




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

3


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

5


 **Transtorno de Ansiedade**

Ansiedade

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

6


6

 **Transtorno de Ansiedade**

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

7

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

Diagnóstico P. Psicopatologia e Semiótica dos Transtornos Mentais, 3ª ed., Artmed, 2019.

9

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"..

Diagnóstico P. Psicopatologia e Semiótica dos Transtornos Mentais, 3ª ed., Artmed, 2019.

10

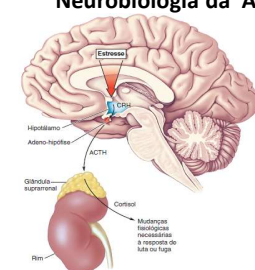
Síndromes com Importante Componente de Ansiedade

- 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.

Diagnóstico P. Psicopatologia e Semiótica dos Transtornos Mentais, 3ª ed., Artmed, 2019.

11

Neurobiologia da Ansiedade



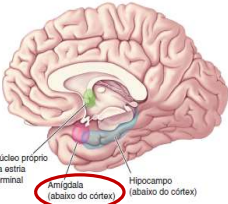
Hipotálamo exerce um papel na resposta ao estresse.

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

Barb MF e cols. Neurociência: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. Artmed, 2017. 12

12

Neurobiologia da Ansiedade



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

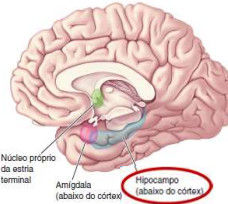
Ativação inapropriada, relacionado aos transtornos de ansiedade.

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

Beal MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. ActMed, 2027. 13

13

Neurobiologia da Ansiedade



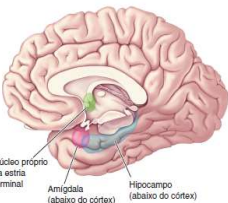
Hipocampo tem receptores para GC ativados por cortisol. Estresse crônico pode levar a disfunção do hipocampo.

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

Beal MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. ActMed, 2027. 14

14

Neurobiologia da Ansiedade



Transtornos de ansiedade

↓

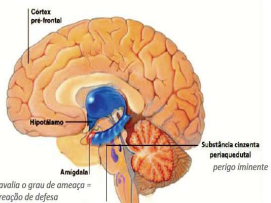
Hiperatividade da amígdala.
Diminuição da resposta do hipocampo.

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

Beal MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. ActMed, 2027. 15

15

Neurobiologia da Ansiedade



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

Córtex pré-frontal
Hipocampo
Amígdala
avalia o grau de ameaça = reação de defesa
Mesencéfalo
Substância cinzenta periacetabular
perigo iminente

Beal MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed. ActMed, 2027. 15

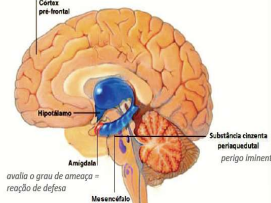
16

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

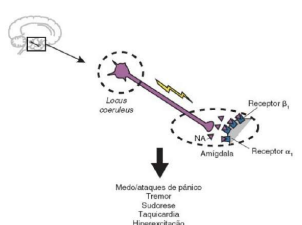


Serotonina (5-HT) duplo papel na regulação da ansiedade.

Ansiogênica na amígdala e ansiolítica na SCPA.

18

Neurobiologia da Ansiedade



Hiperatividade adrenérgica na ansiedade.
Hiperexcitação autonômica.


Mediadores de pâncreas
Tremor
Sudorese
Taquicardia
Hiperexcitação
Pânico

19

Abordagem dos Transtornos de Ansiedade

- Não farmacológica - psicoterapia
- Farmacológica

20


 **Abordagem dos Transtornos de Ansiedade**

Farmacológica

- Ansiolíticos

21

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

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

23

 **Abordagem dos Transtornos de Ansiedade**

Ansiolíticos

Antidepressivos (ISRS e IRSN)

ISRS - Escitalopram, sertralina e paroxetina

IRSN- Venlafaxina e duloxetine

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

*Serão abordados na aula de antidepressivos.

24

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

25

Abordagem dos Transtornos de Ansiedade
Ansiolíticos

Benzodiazepínicos - Diazepam

Efeitos:

Redução da ansiedade e da agressão

Sedação e indução do sono

26

26

Abordagem dos Transtornos de Ansiedade
Ansiolíticos

Benzodiazepínicos- Diazepam

Efeitos:

Redução do Tônus muscular e da coordenação

Efeito anticonvulsivante

27

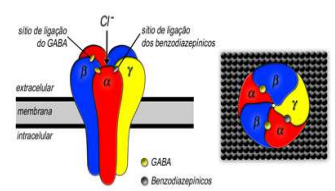
27

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Atuam em receptores GABA A (canal iônico)

Sítio diferente

Entre as subunidades α e γ



28

28

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Potencializam a resposta ao GABA

Aumentam a afinidade do GABA pelo receptor

29

29

Benzodiazepínicos – Mecanismo de Ação

Facilitam a abertura de canais de Cloretos

Cl⁻ extra celular → interior do neurônio

Hiperpolariza - não gerando o PA

Efeito Inibitório

30

30

31

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


32

 **Benzodiazepínicos**

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

33

33


 **Benzodiazepínicos**

Farmacocinética






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

34

34


 **Benzodiazepínicos**

Duração Total de ação

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

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


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. 35

36

 **Benzodiazepínicos – Usos Clínicos**


Pré medicação em anestesia e procedimentos

Relaxante muscular

Crises convulsivas

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

37

 **Benzodiazepínicos – Efeitos Adversos**

Sonolência

Confusão - Idosos


Quedas - Idosos

Amnésia anterógrada

***Flunitrazepam**

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

38

 **Benzodiazepínicos – Efeitos Adversos**

Alteração da coordenação


↓ habilidades manuais

Interação álcool

Dependência (abstinência)

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

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

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 significante

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

41

Ansiolíticos no Idoso e Gestante

No idoso
 Citalopram e sertralina
 Escitalopram, duloxetine, venlafaxina

Na gravidez
 Fluoxetina e sertralina

Rang & Dale: Farmacologia, 9ª ed.: GEN, 2020. 42

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

43

Transtorno do Sono

Vigília e Sono

Sono não REM (fases N1, N2 e N3)
 Sono REM (movimentos rápido 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. Principios de Neurociências. 6ª ed.: Artmed, 2023.
 Bear MF e cols. Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso. 4ª ed.: Artmed, 2017. 44

44

Transtorno do Sono - Insônia

Benzodiazepínicos

Fármacos Z (zolpidem, zopiclona, zaleplona, eszopiclona)

Agonistas dos receptores da melatonina
Melatonina
Ramelteona

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

Extracelular

Intracelular

Canal iônico

Cl⁻

GABA

Benzodiazepínicos

Flumazenil

Zolpidem

Barbitúricos

Rang & Dale, Farmacologia, 9ª ed.: GEN 2020, 45.
Katzung BG, Farmacologia Básica e Clínica, 15ª ed.: Artmed, 2023.

45

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).

45

46