

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



Psicofarmacologia - Ansiolíticos

Professor: Herval Bonfante

1

 Universidade Federal de Juiz de Fora

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

 Universidade Federal de Juiz de Fora

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

 Universidade Federal de Juiz de Fora

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

 Universidade
Federal de Santa Catarina
UFSC

Principais Transtornos

- Transtornos de Ansiedade
- Transtornos do Sono
- Transtornos Depressivos
- Transtornos Psicóticos
- * Transtornos da Personalidade (10-15%)

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

 Universidade
Federal de Santa Catarina
UFSC

Transtorno de Ansiedade

Ansiedade

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

6

 Universidade
Federal de Santa Catarina
UFSC

Transtorno de Ansiedade

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

7

 Universidade
Federal de Santa Catarina
UFSC

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)

Delgalmundo 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
Delgalarrocha P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 3ª ed. - Aramed, 2010.

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”..

10
Delgalarrocha P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 3ª ed. - Aramed, 2010.

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 embarçoso escapar.

-Transtorno de estresse pós traumático – eventos traumáticos.

-Transtorno obsessivo-compulsivo –

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

11
Delgalarrocha P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 3ª ed. - Aramed, 2010.

Neurobiologia da Ansiedade

Hipotálamo exerce um papel na resposta ao estresse.

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

12
Sear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. Aramed, 2017.

Neurobiologia da Ansiedade

Amigdala 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.

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

Bear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed.-Artmed, 2017. 13

Neurobiologia da Ansiedade

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

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

Bear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed.-Artmed, 2017. 14

Neurobiologia da Ansiedade

Transtornos de ansiedade
↓
Hiperatividade da amigdala. Diminuição da resposta do hipocampo.

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

Bear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed.-Artmed, 2017. 15

Neurobiologia da Ansiedade

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

Cortex pré-frontal
Hipotálamo
Amigdala
Substância cinzenta periventricular
Mesencéfalo
avello o grau de ameaça = reação de defesa

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

Neurobiologia da Ansiedade

O diagrama mostra uma via neural que parte do Locus caeruleus (em roxo) e se projeta para a Amigdala (em azul). A via é mediada por neurotransmissores como NA (noradrenalina) e Receptor β_1 . A amigdala é associada à hipervigilância, sudorese, hiperventilação e pavor. Um ícone de cérebro indica a origem da via no córtex.

Hiperatividade adrenérgica na ansiedade.
Hipererexcitação autonômica.

Medições de pânico
Tremor
Sudorese
Hiperventilação
Pavor

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

GABA

Benzodiazepínicos

Cl⁻

α β γ

extracelular membrana intracelular

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Potencializam a resposta ao GABA

Aumentam a afinidade do GABA pelo receptor

The diagram shows a GABA-A receptor embedded in a membrane. It consists of four subunits labeled α, β, γ, and δ. The β and γ subunits are shown in blue, while the α and δ subunits are shown in red. The α and β subunits have green circles representing 'Locais de ligação do GABA' (GABA binding sites). The β and γ subunits have blue circles representing 'Locais de ligação dos benzodiazepínicos' (benzodiazepine binding sites). A yellow circle labeled 'Cl⁻' represents the chloride ion channel. An arrow points from the text 'Aumentam a afinidade do GABA pelo receptor' to the receptor diagram.

29

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

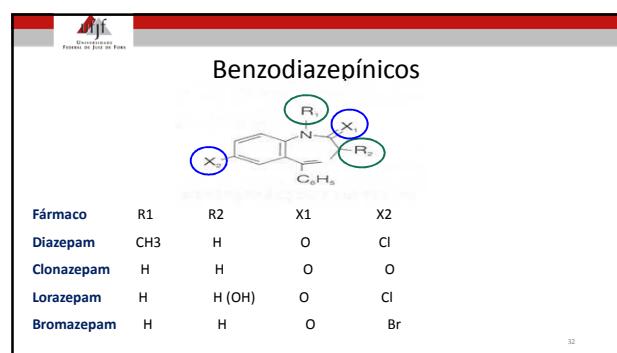
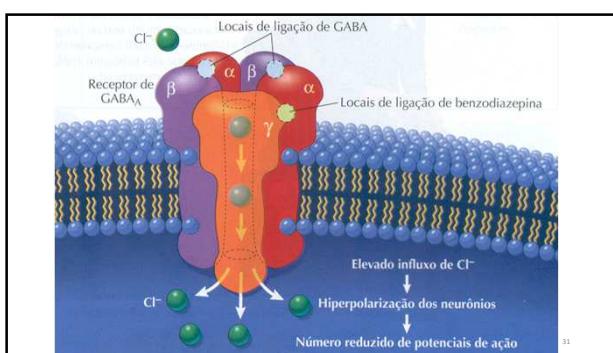
Facilitam a abertura de canais de Cloretos
 Cl^- extra celular → interior do neurônio

Hiperpolariza - não gerando o PA

Efeito Inibitórios

The diagram shows a GABA-A receptor embedded in a membrane. It consists of four subunits labeled α, β, γ, and δ. The β and γ subunits are shown in blue, while the α and δ subunits are shown in red. The α and β subunits have green circles representing 'Locais de ligação do GABA' (GABA binding sites). The β and γ subunits have blue circles representing 'Locais de ligação dos benzodiazepínicos' (benzodiazepine binding sites). A yellow circle labeled 'Cl⁻' represents the chloride ion channel. An arrow points from the text 'Facilitam a abertura de canais de Cloretos' to the receptor diagram.

30



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

Diazepam	→	Duração Total de ação longa (24-48h)
Clonazepam	→	
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, 9^a ed.: GEN, 2020. 37

Benzodiazepínicos – Efeitos Adversos

Sonolência
Confusão - Idosos
Quedas - Idosos
Amnésia anterógrada
***Flunitrazepam**

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

Benzodiazepínicos – Efeitos Adversos

Alteração da coordenação
↓ habilidades manuais
Interação álcool
Dependência (abstinência)

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

Benzodiazepínicos – Intoxicação

Flumazenil
Antagoniza competitivamente
Administração Intravenosa
Reversão dos efeitos dos benzodiazepínicos
Uso em suspeita de superdosagem

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

Ajfi
Universidade
Federal do Rio de Janeiro

Azapironas - Buspirona

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

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

Ajfi
Universidade
Federal do Rio de Janeiro

Ansiolíticos no Idoso e Gestante

No idoso
Citalopram e sertralina
Escitalopram, duloxetina, venlafaxina

Na gravidez
Fluoxetina e sertralina

42

Ajfi
Universidade
Federal do Rio de Janeiro

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

Ajfi
Universidade
Federal do Rio de Janeiro

Transtorno do Sono

Vigília e Sono

Sono não REM (fases N1, N2 e N3)
Sono REM (movimentos rápidos dos olhos)
Aproximadamente 25% do sono
Vigília → N1 → N2 → N3 → REM
REM → após 90 minutos de sono

Hipnóticos ➔ reduzem a proporção
Do sono REM

Kandel ER e cols. Princípios de Neurociências, 5ª ed.: Artmed, 2014.
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

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

The diagram illustrates the GABA-A receptor embedded in a lipid bilayer. It features two GABA binding sites (one on each α subunit) and a benzodiazepine binding site on the β subunit. A chloride ion (Cl-) channel is shown in the center. Flumazenil and zolpidem are labeled as antagonists of the benzodiazepine site. The extracellular space is labeled "Extracelular" and the interior space is labeled "Intracelular".

Rang & Dale. Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020.
Katzung BG. Farmacologia Básica e Clínica, 15ª ed.: Artmed, 2023.

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