

# Aminoácidos-neurotransmissores

	EXCITATORY	INHIBITORY
TRANSMITTERS	<chem>NC(CC(=O)O)C(=O)O</chem> Glutamate <chem>NC(C(=O)O)C(=O)O</chem> Aspartate	<chem>NCCCC(=O)O</chem> GABA <chem>NCC(=O)O</chem> Glycine
SYNTHETIC ANALOGUES	<chem>CN(C)C(CC(=O)O)C(=O)O</chem> NMDA <chem>CN(CCC(O)C1C(C)OC1)C(=O)O</chem> AMPA <chem>C=C1C(C(=O)O)C(C(=O)O)N1</chem> Kainate <chem>NC(CC(=O)O)COP(=O)(O)O</chem> AP-4	<chem>NCC1=C(O)N=CO1</chem> Muscimol <chem>NCC(C(=O)O)c1ccc(Cl)cc1</chem> Baclofen

**Fig. 29.2 Structures of agonists acting on glutamate, GABA and glycine receptors.** The receptor specificity of these compounds is shown in Tables 29.1 and 29.2.

# Síntese e metabolismo de aminoácidos no SNC

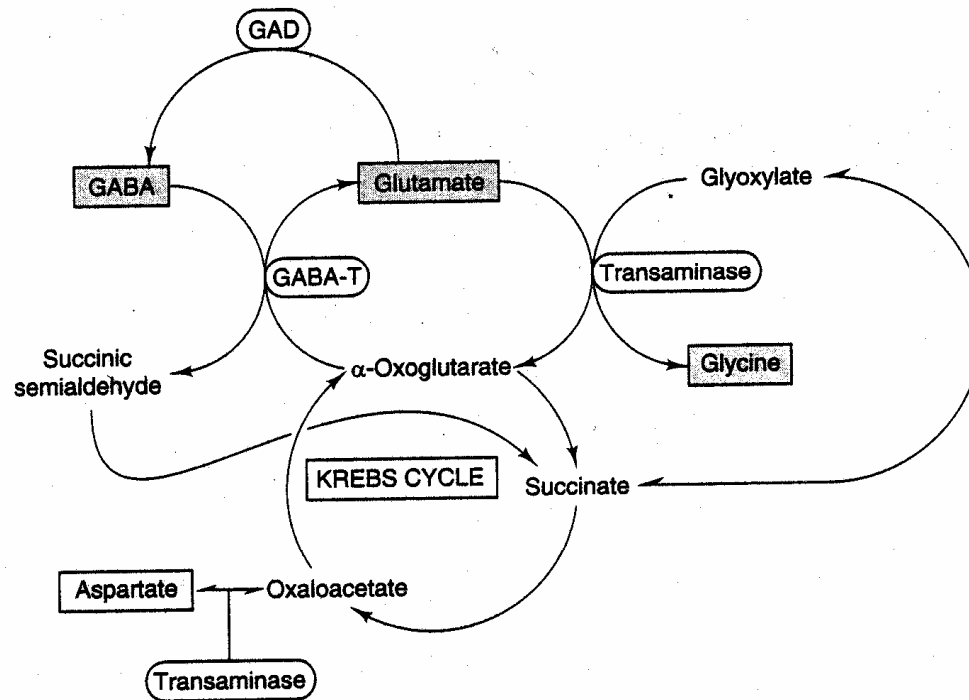


Fig. 29.1 Metabolism of transmitter amino acids in the brain. (GABA = gamma-aminobutyric acid; GAD = glutamic acid decarboxylase; GABA-T = GABA transaminase.) Transmitter substances are marked with light blue boxes.

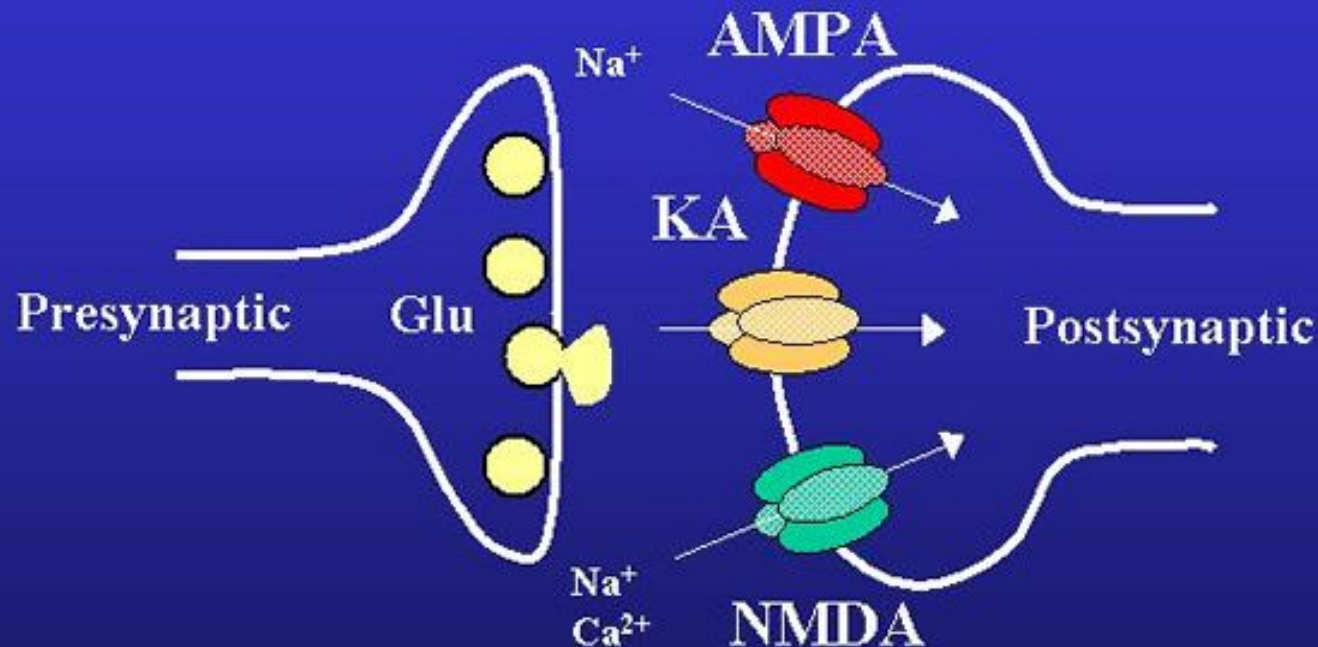
# Receptores dos aminoácidos excitatórios

	NMDA			AMPA		Kainate	Metabotropic
	Receptor site	Modulatory site (glycine)	Modulatory site (polyamine)	Receptor site	Modulatory site		
<b>Endogenous agonists</b>	Glutamate Aspartate	Glycine	Spermine Spermidine	Glutamate	??	Glutamate	Glutamate
<b>Other agonists</b>	NMDA	D-serine		AMPA Quisqualate	Cyclothiazide Aniracetam 'Ampakines**	Kainate Quisqualate	D-AP4 ACPD
<b>Channel blockers</b>	Ketamina Memantina Dizolcilpina (MK801) Fenciclidina			—		—	Not applicable
<b>Effector mechanisms</b>	Ligand-gated cation channel (slow kinetics, high $\text{Ca}^{2+}$ permeability)			Ligand-gated cation channel (fast kinetics, low $\text{Ca}^{2+}$ permeability)		Ligand-gated cation channel (fast kinetics, low $\text{Ca}^{2+}$ permeability)	G-protein-coupled (IP <sub>3</sub> formation and release of $\text{Ca}^{2+}$ )
<b>Location</b>	Postsynaptic (also glial) Wide distribution			Postsynaptic		Pre- and postsynaptic	Pre- and postsynaptic
<b>Function</b>	Slow EPSP Synaptic plasticity (LTP, LTD) Excitotoxicity			Fast EPSP Wide distribution		Fast EPSP ?presynaptic inhibition Limited distribution	Synaptic modulation Excitotoxicity

ACPD = 1-aminocyclopentane-1,3-dicarboxylic acid; AP-5 = 2-amino-5-phosphonopentanoic acid; AP-7 = 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid; CNQX = 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione; CPP = 3-(2-carboxypirazin-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid; NBQX = 2,3-dihydro-6-nitro-7-sulfamoyl-benzoquinoxaline; MCPG =  $\alpha$ -methyl-4-carboxyphenylglycine. Other structures are shown in Table 29.2.

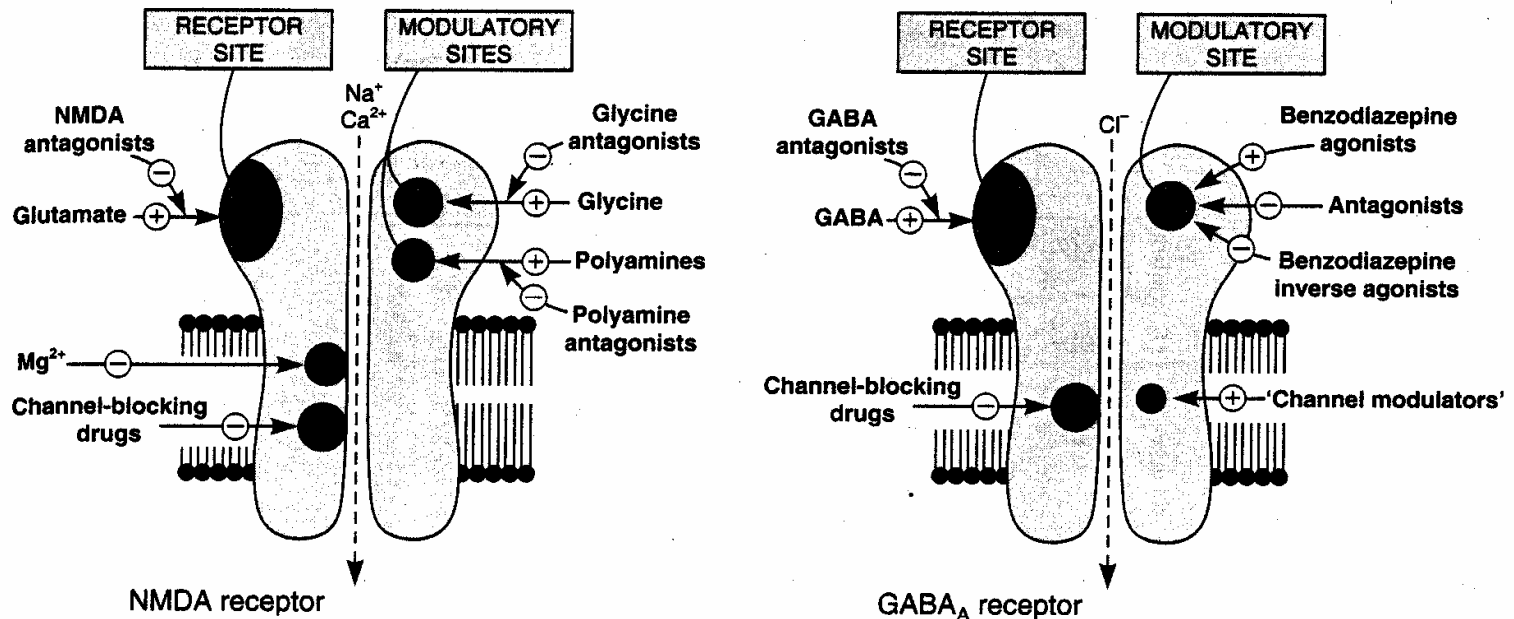
\*\*'Ampakine' is a term invented to describe a number of compounds which appear to enhance the action of AMPA-receptor agonists.

# Glutamatergic Synapse



Excitatory neurotransmission  
Experience-dependent plasticity  
Neurologic and psychiatric disease

# Receptores NMDA e GABA<sub>A</sub>

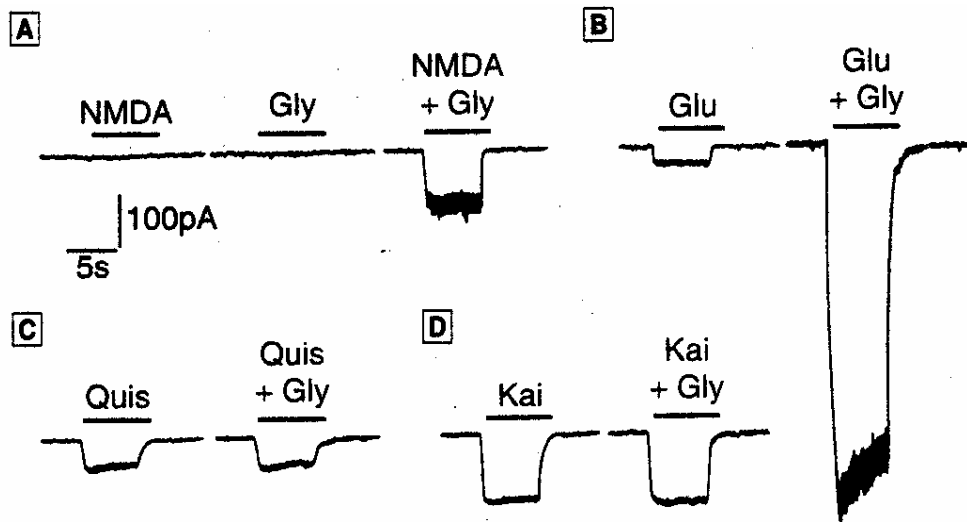


**Fig. 29.4 Main sites of drug action on NMDA and GABA<sub>A</sub>-receptors.** Both receptors are multimeric ligand-gated ion channels. Drugs can act as agonists or antagonists at the neurotransmitter receptor site, or at modulatory sites associated with the receptor. They can also act to block the ion channel at one or more distinct sites. In the case of the GABA<sub>A</sub>-receptor, the mechanism by which 'channel modulators' (e.g. ethanol, anaesthetic agents) facilitate channel opening is uncertain; they may affect both ligand binding and channel sites.

The location of the different binding sites shown in the figure is largely imaginary, though study of mutated receptors is beginning to reveal where they actually reside.

Examples of the different drug classes are given in Tables 29.1 and 29.2.

# Potenciação da resposta ao glutamato pela glicina



**Fig. 29.3 Facilitation of NMDA by glycine.** Recordings from mouse brain neurons in culture (whole patch-clamp technique). Downward deflections represent inward current through EAA-activated ion channels. **A** NMDA (10  $\mu\text{mol/l}$ ) or glycine (1  $\mu\text{mol/l}$ ) applied separately had little or no effect, but together produced a response. **B** The response to glutamate (10  $\mu\text{mol/l}$ , Glu) was strongly potentiated by glycine (1  $\mu\text{mol/l}$ , Gly). **C** and **D** Responses of AMPA and kainate receptors to quisqualate (Quis) and kainate (Kai) were unaffected by glycine. (From: Johnson J W, Ascher P 1987 Nature 325: 529–531)



# Epilepsia

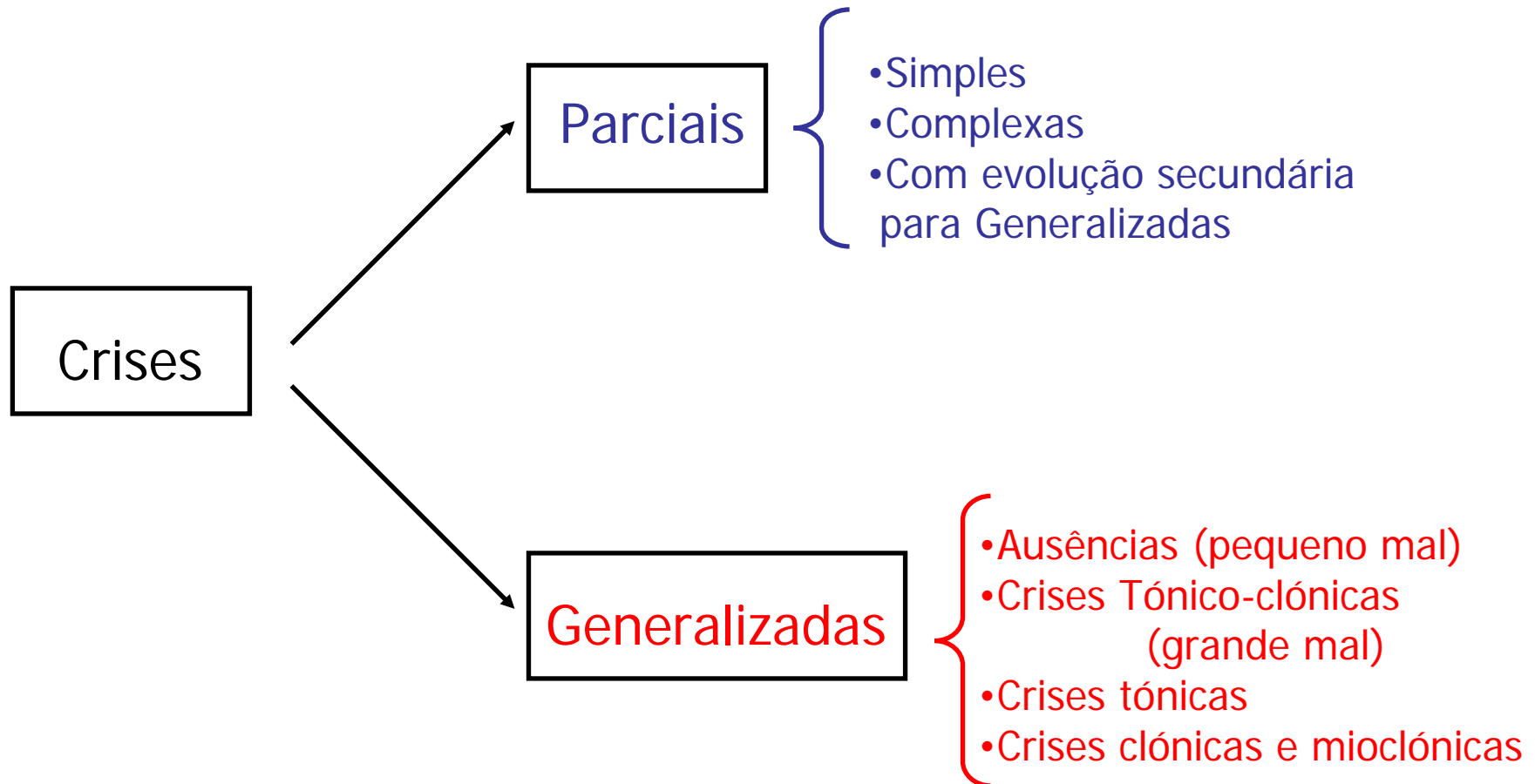
Doença polimórfica que se caracteriza pela recorrência periódica de crises epiléticas com ou sem convulsões.

1% de prevalência na população mundial.

**Crise epilética-** “Episódios de disfunção cerebral com uma determinada duração de acção resultante de uma descarga eléctrica anormal e excessiva localizada no SNC”.

**Outras causas de crise epilética:** doenças neurológicas, infecção, neoplasias, traumatismos cranianos, convulsões febris do lactente.

# Crises epilépticas







# Epilepsia-Patogénese

---

## Hipóteses com suporte experimental

### A. Mutações em canais iónicos

1-canais de Na (despolarizações prolongadas e hiperexcitabilidade)

2-canais de K (redução da repolarização e prolongamento da despolarização)

### B. Hipersensibilidade dos canais de cálcio (currentes tipo T)

### C. Hiperactividade glutaminérgica (ex. encefalite de Rasmussen)

### D. Lesão neuronal do hipocampo

# Epilepsia-Modelos animais

Crises generalizadas  
Tónico-clónicas

Crises parciais complexas

AUSENCIAS

Métodos eléctricos (ECM, "kindling")

Métodos Químicos:

pentileno-tetrazol

picrotoxina (inib. Canais de Cl-)

bicuculina (antagonista dos receptores GABA)

estricnina (antagonista da glicina)

Animais espontaneamente ou geneticamente epilépticos

Ratinho mutante letárgico (ausências)

Rato com epilepsia genética de Estrasburgo  
(ausências)



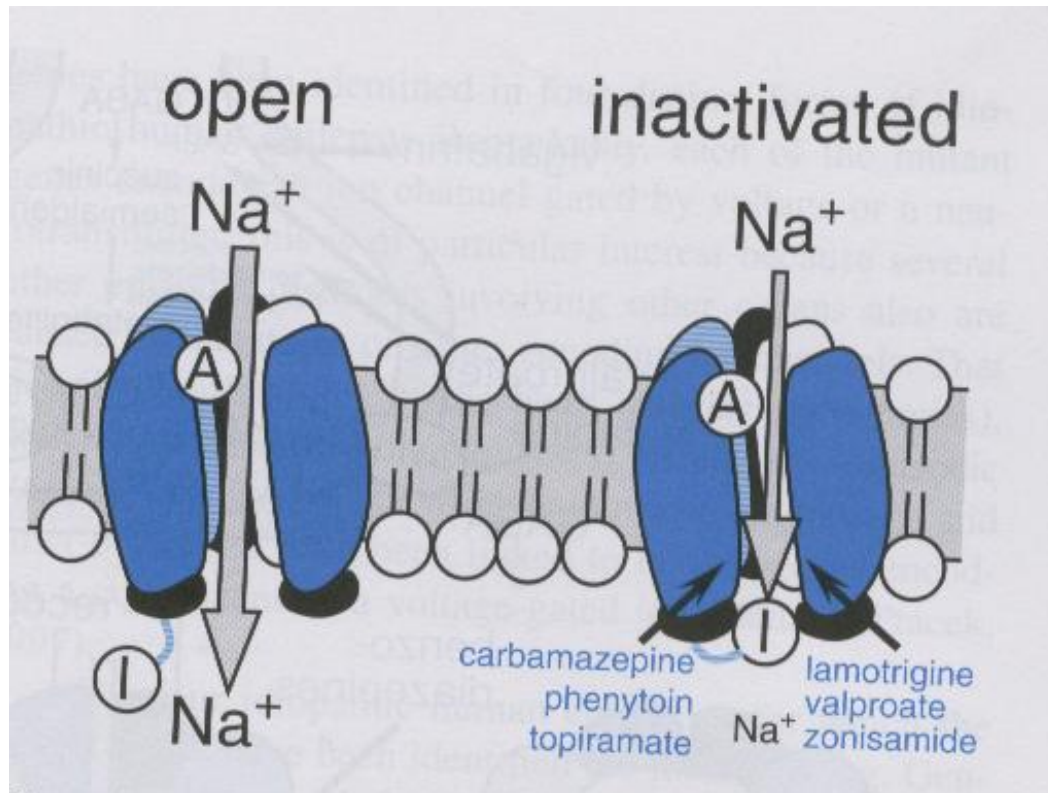
# Antiepilépticos-Mecanismo de acção

---

1. Facilitar a neurotransmissão inibitória (GABA).
2. Diminuir a neurotransmissão excitatória (Glutamato).
3. Modificação das condutâncias iónicas da membrana neuronal (Sódio, cálcio e potássio).

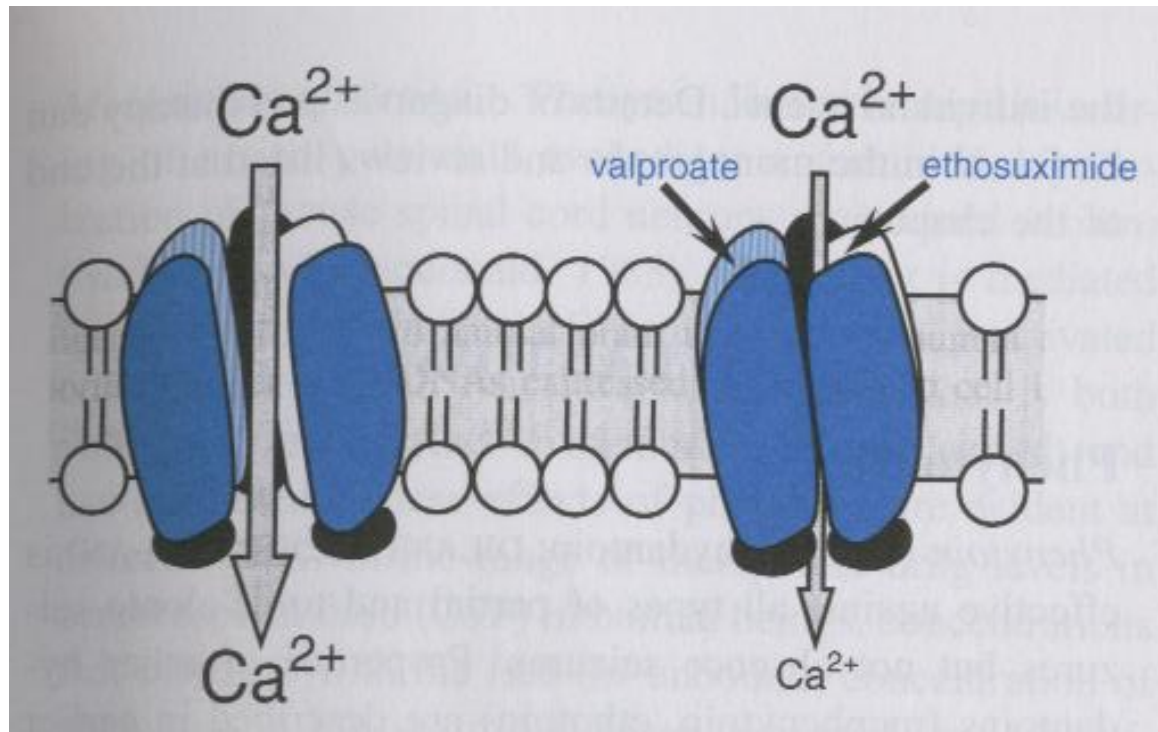
# Antiepilépticos

## Mecanismo de acção



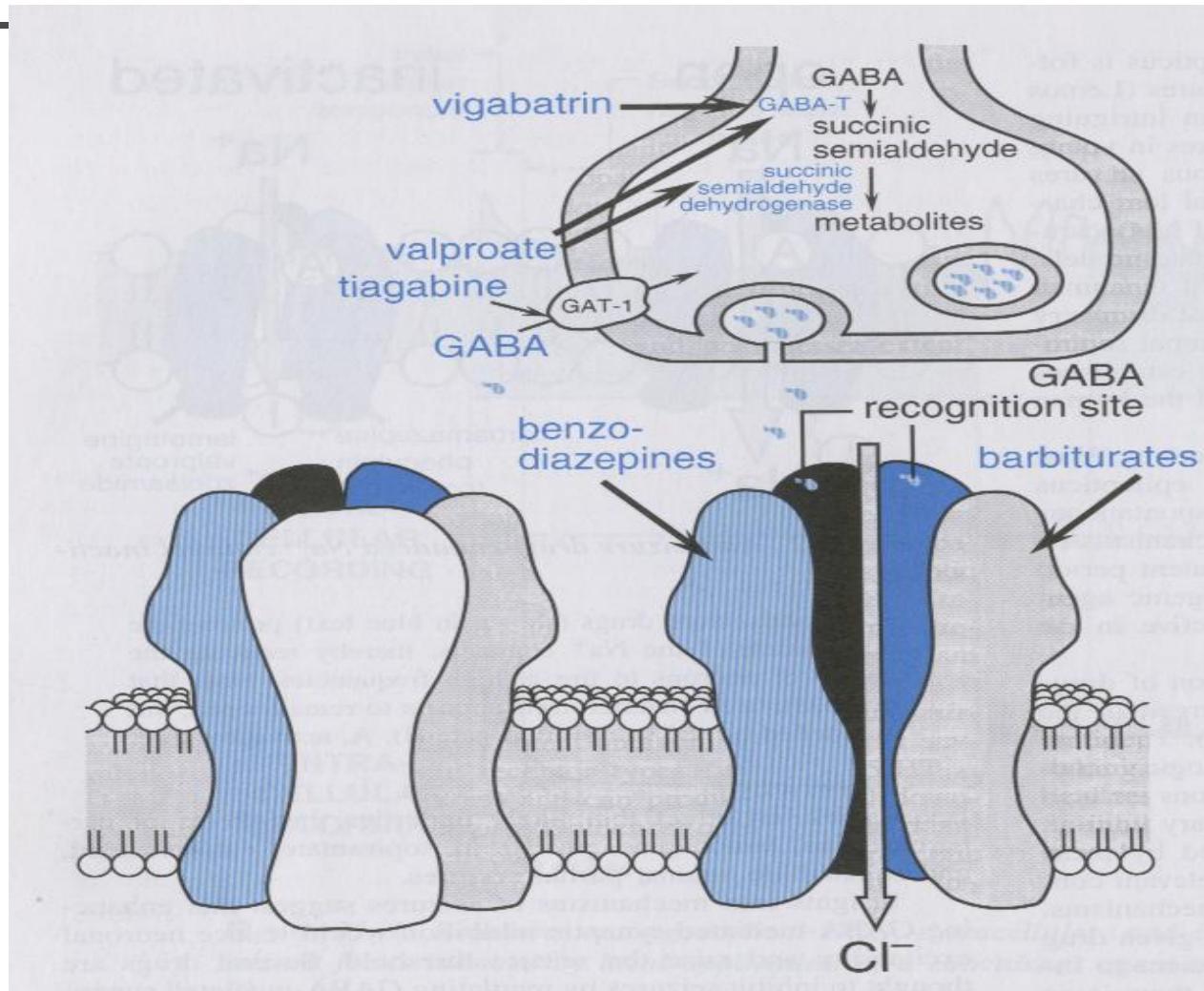
# Antiepiléticos

## Mecanismo de acção



# Antiepilepticos


## Mecanismo de ação





## Antiepilépticos-Mecanismo de acção

---

- Crises mais comuns: crises parciais e crises generalizadas tónico-clónicas (grande mal)  

- Promover o estado inactivo dos canais de sódio ou potenciar a transmissão gabaérgica



# Antiepilépticos-Mecanismo de acção

---

- Crises menos comuns: ausências

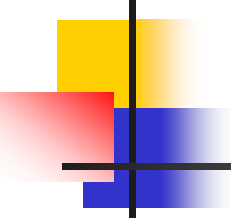


- Redução da actividade de canais de cálcio dependentes da voltagem (tipo T)



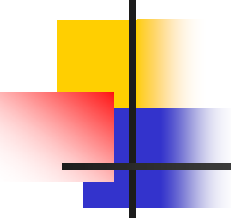
<b>Antiepiléptico</b>	↑ Transmissão GABAérgica	↓ Transmissão glutaminérgica	Na+	Ca+	K+
<b>Fenitoína</b>			↓↓↓		
<b>carmabazepina</b>			↓↓↓		
<b>oxcarbazepina</b>			↓↓		
<b>Fenobarbital</b>	↑ Δt abert. C. Cl-				
<b>Vigabatrina</b>	Inibe GABA-T				
<b>Lamotrigina</b>		Inibe lib. Glut.	↓↓	↓	
<b>Felbamato</b>		Blq. NMDA			
<b>Gabapentina</b>	Anál. (↑ lib. e ↓ GAT-1)				
<b>Topiramato</b>		Blq. AMPA e Kainato	↓↓		
<b>Tiagabina</b>	Inibe GAT-1				
<b>Etosuximida</b>				↓↓↓	
<b>Ácido valproico</b>	↑ GAD e ↓ GAT-1	Blq. NMDA	↓↓	↓	↓
<b>Benzodiazepinas</b>	↑ frq. abert. C. Cl-				

# Crises parciais e crises generalizadas tónico-clónicas (grande mal)



---

- Fenitoína
- Carbamazepina
- Valproato
- Barbitúricos (Fenobarbital)
- Benzodiazepinas
  
- Novos: lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, topiramato, vigabatrina.



## Crises generalizadas (pequeno mal ou ausências)

---

- **Etosuximida**
- Ácido Valpróico
- Clonazepam
- Lamotrigina
- Topiramato



# Outras indicações Terapêuticas dos antieplépticos

---

- Fase Maníaca da Doença bipolar (Carbamazepina)
- Nevralgia do trigémio (Carbamazepina)
- Dor neuropática, ex. nevralgia pós-herpética (Gabapentina)



# Estado de mal epiléptico

---

- Quando as crises epilépticas se repetem sem que haja recuperação do estado de consciência.
- Condiciona lesão e perda neuronal significativa e agravamento da epilepsia
- Situação de emergência médica (perigo de morte)
- Tratamento: benzodiazepinas (diazepam, lorazepam)
  - Fenitoína
  - Fenobarbital
  - Midazolam (também uma BZ mas para indução de anestesia)
  - Propafol
  - pentobarbital

# Estado de mal epiléptico

## Tratamento

---

- Pré-hospitalar:
  - Diazepam rectal
    - Bebés de 4 meses: 5 mg
    - Crianças com 15 kg: 10 mg
    - Crianças em idade escolar: 10-20 mg
    - Adultos: 20-30 mg
  - Manter vias aéreas
  - Aspirar secreções
  - Monitorizar o sistema cardiovascular
  - Baixar a temp. se  $> 38,5^{\circ} \text{C}$

# Estado de mal epiléptico

## Tratamento



---

- Se malnutrição ou alcoolismo: tiamina, 100mg, e.v.
- Se suspeita de hipoglicemia: dextrose 50% em H<sub>2</sub>O- 50cc
  - ATENÇÃO
    - A administração de glicose a normoglicémicos pode agravar o estado de mal epiléptico
    - Em doentes susceptíveis, a administração de glicose pode precipitar Encefalopatia de Wernicke
      - ADMINISTRAR PREVIAMENTE TIAMINA

# Estado de mal epiléptico



## Fase premonitória

---

- Diazepam 10 mg IV em 3 a 5 minutos ou diazepam rectal, repetido a fim de 15 minutos se EM contínua
- ou
- Lorazepam 4 mg IV





## Estado de mal estabelecido

---

- Fenobarbital IV na dose de 10 mg/kg a 100 mg/min (controle da respiração)  
Ou
- Fenitoína IV na dose 15 mg/kg a 50 mg/min (controle de TA e ECG)  
Ou
- Fosfenitoína 15 mg PE/Kg a 100 mg PE/min (controle de TA e ECG)



# Estado de mal refractário

---

- Anestesia geral com:
  - Propofol
  - Tiopental