

FÁRMACOS PSICOTERAPÊUTICOS

- psicoses (esquizofrenia)
- neuroses (ansiedade)
- desordens de humor (depressão, bipolar)

R. G. Booth. *Antipsychotic and anxiolytic agents*. In: *Foye's principles of medicinal chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE, V. F. ROCHE, S. W. ZITO (Eds). **7th ed.**, Lippincott Williams & Wilkins, **2013**, p. 448-484 (Cap. 14).

R. G. Booth, J. L. Neumeyer. *Psychotherapeutic drugs: antipsychotic and anxiolytic agents*. In: *Foye's principles of medicinal chemistry*, D. A. WILLIAMS, T. L. LEMKE (Eds). **5th ed.**, Lippincott Williams & Wilkins, **2002**, p. 408-433 (Cap. 17).

R. Menegatti, C. A. M. Fraga, E. J. Barreiro, V. L. E. Lima, S. M. K. Rates, T. D. Costa. Esquizofrenia: quarenta anos da hipótese dopaminérgica sob a ótica da química medicinal. *Química Nova*, **2004**, 27 (3), 447-455

Profa. Dra. Mônica Tallarico Pupo
Química Farmacêutica I

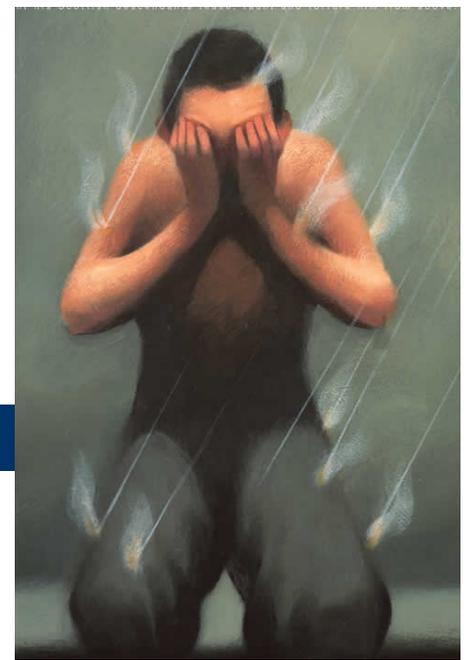
Psicose: desordem mental que resulta em distúrbio de personalidade e perda do contato com a realidade;

TIPOS DE PSICOSE:

- **Esquizofrenia**
- **Distúrbios afetivos**
(depressão, mania)
- **Psicoses orgânicas**
(distúrbios mentais causados por traumatismo encefálico, alcoolismo ou outros tipos de doenças orgânicas)



ESQUIZOFRENIA



- **Patologia do SNC que atinge 1-2% da população mundial;**
- **Etiologia não é completamente conhecida;**
- **hipóteses envolvendo: dopamina, serotonina, glutamato, neuropeptídeos, ligantes do receptor muscarínico, adenosina, fosfolipase A2**
- **ausência de sintomas comuns a todos os pacientes – dificuldade de desenvolvimento de novos fármacos mais efetivos**

SINTOMAS POSITIVOS

hiperatividade dopaminérgica

Sistema Límbico

- Delírios, frequentemente de natureza paranoide
- Alucinações, geralmente na forma de vozes
- Distúrbios do pensamento, incluindo encadeamentos desordenados de pensamento e conclusões irracionais, discurso desorganizado



SINTOMAS NEGATIVOS

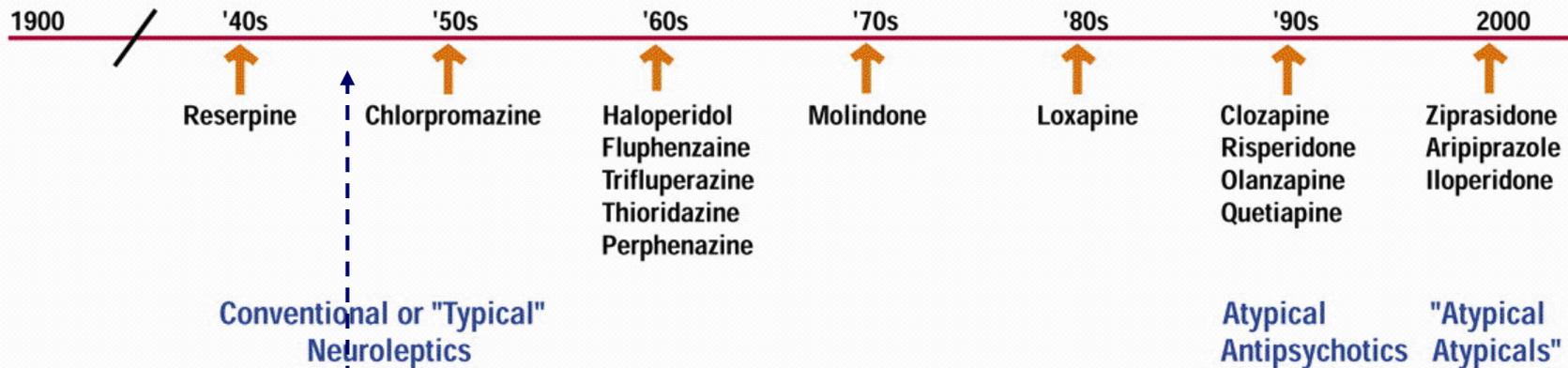
hipoatividade dopaminérgica

- Afastamento dos contatos sociais
- Embotamento afetivo (expressão emocional reduzida, falando em tom de voz monótono, com mímica facial empobrecida)
- Falta de iniciativa, desmotivação
- Pobreza de linguagem
- Deficiência cognitiva



A DESCOBERTA DOS ANTIPSICÓTICOS

The Evolution of Antipsychotic Medications



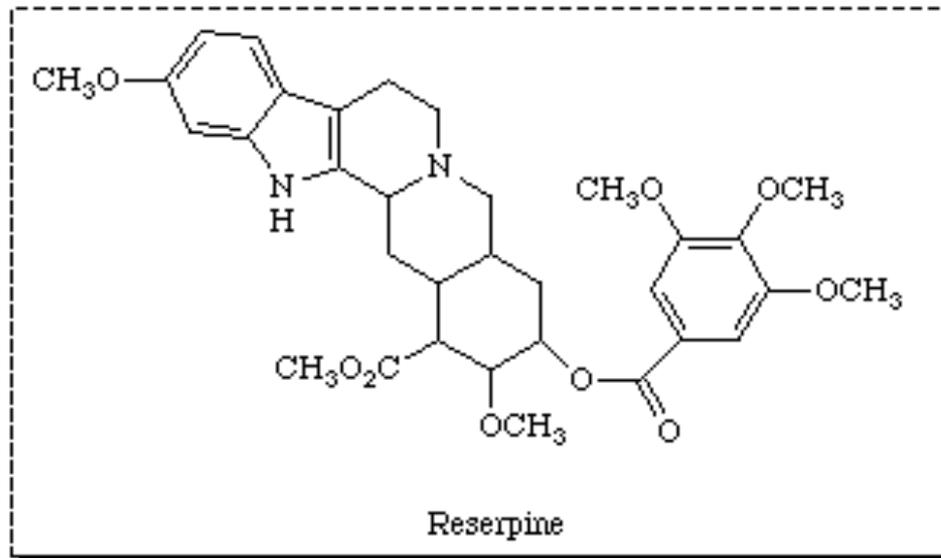
Adapted from "Treating Psychotic Disorders: What /s the State of the Art?," Jeffrey Lieberman, M.D., et al; APA Annual Meeting, May 2001

Nos anos 1940 e início dos anos '50s o tratamento dos pacientes psicóticos incluía lobotomia, eletrochoques ou indução de coma – efeitos colaterais irreversíveis

Reserpina – alcalóide da *Rauwolfia serpentina*



MICHAEL J. DOOLITTLE - PETER ARNOLD



Histórico

- Cade (1949), primeiro relato moderno do tratamento da excitação psicótica ou mania com **sais de lítio**
- 1950 a **CLORPROMAZINA** foi sintetizada na França
- Laborit e colegas, Delay e Deniker (1952) reconhecimento dos efeitos singulares da clorpromazina e de seu uso em pacientes psiquiátricos.
- Janssen (1958) descobre as propriedades antipsicóticas do **haloperidol**, tornando disponível mais uma classe de antipsicóticos.
- Nos últimos anos, a ênfase tem sido dada às aminas biogênicas e seus receptores no SNC.

Hipótese da Dopamina

Esquizofrenia é causada pela presença de quantidades excessivas de dopamina no SNC

(aumento da neurotransmissão dopaminérgica)

Problemas:

Os antipsicóticos clássicos são incapazes de reduzir os sintomas negativos da esquizofrenia.

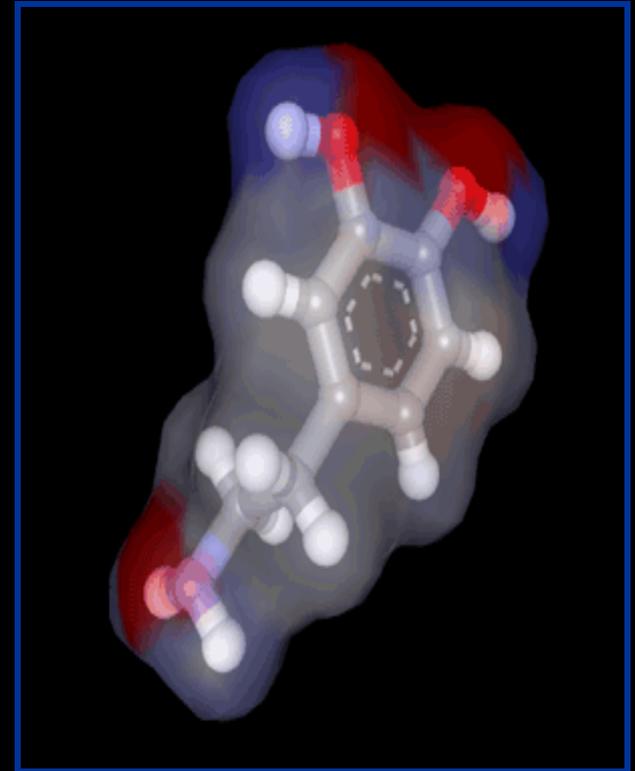
Conclusões:

A dopamina está diretamente envolvida, mas a esquizofrenia é um mecanismo muito mais complexo.

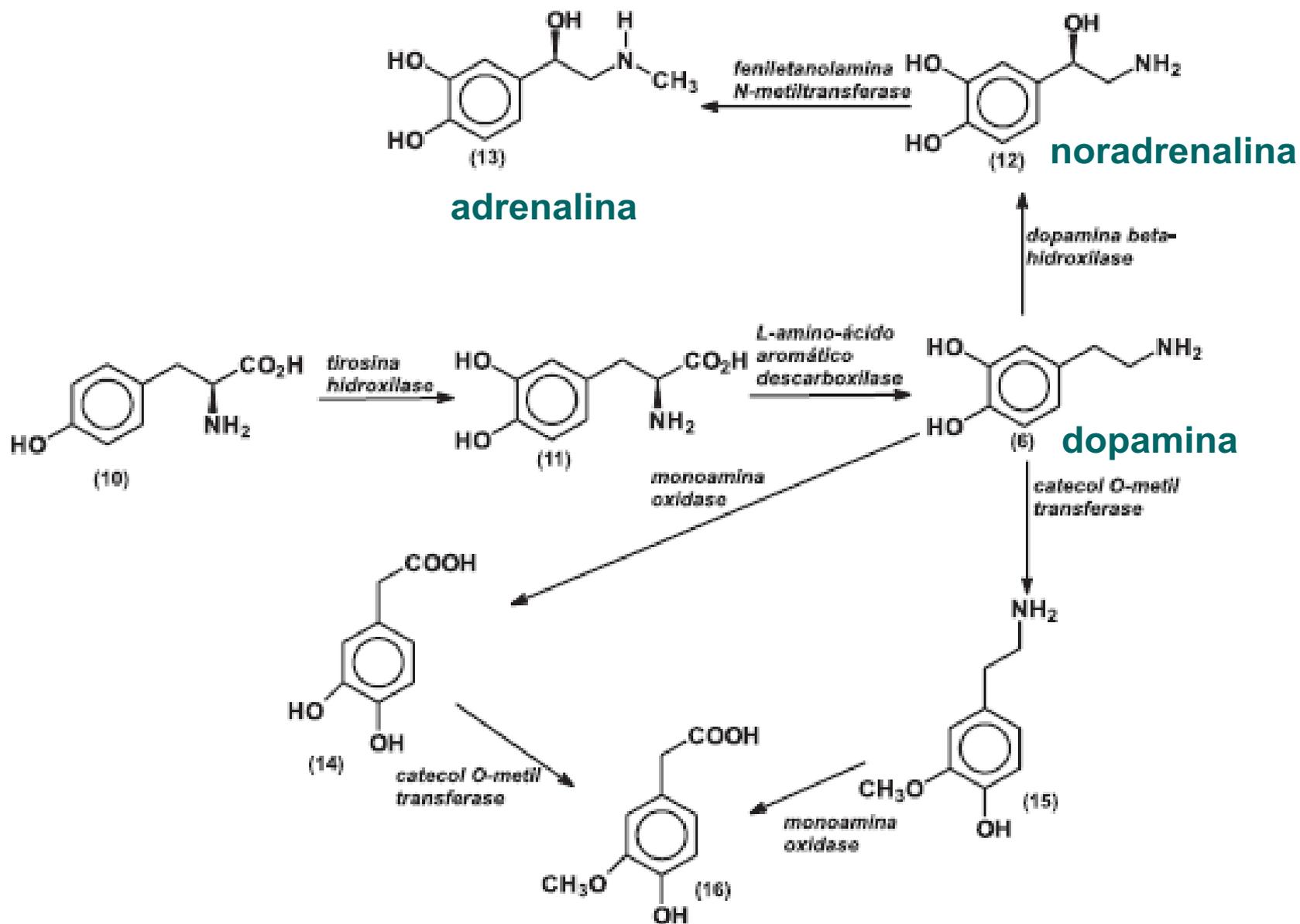
Inervação Dopaminérgica



Neurônio Dopaminérgico



Dopamina



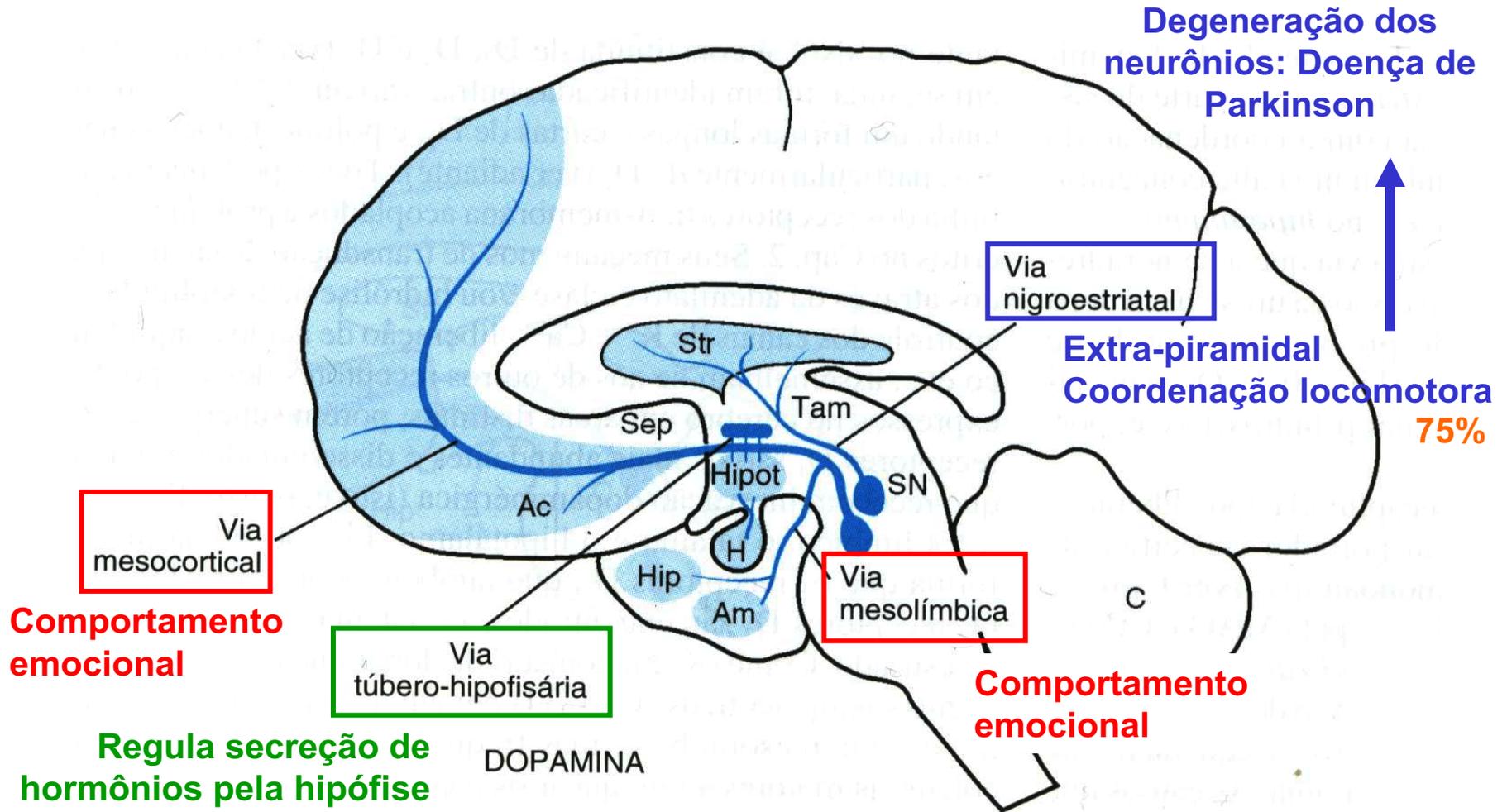
Distribuição de dopamina no cérebro:

*-75% se encontra na via nigro-estriada, importante no controle da **atividade motora somática**;*

*- altas concentrações também são encontradas na via mesolímbica / mesocortical , regulação do **comportamento emocional**;*

*- via túbero-hipofisária, regulando a **secreção de hormônios da hipófise**.*

Vias Dopaminérgicas no SNC



Receptores de dopamina:

- D₁** : ativação da adenilato ciclase, são os mais abundantes e disseminados nas regiões que recebem inervação dopaminérgica;
- D₂** : inibição da secreção de prolactina (inibe a mobilização de cálcio e abre canais de potássio)
- D₃** : são encontrados no sistema límbico, mas não no estriado;
- D₄** : presente fracamente no córtex e no sistema límbico, acredita-se numa possível relação com a dependência de drogas;
- **D₅** : presente fracamente nos gânglios da base e hipotálamo.

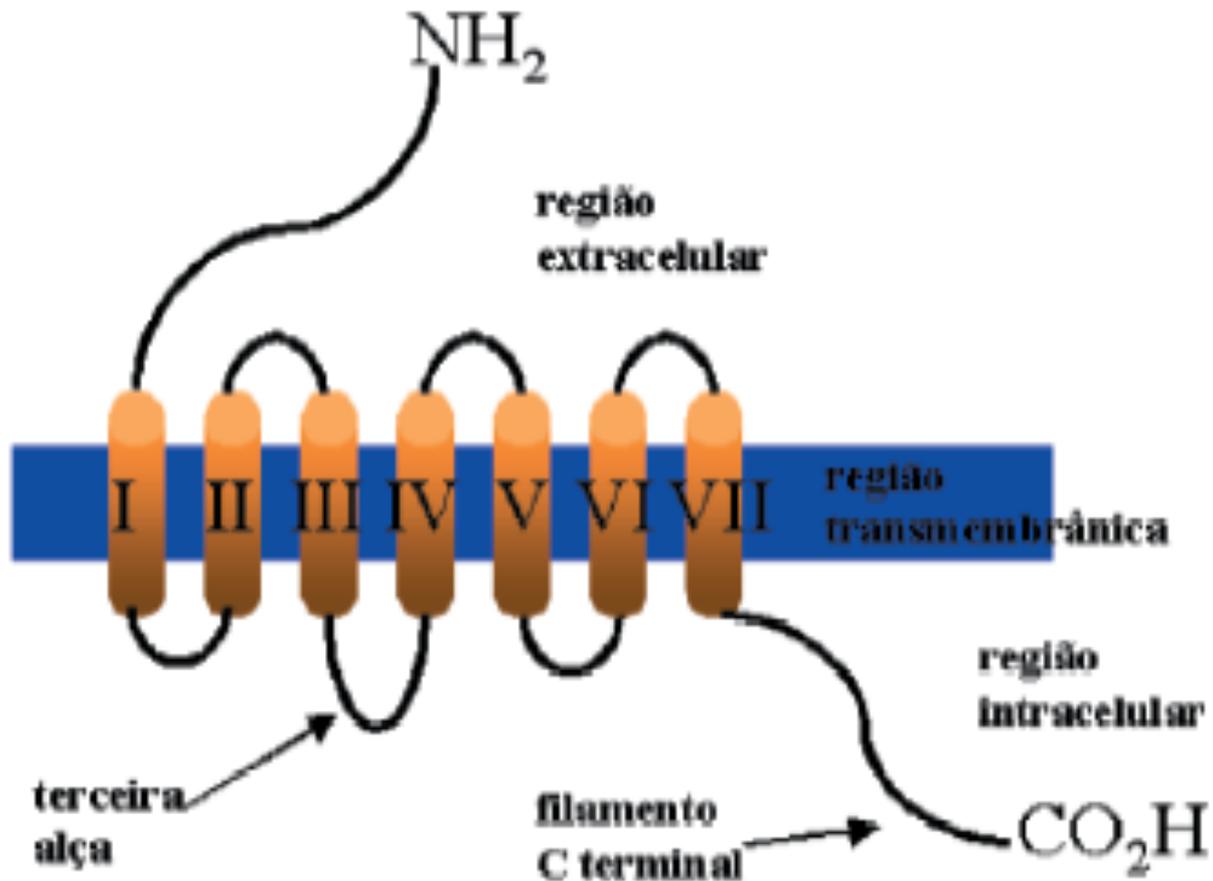
Pertencem a sub-família de receptores transmembrana acoplados a proteína G

Distinção entre eles: efeito agonista na adenilato ciclase e afinidade por ligantes de receptor de dopamina

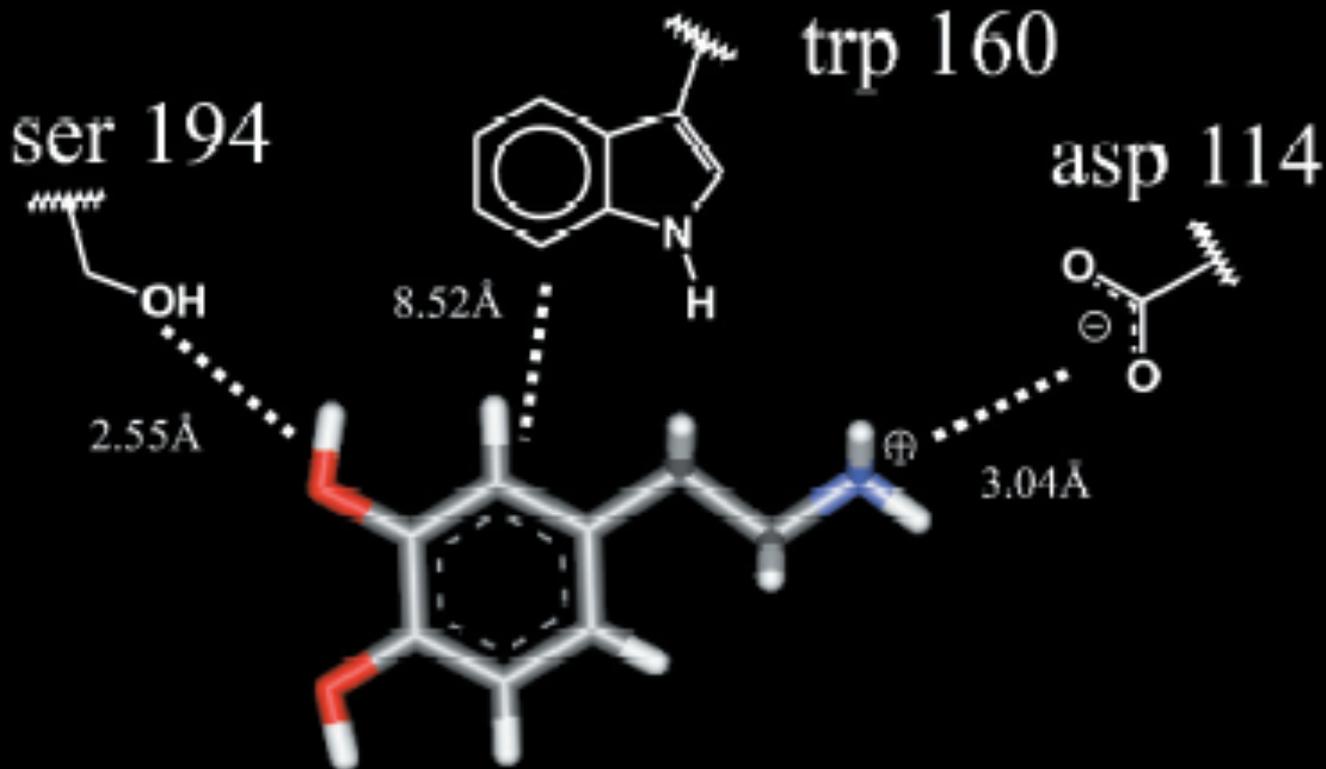
TIPO D_1 – D_1 e D_5

TIPO D_2 – D_2 , D_3 e D_4

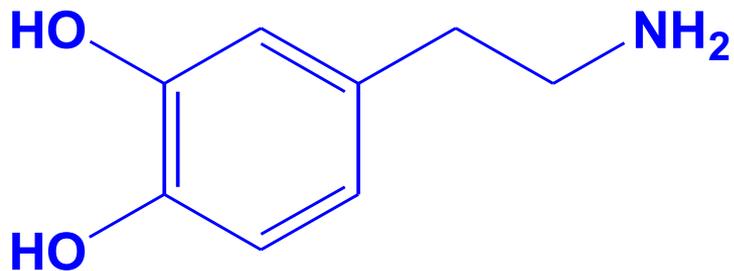
Existe grande interesse no planejamento de **antagonistas** para os receptores D_3 e D_4 , uma vez que os antagonistas dos receptores D_2 (usados atualmente) possuem diversos **efeitos colaterais motores** por atuarem na região estriada.



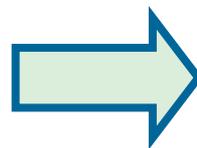
Modelo estrutural dos receptores dopaminérgicos D_1 - D_5



Prováveis interações da dopamina no receptor D2



DOPAMINA

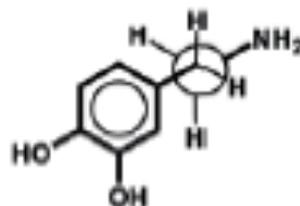


Várias possibilidades conformacionais

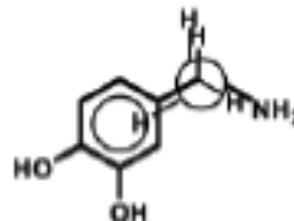
Principais conformações adotadas pela dopamina e mapas de potencial eletrostático

Vários compostos agonistas e antagonistas foram úteis na caracterização dos receptores de dopamina

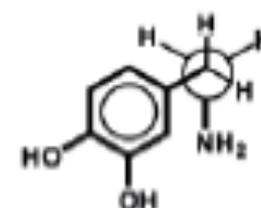
(2A) antiperiplanar 180°



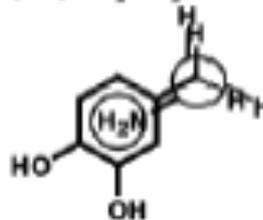
(2B) - anticlinal 120°



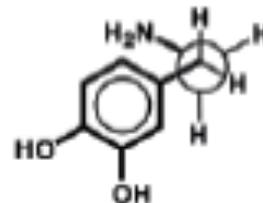
(2C) - sinclinal 60°



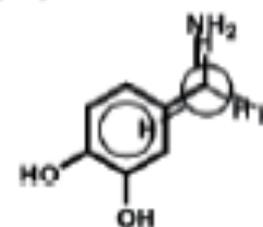
(2D) sinperiplanar 0°



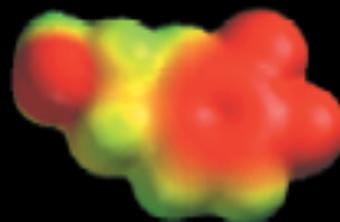
(2E) + sinclinal 60°



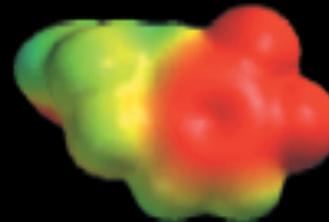
(2F) + anticlinal 120°



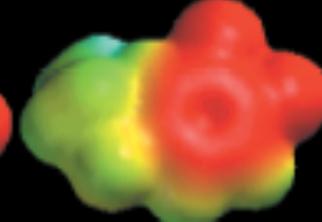
(2A) antiperiplanar 180°



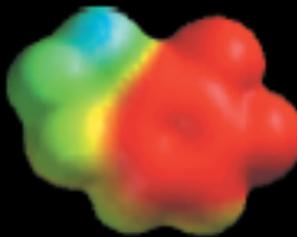
(2B) - anticlinal 120°



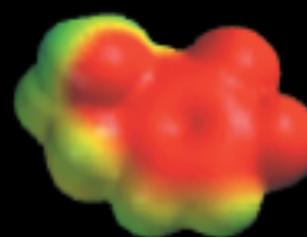
(2C) - sinclinal 60°



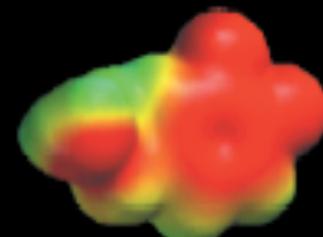
(2D) sinperiplanar 0°



(2E) + sinclinal 60°



(2F) + anticlinal 120°



■ Maior densidade eletrônica
■ Menor densidade eletrônica

NEUROLÉPTICOS – fármacos usados no tratamento das desordens psicóticas

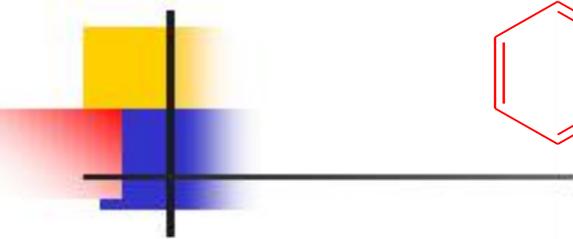
Antipsicóticos que atuam nos receptores D₂

Sistema límbico: diminuem a agitação e alucinações esquizofrênicas.

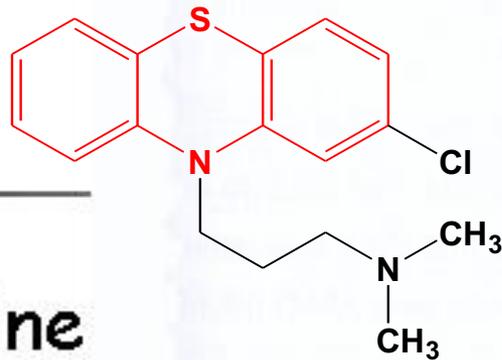
Formação reticular: causam indiferença a estímulos externos e efeitos antieméticos.

Gânglio basal (nigro-estriatal): há bloqueio do sistema extrapiramidal, sendo este o motivo dos efeitos colaterais relacionados a esse sistema.

Hipotálamo e na glândula pituitária podem causar anorexia, febre e desregulação hormonal.



Chlorpromazine
was the first
effective
neuroleptic
drug

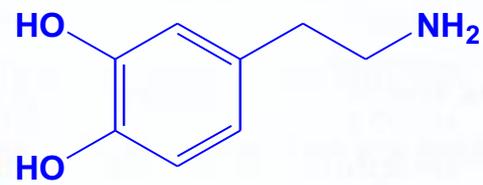
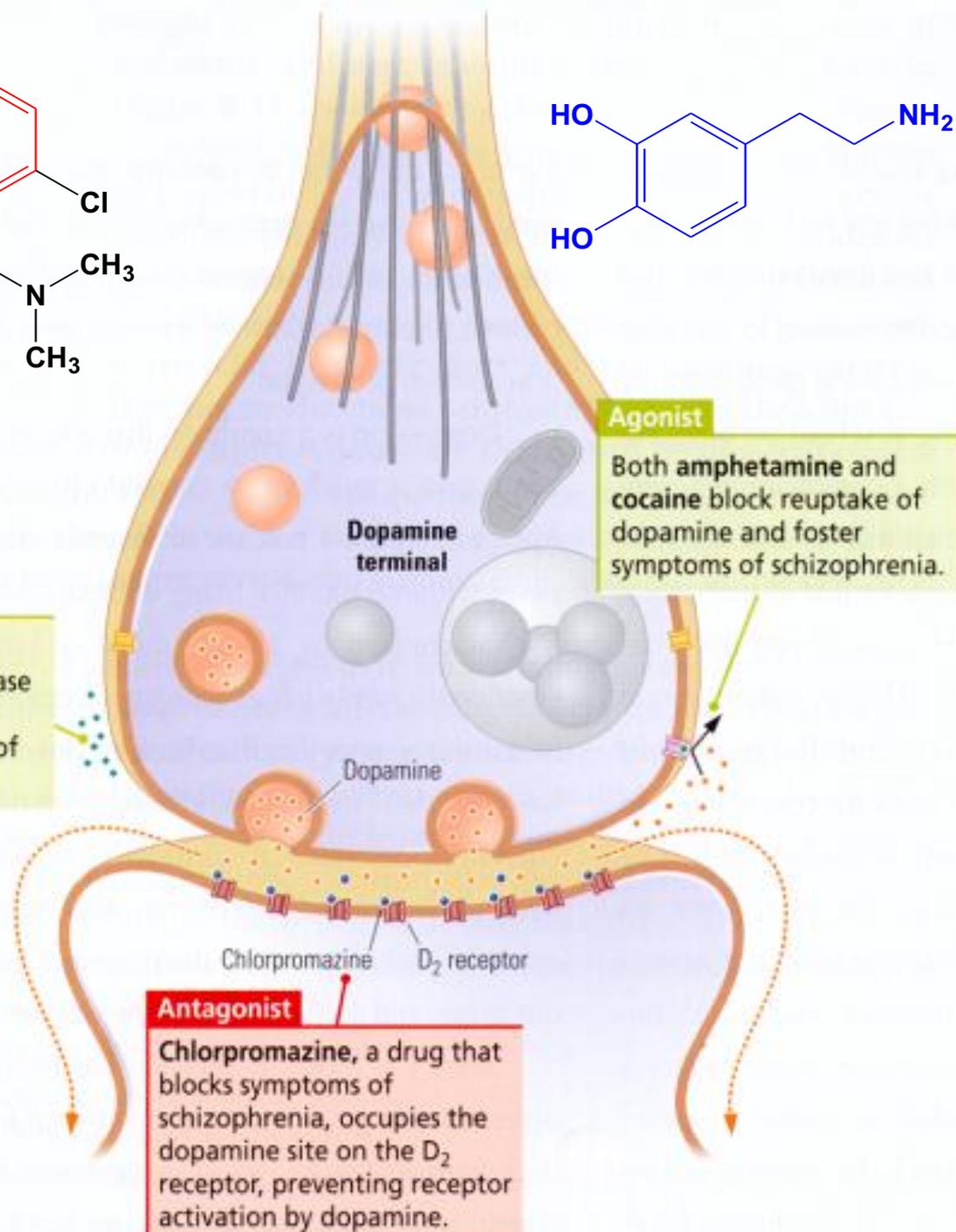


Agonist

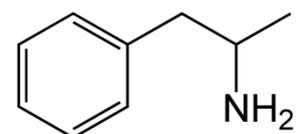
Amphetamine promotes the release of dopamine and fosters symptoms of schizophrenia.

Agonist

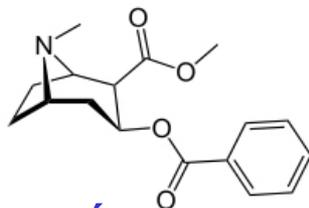
Both amphetamine and cocaine block reuptake of dopamine and foster symptoms of schizophrenia.



Phenothiazines
block dopamine D2
receptor



anfetamina



cocaína

Antagonist

Chlorpromazine, a drug that blocks symptoms of schizophrenia, occupies the dopamine site on the D₂ receptor, preventing receptor activation by dopamine.

Classificação: segundo a estrutura química

- Fenotiazinas
- Tioxantênicos
- Fluorobutirofenonas
- Difenilbutilaminas
- Benzamidas

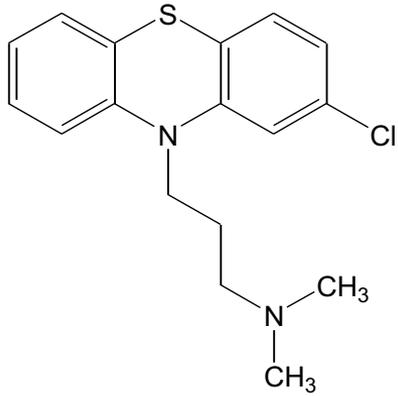
Típicos ou Clássicos
(receptores D_2)

- Dibenzotiazepinas
- Benzioxazol

Atípicos
(receptores D_4 , $5HT_2$, α_1 , α_2 , H_1)

São demoninados **Atípicos** aqueles que apresentam menos efeitos colaterais e que foram introduzidos na década de 90.

Principais classes de fármacos antipsicóticos



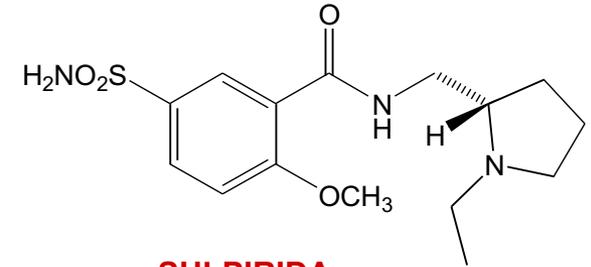
CLORPROMAZINA

$K_i = 1,5 \text{ nM (D}_2)$
 $K_i = 37,0 \text{ nM (D}_4)$
 $K_{iD_2}/K_{iD_4} = 0,04$

CLÁSSICOS (*típicos*) Receptores D_2



HALOPERIDOL
 $K_i = 1,0 \text{ nM (D}_2)$
 $K_i = 5,1 \text{ nM (D}_4)$
 $K_{iD_2}/K_{iD_4} = 0,20$

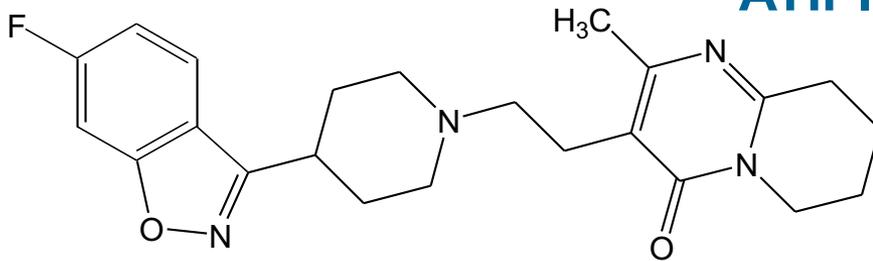


SULPIRIDA

$K_i = 6,73 \text{ nM (D}_2)$
 $K_i = 787,0 \text{ nM (D}_4)$
 $K_{iD_2}/K_{iD_4} = 0,008$

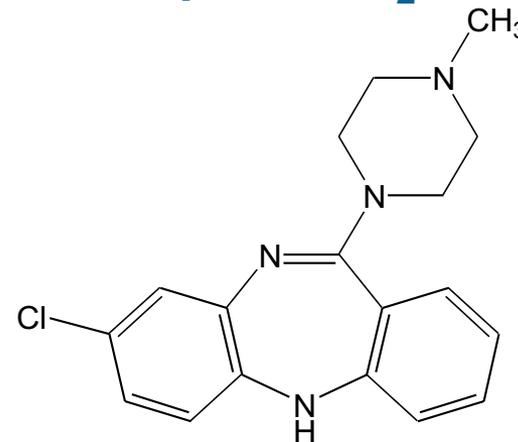
*Maior afinidade pelo receptor D_2 ;
Efeitos colaterais extrapiramidais*

ATÍPICOS receptores D_2 e 5-HT_{2A}



RISPERIDONA
 $K_i = 0,3 \text{ nM (D}_2)$

*Maior afinidade por outros receptores
aminérgicos GPCR
(acoplados a prot. G)
Menor tendência a efeitos
extrapiramidais*

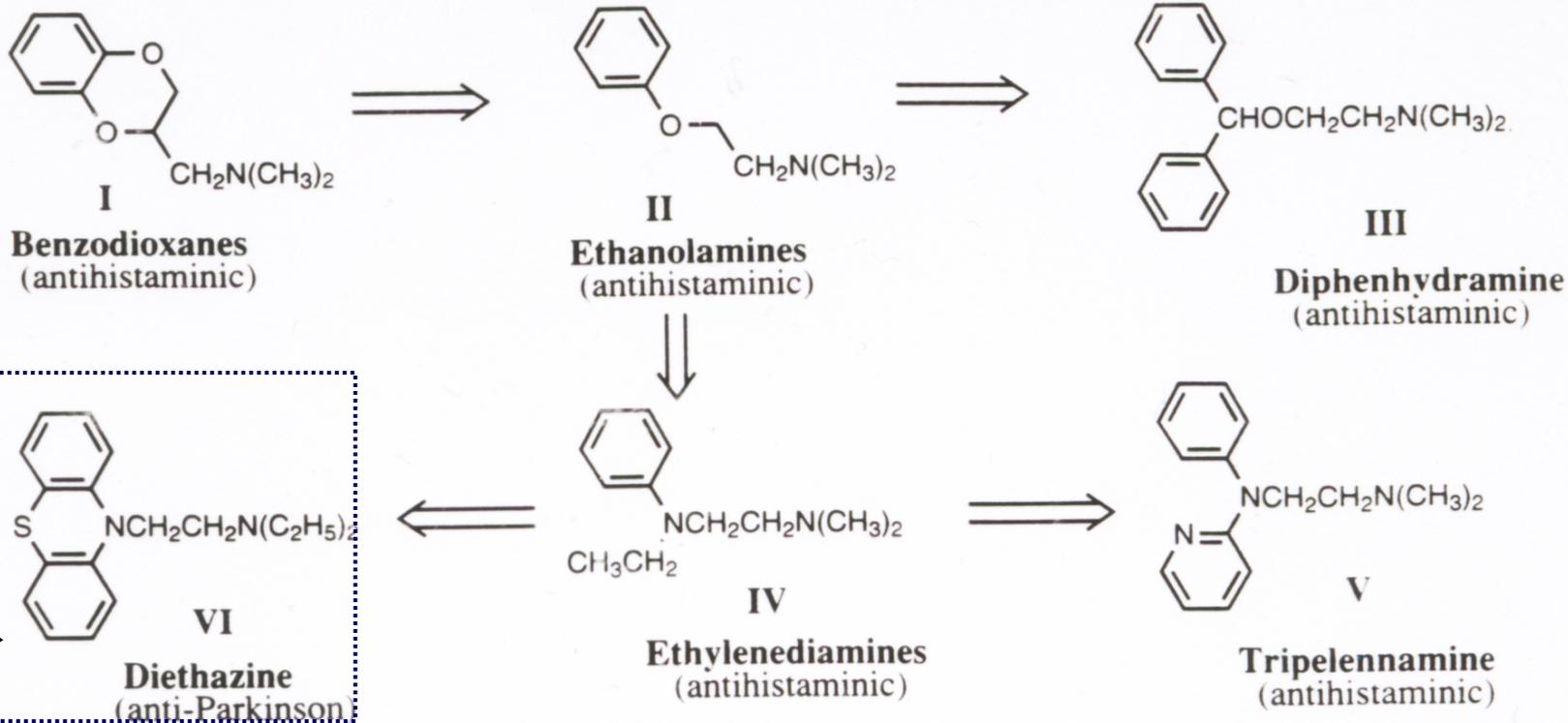


CLOZAPINA

$K_i = 138,0 \text{ nM (D}_2)$
 $K_i = 9,0 \text{ nM (alfa-1)}$
 $K_i = 25,0 \text{ nM (5-HT}_2)$
 $K_i = 12,0 \text{ nM (M)}$

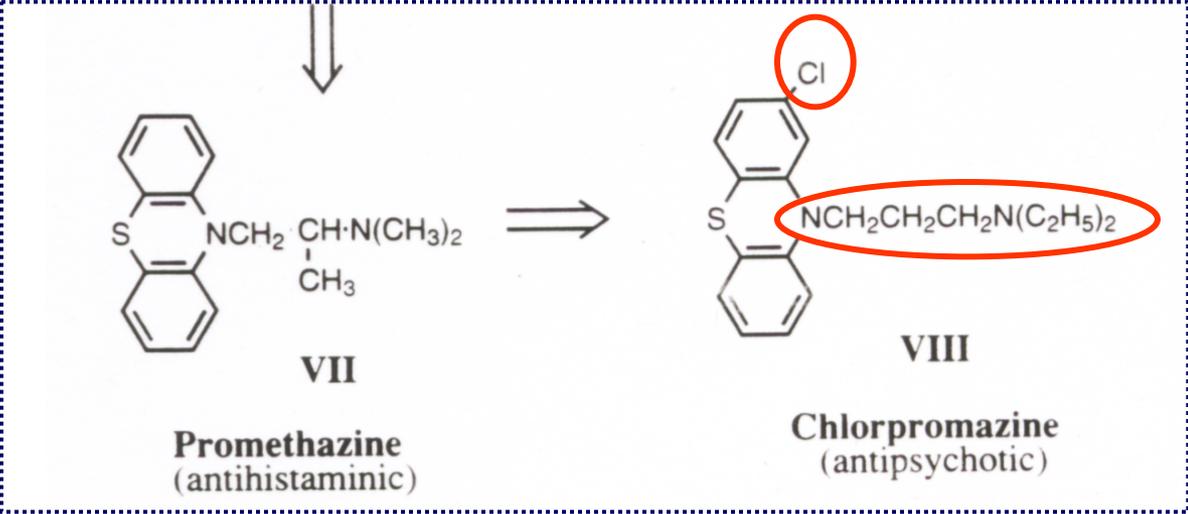
Efeitos extrapiramidais (catalepsia):

- ✓ **Estado mórbido, aliado à auto-hipnose ou à histeria, em que há rigidez dos membros, os quais podem ser colocados em várias posições, nelas se mantendo durante certo tempo.**
- ✓ **O indivíduo não responde aos estímulos; o pulso e a respiração são lentos e a pele é pálida**

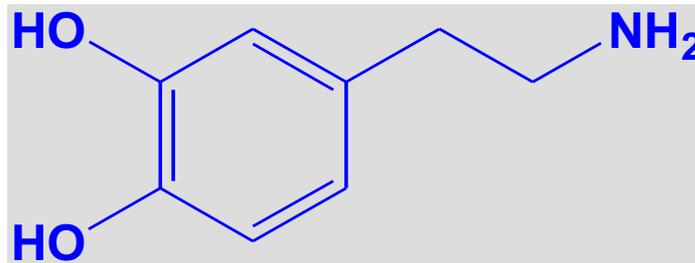
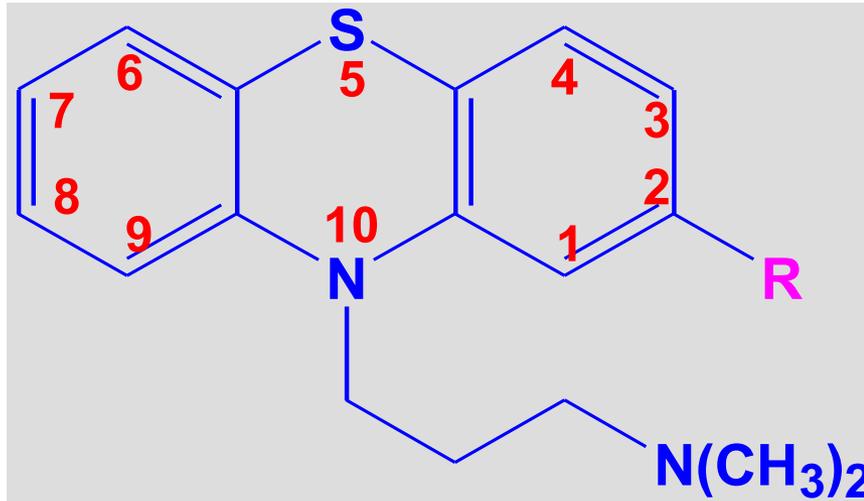


Apresenta ação anti-histaminica, mas com forte efeito sedativo
 Usado como anti-Parkinson, devido à ação anti-muscarínica

Desenvolvimento dos fármacos Fenotiazínicos

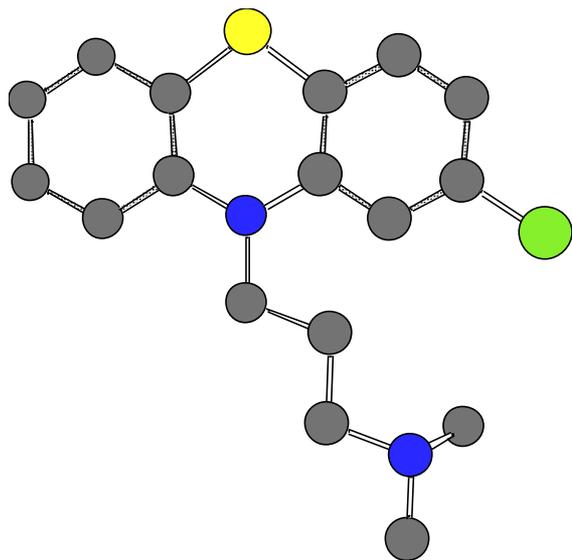


Fenotiazinas – Relação estrutura-atividade



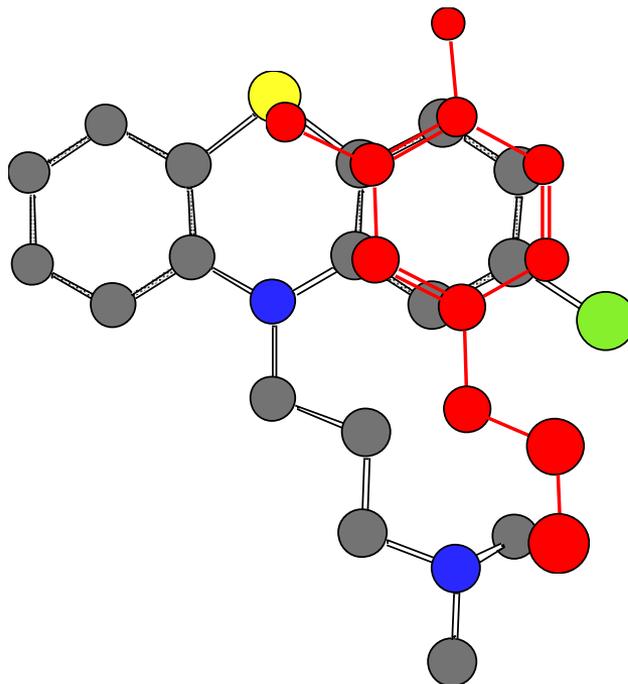
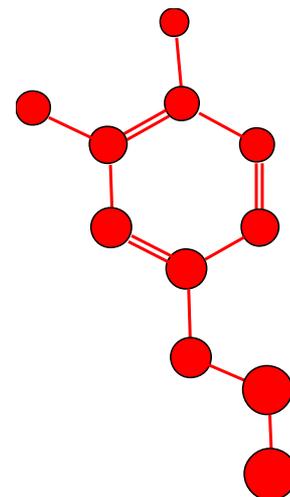
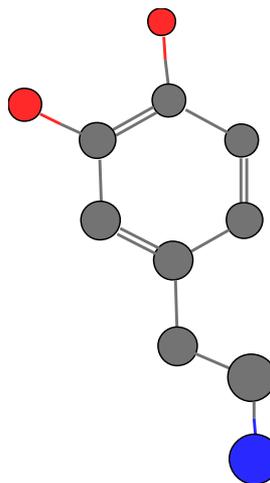
dopamina

Semelhança estrutural entre Dopamina e Fenotiazínicos



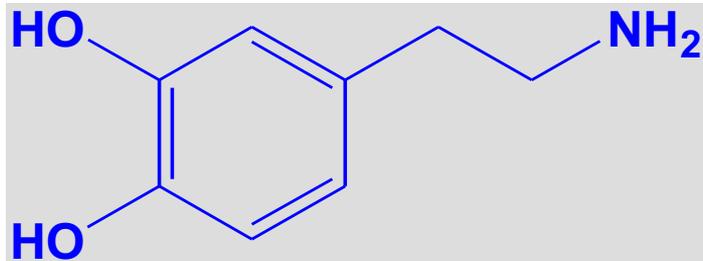
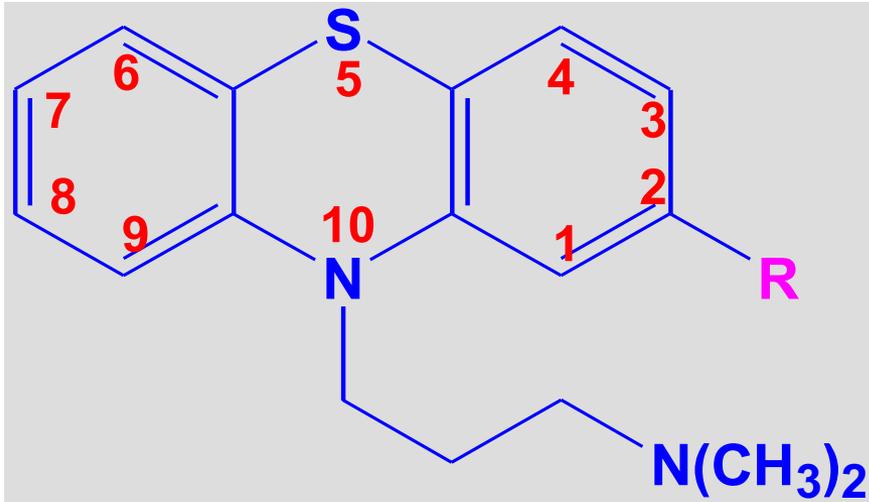
Clorpromazina

Conformações preferenciais



Dopamina

Fenotiazinas – Relação estrutura-atividade



dopamina

- R : Grupo retirador de elétrons – assimetria na molécula. Atração do grupo amino protonado nesta direção. (Perda de atividade na ausência de Cl)
- A cadeia lateral deve ter 3 átomos (C) separando os 2 N. (2C – anti-histamínico)
- O átomo S se encontra numa posição análoga à *m*-hidroxila da dopamina.
- Grupo amino deve ser substituído com metil ou, no máximo, etil. Protonado em pH fisiológico

Fenotiazinas e Tioxantenos

Phenothiazines

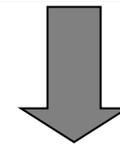


Chlorpromazine

Thioxanthenes

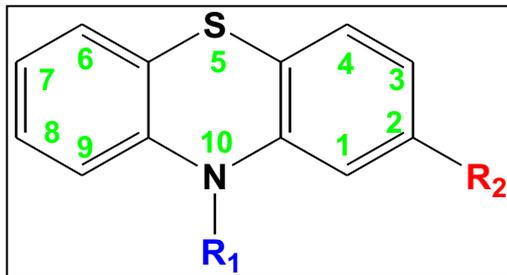


Chlorprothixene



***Trans* não é sobreponível
à dopamina**

***Cis* é mais ativo que o *trans* e
que o análogo saturado**



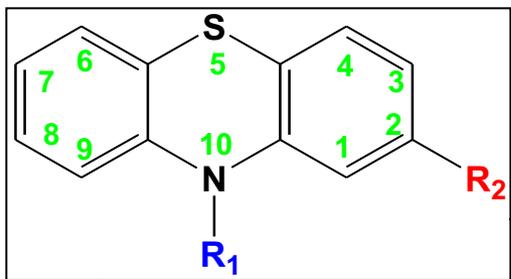
Fenotiazinas

R_1

R_2

CLOROPROMAZINA	$(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	Cl
TRIFLUPROMAZINA	$(CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$	CF₃
TIORIDAZINA		SCH₃
MESORIDAZINA		S(O)CH₃
PERFENAZINA		Cl

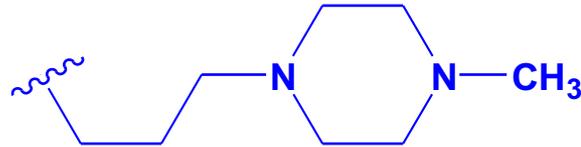
Fenotiazinas



R₁

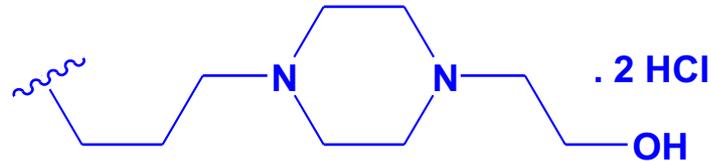
R₂

PROCLORFENAZINA



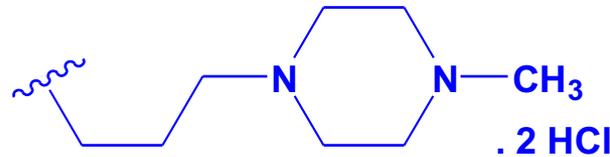
Cl

FLUFENAZINA



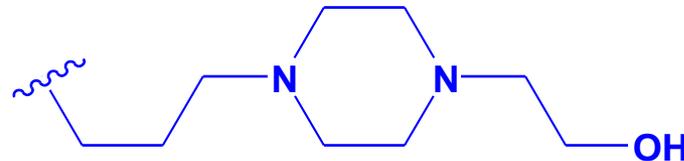
CF₃

**TRIFLUPERAZINA
HIDROCLORETO**



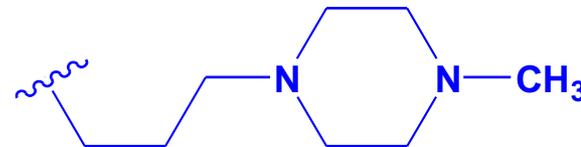
CF₃

ACETOFENAZINA



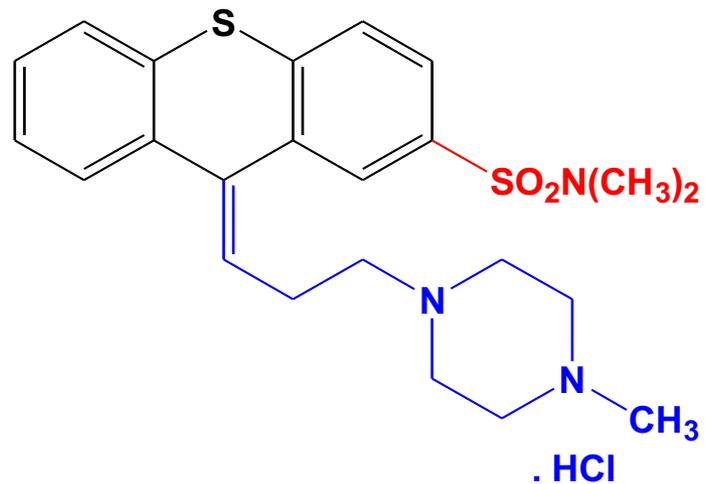
COCH₃

TIETILPERAZINA



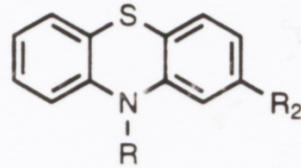
SCH₂CH₃

Tioxantenos



**TIOTIXENO
HIDROCLORETO**

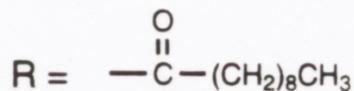
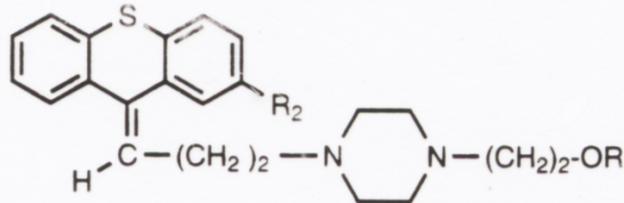
Table 12-4. Long-acting Neuroleptics



Generic Name	R	R ₂	Route of Administration	Dosage Range (mg)	Mean Duration of Action (weeks)
Phenothiazines					
Fluphenazine enanthate		CF ₃	IM	25-100	1-2
Fluphenazine decanoate		CF ₃	IM	25-200	2-3
Perphenazine enanthate		Cl	IM	25-100	1-2
Pipotiazine undecylenate		SO ₂ N(CH ₃) ₂	IM	100-450	1-2
Pipotiazine palmitate		SO ₂ N(CH ₃) ₂	IM	50-600	4

Thioxanthenes

Flupenthixol decanoate



CF₃ IM 20-100 1-2

Aumento da duração de ação pela preparação de ésteres de ácidos graxos de cadeia longa

Efeitos colaterais

Bloqueio adrenérgico e histamínico: sedação, hipotensão, disfunção sexual

Bloqueio colinérgico muscarínico: efeitos cardíacos, gastrointestinal, bexiga

Efeitos extrapiramidais:

Distonia aguda: distúrbio da tensão, tonicidade ou do tônus (caretas faciais, torcicolos, movimento ocular)

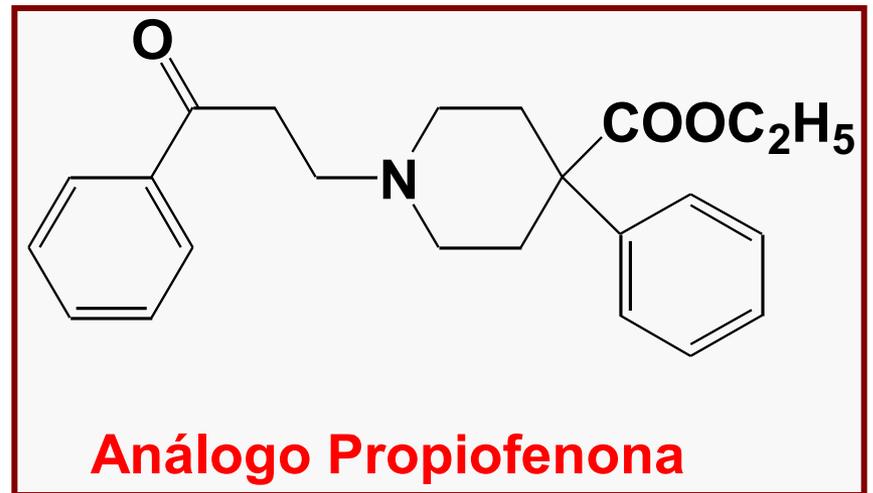
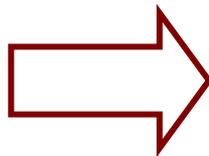
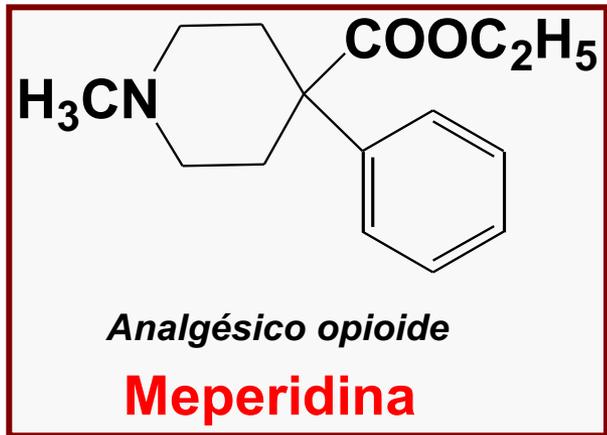
Acatisia: inquietamento motor.

Sintomas tipo Parkinson: bradicinesia (lentidão na execução de movimentos), tremor, face tipo máscara, rigidez da arcada dentária (hipoatividade dopaminérgica).

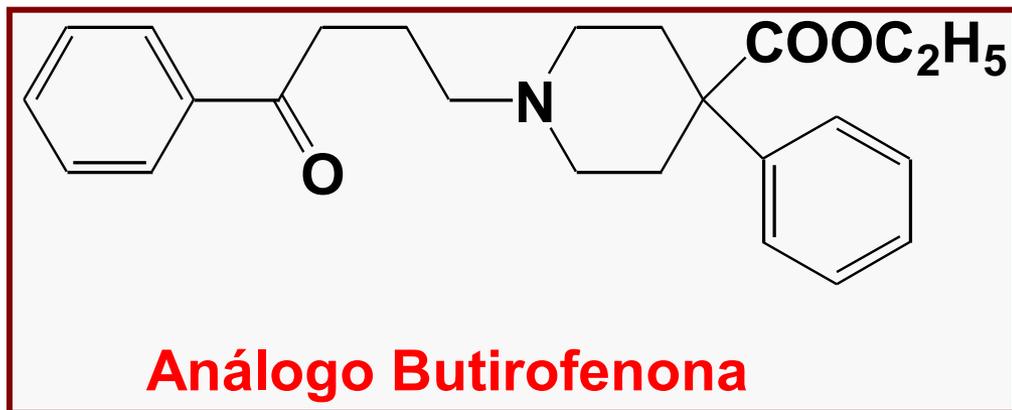
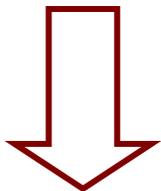
Discinesia tardia: dificuldade em realizar movimentos voluntários (movimentos involuntários repetitivos e coreiformes da face, olhos, boca, língua e extremidades)

Metabólicos e endócrinos: ganho de peso, hiperprolactinemia

Butirofenonas



200 X a potência analgésica da meperidina

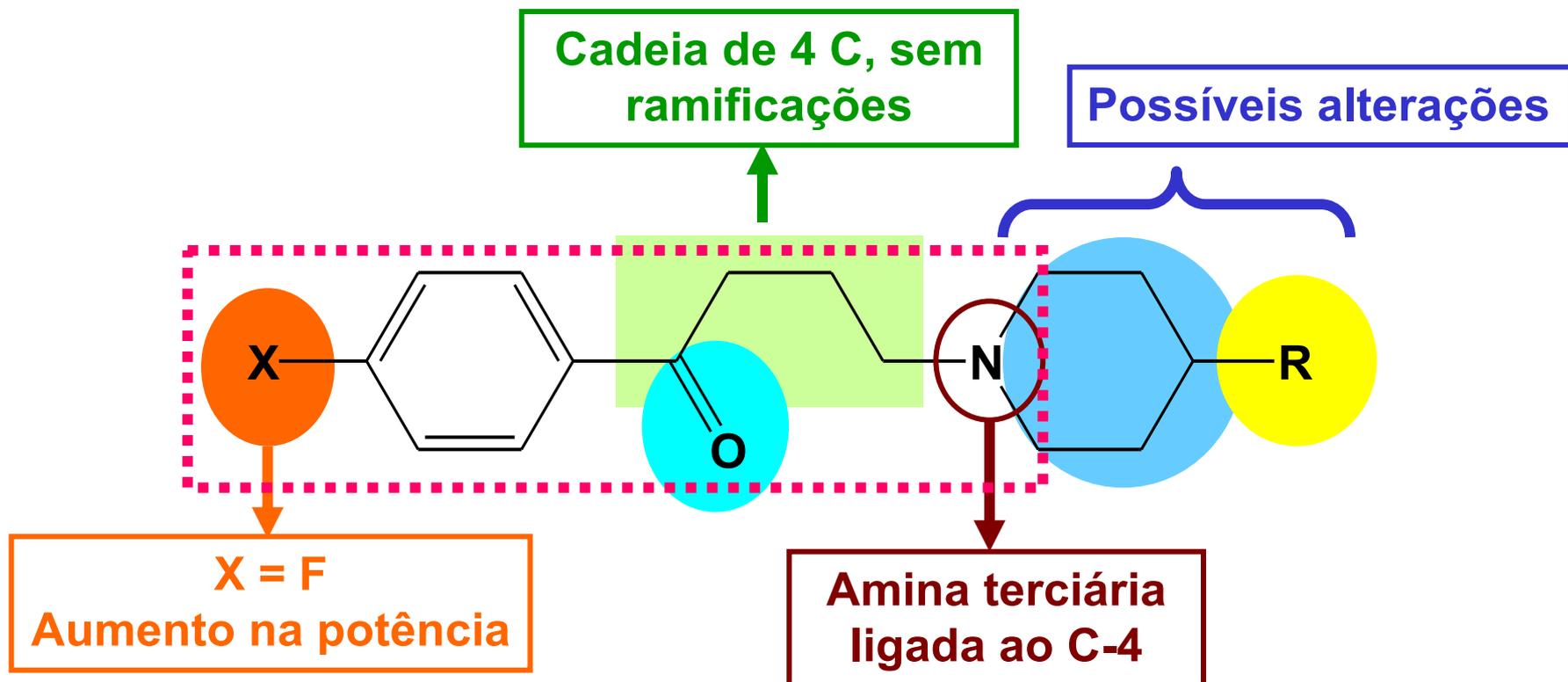


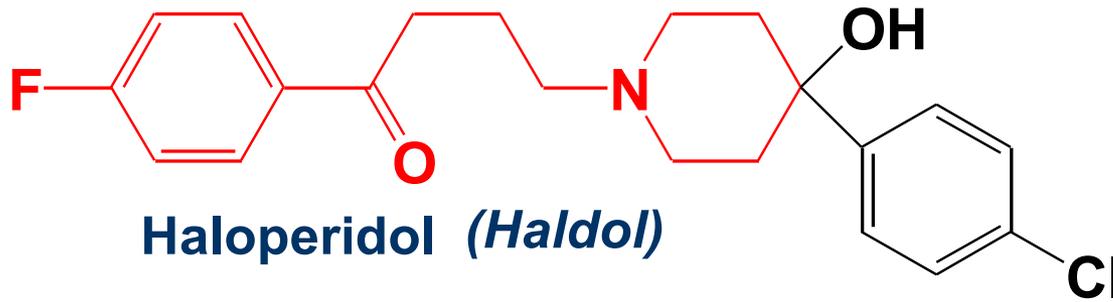
Apresentou atividade semelhante a clorpromazina;

Possibilitou eliminar atividade analgésica tipo morfina e acentuar a atividade neuroléptica.

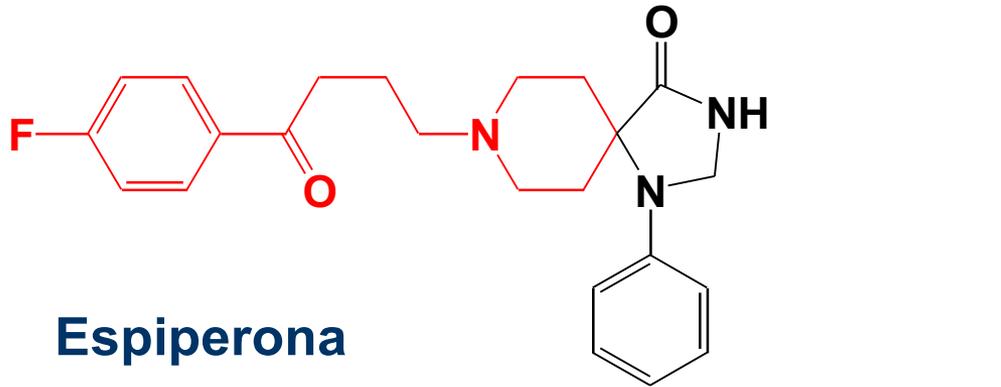
Relação estrutura-atividade: Butirofenonas Neurolépticas

Estrutura geral

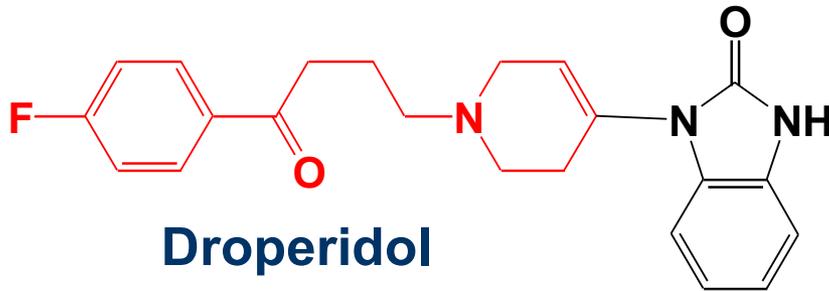




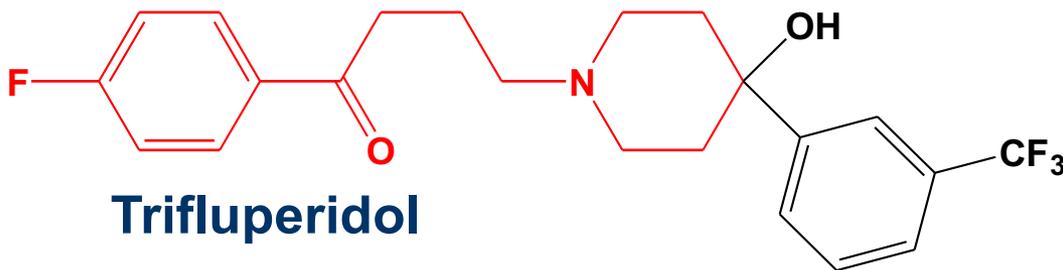
Haloperidol (Haldol)



Espiperona



Droperidol



Trifluoperidol

Fluorobutiropenonas

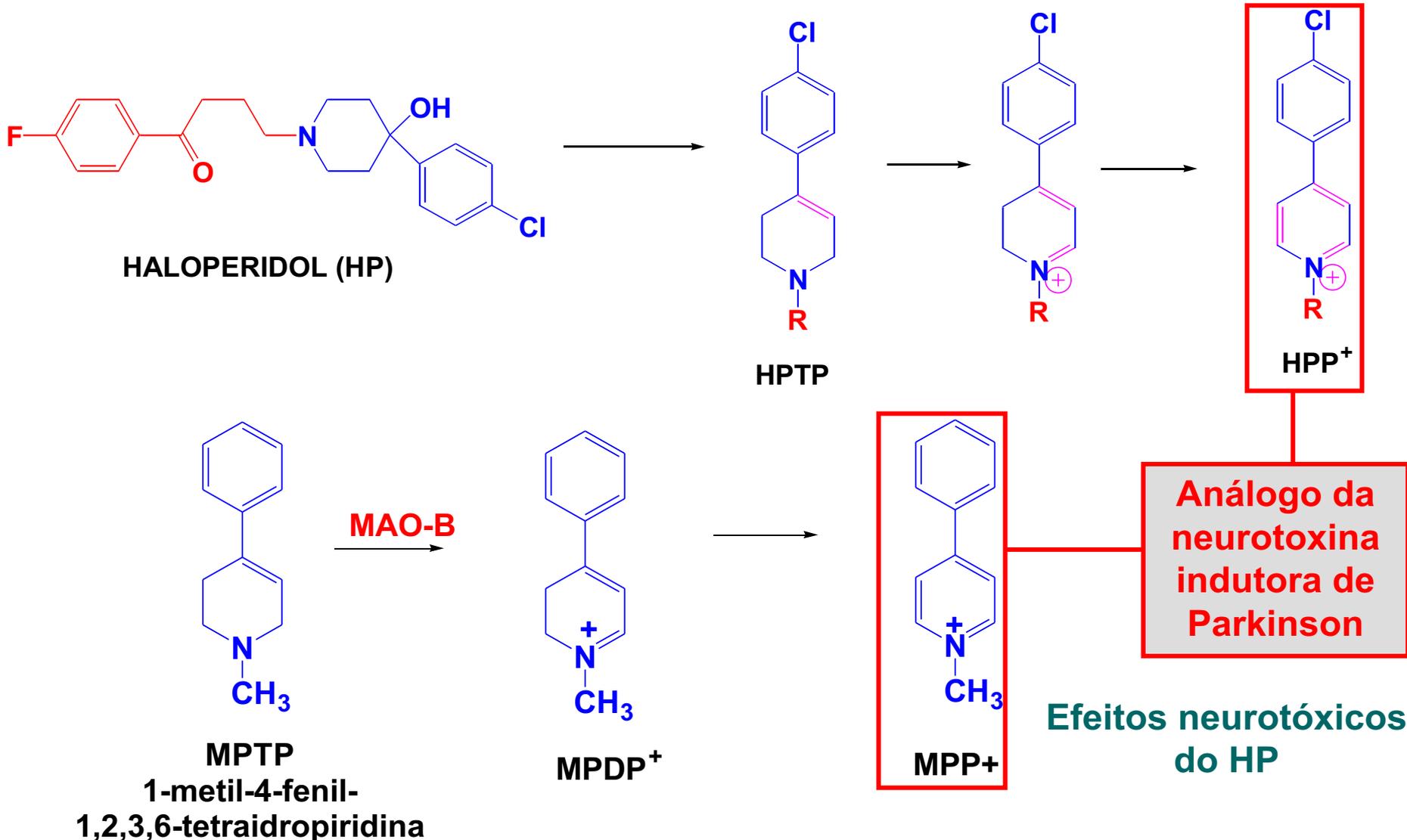
Ligam-se com igual afinidade aos receptores D_2 , $5-HT_2$

Os efeitos farmacológicos são semelhantes aos dos fenotiazínicos

Haloperidol – ef extra-piramidais, mas o ef sedativo é menor que clorpromazina

Discinesia tardia – dificuldade em realizar movimentos voluntários

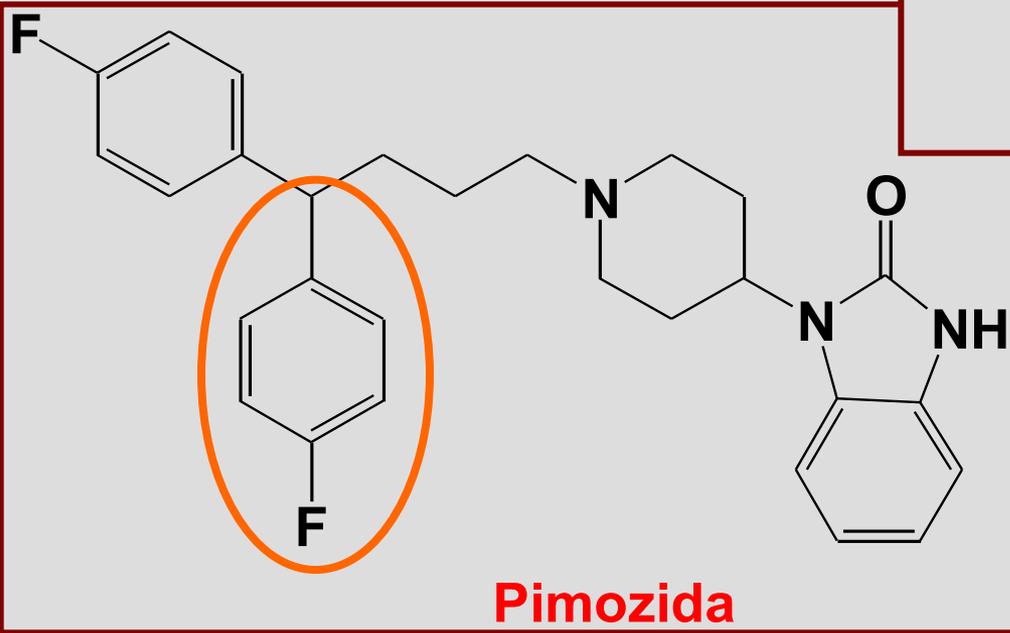
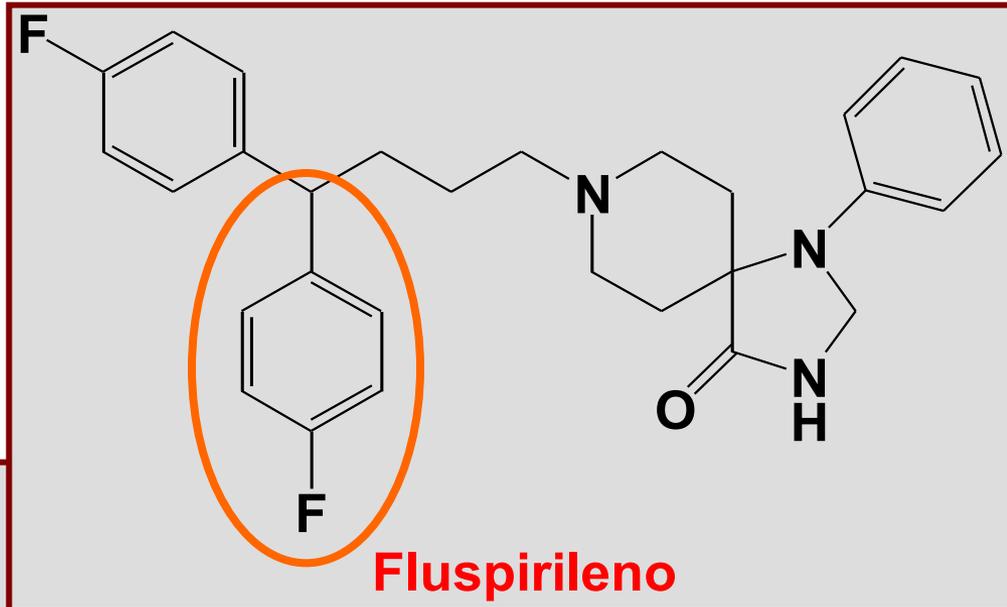
Degradação microssomal



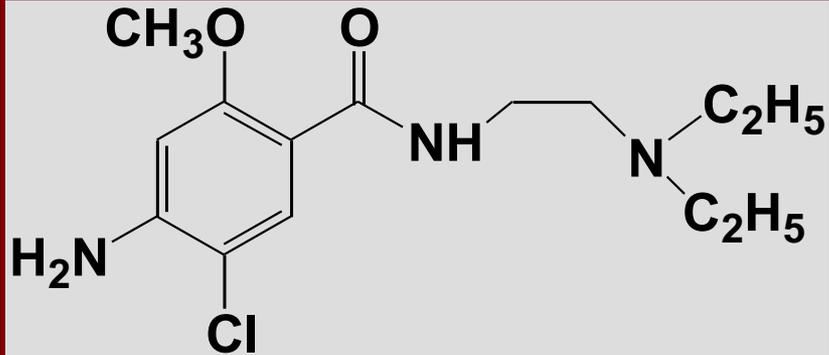
Difenilbutilaminas

Modificação na butirofenona:
substituição da função ceto
por **4-fluoro-fenilmetano**

Têm maior duração de ação

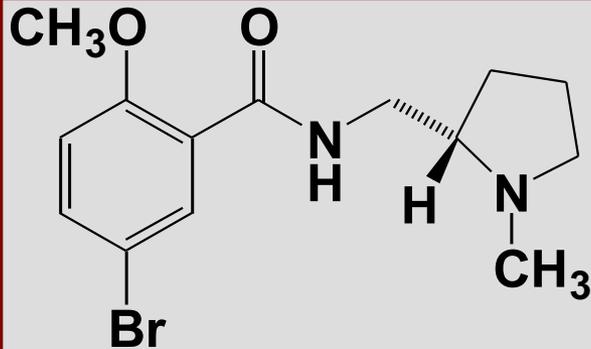


Benzamidas



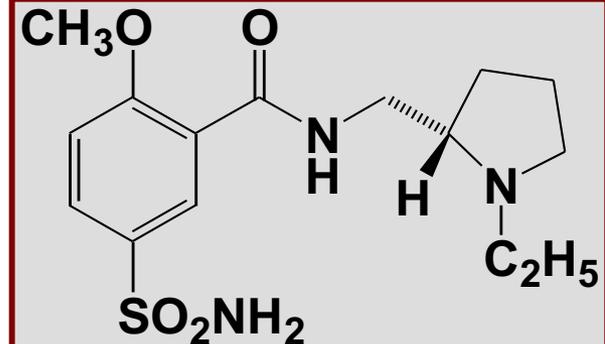
Metoclopramida

Apresenta limitada ação anestésica local;
Fármaco anti-emético eficaz (modifica motilidade gástrica);
Antagonista dos receptores D₂ -
neuroléptico



S-(-)-Remoxipride

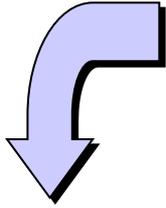
Bem absorvido oralmente;
Comparável aos outros antipsicóticos em potência e eficácia;
Menor incidência de efeitos extrapiramidais e autonômicos



S-(-)-Sulpiride

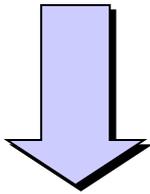
Propriedades hidrofílicas;
Frac absorção oral;
Limitada penetração no SNC;
Baixa potência

Derivados Benzazepina



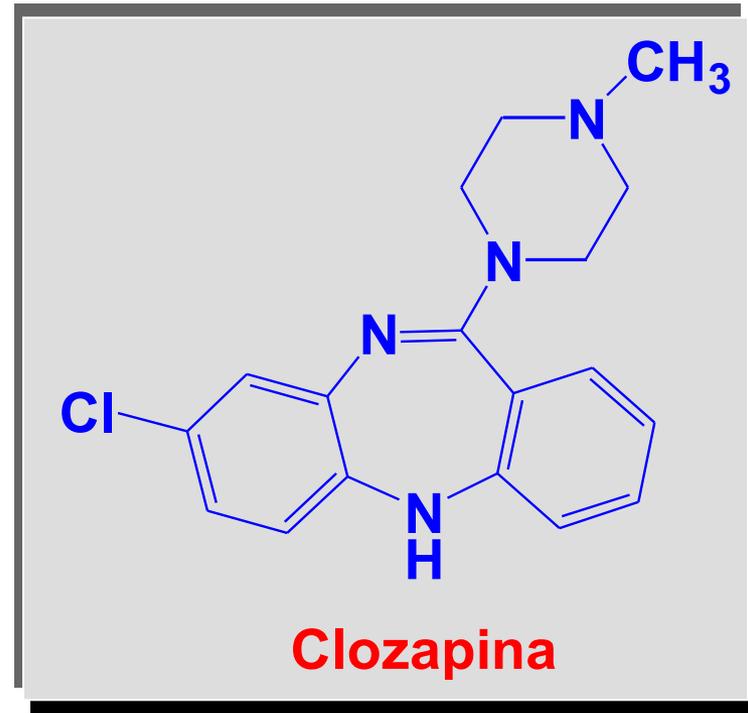
ATÍPICO

Nova geração de fármacos antipsicóticos



Baixo risco de efeitos extra-piramidais

- * derivado tricíclico de piperazina
- * superior para tratar sintomas negativos
- * menos efeito extrapiramidal
- * Efeitos colaterais: salivação, tontura, sudorese, agranulocitose, diminuição do apetite

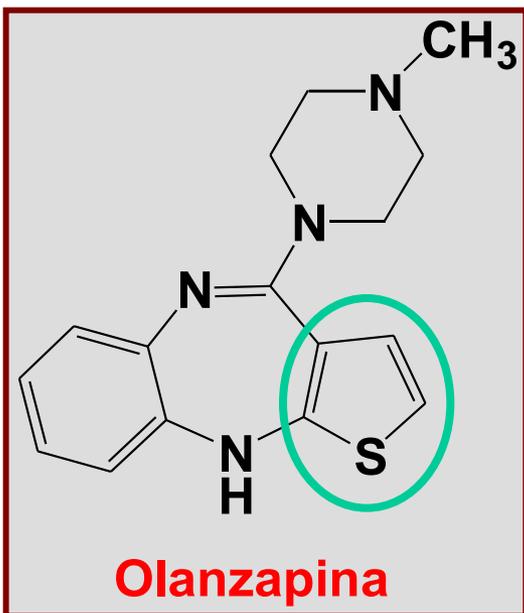


Clozapina

Leponex, clozaril

Apresenta moderada afinidade por receptores: D₁, D₂, D₄, D₅, colinérgicos muscarínicos (M₃, M₄, M₅),

Apresenta alta afinidade por receptores colinérgicos muscarínicos (M₁ e M₂) e serotoninérgicos (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇), histaminérgico H₁ e adrenérgico α -1 → portanto os efeitos psicoterapêuticos devem ser mediados por estas interações

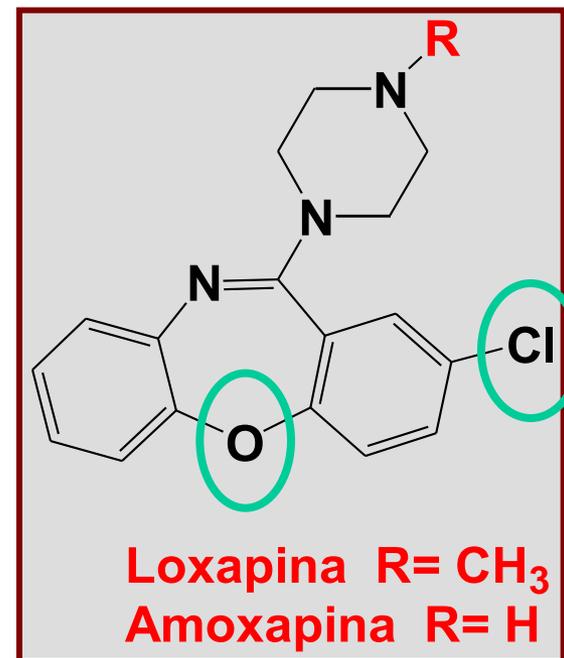


Derivados Benzazepina

ZYPREXA (Olanzapina)

Mais potente como antagonista D₂ que clozapina

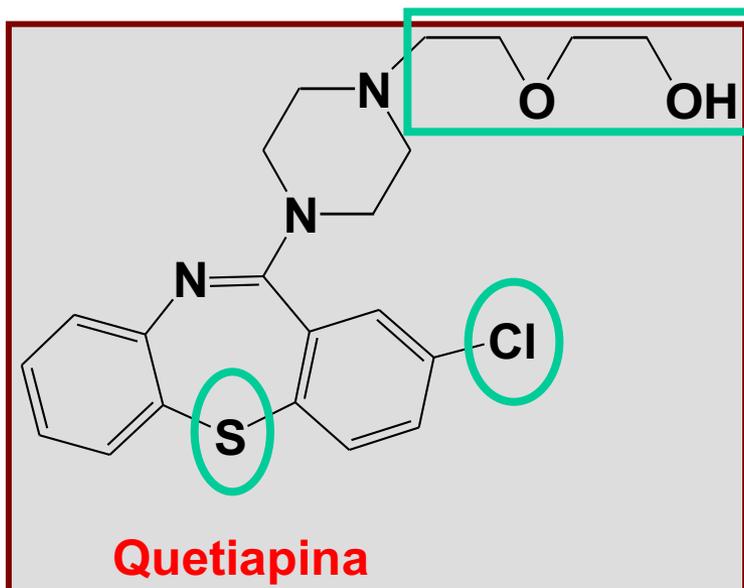
Afinidade por receptores 5-HT_{2A}



SEROQUEL (Quetiapina)

Perfil similar a clozapina
Alta afinidade por receptores H₁

moderada afinidade pelos receptores D₂ e 5-HT_{2A}

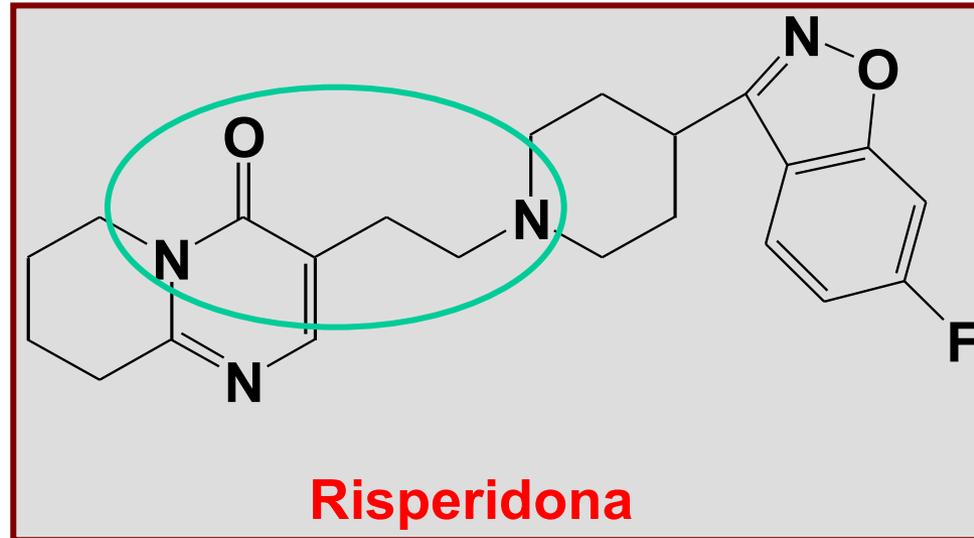
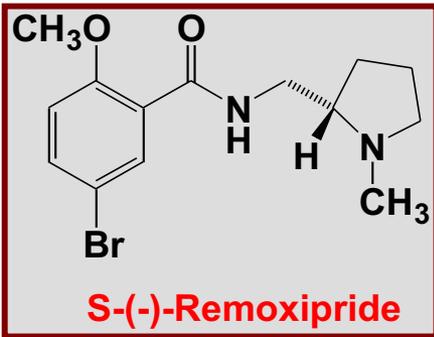


Loxapina (LOXITANO)

Atividade antidopaminérgica predominante em receptores D₂ e receptores 5-HT_{2A}

Derivado Benzisoxazol

ATÍPICO



RISPERDAL

Combinação da atividade **antagonista D₂**, como a benzamida **remoxipride** com **antagonista 5-HT_{2A}**, como a Benzotiazolilpiperazina **tiospirona**

Também possui ação nos receptores H1 e adrenérgico.