBITAL
- ▣ TIOPENTAL

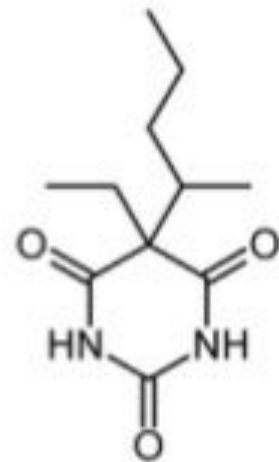
BARBITÚRICOS



Tiopental



Fenobarbital



Pentobarbital

1) Barbitúricos

1.1) Tiobarbitúricos

Tiaminal
Tiopental

1.2) Oxibarbitúricos

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.