

Neurotransmissores do SNC

Acetilcolina

Dopamina

GABA

Glutamato

Glicina

5-hidroxitriptamina

Noradrenalina

Histamina

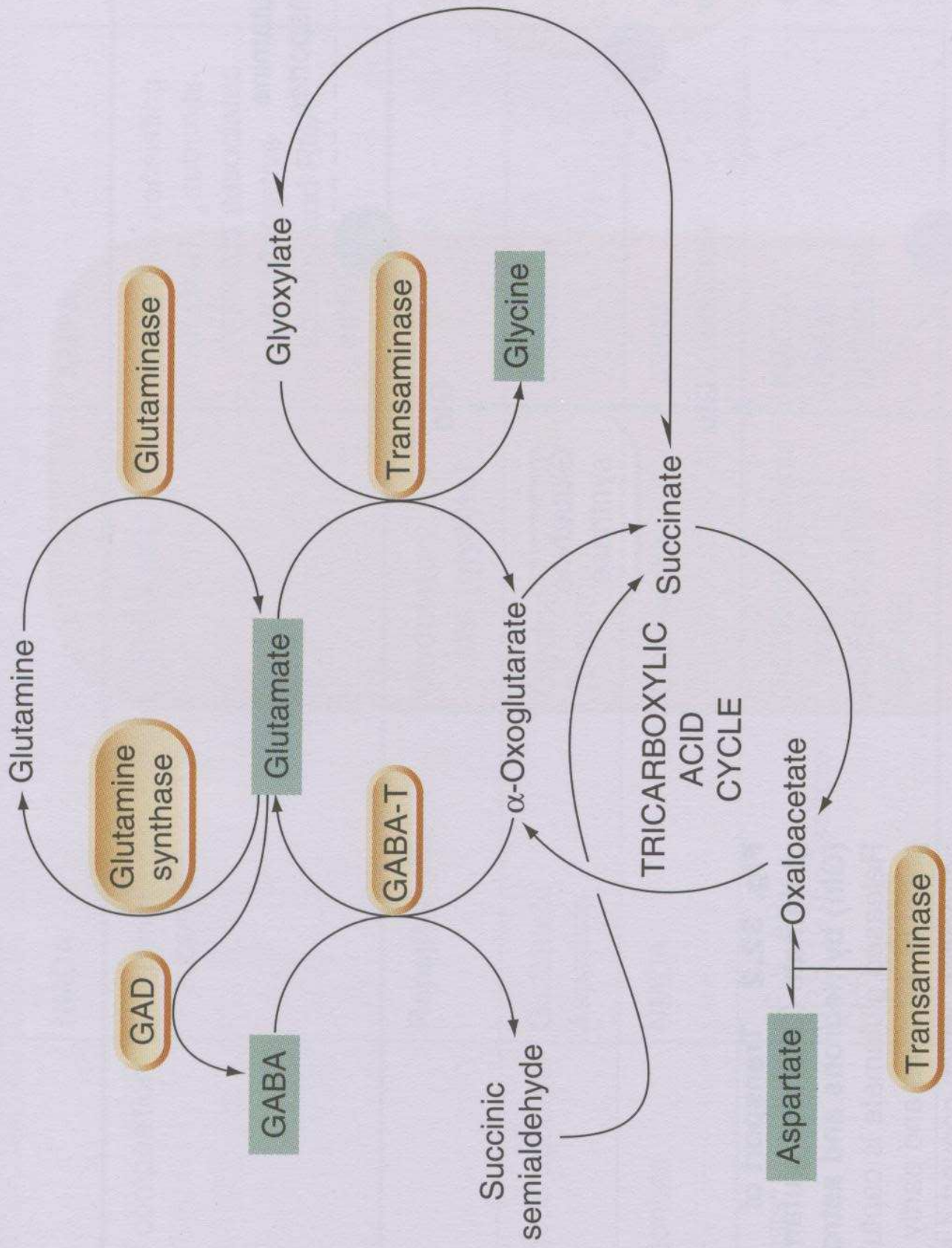
Peptídeos opioides

Taquicininas

Endocabinoides

Aminoácidos neurotransmissores inibitórios Localização predominante

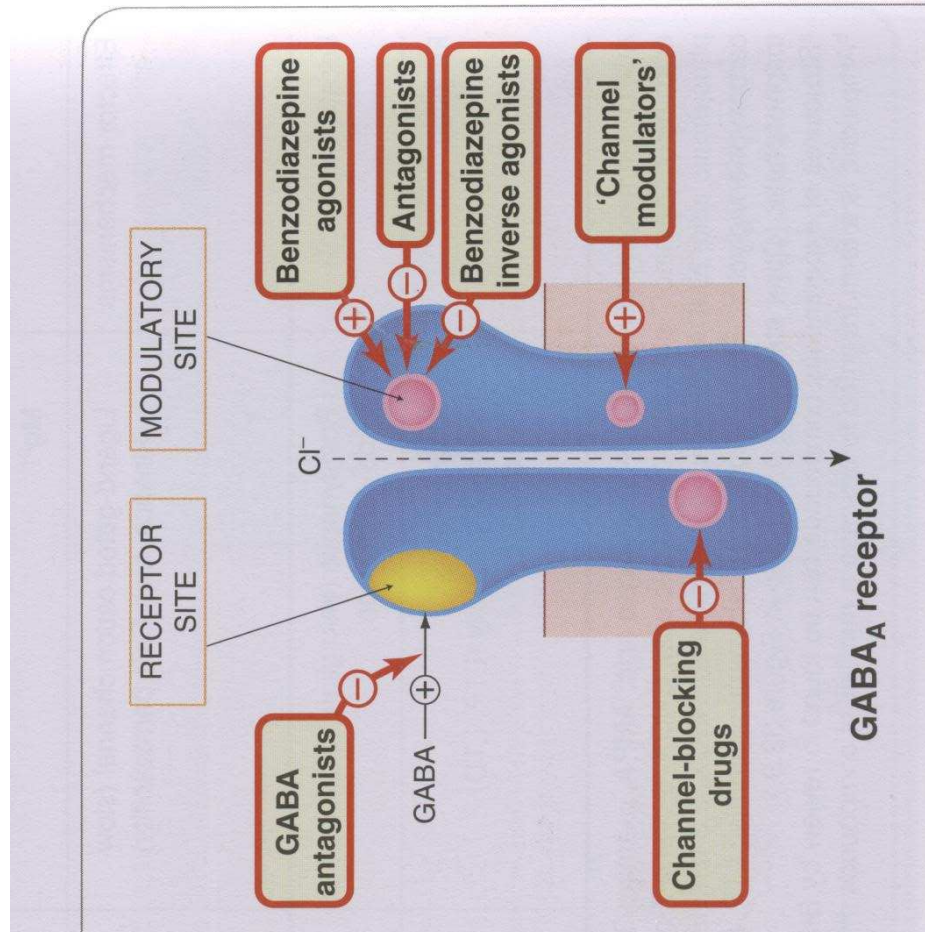
- **GABA**- SNC
- **GLICINA**- tronco cerebral e medula



Receptores para o GABA

GABA_A – Ionotrópicos (complexo receptor+canal para Cl⁻)

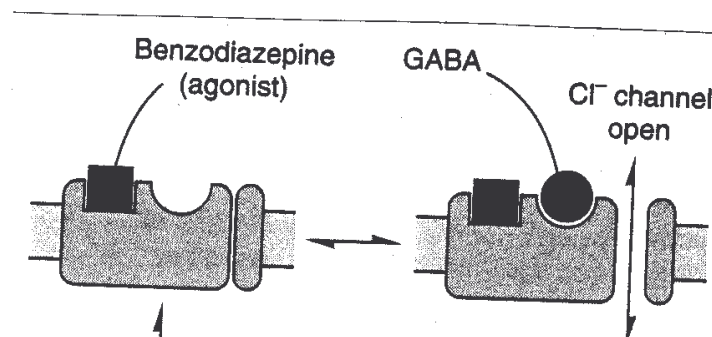
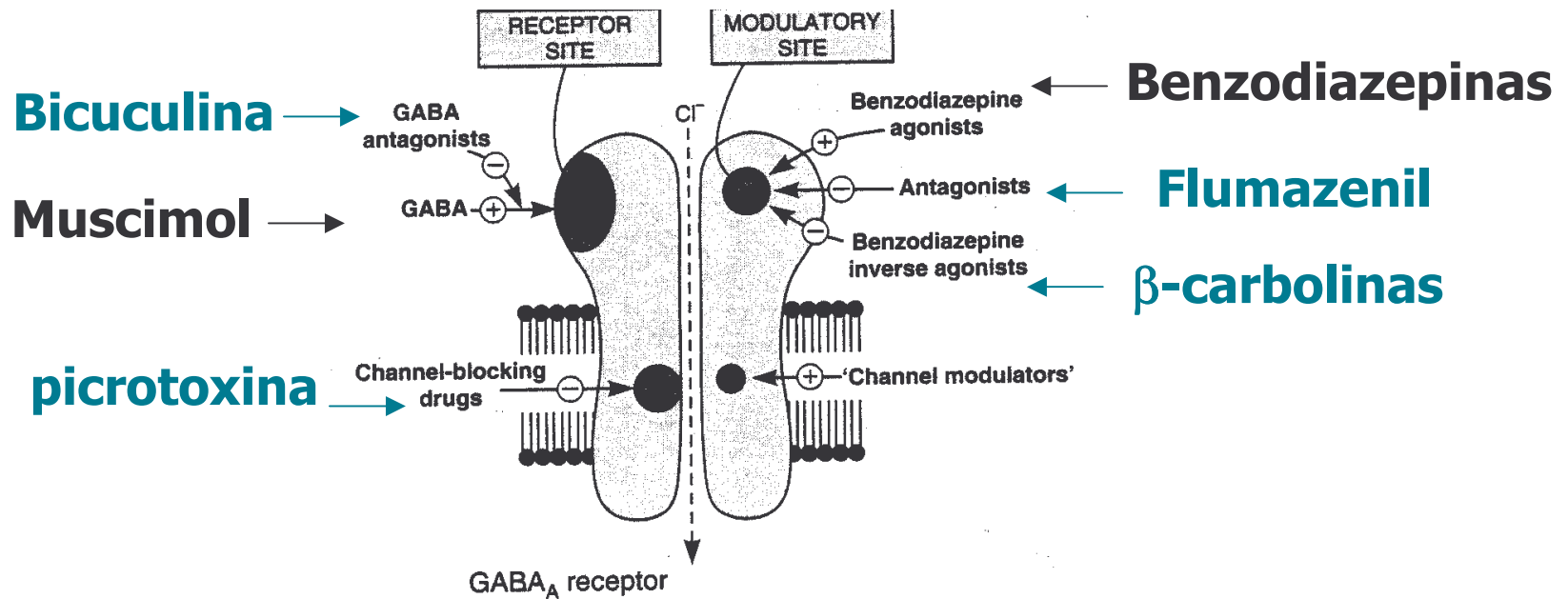
GABA_B – acoplados a proteínas G (pré-sinápticos: inibição de canais de cálcio ou pós-sinápticos: activam canais de potássio)



Receptores para aa inibitórios

	GABA _A			GABA _B	Glycine
	Receptor site	Modulatory site (benzodiazepine)	Modulatory site (others)		
Endogenous agonists	GABA	? diazepam binding inhibitor	Progesterone metabolites	GABA	Glycine β-alanine, taurine
Other agonists	Muscimol	Anxiolytic benzodiazepines (e.g. diazepam)	Steroid anaesthetics (e.g. alphaxolone)	Baclofen	–
Antagonists	Bicuculline	Flumazenil	–	Phaclofen CGP 35348 and others	Strychnine
Channel blockers	Picrotoxin			Not applicable	–
Effector mechanisms	Ligand-gated chloride channel			G-protein-coupled receptor; inhibition of adenylate cyclase	Ligand-gated chloride channel
Location	Widespread. Mainly GABA-ergic interneurons			Pre- and postsynaptic Widespread	Postsynaptic Mainly in brainstem and spinal cord
Function	Postsynaptic inhibition (fast ipsp)			Presynaptic inhibition (↓ Ca ²⁺ entry) Postsynaptic inhibition (↑ K ⁺ permeability)	Postsynaptic inhibition (fast ipsp)

Complexo receptor GABA_A/receptor BZ/canal de cloro



Complexo receptor GABA_A/receptor BZ/canal de cloro

- Cinco subunidades transmembranares que envolvem o canal de cloro
- Várias formas de subunidades: α , β , γ , δ , ϵ , π , ρ
- Heterogenicidade molecular- várias combinações pentaméricas possíveis
mais comum- duas α_1 , duas β_2 , uma γ_2
- GABA- interactua com as subunidades α , β (entre α_1 e β_2)
- Benzodiazepinas- interactuam com a subunidade γ ou com uma parte da subunidade α influenciada pela subunidade γ . BZ1- entre α_1 e γ_2

Conclusões retiradas de estudos com ratinhos Knockout mutações HIS/ARG na subunidade alfa

Subunidade α_1 - sedação, amnésia, efeito anticonvulsivante


Subunidade α_2 - Efeito ansiolítico e relaxante muscular

Subunidade α_5 - Alterações da memória

Depressores do SNC

Sedativos/hipnóticos/tranquilizantes

Graus de Depressão do SNC

- 
- Sedação
 - Hipnose
 - Anestesia Geral
 - Coma
 - Morte

Barbitúricos – Mecanismo de Acção

- Dificultam a dissociação do complexo GABA-receptor (?)
- Interacções com fosfolipídeos da memb. Neuronal (?)
- Ligam-se ao complexo receptor GABA-iónoforo facilitando a ligação do GABA mas resultando no aumento de tempo de abertura do canal de cloro

Depressores do SNC

Barbitúricos


- Fenobarbital
- Tiopental

Barbitúricos-Acções farmacológicas

(depressão do SNC - de acordo com a dose e via de administração)

- **Sedação** (↓ excitabilidade, ↓ memória recente, ↓ coordenação motora, ↓ ansiedade)
- **Hipnose** (indução do sono, ↓ REM, irregularidades ritmo de sono, pesadelos qdo retirado)
- **Anestesia geral** (indução rápida e curta duração com tiopental)
- **Efeito anticonvulsivante selectivo**-fenobarbital

Barbitúricos – Intoxicação (janela terapêutica estreita)

- 
- Depressão do centro respiratório
 - Coma
 - Morte

Anoxia \rightarrow \uparrow Co₂ \rightarrow quimiorreceptores carotídeos e aórticos \rightarrow centro respiratório

Nota- O₂ pode agravar a IR no doente com intoxicação por barbitúricos

Barbitúricos – Efeitos hepáticos

- Aumento secreção biliar
- Indução de enzimas microsomáticas hepáticas (↑ metabolismo de outros fármacos, e dos próprios barbitúricos-tolerância)
- Aumento da conjugação da bilirrubina com ácido glicurónico (trat. Icterícia neonatal)

Outros Sedativos

Origem vegetal (chás medicinais, med. venda livre)

- Passiflora (martírio)
- Crataegus oxycanthe (pilriteiro)
- Valeriana officinalis (valeriana)

Origem sintética

- Hidrato de cloral (sedação, hipnoindutor). Metabolito activo-tricloroetanol. Bem tolerado por idosos. Usado em líquido - irritante gástrico)
- Brometos
- Paraldeído
- Metaqualona

Tranquilizantes

Tranquilizantes ≠ sedativos

- maior selectividade como ansiolíticos e menor capacidade de provocar sonolência
- não provocam anestesia geral ou depressão respiratória marcada
- Janela terapêutica alargada
- Úteis em situações tipo Neuroses e doenças psicossomáticas

Tranquilizantes- ansiolíticos

Agonistas dos “receptores benzodiazepínicos”

- Benzodiazepinas
- Zopiclona
- Zolpidem

Agonista parcial dos receptores 5HT_{1A}

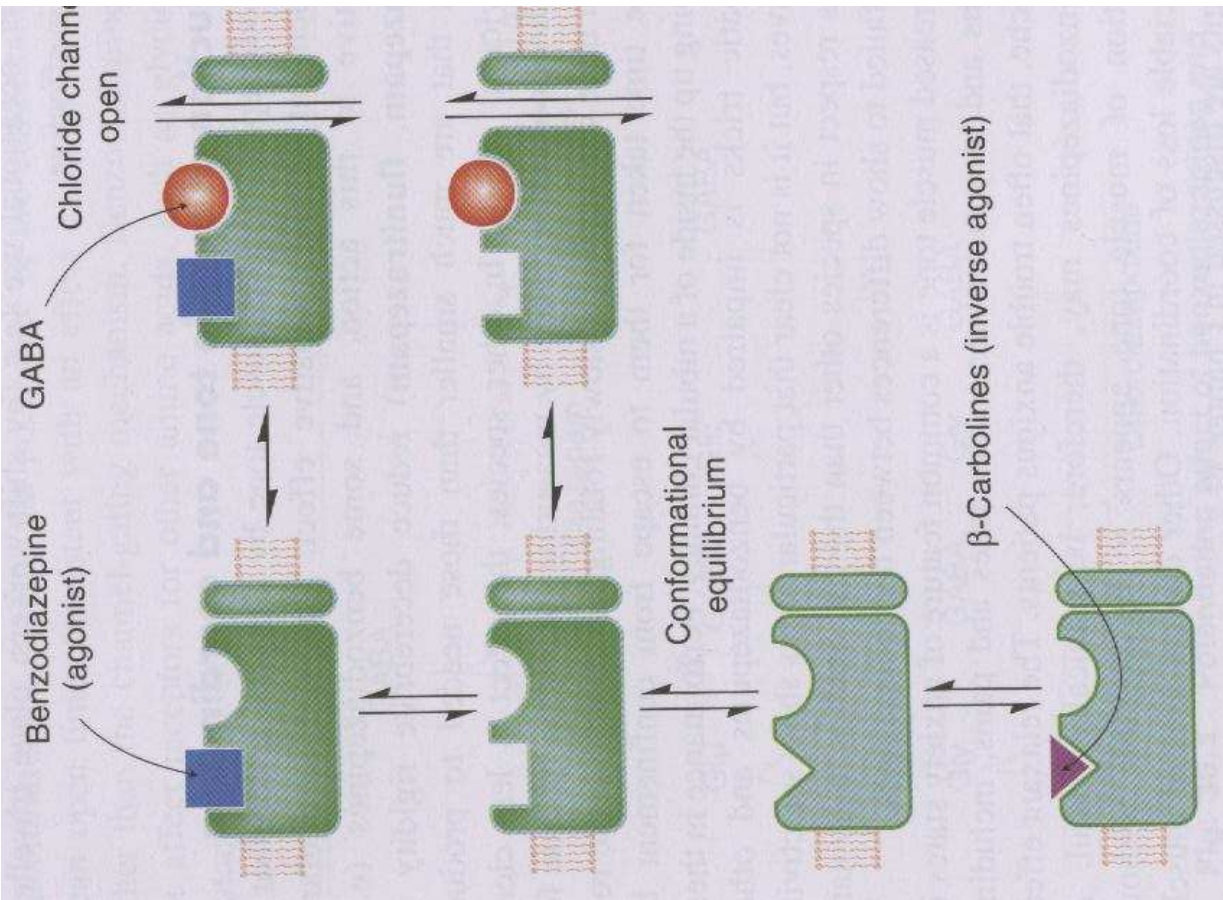
- Buspirona

Benzodiazepinas

Acções farmacológicas

Aumento da actividade das sinapses Gabaérgicas

Por activação dos receptores BZ → aumento da afinidade do GABA para o receptor GABA-A → aumento da permeabilidade ao cloro → hiperpolarização memb. Pós-sináptica → redução da excitabilidade



Benzodiazepinas

Mecanismos farmacológicos

Dependentes do GABA endógeno (daí ausência de efeito qdo. a síntese do GABA é inibida ou qdo. os receptores GABA-A estão bloqueados pela Bicuculina).

Bloqueados por antagonistas competitivos do receptor BZ (**flumazenil**).

Benzodiazepinas

Acções Terapêuticas

- Ansiolítica-tranquilizante
- Hipnótica (indução do sono)
- Anticonvulsivante
- Relaxante muscular
- Amnésia

Benzodiazepinas

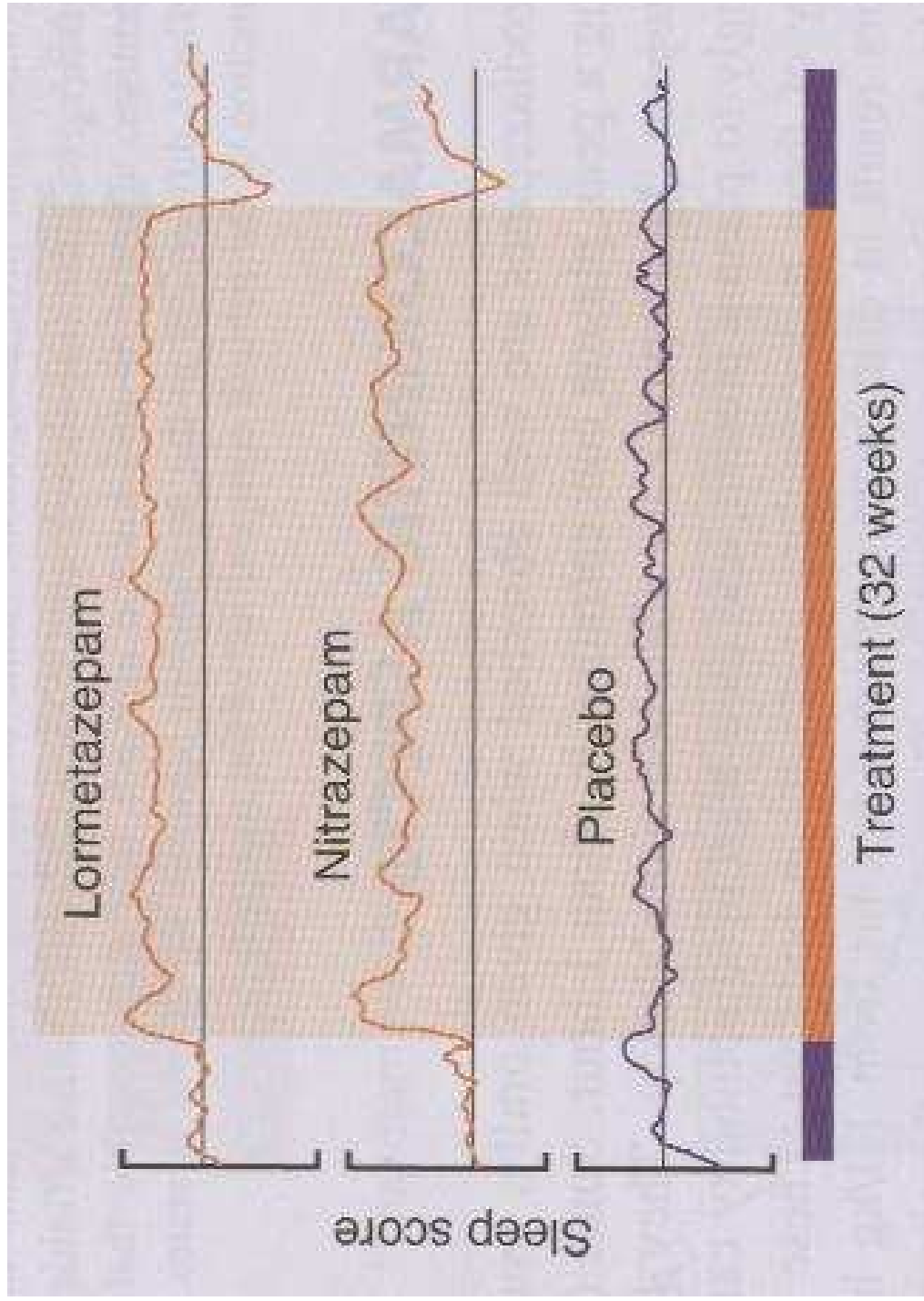
Efeito ansiolítico

- Os resultados em estudos de Farmacologia Humana é que comprovam o efeito ansiolítico
- Modelos experimentais de ansiedade:
 - Testes de desinibição do evitamento (anticonflito)
 - Comportamento exploratório em ambiente desconhecido
 - Testes de agressividade (inter e intra-espécies)

Benzodiazepinas

Efeito hipnótico e indutor do sono

- Redução tempo de adormecimento
- Aumento do tempo de sono total
- Redução da frequência do despertar noturno
- Redução da duração de períodos REM
- Aumento da frequência de períodos REM
- Aumento períodos NREM fases 1 e 2
- Redução períodos NREM fases 3 e 4



Benzodiazepinas

Efeito Anticonvulsivante

Resultados experimentais- Inibem as convulsões induzidas pelo pentetrazol, picrotoxina e ind. Electricamente

Clinicamente eficazes no tratamento agudo

- Convulsões no estado de mal epiléptico
- Convulsões da privação alcoólica
- Convulsões pela estriknina
- Convulsões pela toxina tetânica

Benzodiazepinas

Efeito relaxante muscular

Redução do tônus muscular esquelético (mais marcado para o DIAZEPAM)

Benzodiazepinas

AMNÉSIA

Amnésia anterógrada (inibição selectiva dos mecanismos de consolidação da memória recente)

Mais frequente após administração I.V no pré-operatório com Midazolam ou com hipnoindutores com grande rapidez de acção-triazolam)

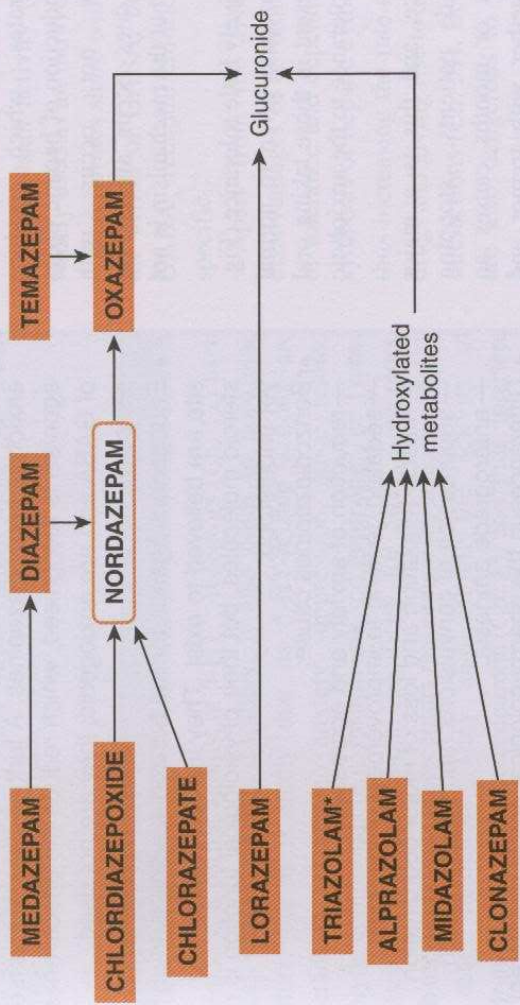
Benzodiazepinas

Farmacocinética

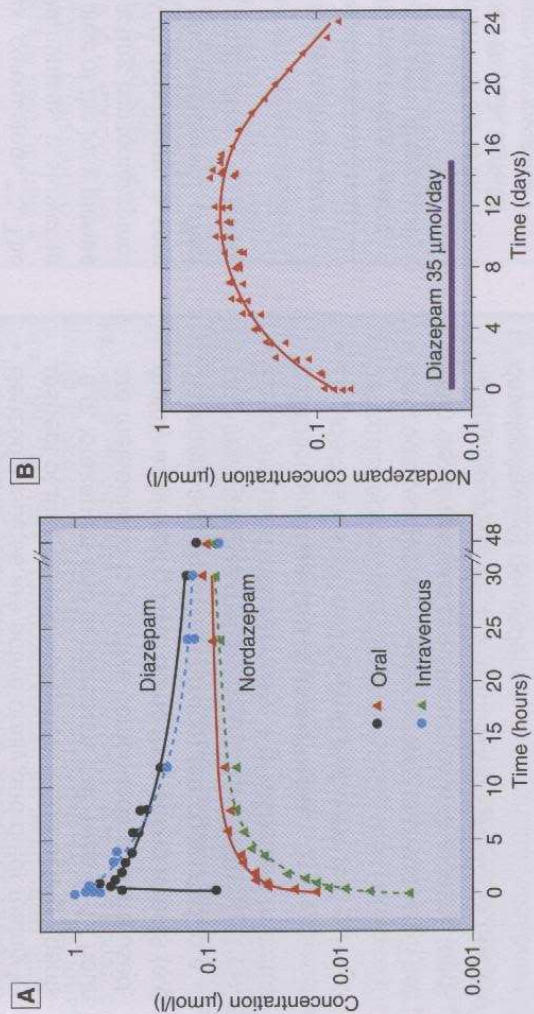
Lipossolúveis- facilmente atravessam barreiras biológicas

(midazolam→quazepam →flurazepam →diazepam →lorazepam →oxazepam →bromazepam →lormetazepam). Qto. >lipossol.>rápido o início de acção

Metabolização hepática (oxidação ou nitrorreducção, formação de metabolitos activos). Glicuronoconjugação para formação do metabolito final inactivo (apenas este passo: oxazepam, lorazepam,temazepam)



*Triazolam withdrawn in UK



Benzodiazepinas

Duração de acção-critério de escolha de BZ?

≥ 24 horas –longa

≥ 12 -24 horas-intermédia

≤ 12 horas- curta

Table 36.1 Characteristics of benzodiazepines in humans

Drug	Half-life of parent compound (h)	Active metabolite	Half-life of metabolite (h)	Overall duration of action	Main uses
Triazolam, ^a midazolam	2–4	Hydroxylated derivative	2	Ultra-short (<6 h)	Hypnotic* Midazolam used as intravenous anaesthetic
Zolpidem ^b	2	No		Ultra-short (~ 4 h)	Hypnotic
Lorazepam, oxazepam, temazepam, lormetazepam	8–12	No		Short (12–18 h)	Anxiolytic, hypnotic
Alprazolam	6–12	Hydroxylated derivative	6	Medium (24 h)	Anxiolytic, antidepressant
Nitrazepam	16–40	No		Medium	Hypnotic, anxiolytic
Diazepam, chlordiazepoxide	20–40	Nordazepam	60	Long (24–48 h)	Anxiolytic, muscle relaxant Diazepam used intravenously as anticonvulsant
Flurazepam	1	Desmethyl-flurazepam	60	Long	Anxiolytic
Clonazepam	50	No		Long	Anticonvulsant, anxiolytic (especially mania)

^aTriazolam has been withdrawn from use in UK on account of side-effects.

^bZolpidem is not a benzodiazepine but acts at the same site.

Benzodiazepinas

Efeitos laterais/Adversos

- Sonolência
- Cansaço e redução do t. Muscular
- Inapetência e indiferença
- Reacções alérgicas- cutaneas, sanguíneas (anemia hemolítica)
- Ataxia/nistagmo
- Irregularidades menstruais
- Atenção idoso- mais freq. Confusão mental, incontinência, deterioração da memória, hipotermia e aumento paradoxal da ansiedade)

Benzodiazepinas

Atenção

- Tolerância
- Habituação
- Dependência psíquica e física
- Síndrome de abstinência: ansiedade, trémulo, insónia, náuseas, convulsões

Fisiopatologia da tolerância- “down-regulation” dos receptores BZ

Benzodiazepinas

Interações medicamentosas

- Potenciam outros depressores do SNC (alcool e barbitúricos)
- Cimetidina- inibidor do metabolismo oxidativo-potencia os efeitos de algumas BZs

Benzodiazepinas

Usos Terapêuticos

- Tranquilizante-ansiolítico
- Hipnótico
- Relaxante muscular- em espasmos musculares associados a processos inflamatórios e traumáticos e tétano-diazepam
- Acção antiepilética (diazepam, clonazepam e nitrazepam)
- Pré-anestesia

Flumazenil

Antagonista competitivo com elevada afinidade para os receptores BZ

Único antagonista dos receptores BZ disponível

Bloqueia a acção depressora das BZ no SNC mas não altera os efeitos de outros sedativos, etanol, opioides ou anestésicos gerais

Útil para reverter a depressão do SNC provocada pelas BZ (intoxicações)

Administração EV, semivida curta 0.7-1.3 h (cuidado com a semivida das BZ)

Efeitos adversos: agitação, confusão mental, tonturas e náusea

Pode precipitar um síndrome de abstinência

Buspirona-ansiolítico

- Agonista parcial 5-HT_{1A}
(também afinidade para receptores D2)

Vantagens em relação às BZ

- Não potencia os efeitos sedativos do etanol
- Menor incidência de sonolência
- Não provoca dependência

Desvantagens

- Instalação lenta do efeito ansiolítico (2 semanas)
- **Indicações terapêuticas**- doenças de ansiedade generalizada-GAD, (não têm interesse em situações agudas como o ataque de pânico).