




Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Farmacologia



Psicofarmacologia - Ansiolíticos

Professor: Herval Bonfante


1



Roteiro de aula

- Psicofarmacologia - importância do tema
- Principais transtornos mentais
- Transtorno de ansiedade - classificação
- Neurobiologia da ansiedade
- Tratamento farmacológico
- Principais ansiolíticos
- Mensagem final – pontos importantes

2



Importância do Tema


Histórico: tratamento farmacológico dos transtornos mentais – década de 50.

Grande prevalência, resultando número elevado de prescrições na atualidade.

Pacientes podem inicialmente procurar o clínico pela manifestação de ansiedade.


Doença de base que resulte no transtorno de ansiedade.


3



Importância do Tema


- Relatório de 2017 da Organização Mundial da Saúde (OMS).

 Maior prevalência de **transtornos de ansiedade** nas Américas:
Problema afetava 9,3% da população, o equivalente a 18,6 milhões de pessoas.

 **Transtornos depressivos** foram relatados por 5,8% dos brasileiros, ou 11,5 milhões de pessoas.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - 2017

4

 **Principais Transtornos**

Transtornos de Ansiedade


Transtornos do Sono

Transtornos Depressivos

Transtornos Psicóticos

* Transtornos da Personalidade (10-15%)


Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, 3ª ed., Artmed, 2019 5

 **Transtorno de Ansiedade**

Ansiedade


Emoção humana universal, intimamente aliada ao medo e, com frequência cumprindo propósitos psicobiologicamente adaptativos.

6

 **Transtorno de Ansiedade**

É um sintoma fundamental de muitos distúrbios psiquiátricos e um componente de muitas condições clínicas e cirúrgicas.

7

 **Transtornos de Ansiedade - Classificação**

- Transtorno de ansiedade generalizado (TAG)
- Transtorno de pânico
- Síndromes com importante componente de ansiedade
 - Transtornos fóbicos
 - Transtorno de estresse pós traumático (TEPT)
 - Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais, 3ª ed., Artmed, 2019 8

Transtornos de Ansiedade Generalizado (TAG)

- Dificuldade em relaxar.
- Angústia constante.
- Dificuldade de concentração.
- Insônia.
- Irritabilidade, inquietação.
- Sintomas físicos: cefaleias, dor muscular.
- Taquicardia, sudorese

9
Dalgado de P. Psicopatologia Semiótica dos Transtornos Mentais. 3ª ed. Artmed, 2019.

Transtornos de Pânico

Ataques de pânico de forma repetitiva e inesperada:

- Crises de ansiedade.
- Palpitações, tremores.
- Sensação de falta de ar, desconforto respiratório.
- Sensação de asfixia.
- Suor de mãos, pés, face.
- Ondas de calor ou calafrios.
- Medo de perder o controle ou enlouquecer.
- Medo de morrer ou ter um "ataque cardíaco".

Dalgado de P. Psicopatologia Semiótica dos Transtornos Mentais. 3ª ed. Artmed, 2019.

Síndromes com Importante Componente de Ansiedade

- Transtornos fóbicos

Agorafobia – do grego “medo de praças abertas”, medo e angústia relacionam-se a aglomerado de pessoas ou situações que seja difícil ou embaraçoso escapar.

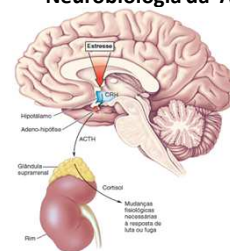
- Transtorno de estresse pós traumático – eventos traumáticos.

- Transtorno obsessivo-compulsivo –

ideias que são vivenciadas com angústia.
comportamentos e rituais repetitivos.

Dalgado de P. Psicopatologia Semiótica dos Transtornos Mentais. 3ª ed. Artmed, 2019.

Neurobiologia da Ansiedade

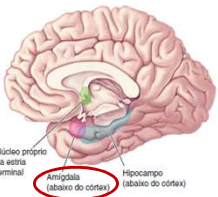


Hipotálamo exerce um papel na resposta ao estresse.

Neurônios do Hipotálamo (secretam CRH) regulados pela amígdala e hipocampo.

Barb MF e cols. Neurociências: Desenvolvendo Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 12

Neurobiologia da Ansiedade



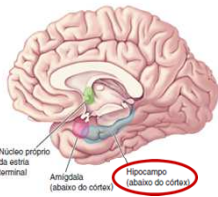
Núcleo próprio da estria terminal
Amígdala (abaixo do córtex)
Hipocampo (abaixo do córtex)

Amígdala importante na resposta ao estresse. Quando ativada → interfere no eixo HHA e a resposta ao estresse é emitida.

Ativação inapropriada, relacionado aos transtornos de ansiedade.

Beier MP e cols. Neurociências: Desenvolvendo o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 13

Neurobiologia da Ansiedade

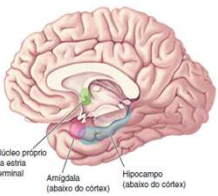


Núcleo próprio da estria terminal
Amígdala (abaixo do córtex)
Hipocampo (abaixo do córtex)

Hipocampo tem receptores para GC ativados por cortisol. Estresse crônico pode levar a disfunção do hipocampo.

Beier MP e cols. Neurociências: Desenvolvendo o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 14

Neurobiologia da Ansiedade



Núcleo próprio da estria terminal
Amígdala (abaixo do córtex)
Hipocampo (abaixo do córtex)

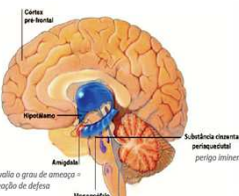
Transtornos de ansiedade

↓

Hiperatividade da amígdala. Diminuição da resposta do hipocampo.

Beier MP e cols. Neurociências: Desenvolvendo o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 15

Neurobiologia da Ansiedade



Córtex pré-frontal
Hipocampo
Amígdala
Substância cinzenta periaquedutal
Ventrículo

Transtorno de ansiedade: Associado com atividade elevada do córtex pré-frontal.

Beier MP e cols. Neurociências: Desenvolvendo o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 16



Ácido γ-aminobutírico - GABA

- Neurotransmissor inibitório
- Mediação de 30 a 40% das sinapses de SNC
- Todas as áreas centrais
- Substância Negra e hipotálamo

17



Neurobiologia da Ansiedade

Serotonina

O tratamento prolongado com ISRS aumenta a *neurogênese*, a proliferação de novos neurônios no hipocampo

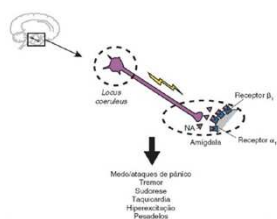


promovendo um maior controle do eixo HHA pelo hipocampo.

Bear MF e cols. Neurociências: Desenvolvendo o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 18



Neurobiologia da Ansiedade




Bear MF e cols. Neurociências: Desenvolvendo o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 19



Abordagem dos Transtornos de Ansiedade

- Não farmacológica - psicoterapia
- Farmacológica


20

 **Abordagem dos Transtornos de Ansiedade**

Farmacológica

- Ansiolíticos

21

 **Abordagem dos Transtornos de Ansiedade**

Ansiolíticos

Histórico


Benzodiazepínicos- 1961 – síntese do Clordiazepóxido

Diazepam

Maior importância no passado

Usados para obtenção de efeitos na fase aguda

22

 **Abordagem dos Transtornos de Ansiedade**

Ansiolíticos - Classificação

Antidepressivos -ISRS – inibidores seletivos da recaptação de serotonina e

IRSN – inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina


Benzodiazepínicos

Buspirona

Gabapentina e pregabalina

Antagonistas de receptor beta (bloqueio das respostas simpáticas periféricas)

23

 **Abordagem dos Transtornos de Ansiedade**

Ansiolíticos

Antidepressivos (ISRS e IRSN)

ISRS - Escitalopram, sertralina e paroxetina

IRSN- Venlafaxina e duloxetina

Efetivos no tratamento do TAG, fobias, TEPT e TOC.

*Serão abordados na aula de antidepressivos.

24

Abordagem dos Transtornos de Ansiedade

Ansiolíticos

Benzodiazepínicos	ISRS e IRSN
Efeitos Terapêuticos imediatos	Efeitos Terapêuticos tardios
Tolerância	Ausência de tolerância
Desenvolvimento de dependência	Baixo desenvolvimento de dependência

Benzodiazepínicos por curto tempo ou quando necessário + ISRS e IRSN

25

Abordagem dos Transtornos de Ansiedade

Ansiolíticos

Benzodiazepínicos - Diazepam

Efeitos:

Redução da ansiedade e da agressão

Sedação e indução do sono

26

Abordagem dos Transtornos de Ansiedade

Ansiolíticos

Benzodiazepínicos- Diazepam

Efeitos:

Redução do Tônus muscular e da coordenação

Efeito anticonvulsivante

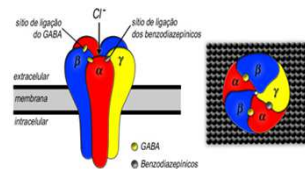
27

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Atuam em receptores GABA A (canal iônico)

Sítio diferente

Entre as subunidades α e γ

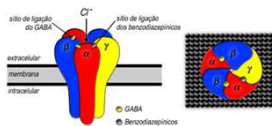


28

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Potencializam a resposta ao GABA

Aumentam a afinidade do GABA pelo receptor



29

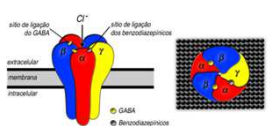
Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Facilitam a abertura de canais de Cloretos

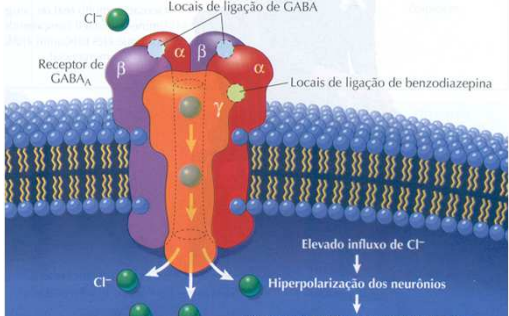
Cl^- extra celular \rightarrow interior do neurônio

Hiperpolariza - não gerando o PA

Efeito Inibitórios

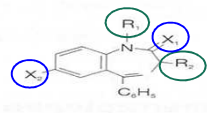


30



31

Benzodiazepínicos



Fármaco	R1	R2	X1	X2
Diazepam	CH3	H	O	Cl
Clonazepam	H	H	O	O
Lorazepam	H	H (OH)	O	Cl
Bromazepam	H	H	O	Br

32

Benzodiazepínicos

Diazepam - Valium®
 Bromazepam - Lexotan®
 Lorazepam - Lorax®
 Alprazolam - Frontal®
 Clonazepam - Rivotril®
 Midazolam - Dormonid®

33

Benzodiazepínicos

Farmacocinética

Via oral – boa absorção
 IV – administrar lentamente
 Via IM – não recomendada – absorção irregular e lenta (diazepam)

34

Benzodiazepínicos

Duração Total de ação


Diazepam Clonazepam	→	longa (24-48h)
Alprazolam	→	media (24h)
Lorazepam	→	curta (12-18h)
Midazolam	→	ultracurta (< 6h)

Rang & Dale: Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 35

Benzodiazepínicos – Usos Clínicos

Transtornos da Ansiedade (Não é a primeira escolha)
 Uso preferencialmente na fase aguda
 Tratamento da Insônia
 Tratamento da S. Abstinência de alcoólatras

Rang & Dale: Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 36


 **Benzodiazepínicos – Usos Clínicos**

Pré medicação em anestesia e procedimentos

Relaxante muscular

Crises convulsivas

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 37

 **Benzodiazepínicos – Efeitos Adversos**

Sonolência


Confusão - Idosos

Quedas - Idosos

Amnésia anterógrada

***Flunitrazepam**

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 38

 **Benzodiazepínicos – Efeitos Adversos**


Alteração da coordenação

↓ habilidades manuais

Interação álcool

Dependência (abstinência)

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 39

 **Benzodiazepínicos – Intoxicação**

Flumazenil

Antagoniza competitivamente

Administração Intravenosa

Reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos

Uso em suspeita de superdosagem

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 40

Azapironas - Buspirona

Agonista do receptor 5-HT_{1A}
 Eficaz no TAG
 Ineficaz nas fobias e ansiedade grave
 Não apresenta efeito imediato
 Sem efeito sedativo significativo

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 41

Ansiolíticos no Idoso e Gestante

No idoso

Citalopram e sertralina
 Escitalopram, duloxetina, venlafaxina

Na gravidez

Fluoxetina e sertralina

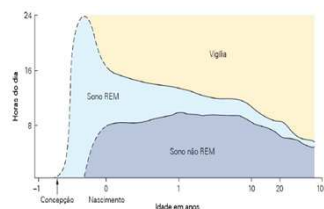
42

Transtorno do Sono

O Sono (sonhos)

Grande mistério (1/3 da vida)
 A cada noite, abandonamos nossos familiares, nosso trabalho e nosso divertimento e entramos no retiro do sono.
 Controle limitado sobre o sono

Insônia



Kandel ER e cols. Princípios de Neurociências, 5ª ed.: Artmed, 2014.
 Bear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso, 4ª ed.: Artmed, 2017. 43

Transtorno do Sono

Vigília e Sono

Sono não REM (fases N1, N2 e N3)

Hipnóticos → reduzem a proporção
 Do sono REM

Sono REM (movimentos rápido dos olhos)
 Aproximadamente 25% do sono

Vigília → N1 → N2 → N3 → REM
 REM → após 90 minutos de sono

Kandel ER e cols. Princípios de Neurociências, 6ª ed.: Artmed, 2023.
 Bear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso, 4ª ed.: Artmed, 2017. 44

Transtorno do Sono - Insônia

Benzodiazepínicos

Fármacos Z (zolpidem, zopiclona, zaleplona, eszopiclona)

Agonistas dos receptores da melatonina

Melatonina de ação prolongada

Ramelteona

Suvorexanto, lemborexant – antagonistas do Receptor de orexina (Ox) ➡ reduz o estado de vigília.

Rang & Dale, Farmacologia, 9ª ed., GEN, 2020. 45
Katzung BG, Farmacologia Básica e Clínica, 10ª ed., Artmed, 2023. 46

Mensagem Final – Pontos Importantes

Importância do tema pela prevalência.

Tratamento farmacológico – não farmacológico.

Benzodiazepínicos – medida de curto prazo (ansiedade grave).

ISRSe IRSN – principais fármacos na ansiedade e depressão (início de ação longo).

46