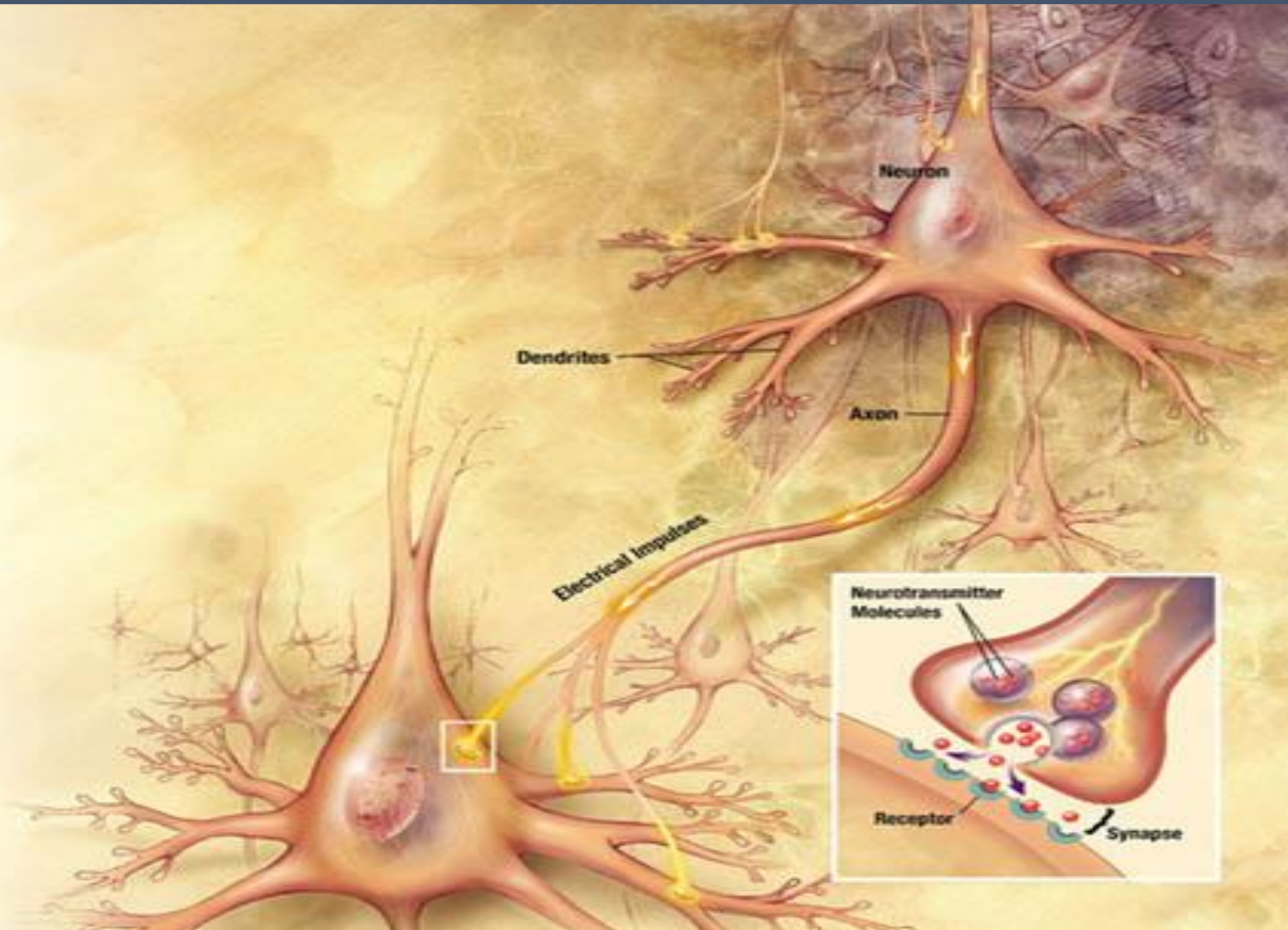


Fármacos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC)



FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

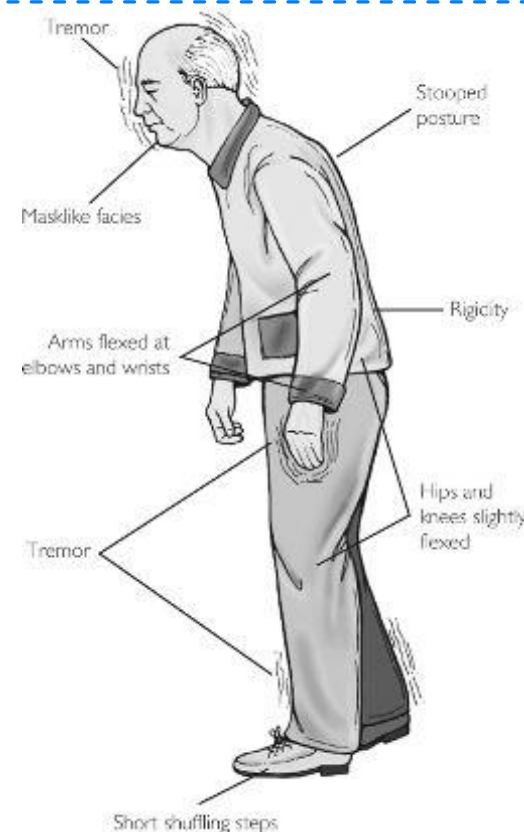


Fármacos Antiparkinsonianos

Parkinsonismo - distúrbio neurológico progressivo do movimento muscular;

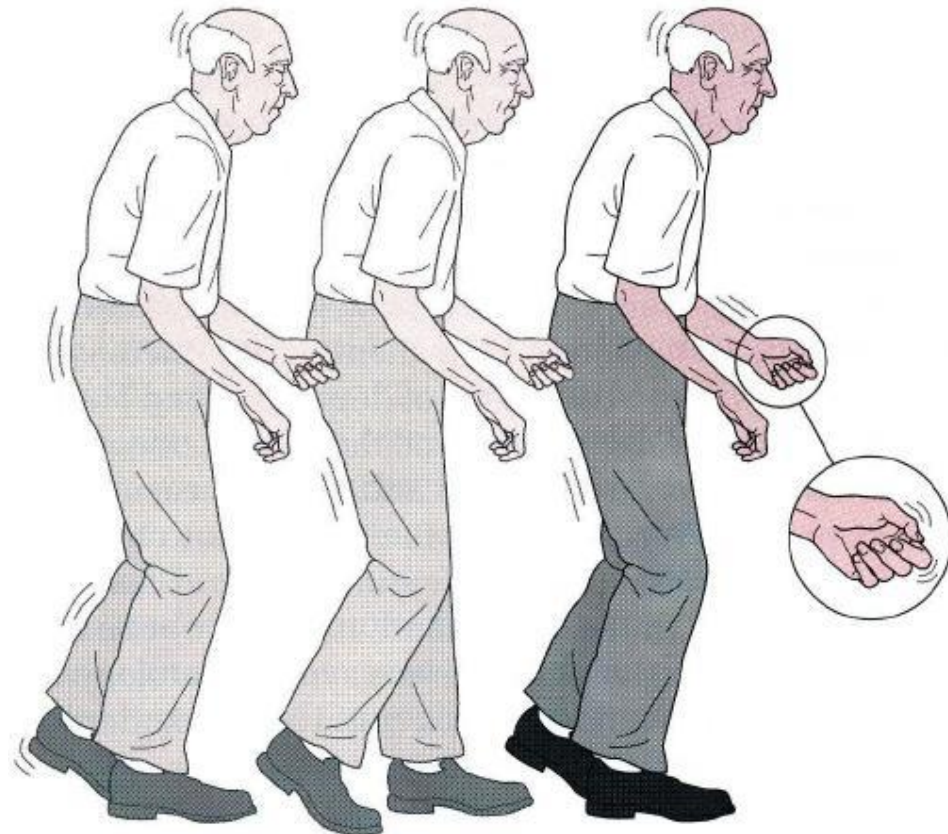
Síndrome clínica em tríade

- 🧠 **Tremor** - achado característico da doença em repouso, afeta as extremidades; exacerba-se com a emoção - desaparece no sono;
- 🧠 **Bradicinesia** - lentidão e pobreza dos movimentos, dificuldade de iniciar o movimento; alteração na marcha e máscara facial;
- 🧠 **Rigidez muscular** - aumento no tônus muscular;



Doença de Parkinson

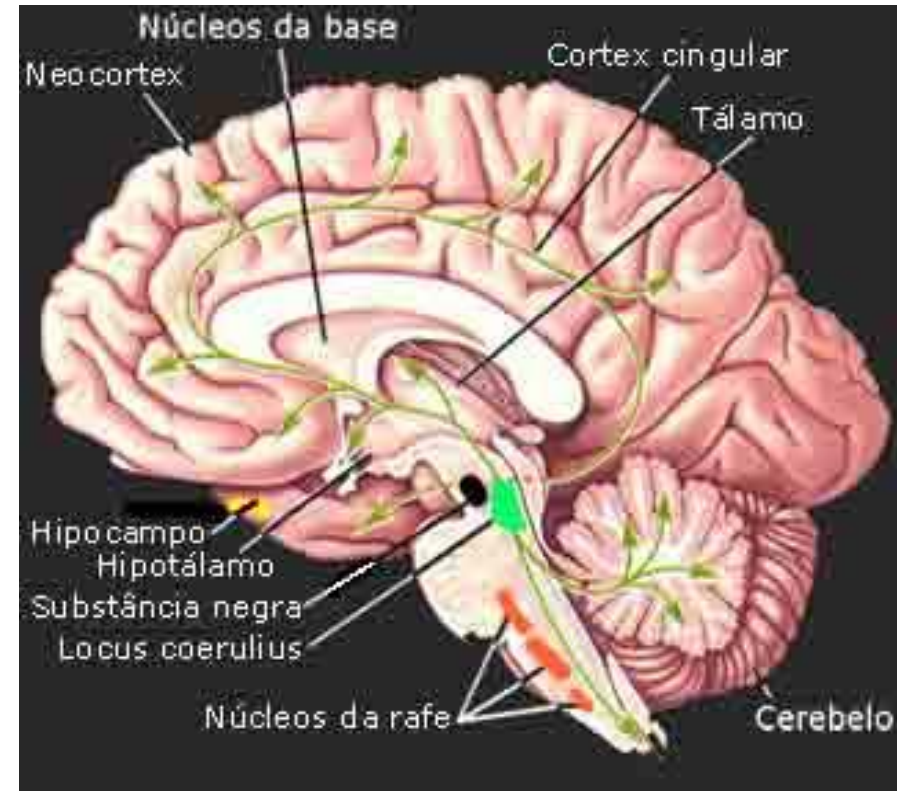
- **Primário ou idiopático;**
- **Secundário** - toxinas, infecções, medicamentos, vascular, traumas e tumores;
- Descrita em 1817 com nome de paralisia agitante;
- Incidência aumenta com o aumento da idade;
- Doença progressiva e incapacitante;



Doença de Parkinson

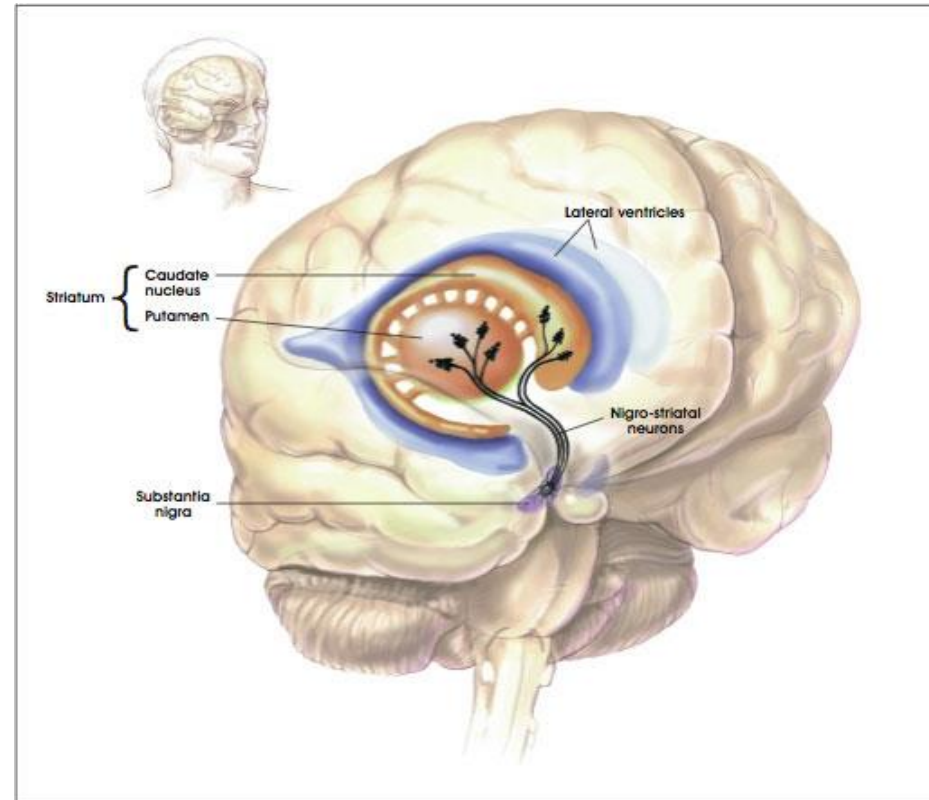
Substância Negra

- 🧠 **Sistema extrapiramidal** - local de origem dos neurônios dopaminérgicos e termina no estriado;
- 🧠 **Neurônios dopaminérgicos** - contato sinápticos com os neurônios do estriado;
- 🧠 A resposta dopaminérgica é iniciada na substância negra e resulta em tonicidade.



Doença de Parkinson

- ❧ Estriado conecta-se a **SUBSTANCIA NEGRA** por meio de neurônios (secretam o *GABA*);
- ❧ Como resposta a substância negra envia axônios ao estriado que secretam neurotransmissores inibitórios de dopamina (80% da dopamina cerebral);
- ❧ No **ESTRIADO** há fibras originárias do córtex cerebral e do tálamo que secreta **ACETILCOLINA** - efeito excitatório;
- ❧ O desequilíbrio da ação da dopamina (inibitória) com a acetilcolina (excitatória) - parkinsonismo.



Tratamento

- 🧠 **Objetivo** - manter a autonomia do paciente;
- 🧠 **Sintomatologia leve** - não uso da medicação;
- 🧠 **Medicamentos sintomáticos** - ameniza os sintomas, não reverte degeneração;
- 🧠 **Escolha do fármaco** - estágio da doença.



#Sem Tratamento

- 🧠 Doença progride de 5 a 10 anos;
- 🧠 Estágio rígido, acinético, perda da autonomia do paciente;
- 🧠 Morte - resultado das complicações da imobilidade, pneumonia de aspiração e embolia pulmonar.



Fármacos Antiparkinsoniano

1. Precursor da dopamina (levodopa);
2. Anticolinérgico (biperideno);
3. Inibidores da maó (selegilina);
4. Agonista dopaminérgico.

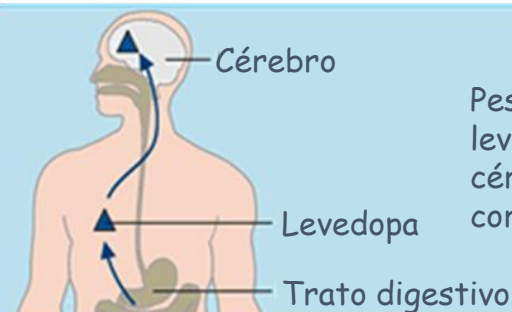
🧠 **Levodopa** - precursor metabólico da dopamina (atravessa a BHE e se converte em dopamina);

🧠 Restaura nível de dopamina no centro extrapiramidal;

🧠 Porque a dopamina não poderia ser administrada como tratamento?

🧠 A dopamina não atravessa a BHE.

Níveis baixos de dopamina tornam os movimentos estranhos

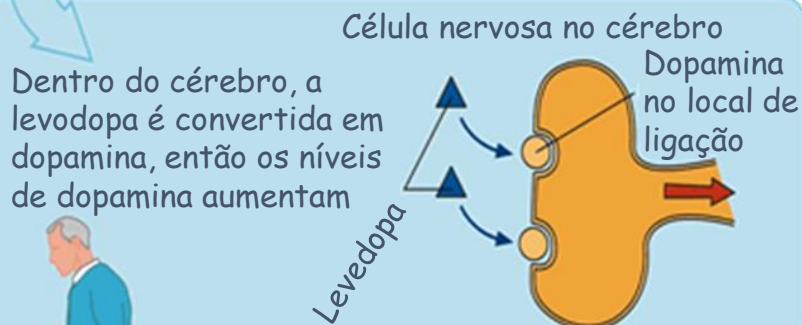


Cérebro

Levodopa

Trato digestivo

Pessoa com DP toma levodopa que chega ao cérebro através da corrente sanguínea

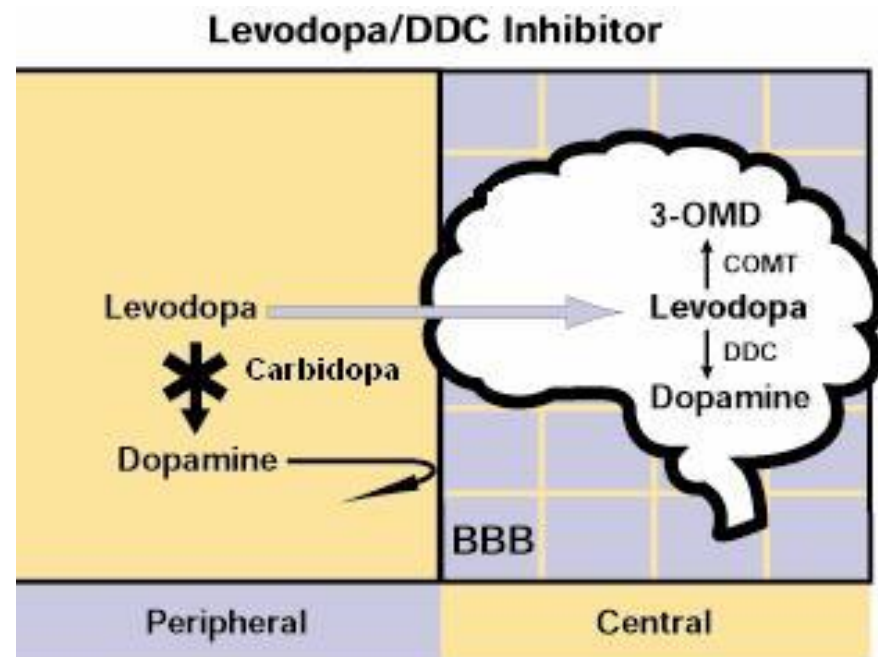


As mensagens melhoram, então o movimento é restaurado

Fármacos Antiparkinsoniano

Farmacocinética

- 🧠 **Absorvida no intestino delgado:** esvaziamento gástrico e PH gástrico
- 🧠 **Tempo de meia vida:** 1 a 3 horas
- 🧠 **Pico de concentração plasmática:** 1 a 2 horas;
- 🧠 **Eliminação:** convertida em dopamina e excretada pelos rins;



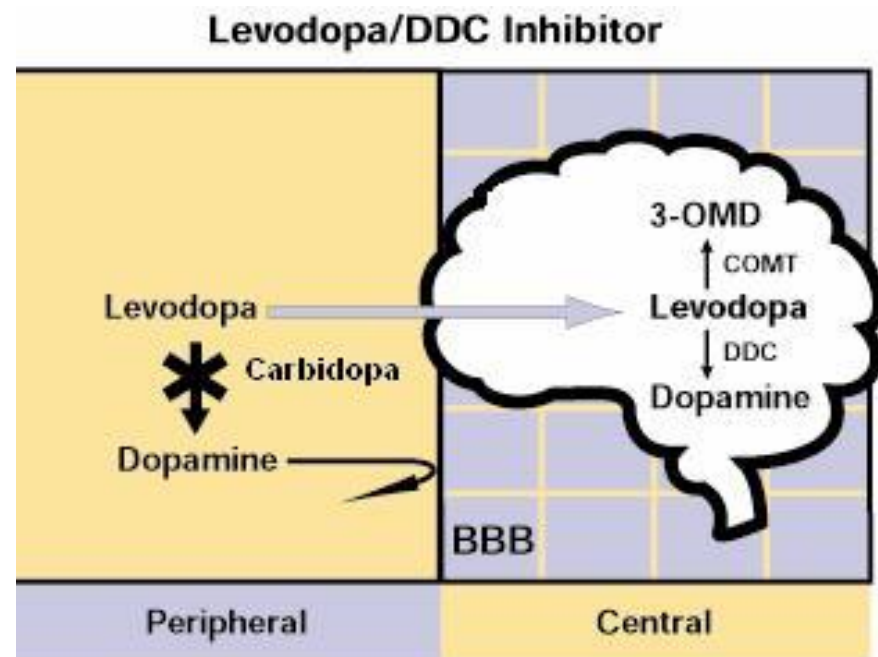
Interação Medicamentosa

- 🧠 **Antipsicóticos:** bloqueam receptores de dopamina;
- 🧠 **Reserpina:** depleta reservas centrais de dopamina;
- 🧠 **Fenitoína:** diminui a eficácia da levodopa;
- 🧠 **Inibidores da MAO:** crise hipertensiva (suspende com mínimo de 14 dias de antecedência).

Fármacos Antiparkinsoniano

- ☛ **Carbidopa** - Inibidor da Descarboxilase Dos L-Aminoácidos Aromáticos
- ☛ **Levodopa Isolada**: descarboxilada na periferia e transformada em dopamina;
- ☛ **Carbidopa**: bloqueia a descarboxilação da dopamina na periferia por inibir a descarboxilase assim maior concentração de levodopa é ofertada no SNC;

Obs.: carbidopa não possui efeito no SNC por não ultrapassar ao BHE;



Vantagens da associação - Levodopa + Carbidopa

- ☛ Aumenta a concentração plasmática da levodopa;
- ☛ Diminui em 75% da dose necessária de levodopa;
- ☛ Diminui efeitos adversos.

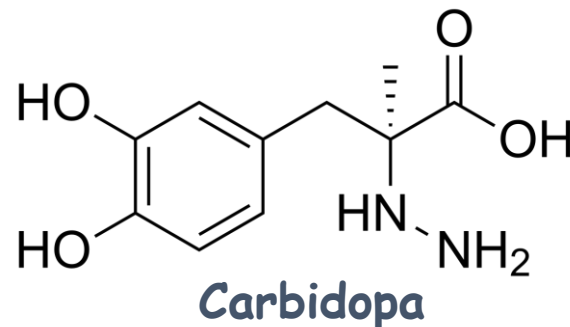
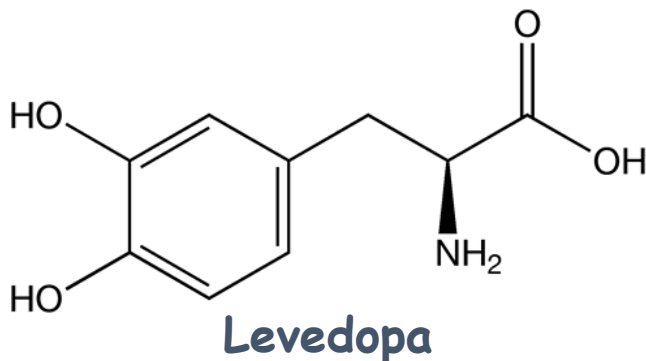
Fármacos Antiparkinsoniano

Vantagens da associação - Levodopa + Carbidopa

- Aumenta a concentração plasmática da levodopa;
- Diminui em 75% da dose necessária de levodopa;
- Diminui efeitos adversos.

Levedopa - efeitos colaterais

- **Gastrointestinal:** anorexia, náuseas, vômitos;
- **Cardiovascular;**
- Alteração mental e distúrbio neurológico;
- Contra indicação: insuficiência renal, cardíaca e hepática; presença de psicoses, glaucoma, gravidez, entre outros;

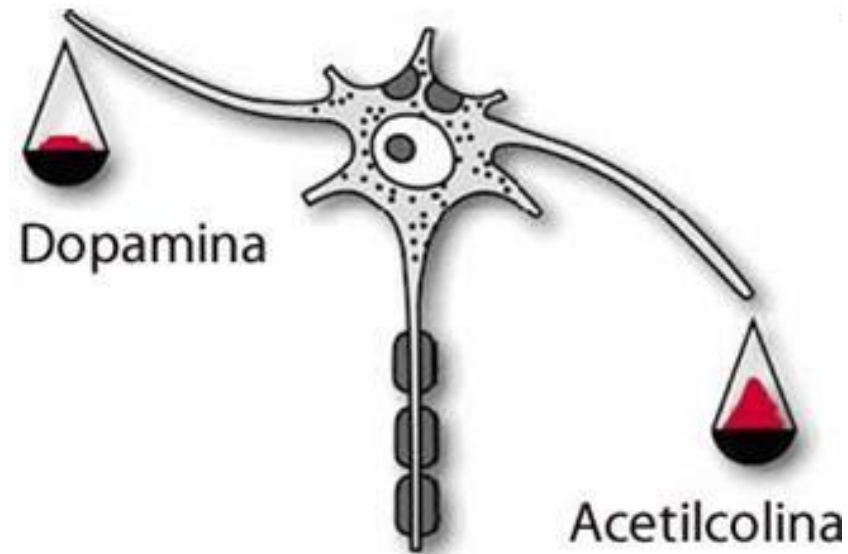


Fármacos Antiparkinsoniano

Anticolinérgicos

Devido a diminuição da dopamina há uma hiperatividade funcional do sistema colinérgico.

Diminuindo a atividade colinérgica - diminuir o desequilíbrio acetilcolina x dopamina; Exemplo: Biperideno

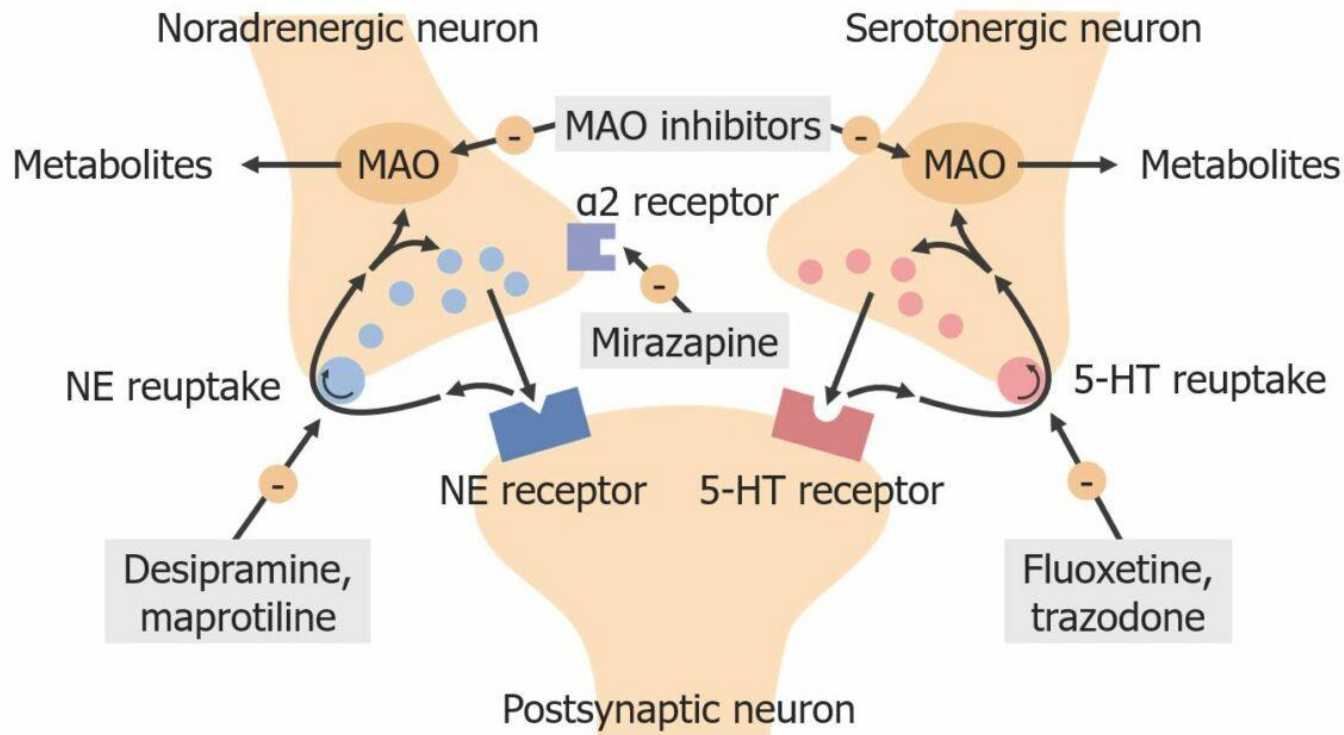


Fármacos Antiparkinsoniano

Inibidores da MAO

Selegilina: inibidor seletivo da monoaminoxidase B (metaboliza a dopamina) mas não da monoaminoxidase A (metaboliza a noradrenalina e a serotonina);

Aumentar a concentração de dopamina no SNC;

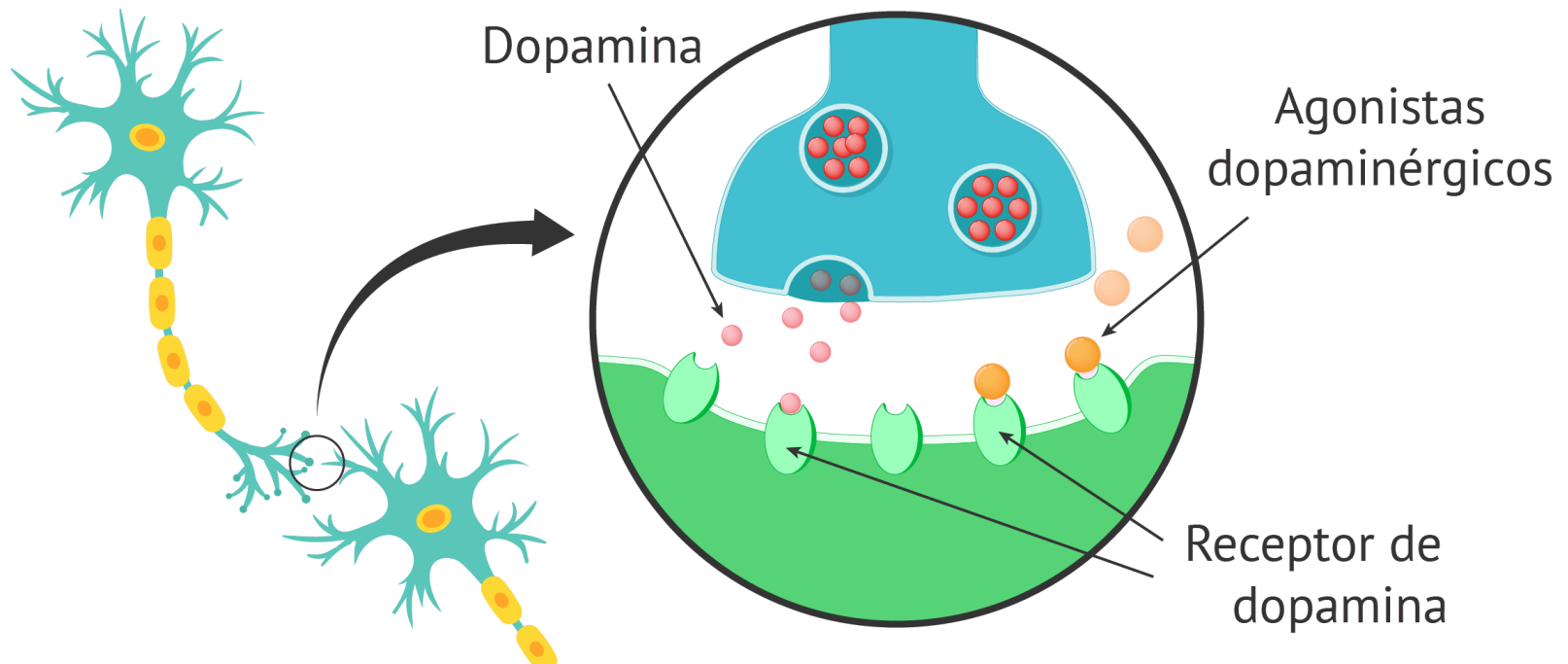


Fármacos Antiparkinsoniano

Agonista Dopaminérgicos

- Estimula receptores dopaminérgicos do SNC, SCV e TGI;
- Discreta resposta em pacientes que não responde a levodopa;
- Efeitos adversos parecidos com a levodopa;

Ex.: Bromocriptina



Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Ansiedade - é um estado desagradável estado de tensão, apreensão e inquietude;

Ansiedade grave - é caracterizada com sintomas parecidos com o pânico (taquicardia, sudorese, tremores e palpitações) - envolve atividade do simpático.

Benzodiazepínicos (mais empregado);
Gaba e derivados;
Agonista dos receptores 5 HTa;
Barbitúricos;
Diversos.



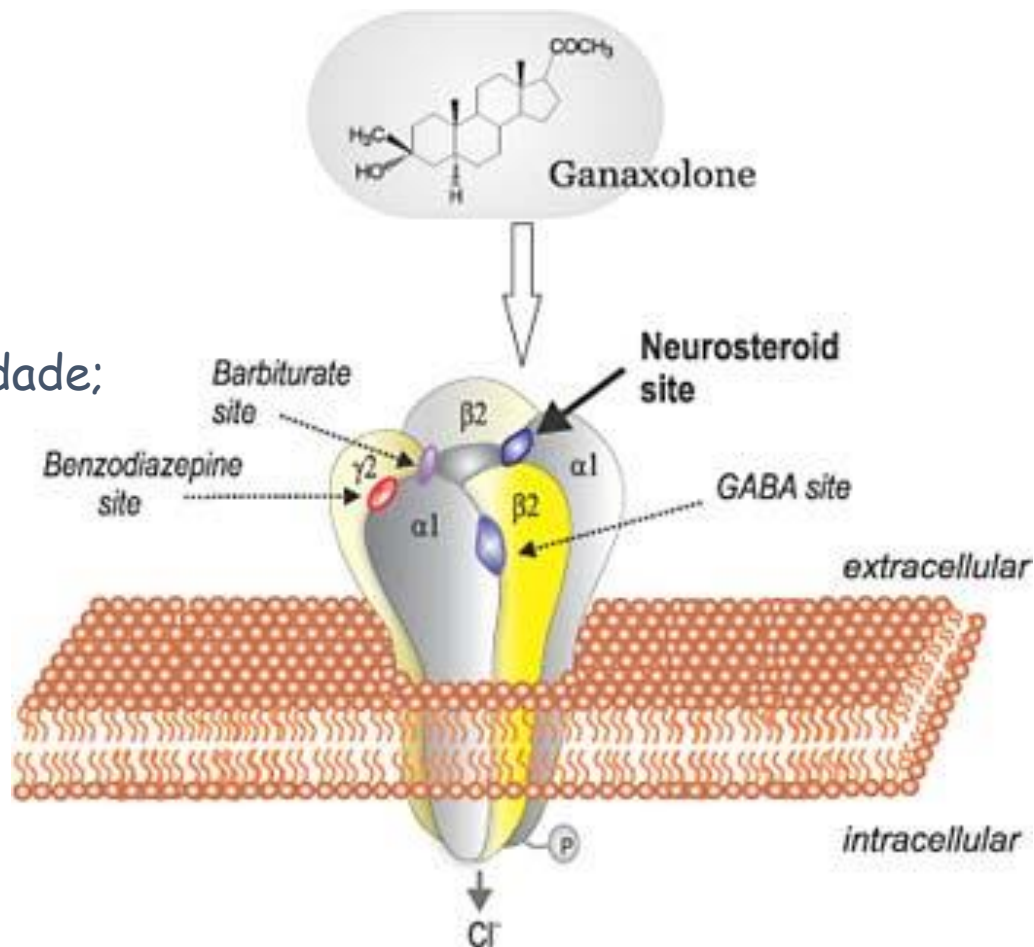
Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Benzodiazepínicos - Mecanismo de Ação

O GABA:

- abertura canais de cloreto;
- Hiperpolarização;
- afasta potencial de membrana pós-sináptica do seu limiar de excitabilidade;
- inibe o PA.

Benzodiazepínicos - sítios específicos na membrana adjacente aos canais do GABA, aumenta a afinidade do GABA ao receptor e leva a hiperpolarização;



Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Benzodiazepínicos

Ações

1. Redução da ansiedade;
2. Efeito sedativo e hipnótico;
3. Anticonvulsivante;
4. Relaxante muscular;

Uso Terapêutico

Distúrbio da ansiedade;

Distúrbio do sono;

Distúrbio muscular - espasmo da musculatura esquelética;

Convulsão - clonazepam (tratamento crônico da epilepsia) Diazepam (interrupção da convulsão na crise epilética);

Síndrome de abstinência do álcool - Clordiazepóxido, diazepam e oxazepam.

Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Benzodiazepínicos

Farmacocinética

- **Absorção:** lipofílico - absorção rápida;
- **Tempo de meia vida:** curta, média e longa duração (indicações diferentes);
- **Metabolização:** sistema monocrômico hepático;
- **Dependência;**
- **Efeitos adversos:** sonolência e confusão; atividade de coordenação fina de movimento.

Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

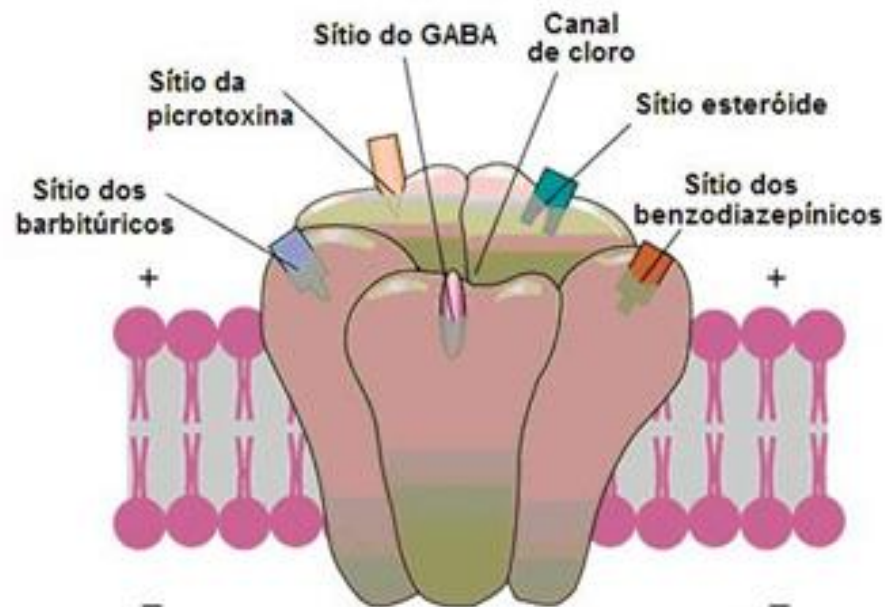
GABA - baixa lipofilicidade

Ex.: vigabatrina, gamibetal

Agonista da serotonina (BUSPIRONA)

- ansiolítico de 2ª geração;
- efeito comparado ao BZ;
- ação mediada por receptores serotoninérgicos;
- desvantagem: efeito lento de ação;

Ilustração esquematizada do receptor GABA_A, com seus sítios de fixação



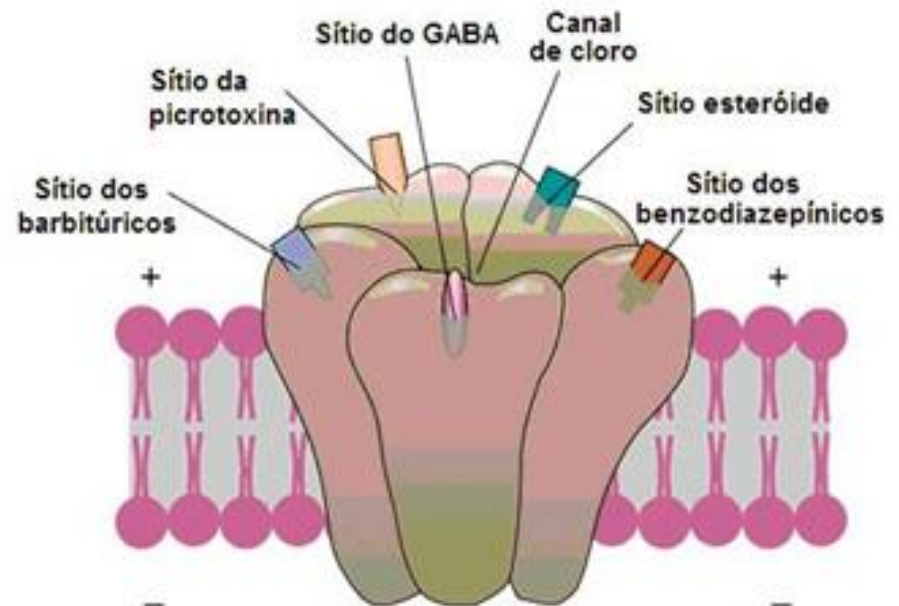
<http://homepage.psy.utexas.edu/homepage/class/Psy332/Salinas/Neurotransmitters/Transmitters.html>

Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Barbitúricos

Depressor não seletivo do SNC;
Interfere no transporte do sódio e potássio - inibe o sistema ativador reticular mesencefálico;
Bloqueia a transmissão do PA em todo SNC;
Potencializa a ação do GABA.

Ilustração esquematizada do receptor GABA_A, com seus sítios de fixação



<http://homepage.psy.utexas.edu/homepage/class/Psy332/Salinas/Neurotransmitters/Transmitters.html>



Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Efeitos

Classificado de acordo com a duração de ação (tiopental - em 30 minutos - fenobarbital - mais de 24 horas);

Baixa dose - sedação;

dose alta (hipnose, perda da sensibilidade (anestesia);

Depressão respiratória;

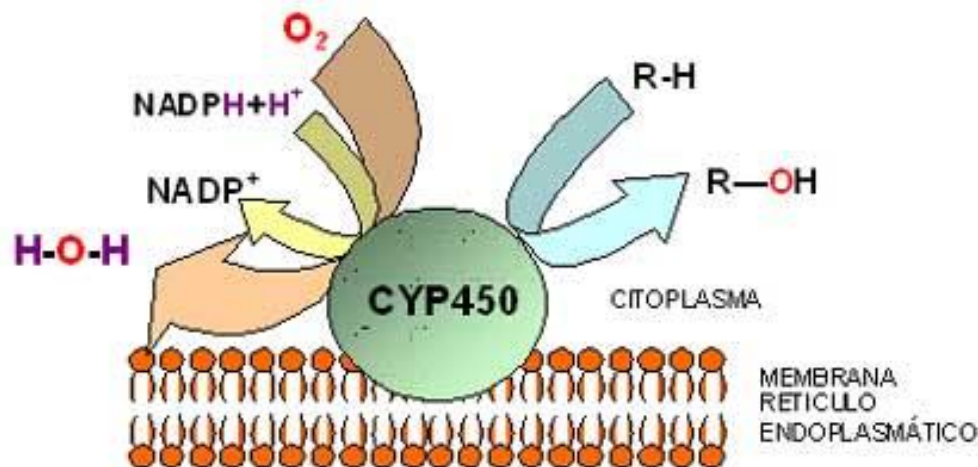
Indução Enzimática/Indutor enzimático - enzimas microssômicas P-450 no fígado;

Uso Terapeutico:

Anestesia

Anticonvulsivante

Ansiedade (substituídos por BZ)



Fármacos Ansiolíticos e Hipnóticos

Farmacocinética

Absorção oral; metabolização hepática e eliminação na urina;

Efeitos Adversos:

Sonolência, dificuldade de concentração (SNC);

Ressaca - sensação de cansaço após doses hipnóticas;

Dependência - suspensão abrupta (tremores, ansiedade, fraqueza, náuseas, delírio e parada cardíaca;

Sedativos Não Barbitúricos

Hidrato de cloral

Antihistamínico

Etanol

Fármacos Antidepressivos

Depressão psíquica e doença bipolar - alteradores do humor e afetam a disposição física, o sono, o apetite e a libido;

Sintomas da Depressão: sensação intensa de tristeza, desesperança, desespero e incapacidade de sentir prazer em atividade rotineira;

Sintomas da Mania: entusiasmo, rapidez mental e verbal, extrema autoconfiança e diminuição da capacidade crítica;

MECANISMO DE AÇÃO

Potencializam direta ou indiretamente as ações da noradrenalina, dopamina e serotonina no cérebro;



Fármacos Antidepressivos

Teoria das Aminas Biogênicas

Depressão - deficiência das monoaminas: noradrenalina e serotonina

Mania: superprodução da serotonina e noradrenalina;

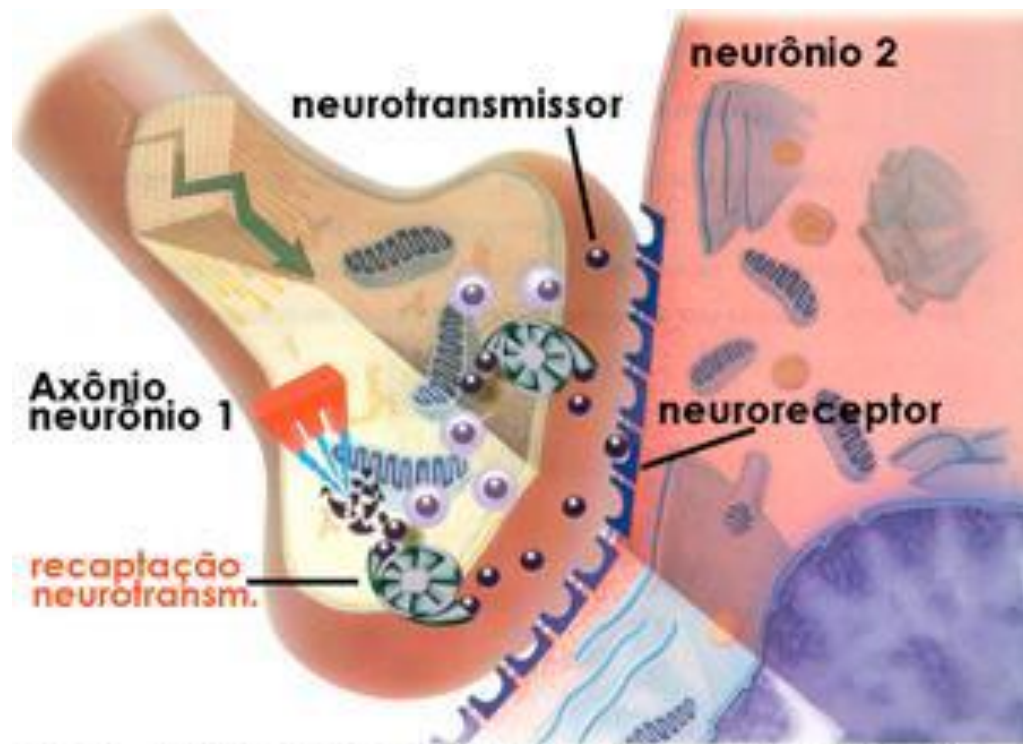


Fig.2 - Na Depressão existe um número aumentado de neuroreceptores e níveis baixos de neurotransmissores

Fármacos Antidepressivos

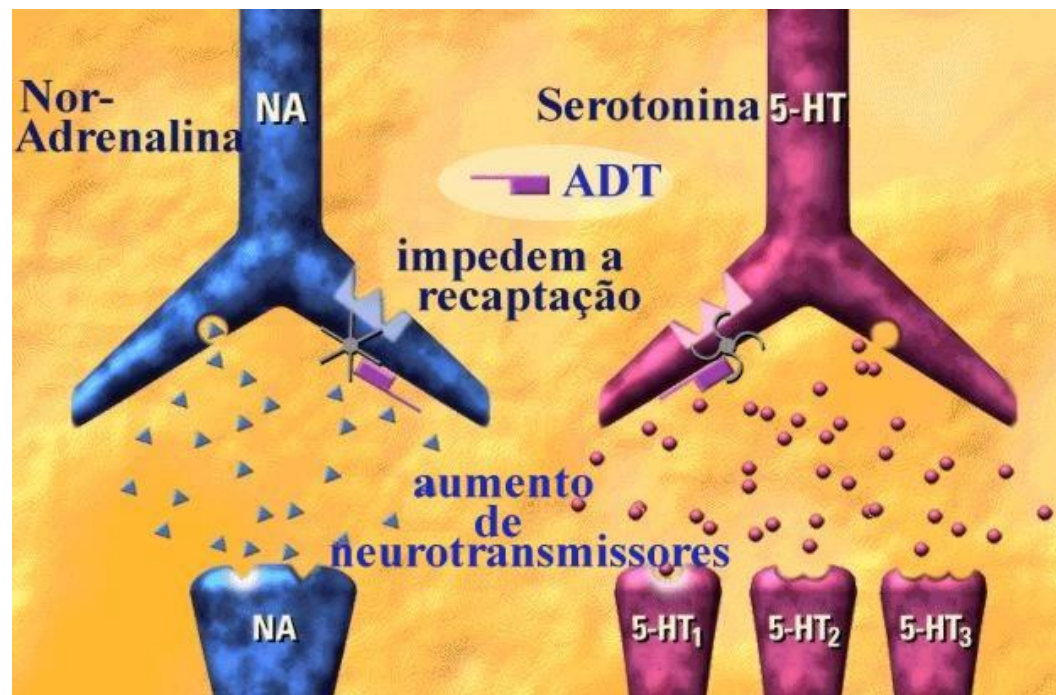
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Ex.: amitriptilina, imipramina e nortriptilina;

- 🧠 Bloqueia a captura de noradrenalina e serotonina para dentro dos neurônios;
- 🧠 Amoxapina e maprotilina (2ª geração) ações semelhantes as da imipramina com diferenças na farmacocinética;

Mecanismo de Ação

Inibição da recaptura dos neurotransmissores: noradrenalina e serotonina para as terminações nervosas pré-sinápticas; as monoaminas passam mais tempo na fenda sináptica; bloqueio de receptores - bloqueiam receptores serotoninérgico e α -adrenérgico, histamínico e muscarínicos;



Fármacos Antidepressivos

Antidepressivos Tricíclicos

Ações

- Melhora o humor, reforça o alerta mental e aumenta a atividade física;
- A ação demora cerca de 2 semanas para o efeito ser esperado;
- Não estimula o SNC e não tem efeito em quem não tem depressão;
- Causa dependência.

Aplicações Clínicas - Depressão psíquica severa; pânico.

Farmacocinética

Absorção oral - lipofílico - SNC

Tempo de meia vida - 4 a 17 horas

Metabolização hepática (citocromo P450);

Fármacos Antidepressivos

Antidepressivos Tricíclicos

Efeito Adverso

Antimuscarínicos: visão borrada, boca seca, agravamento no glaucoma;

Cardíacos: hiperestimulação cardíaca;

Hipotensão Ortostática: bloqueio de receptores adrenérgicos, hipotensão ortostática e taquicardia reflexa.

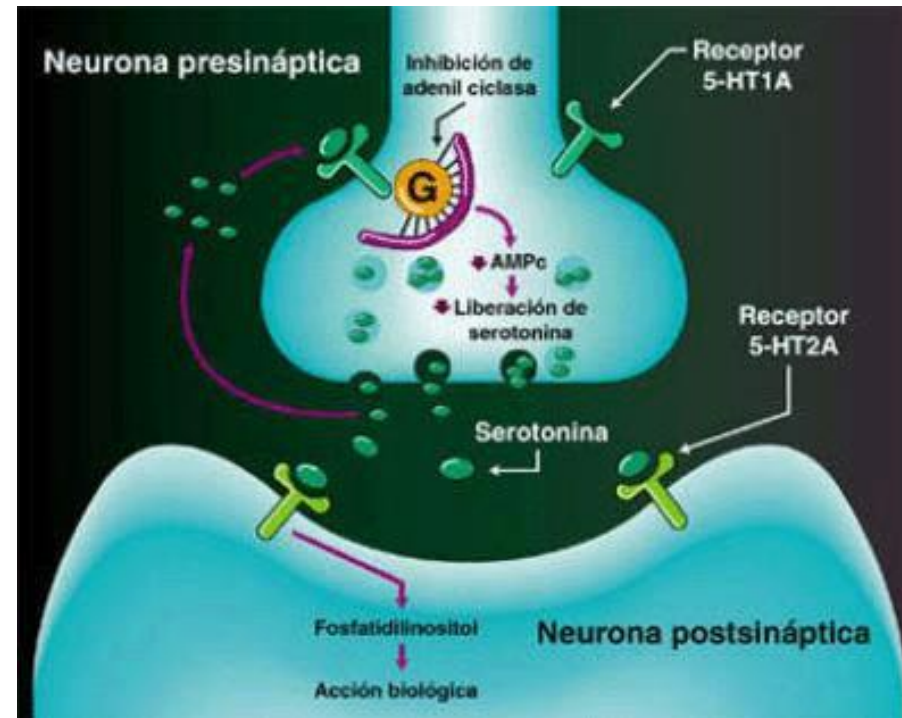
Sedação

OBS.: pacientes maníaco-depressivos - comportamento maníaco

Fármacos Antidepressivos

Bloqueadores Seletivos de Recaptação De Serotonina

- 🧠 Fármacos de aplicação clínica mais recentes;
- 🧠 Características clínicas peculiares;
- 🧠 Inibe **ESPECIFICAMENTE** a recaptação de serotonina com menor efeito anticolinérgico e cardiotoxico;
- 🧠 **Fluoxetina**: antidepressivo mais prescrito.

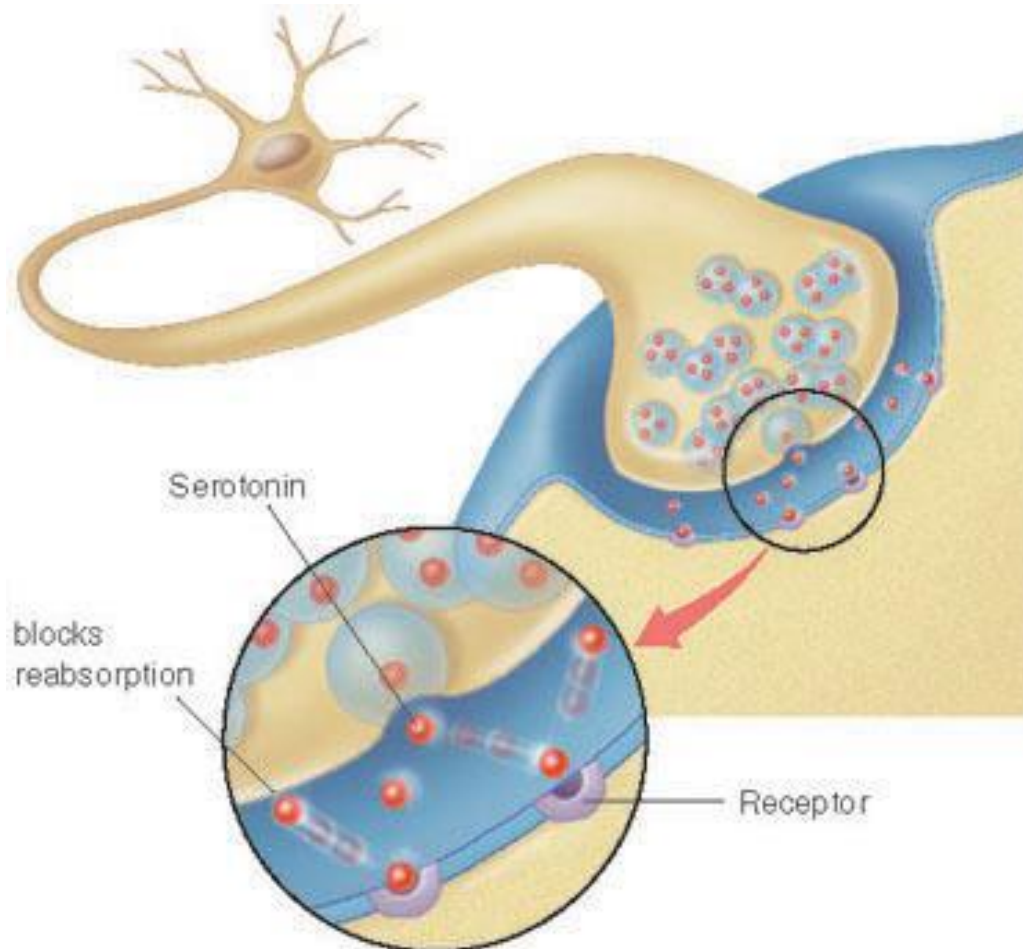


Fármacos Antidepressivos

Bloqueadores Seletivos de Recaptação De Serotonina

Uso Terapeutico

- Indicação primária é a depressão;
- Eficaz no uso da bulimia e doença obsessiva compulsiva;
- Anorexia nervosa;
- Pânico;
- Tensão pré- menstrual.



Fármacos Antidepressivos

Bloqueadores Seletivos de Recaptação De Serotonina

Farmacocinética

Administração oral

Vida média: eliminação lenta - 1 a 10 dias;

Inibe o citocromo P450;

Efeitos Adversos

Diminuição da libido

Retardamento na ejaculação

Superdosagem: não leva efeitos cardíaco (arritmias) contudo leva a convulsão

Exemplo de outros farmacos: Trazodona, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e venlafaxina;

Fármacos Antidepressivos

Inibidores da Monoaminoxidase (MAO)

A **monoaminoxidase** é uma enzima mitocondrial encontrada nos tecidos neurais e não neurais (intestino e fígado);

MAO - válvula de segurança - desamina oxidativamente e, inativa excessos de neurotransmissores, extravasam da vesícula sináptica quando estão em grande quantidade;

Inativação das Enzimas: reversível ou irreversivelmente assim as moléculas de neurotransmissores escapam da degradação e acumulam no neurônio pré-sináptico e extravasam fenda sináptica;

Este excesso ativa receptores de **NORADRENALINA**;

Exs.: fenelzina, isocarboxazina e tranilapromina.

Fármacos Antidepressivos

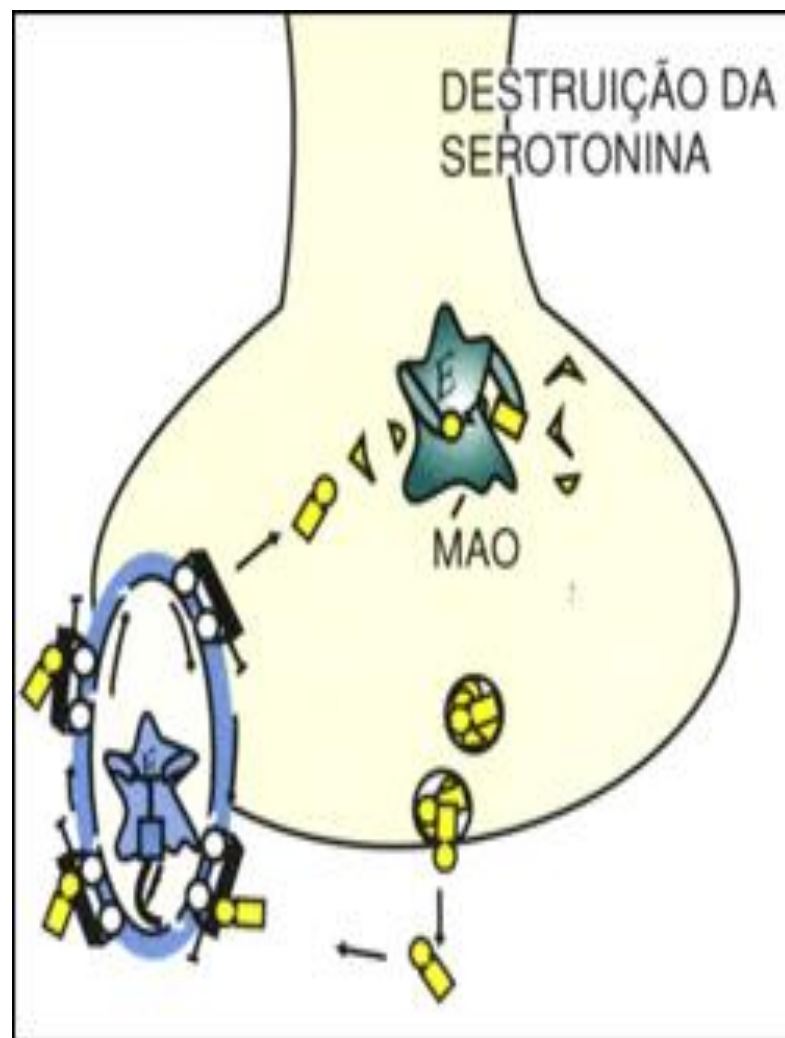
Inibidores da Monoaminoxidase (MAO)

Mecanismo de Ação

Os inibidores da MAO A (SEROTONINA E NORADRENALINA) formam complexos estáveis com as enzimas - inativando irreversivelmente;

Estoque de noradrenalina, dopamina e serotonina aumentam no interior do neurônio e o excesso se difunde para a fenda sináptica;

Inibe não só a MAO cerebral mas também oxidases que catalisam a desaminação oxidativa de fármacos e substâncias tóxicas - TIRAMINA (encontrada nos alimentos).



Fármacos Antidepressivos

Inibidores da Monoaminoxidase (MAO)

Ações

A ação do fármaco apresenta um período de latência de várias semanas;

Uso Terapêutico

Pacientes deprimidos que não respondam ou são alérgicos aos antidepressivos tricíclicos ou em grande ansiedade;

Depressão atípica (humor lábil, rejeição e alteração do apetite) - responsiva aos Inibidores da **MAO**.

Farmacocinética: absorção oral, efeito antidepressivo de 2 a 4 semanas;

Mudança de Antidepressivo: intervalo de 2 semanas.

Fármacos Antidepressivos

Inibidores da Monoaminoxidase (MAO)

Efeito Colateral

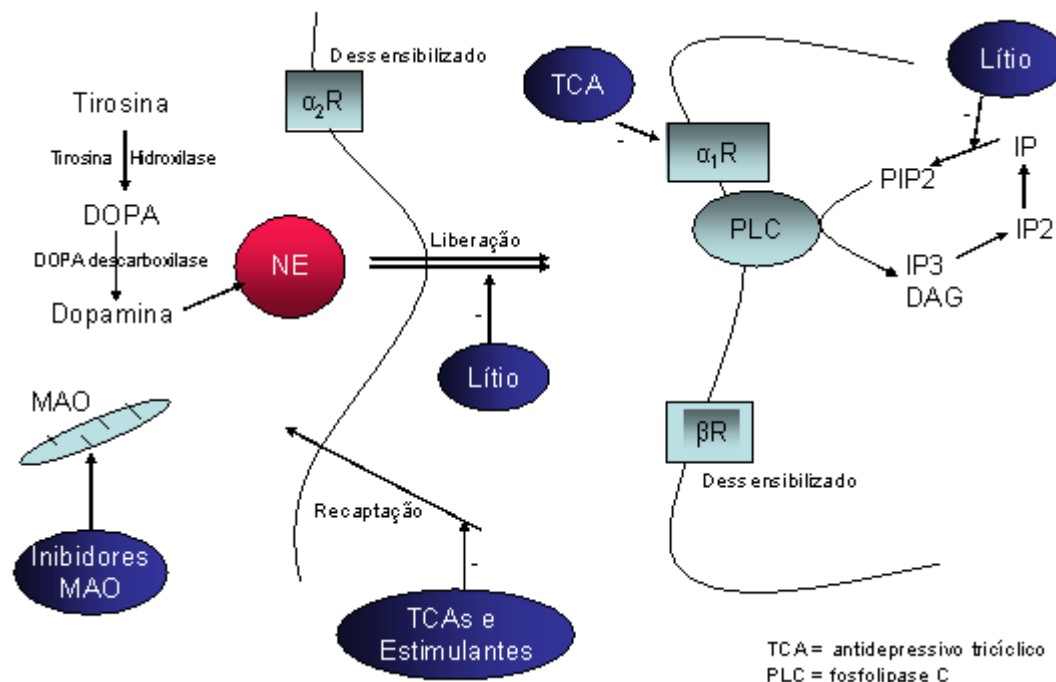
Tiramina (queijo maturados, fígado de galinha, cerveja, vinho tinto) é inativada no intestino e tóxica para o organismo;

Efeito da Tiramina: libera grande quantidade de catecolamina estocada nas terminações nervosa e leva a cefaleia, taquicardia, hipertensão, arritmias e AVC;

Fármacos Antidepressivos

Sais de Lítio

- Eficácia de 60 a 80%;
- **Ação:** altera a concentração celular do segundo mensageiro inositol trifosfato (IP3);
- Administração oral;
- Excreção renal;
- Apresenta um baixo índice terapêutico e uma pequena margem de segurança;
- Não causa efeitos em pessoas normais.



Fármacos Antidepressivos

Tratamento da Doença Maníaco-Depressiva

- ❑ **Carbonato de Lítio**
 - ❑ **Mecanismo de Ação**
 - ❑ Inibição da adenilato ciclase hormônio sensível pelo lítio e maior estabilização dos receptores de dopamina e β -adrenérgicos (atenuação da NT dopaminérgica);
 - ❑ Interfere na expressão gênica de NT.
 - ❑ **Usos Clínicos**
 - ❑ Prevenção da doença bipolar e tratamento da mania aguda;
 - ❑ Útil na redução da intensidade da depressão e no aumento do intervalo de tempo entre as crises de depressão (unipolar).

Fármacos Antidepressivos

Figura 1 - Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica

Os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos bloqueiam receptores, o lítio inibe a liberação e interfere com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA_A, potencializando a ação desse transmissor.

