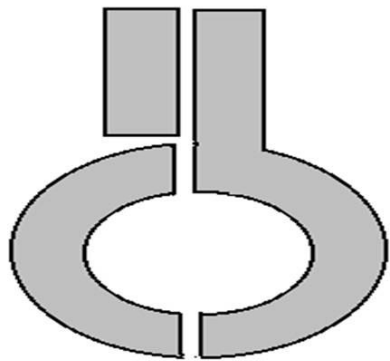




Fármacos que afetam SNC e o comportamento

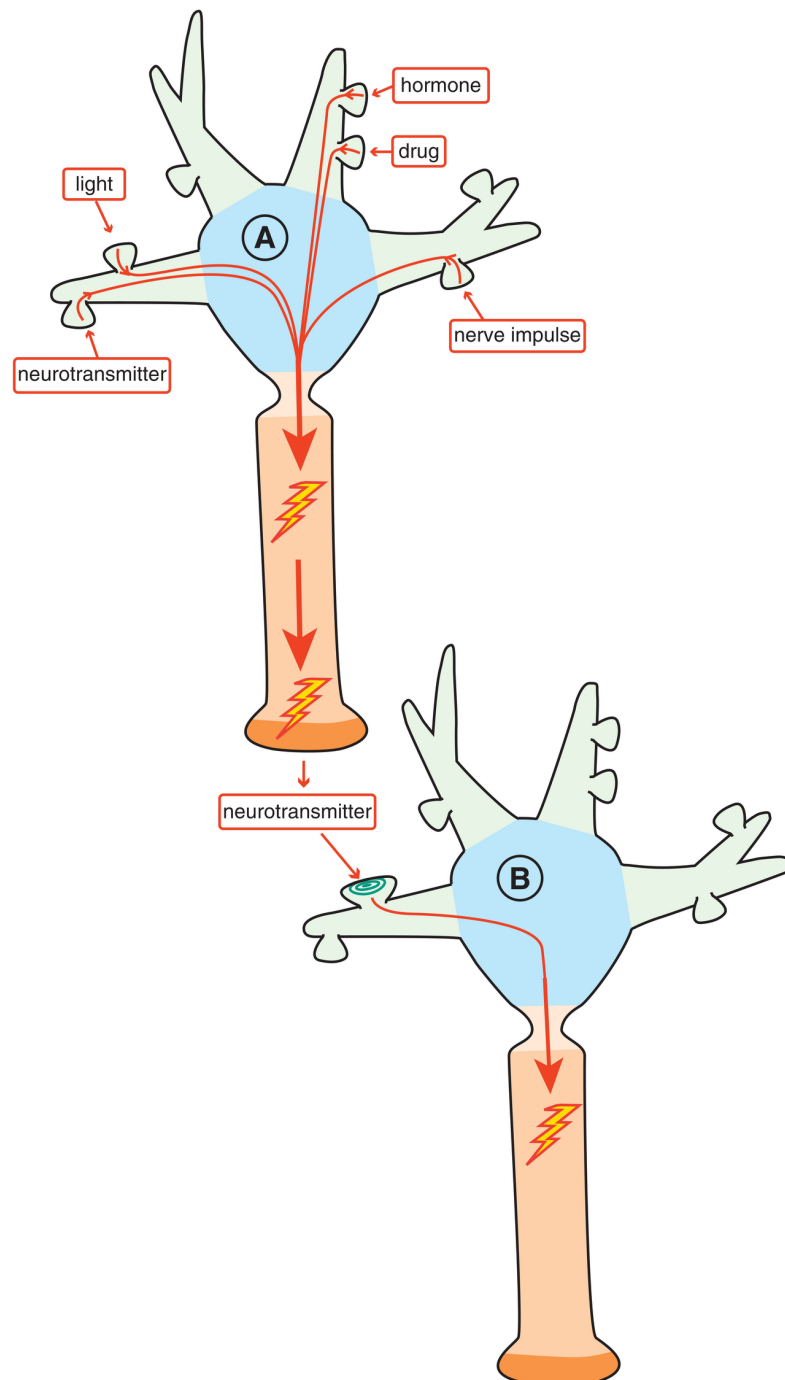
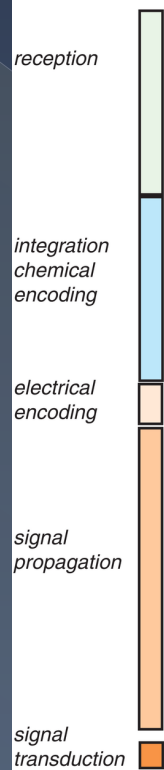
CRISTOFORO SCAVONE (USP)

criscavone@usp.br

Cristoforo.scavone@gmail.com

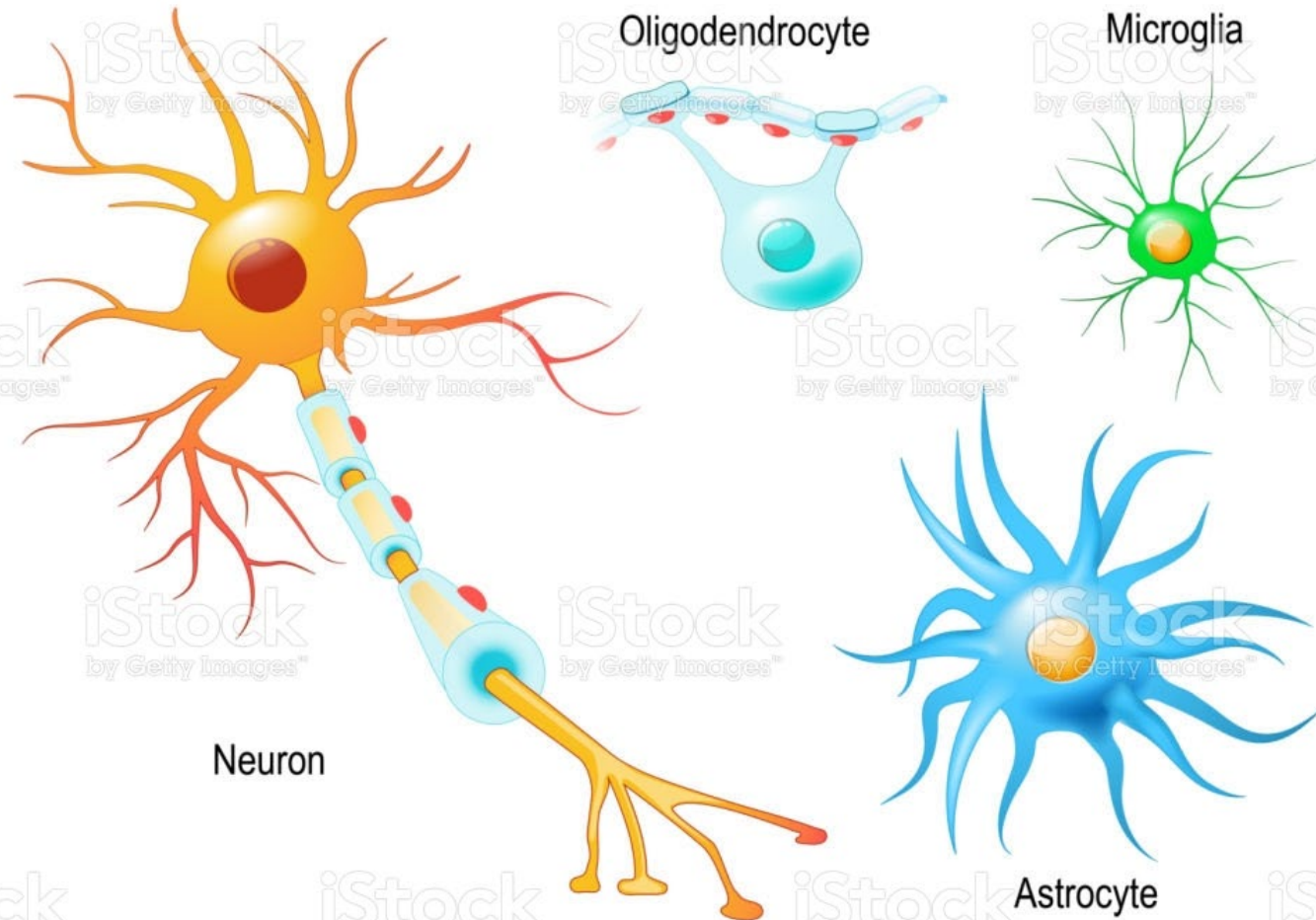


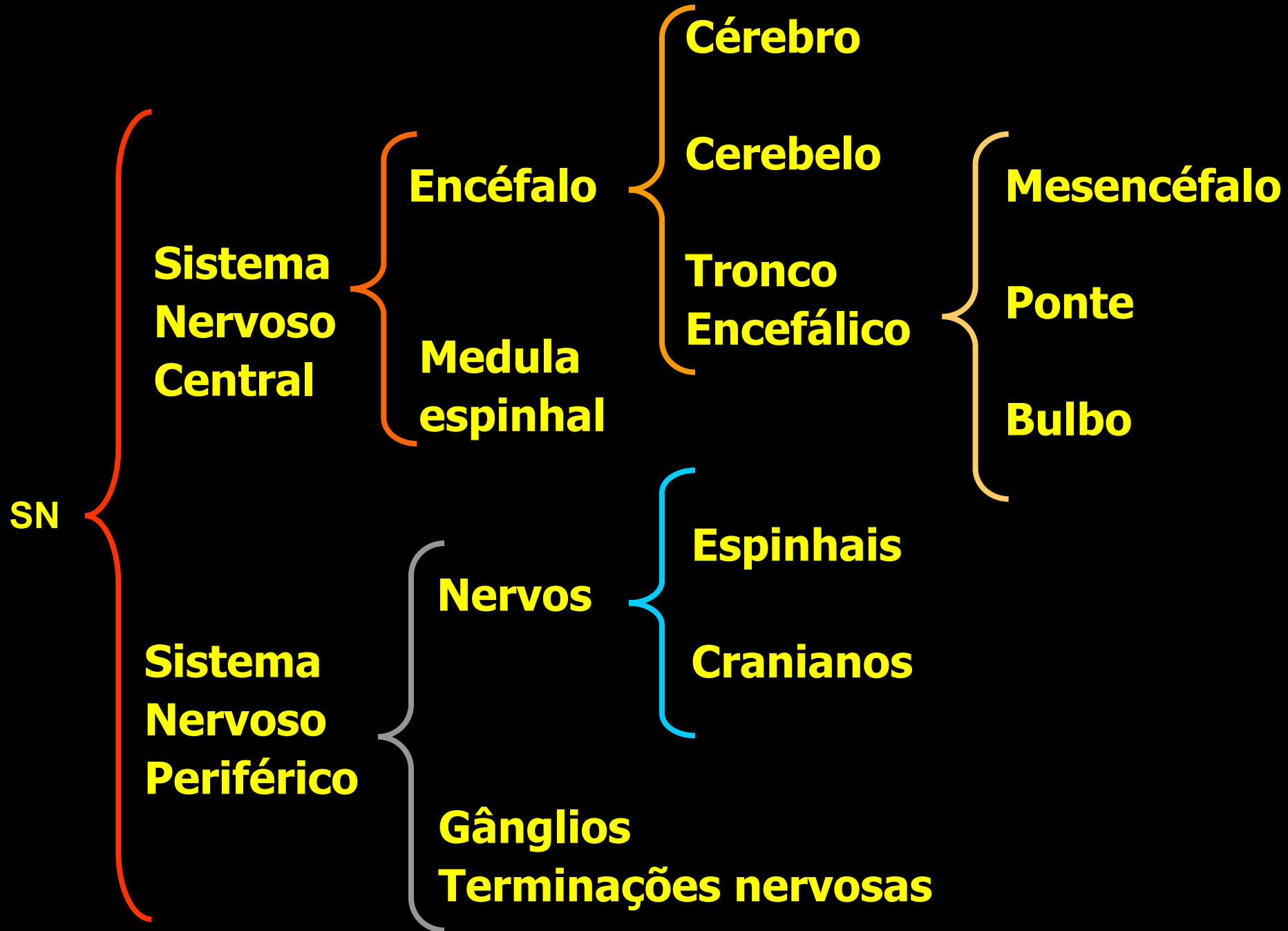
DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGIA
ICBUSP

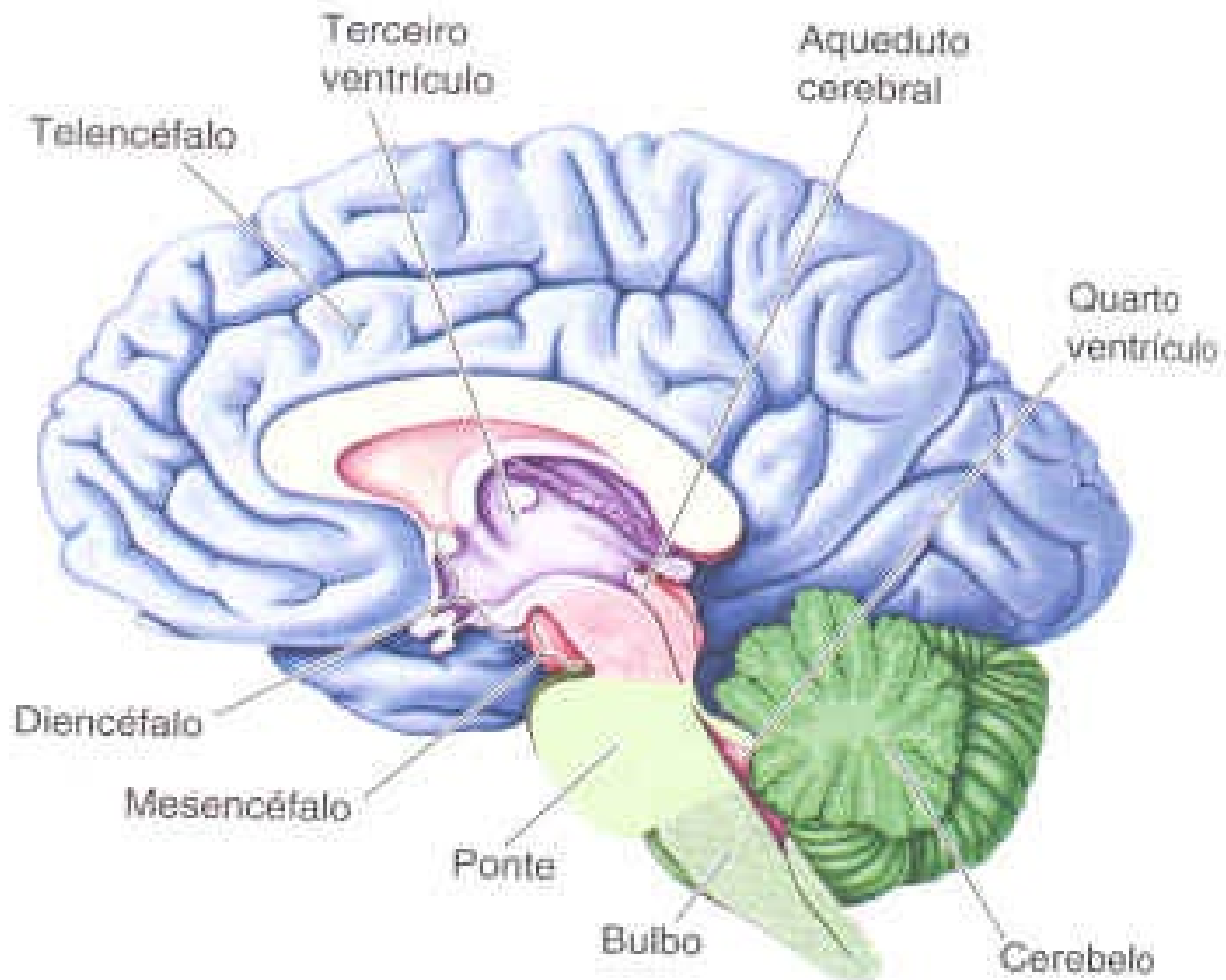


Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2013)

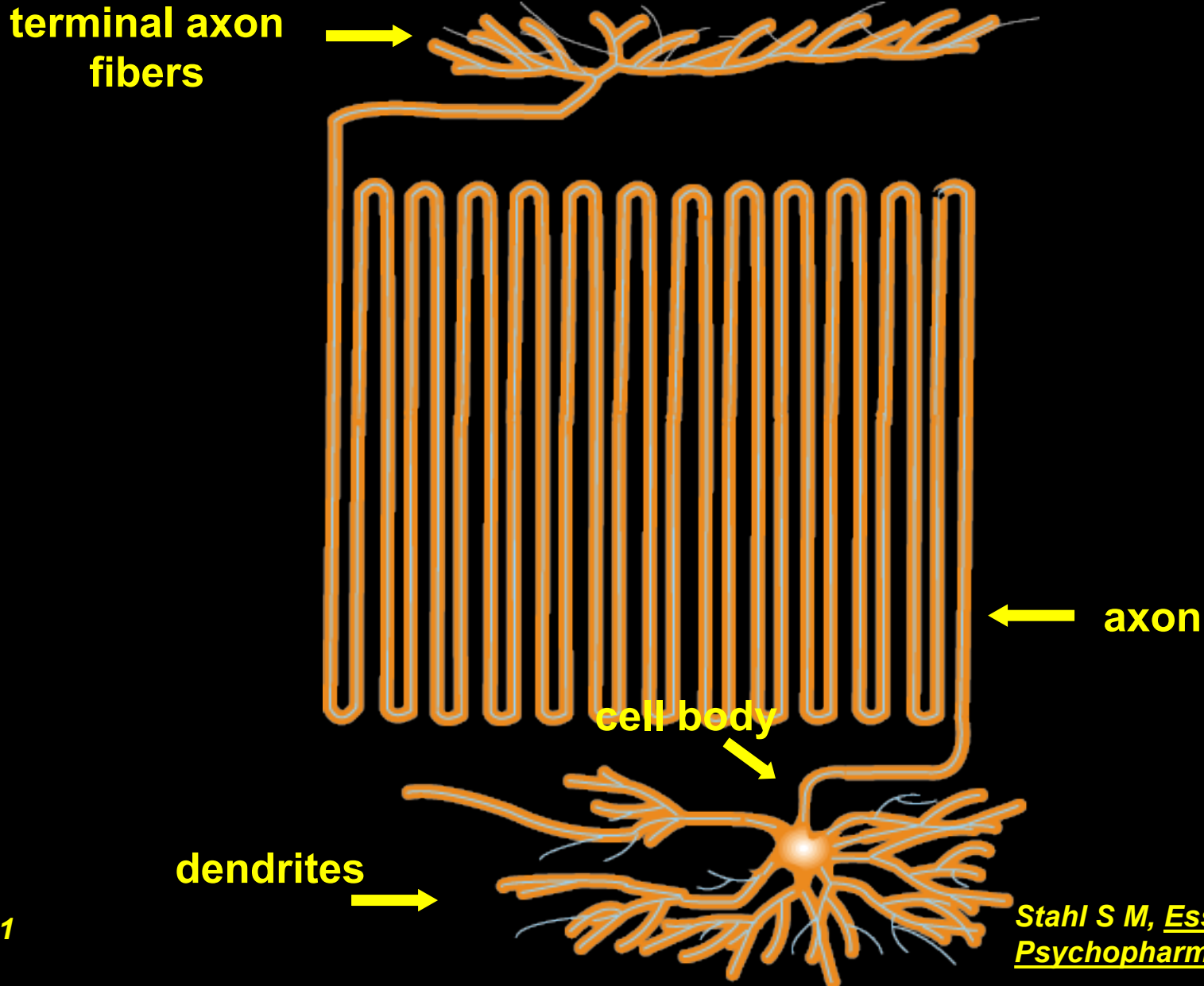
NEURON and GLIAL CELLS



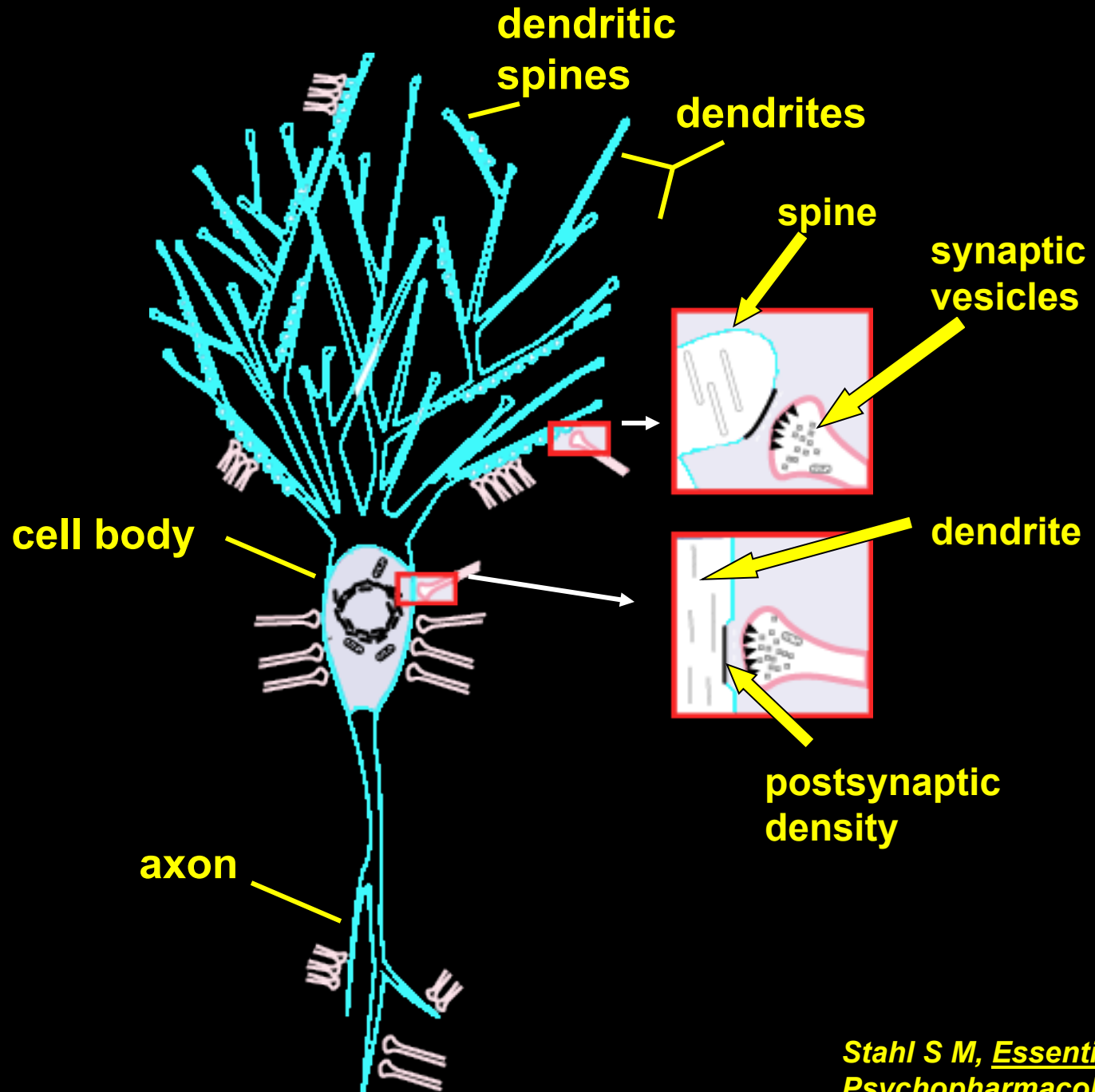




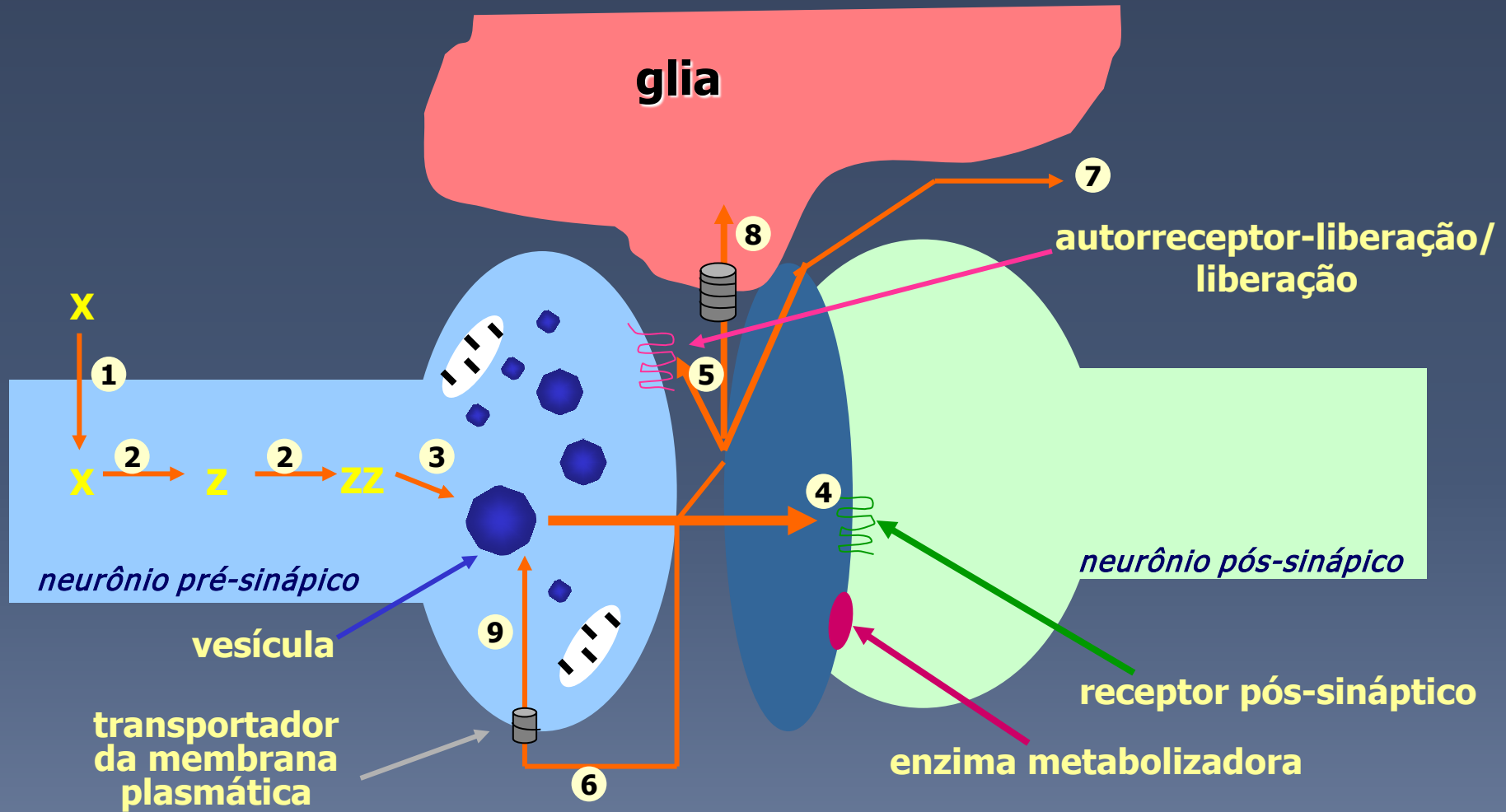
ANATOMIA MICROSCÓPICA - NEURÔNIO



Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2013)



Neurotransmissão



História da Psicofarmacologia Moderna

- ❖ **lítio:** Cade (1949) 1º relato tratamento da mania
- ❖ **clorpromazina:** Delay e Deniker (1952)
- ❖ **clordiazepóxido:** 1º BDZ (1957)
- ❖ **iproniazida (iMAO):** Zeller et al. (1952)
 - **eficácia clínica:** Crane (1956) e Kline (1958)
- ❖ **imipramina (ADT):** Kuhn (1958)
- ❖ **haloperidol:** Janssen (1958)



Cinco Grupos de Psicofármacos até o final da década de 50

- ❖ **antipsicóticos:** clorpromazina, haloperidol
- ❖ **antidepressivos tricíclicos:** imipramina
- ❖ **antidepressivos iMAO:** iproniazida
- ❖ **ansiolíticos:** meprobamato e clordiazepóxido
- ❖ **antimania:** lítio

As Bases Farmacológicas da Terapêutica (Goodman & Gilman) 1º capítulo "Medicamentos e Tratamento das Doenças Psiquiátricas", 3ª ed. (1967)

Antipsicóticos

Fenotiazinas

clorpromazina
triflupromazina
tioridazina
proclorperazina
flufenazina
promazina
prometazina
tietilperazina

Tioxantenos

clorprotixeno
tiotixeno

Butirofenonas

haloperidol

Antidepressivos

Tricíclicos

imipramina
desipramina
amitriptilina
nortriptilina
protriptilina
doxepina

IMAOs

isocarboxazida
fenelzina
tranilcipromina

Ansiolíticos

Benzodiazepínicos

clordiazepóxido
clorazepato
diazepam
oxazepam

Carbamatos

meprobamato
tibamato

Antihistimínicos

hidroxizina

Arsenal Psicoterapêutico Atual

Antipsicóticos

fenotiazínicos

acetofenazina
clorpromazina
flufenazina
mesoridazina
perfenazina tioridazina
trifluoperazina

tioxantenos

clorprotixeno tiotixeno

butirofenonas

haloperidol

outros

clozapina loxapina
molindona pimozide
risperidona sulpiride
remoxipride

Antimania

lítio ácido valpróico
carbamazepina
clonazepam

Antidepressivos

tricíclicos

amitriptilina imipramina
clomipramina doxepina
trimipramina nortriptilina
desipramina protriptilina

ISRS

citalopram fluoxetina
fluvoxamina paroxetina
sertralina

outros

amoxapina maprotilina
nomifensina bupropiona
nefazodona trazodone
reboxetina mirtazapina
tianeptina venlafaxina

IMAO

fenelzina isocarboxazida
iproniazida
tranilcipromina
clorgilina moclobemida
brofaromina toloxatona
benfloxatona deprenil

Ansiolíticos

BDZ

alprazolam bromazepam
brotizolam clobazam
clonazepam clorazepato
clordiazepóxido
diazepam estazolam
flunitrazepam
flurazepam lorazepam
midazolam nitrazepam
oxazepam prazepam
temazepam triazolam

barbitúricos (obsoletos):

pentobarbital
fenobarbital tiopental

outros

zolpidem
buspirona ipsapirona
meprobamato zopiclone
propranolol
antihistamínicos



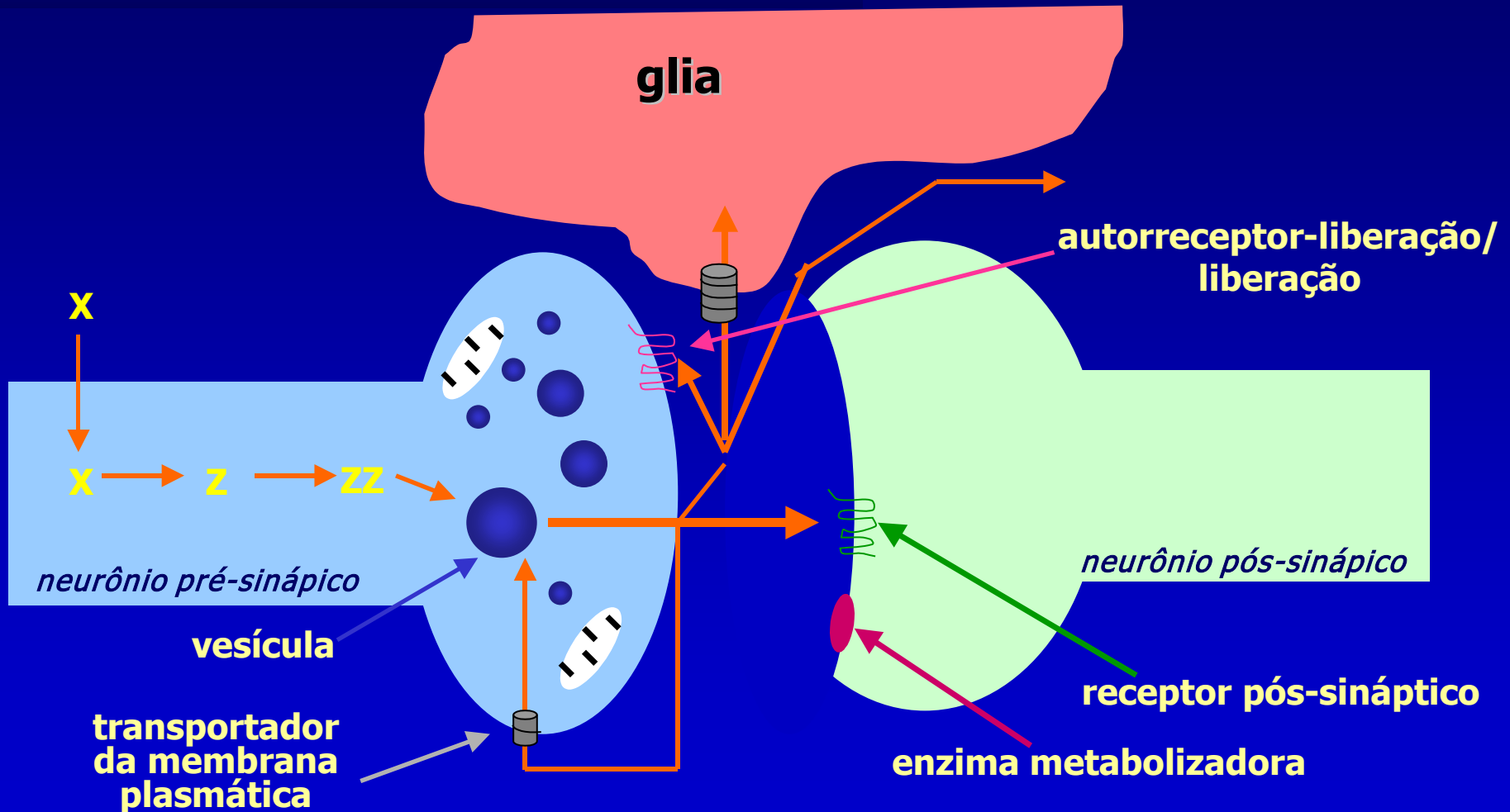
Ampliação do arsenal terapêutico

- ❖ **novos agentes com:**
 - **maior eficácia**
 - **maior seletividade**
 - **menor: latência de ação, toxicidade, efeitos colaterais**
- ❖ **elucidar o mecanismo de ação**
- ❖ **instrumentos na geração de hipóteses biológicas sobre a fisiopatologia dos transtornos mentais**

Neurotransmissão

- ❖ **comunicação entre neurônios feita através de sinapse**
- ❖ **mais de 10 bilhões de células (neurônios e células da glia)**
- ❖ **cada neurônio tem uma média de 1000 ou mais conexões sinápticas**

Sinapse geral



Mediação Química

- ❖ **substâncias que as células nervosas usam para se comunicar umas com as outras**
 - ✓ **neurotransmissores**
 - ✓ **neuromoduladores**

Neurotransmissores/Neuromoduladores do SNC

Aminas

Serotonina (5-HT)
Dopamina (DA)
Norepinefrina (NE)
Epinefrina
Acetilcolina (Ach)
Histamina
Melatonina
Feniletilamina
Octopamina

Peptídeos hipofisários

corticotrofina (ACTH)
hormônio crescimento (GH)
lipotrofina
ocitocina
Vasopressina
prolactina

Neurocininas/Taquicininas

substance P
neurocinina A
neurocinina B

Aminoácidos

Ácido gama-aminobutírico (GABA)
Glicina
Ácido glutâmico (Glutamato)
Ácido aspártico (Aspartato)
Gama-hidroxibutirado

Hormônios circulantes

Angiotensina
calcitonina
glucagon
insulina
leptina
fator natriurético atrial
estrógenos
andrógenos
Progestinas
hormônios tireoideanos

Gases

Óxido nítrico (NO)
Monóxido de carbono (CO)

Peptídeos Opióides

dinorfina
 β -endorfina
Met-enkefalina
Leu-enkefalina

Outros peptídeos

bombesina
bradicinina
Carnosina
neuropeptídeo Y
neurotensina
galanina

Hormônios intestinais

Colecistocinina (CCK)
gastrina
motilina
secretina
peptídeo vasoativo intestinal

Neurotransmissor lipídico

amandamida

Término da ação

❖ metabolização

✓ ex. AchE, MAO

❖ recaptação

✓ neuronal

✓ extraneuronal

Principais Neurotransmissores

❖ **acetilcolina**

❖ **catecolaminas**

- ✓ dopamina
- ✓ noradrenalina
- ✓ adrenalina

❖ **indolaminas**

- ✓ serotonina
- ✓ histamina

❖ **aminoácidos excitatórios**

- ✓ glutamato

❖ **aminoácidos inibitórios**

- ✓ GABA, glicina

❖ **óxido nítrico**

Receptores

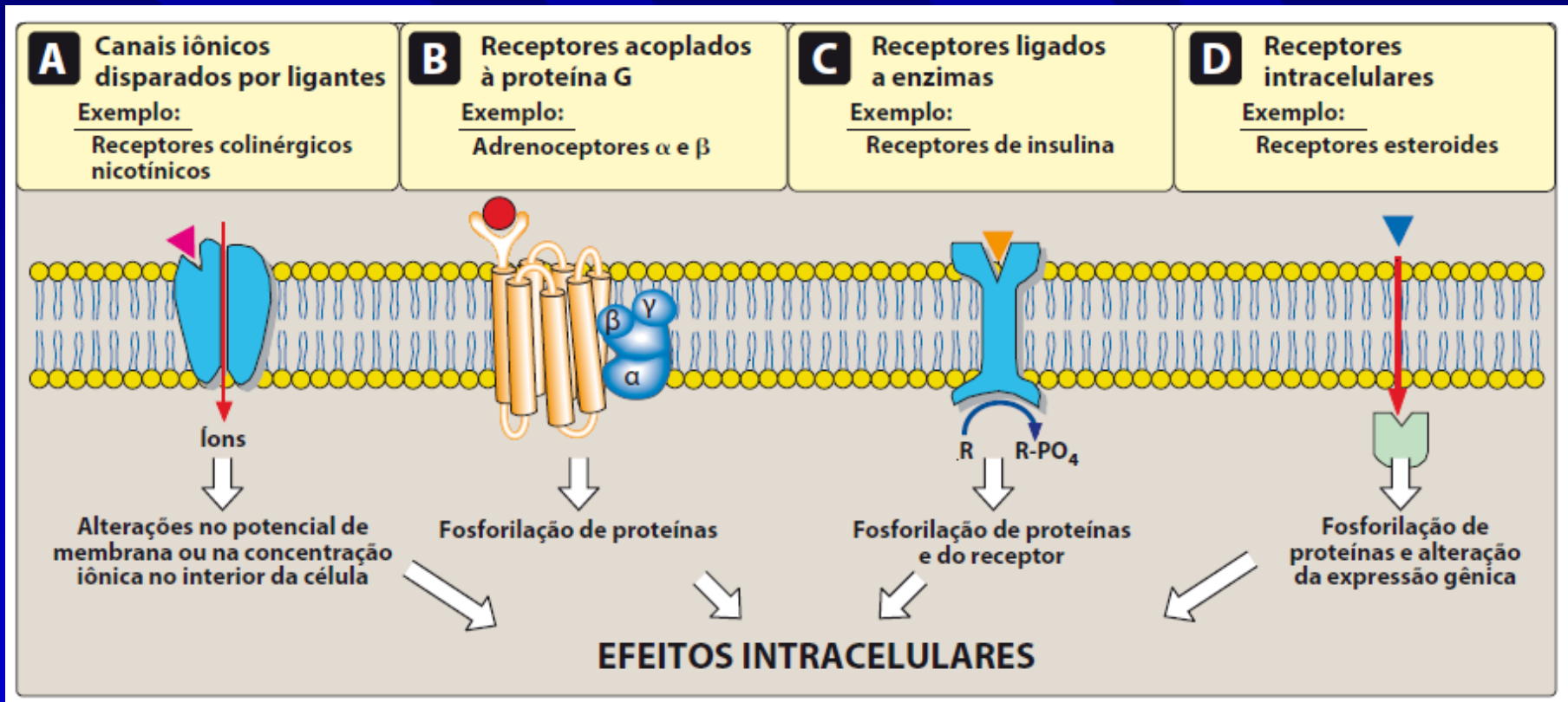
Localização

- pré-sinápticos
- pós-sinápticos

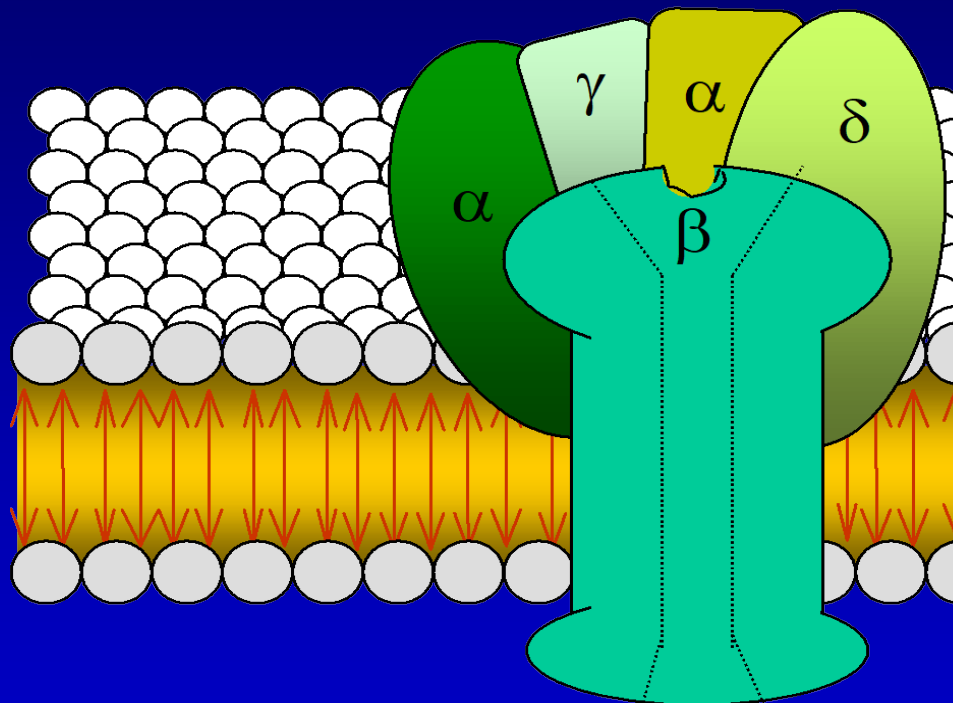
Tipo

- canal iônico - rápido
- proteína G (metabotrópico) - lento

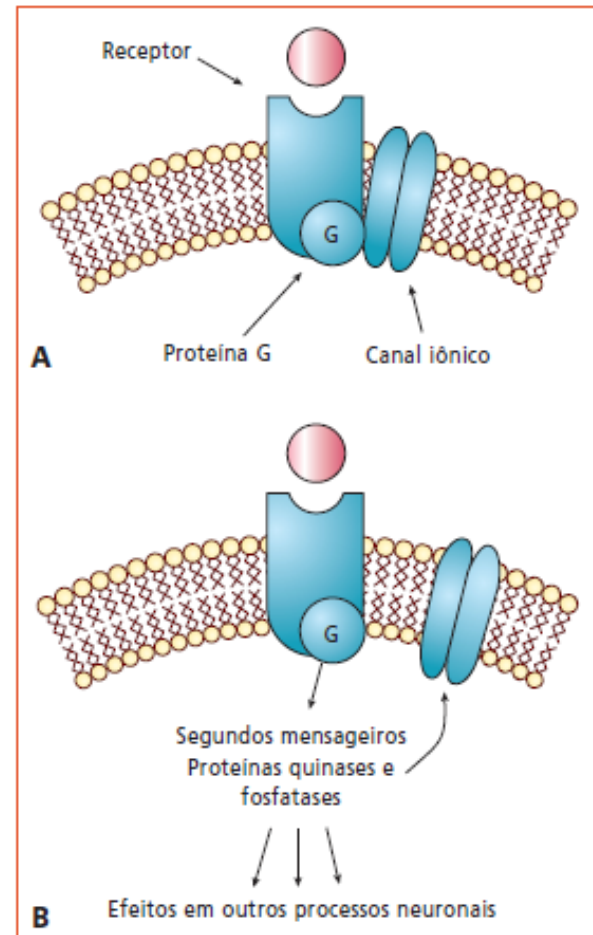
RECEPTORES - TRANSDUÇÃO SINÁPTICA



Canal iônico



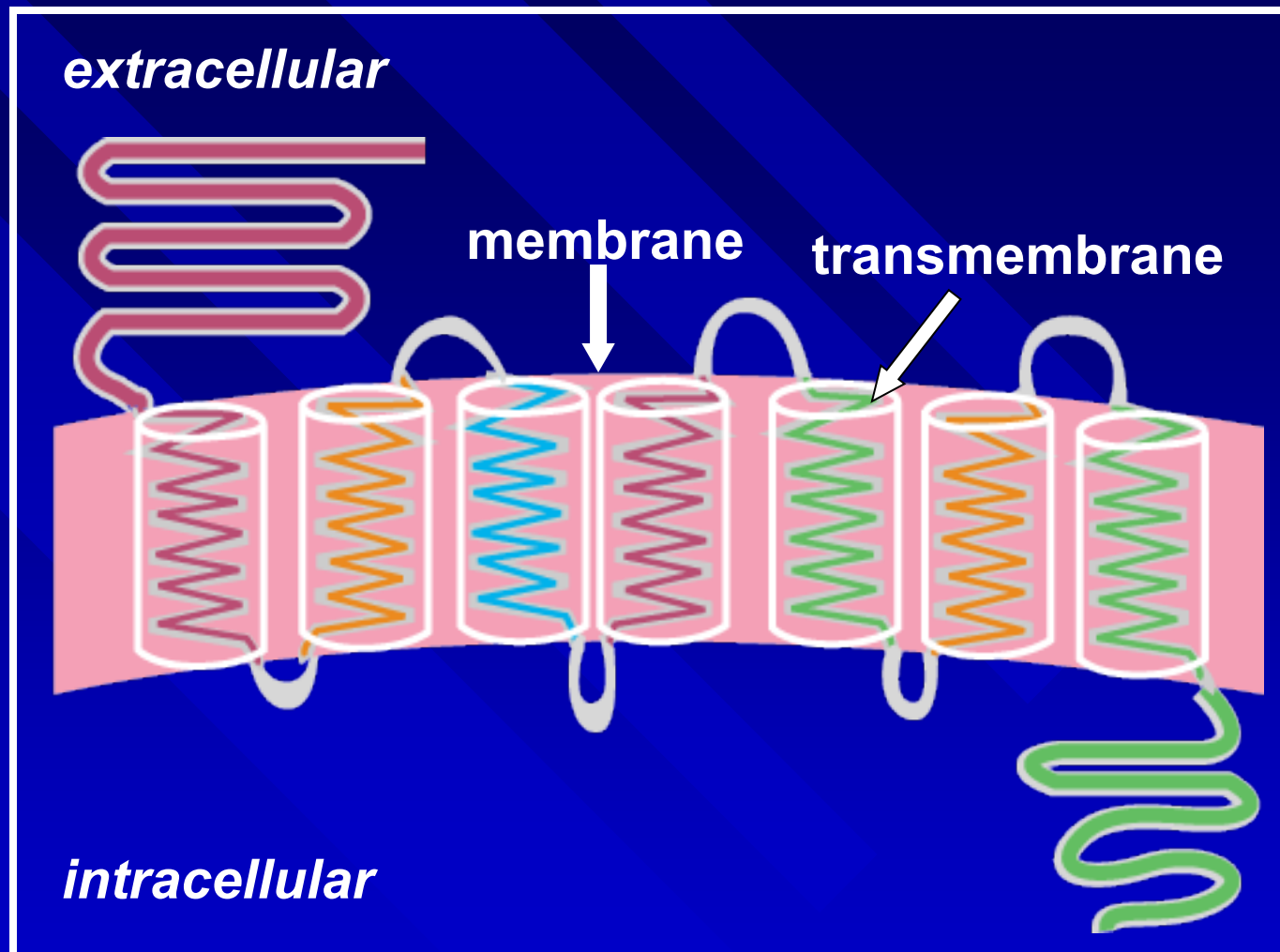
↑
poro do canal



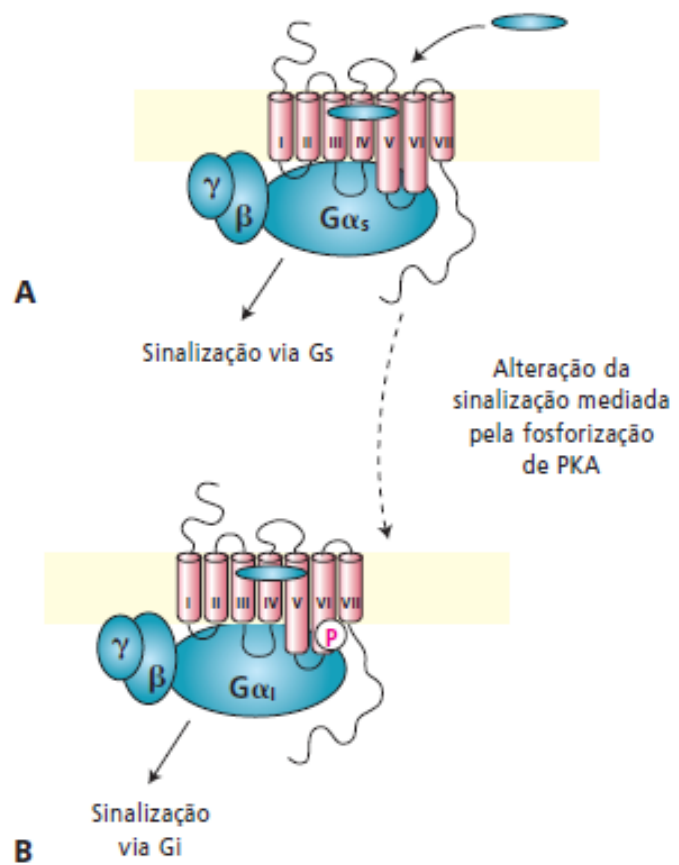
nicotínico
GABA
glicina

serotonina
glutamato
aspartato

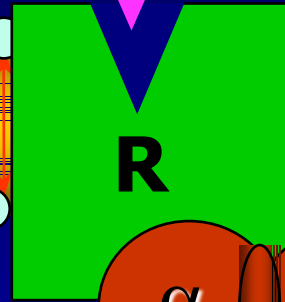
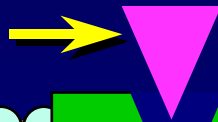
Receptor metabotrópico – proteína G



side view of receptor with seven
transmembrane regions



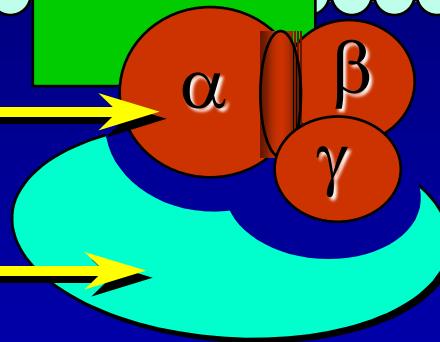
Primeiro mensageiro



Proteínas G



Proteínas efectoras



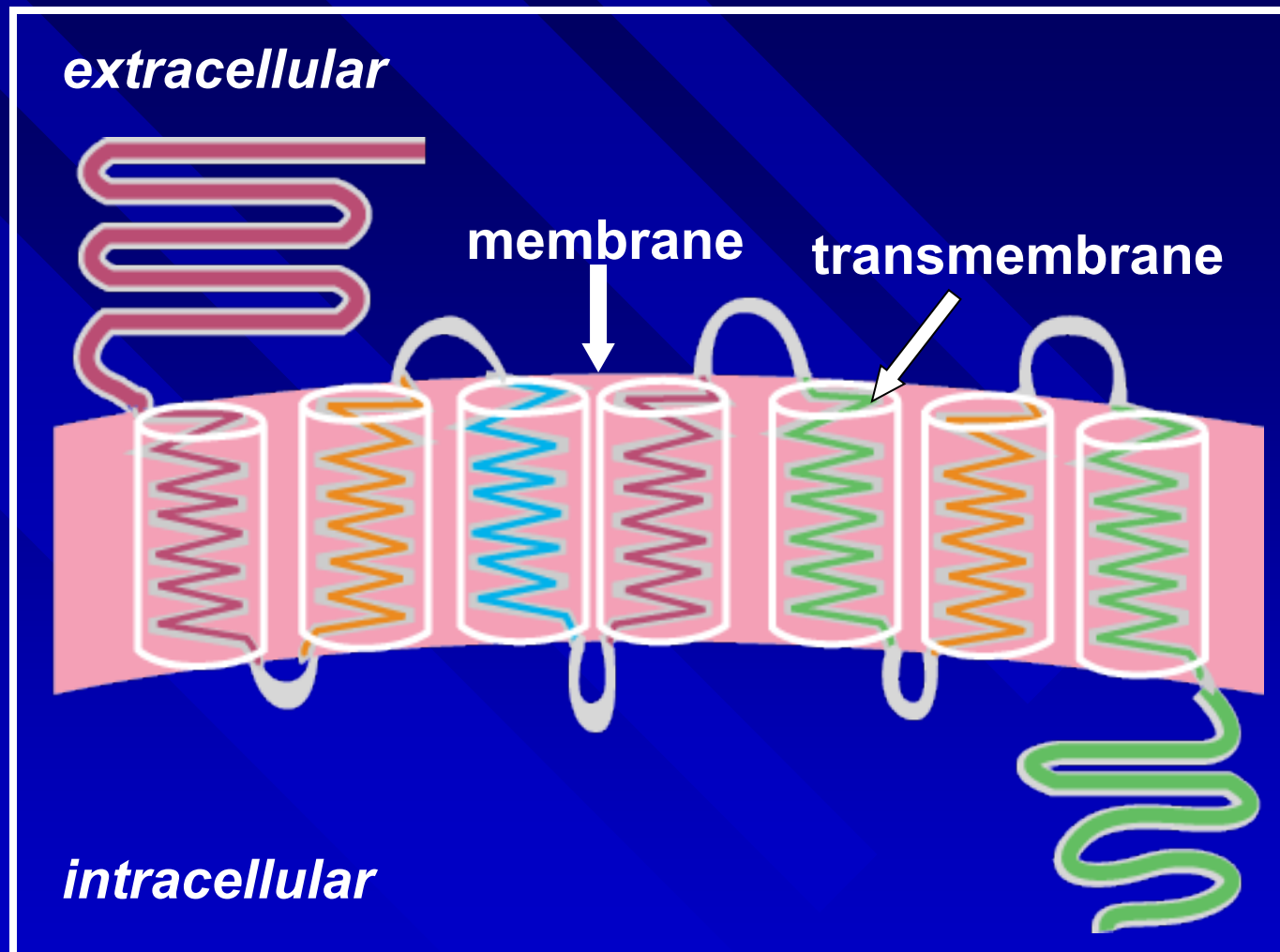
Segundo mensageiro

AMPc GMPc Ca⁺₂ PI AA NO



Efeitos biológicos

Receptor metabotrópico – proteína G

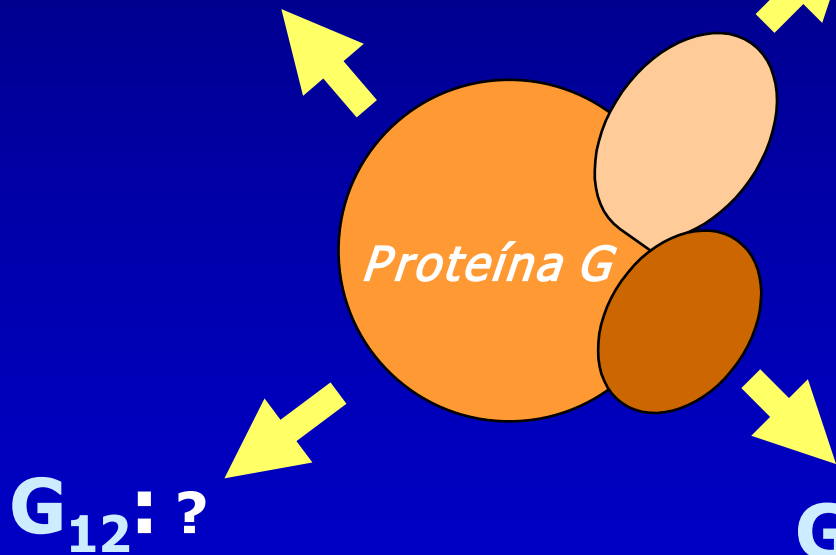


side view of receptor with seven
transmembrane regions

Tipos de proteínas G

G_s: ativa a adenilato ciclase
abre canais de Ca²⁺
inibe canais de Na⁺

G_i: abre canais de K⁺
fecha canais de Ca²⁺
inibe adenilato ciclase
ativa fosfodiesterase
GMPc e fosfolipase A₂

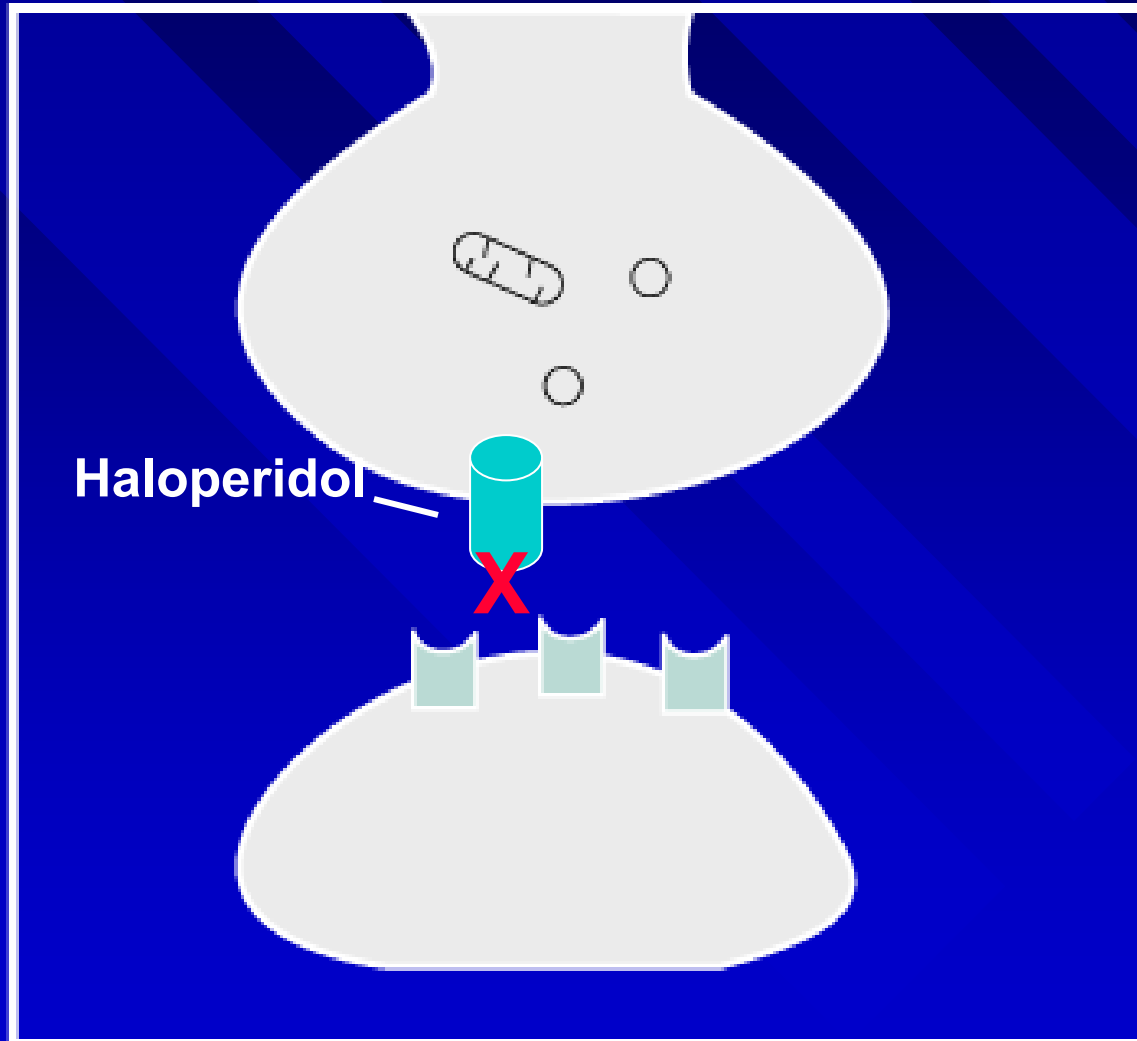


G₁₂: ?

G_q: ativa a fosfolipase C

Neurolépticos

Antagonistas dos receptores da Dopamina



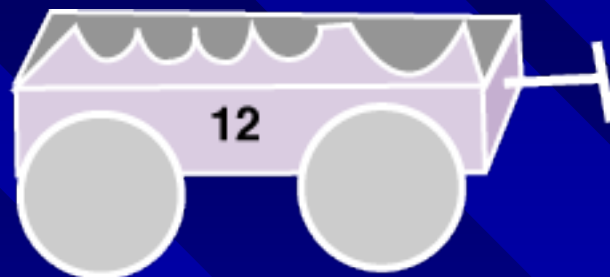
RECEPTOR – PROTEÍNAS ENVOLVIDA NA RECAPTURA CATECOLAMINA E INDOLAMINA





transportador

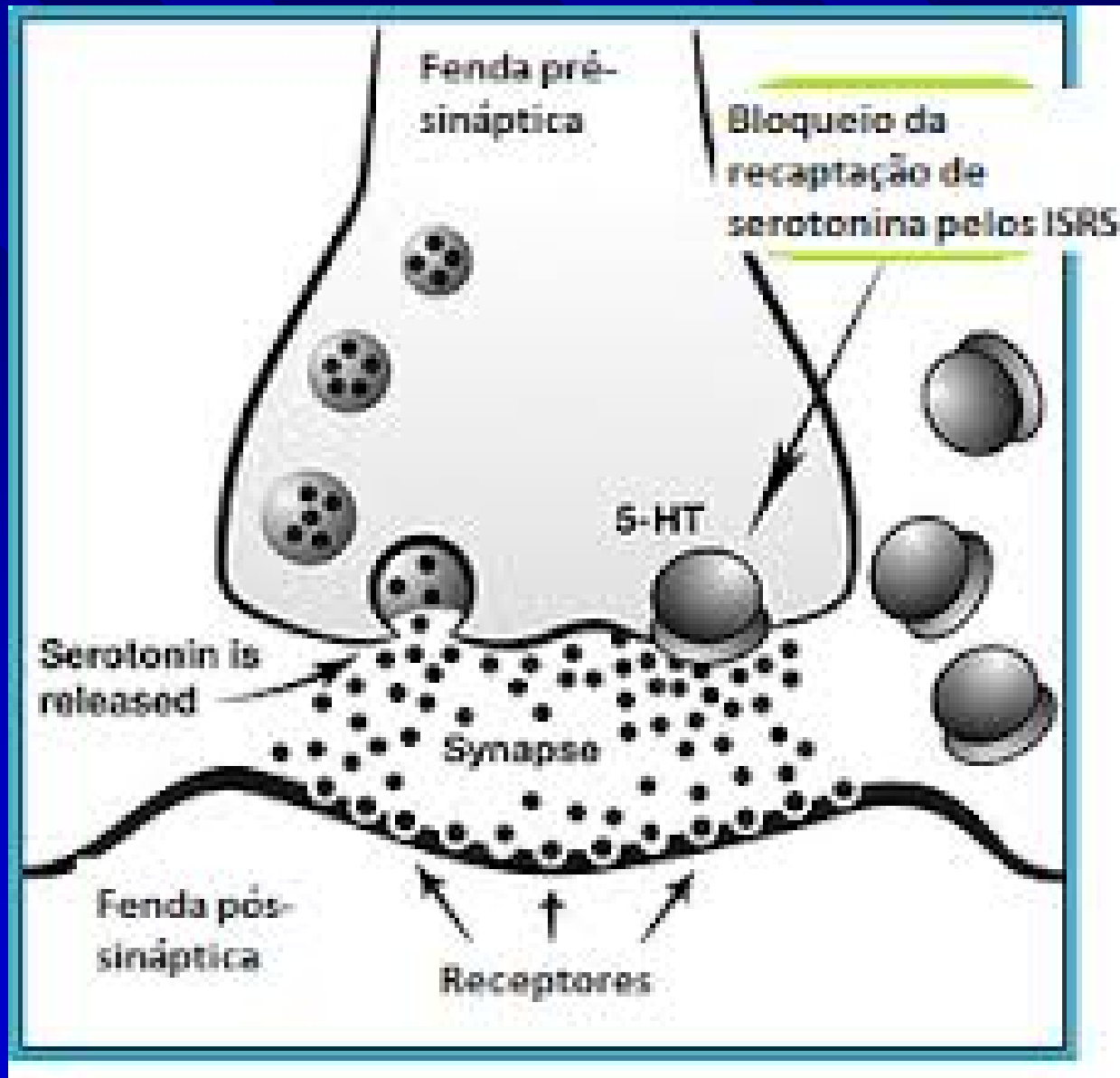
12 transmembrane
regions



=



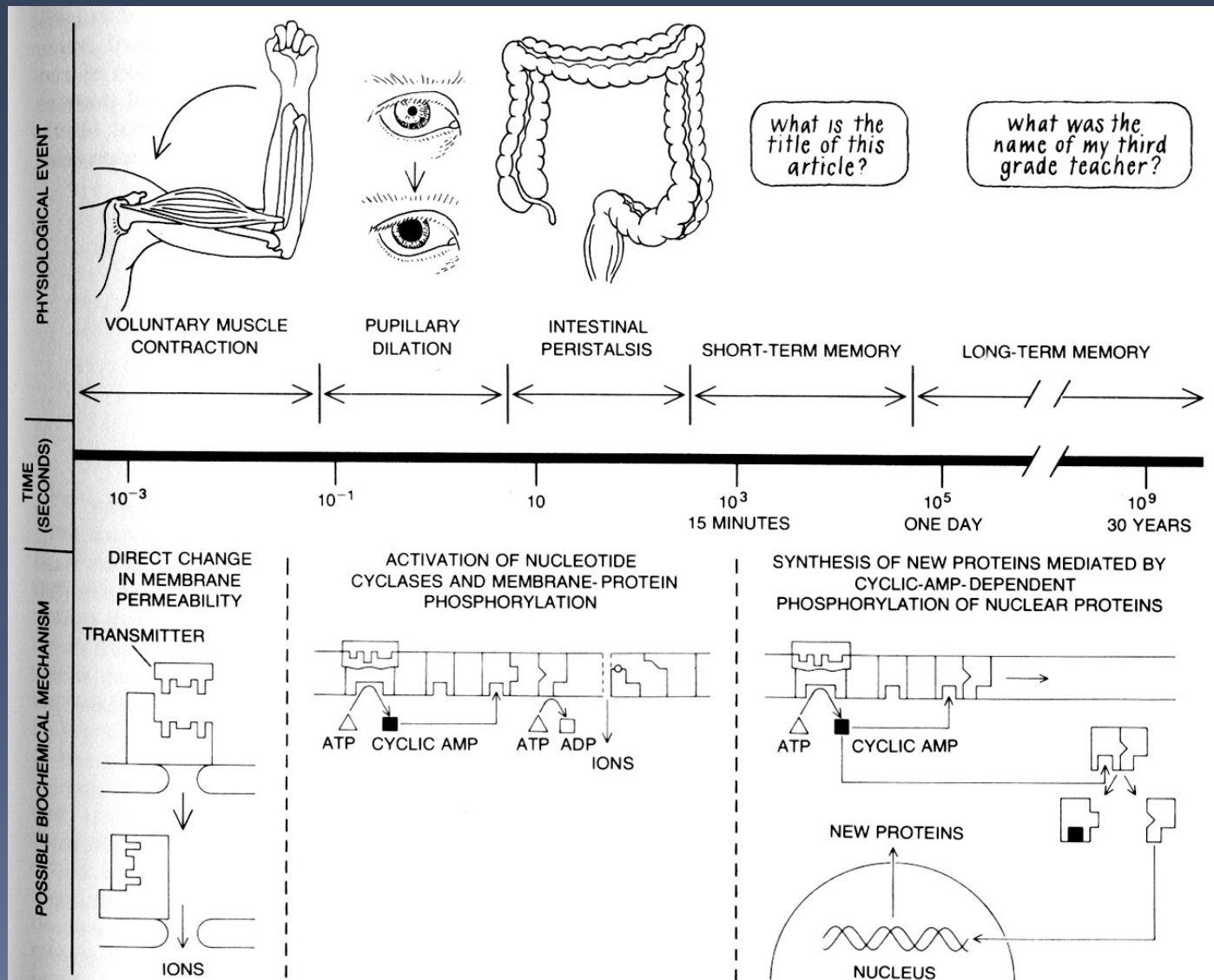
ANTIDEPRESSIVOS



VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULARES - FUNÇÕES

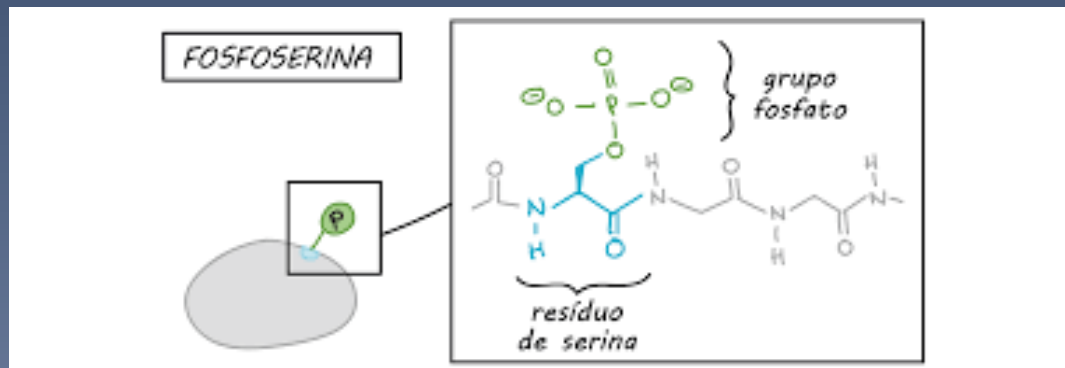
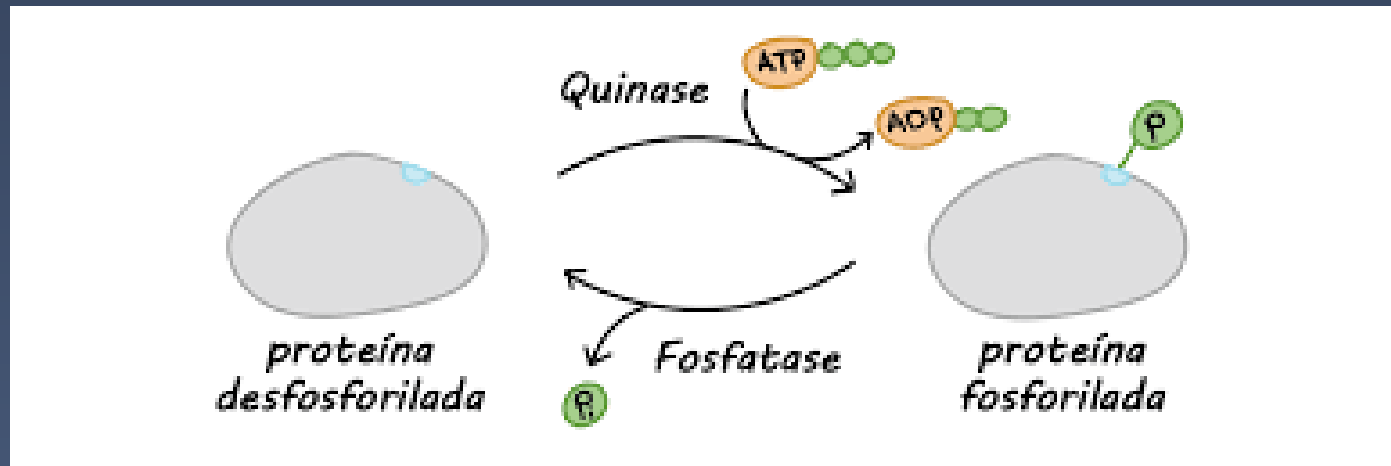
1. Ações rápidas de curta duração da transmissão sináptica – abertura de canais iônicos
2. Ações rápidas de curta duração da transmissão sináptica – modulação rápida de canais iônicos por ação de neurotransmissores via segundos mensageiros
3. Ações lentas de curta duração da transmissão sináptica
4. Ações prolongadas da transmissão sináptica

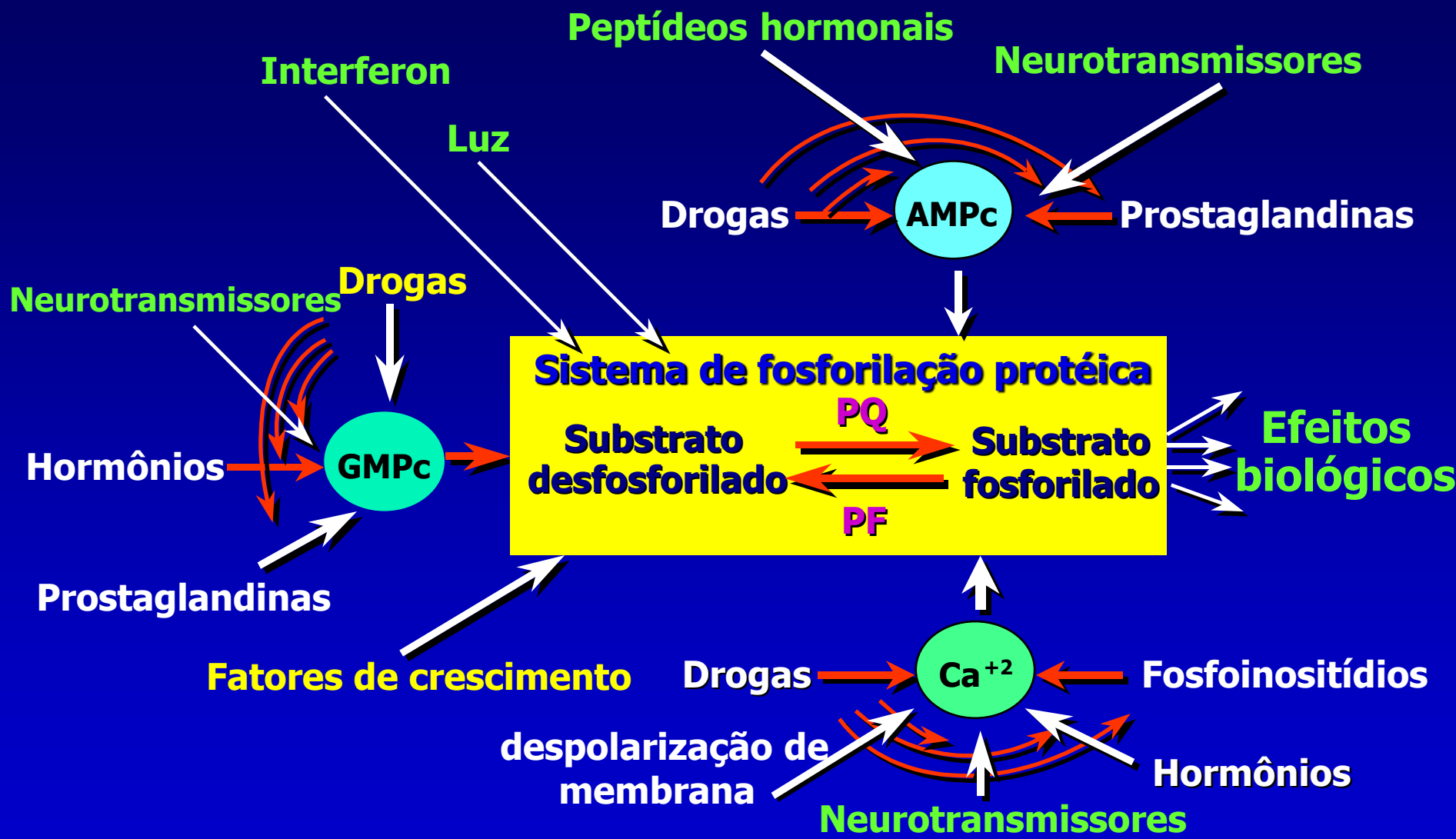
Mecanismo: fosforilação e desfosforilação de uma série de proteínas e alterações na expressão gênica neuronal.



Nathanson & Greengard, 1977

FOSFORILAÇÃO DE PROTEÍNAS

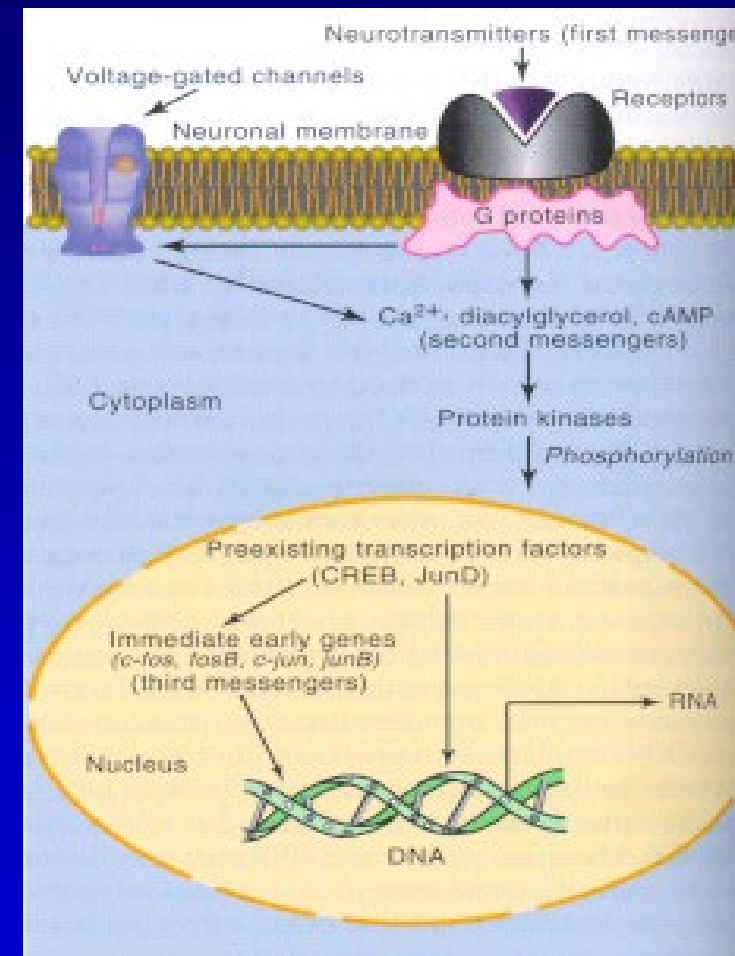
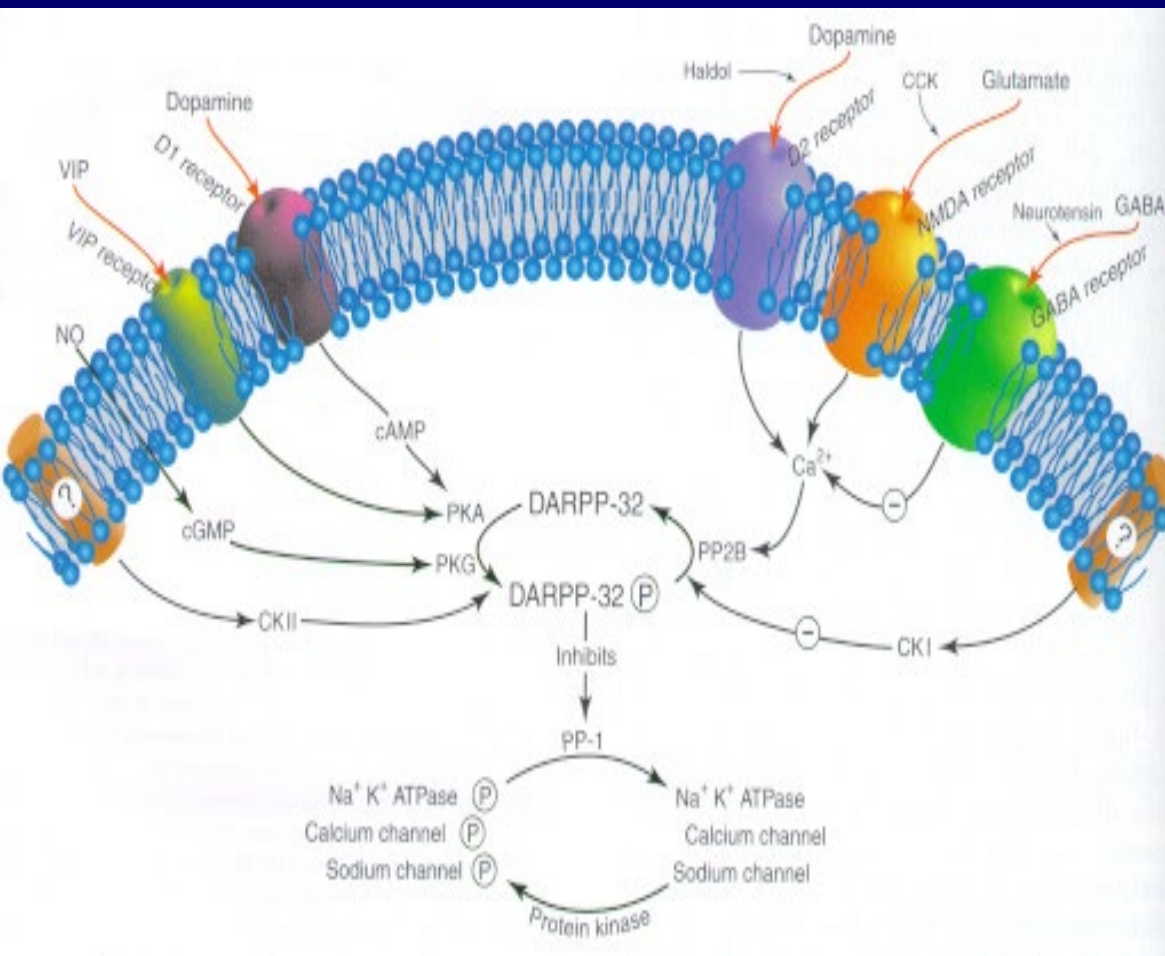




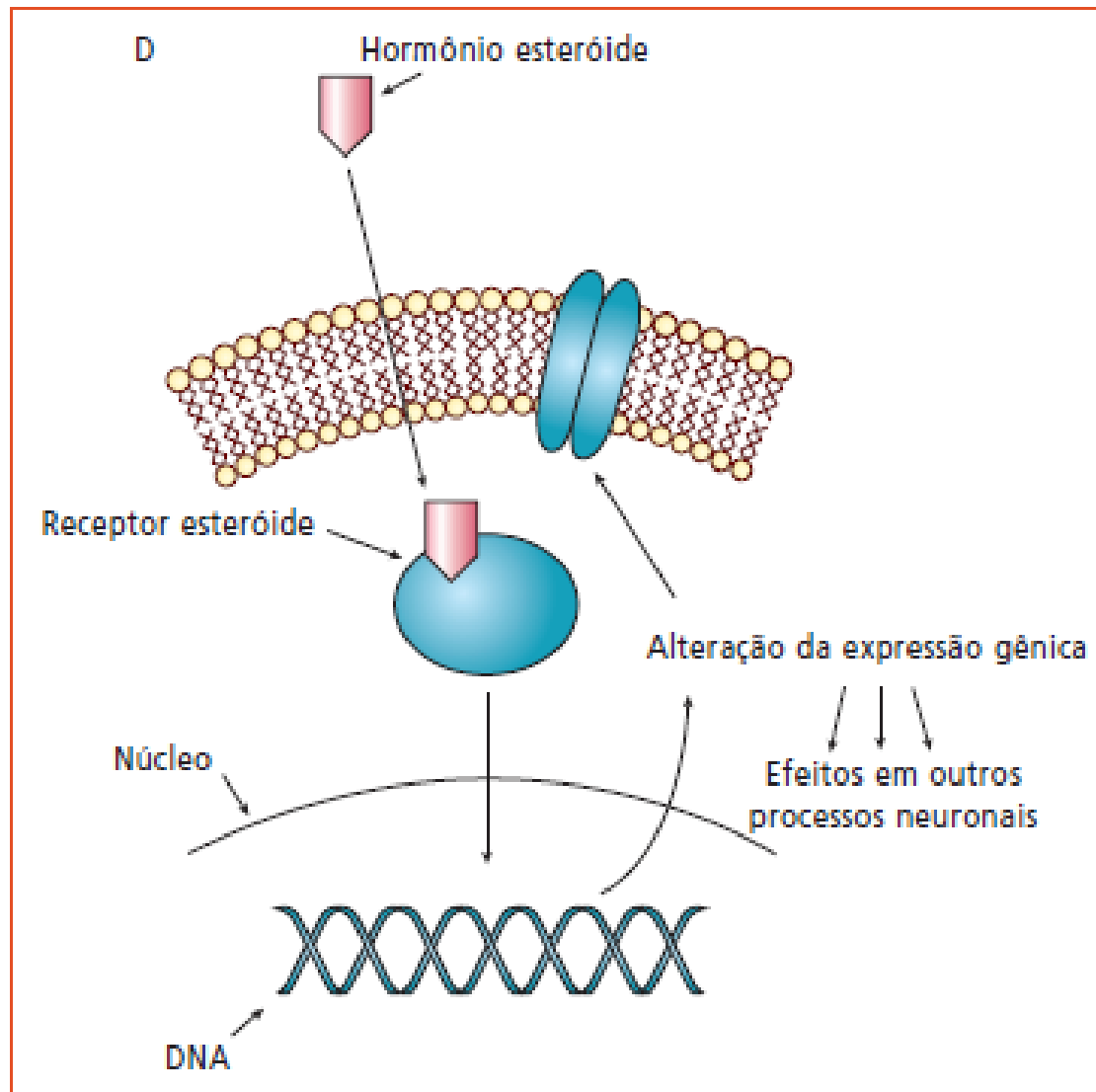
Proteínas Neurais Reguladas pela Fosforilação Protéica

- ❖ enzimas envolvidas na biossíntese de neurotransmissores: **tirosina hidroxilase**
- ❖ receptores de neurotransmissores: **β -adrenérgico**
- ❖ canais iônicos: **seletivos de Na^+ , K^+ , e Ca^{2+}**
- ❖ enzimas e outras proteínas que regulam 2^{os}. mensageiros: **proteínas G, adenilato ciclase, guanilato ciclase**
- ❖ fatores de transcrição: **CREB, JUN, FOS**
- ❖ proteínas de citoesqueleto: **actina, miosina**

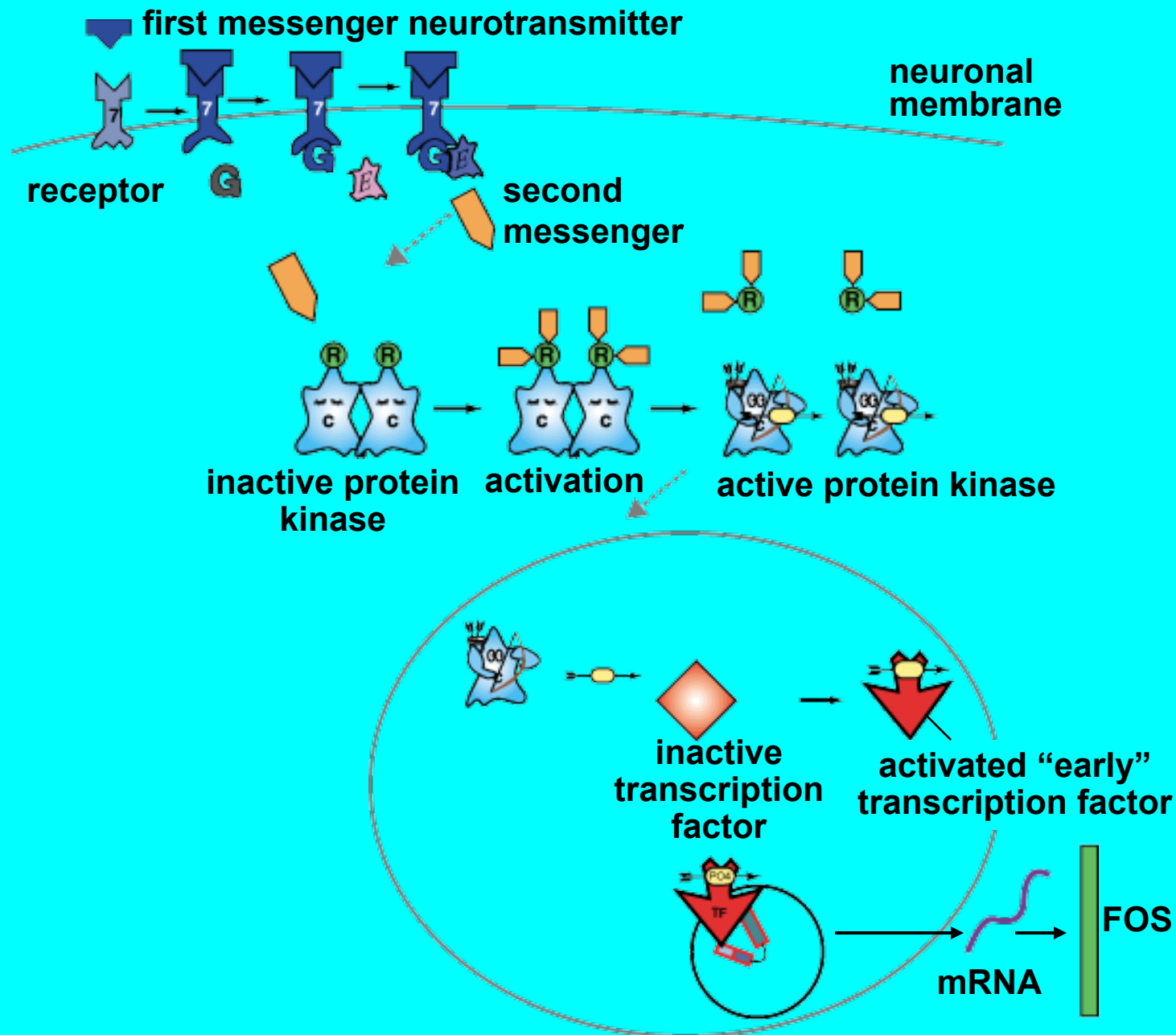
Transdução de Sinal



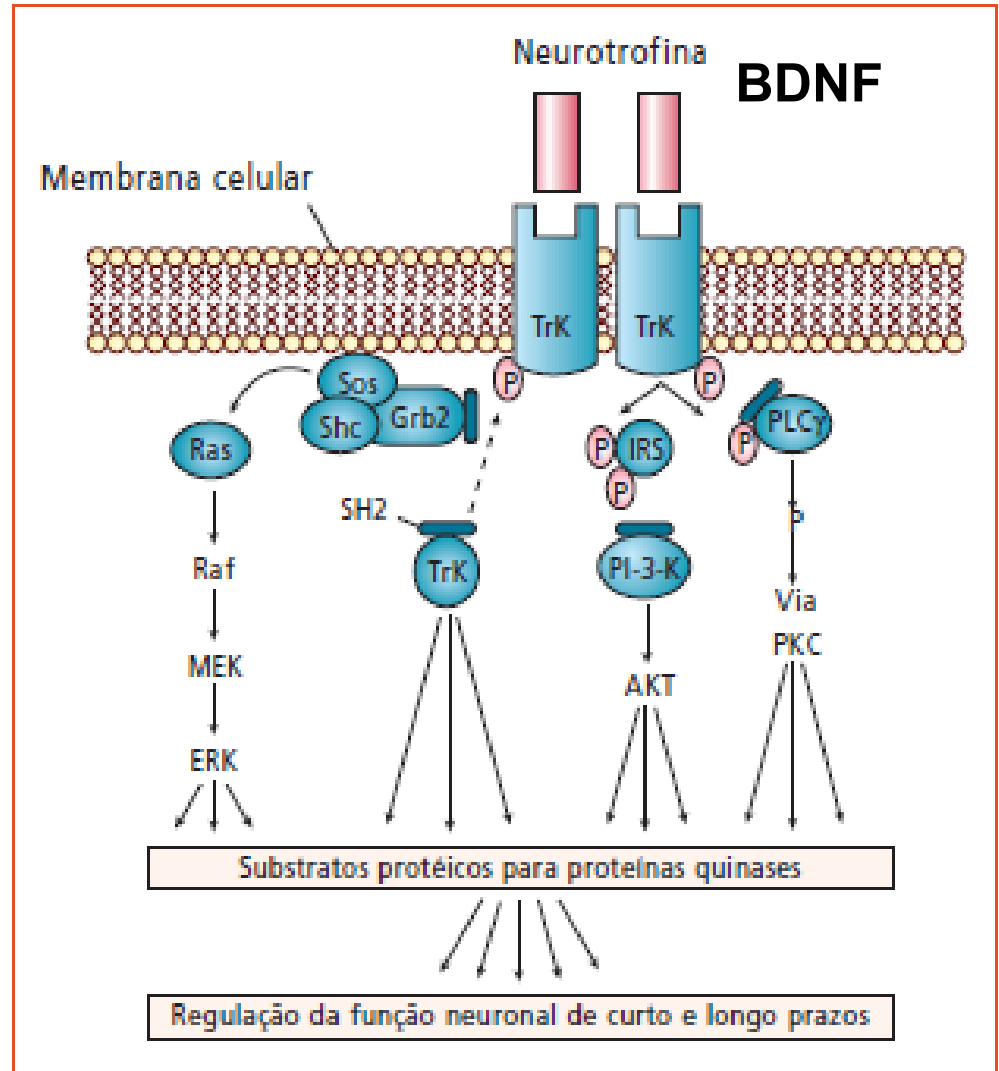
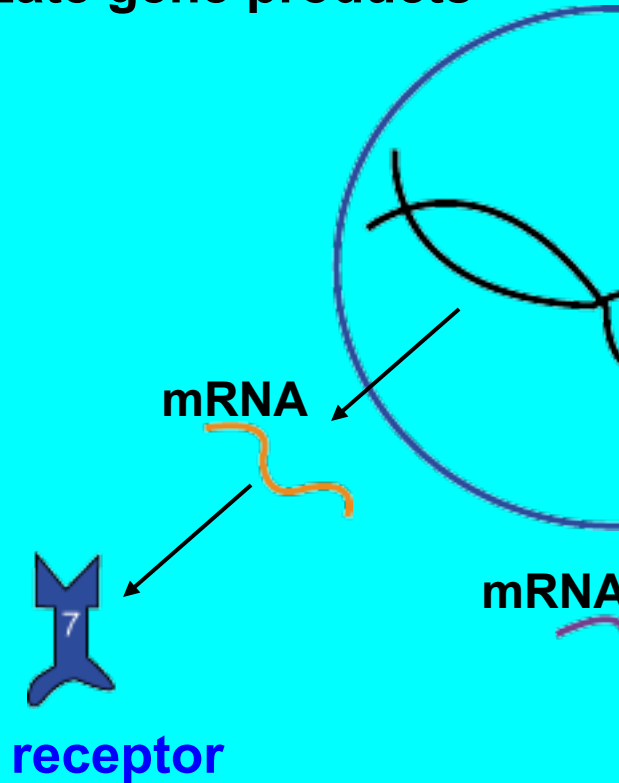
RECEPTORES CITOPLASMÁTICOS / NUCLEARES



Regulação dos genes por NT ou psicofármacos



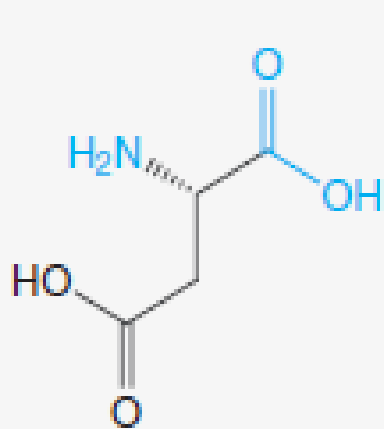
Late gene products



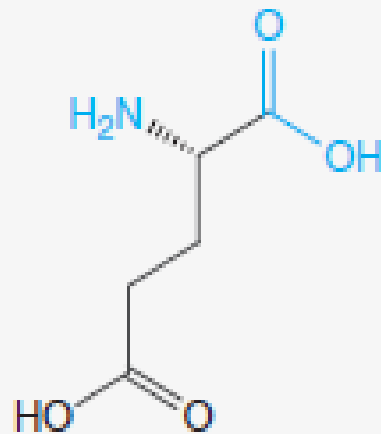
NEUROTRANSMISSORES

AMINOÁCIDOS

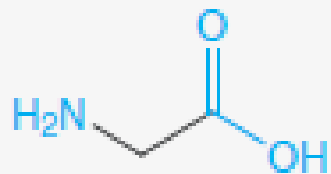
Aminoácidos Neurotransmissores



Ácido aspártico



Ácido glutâmico

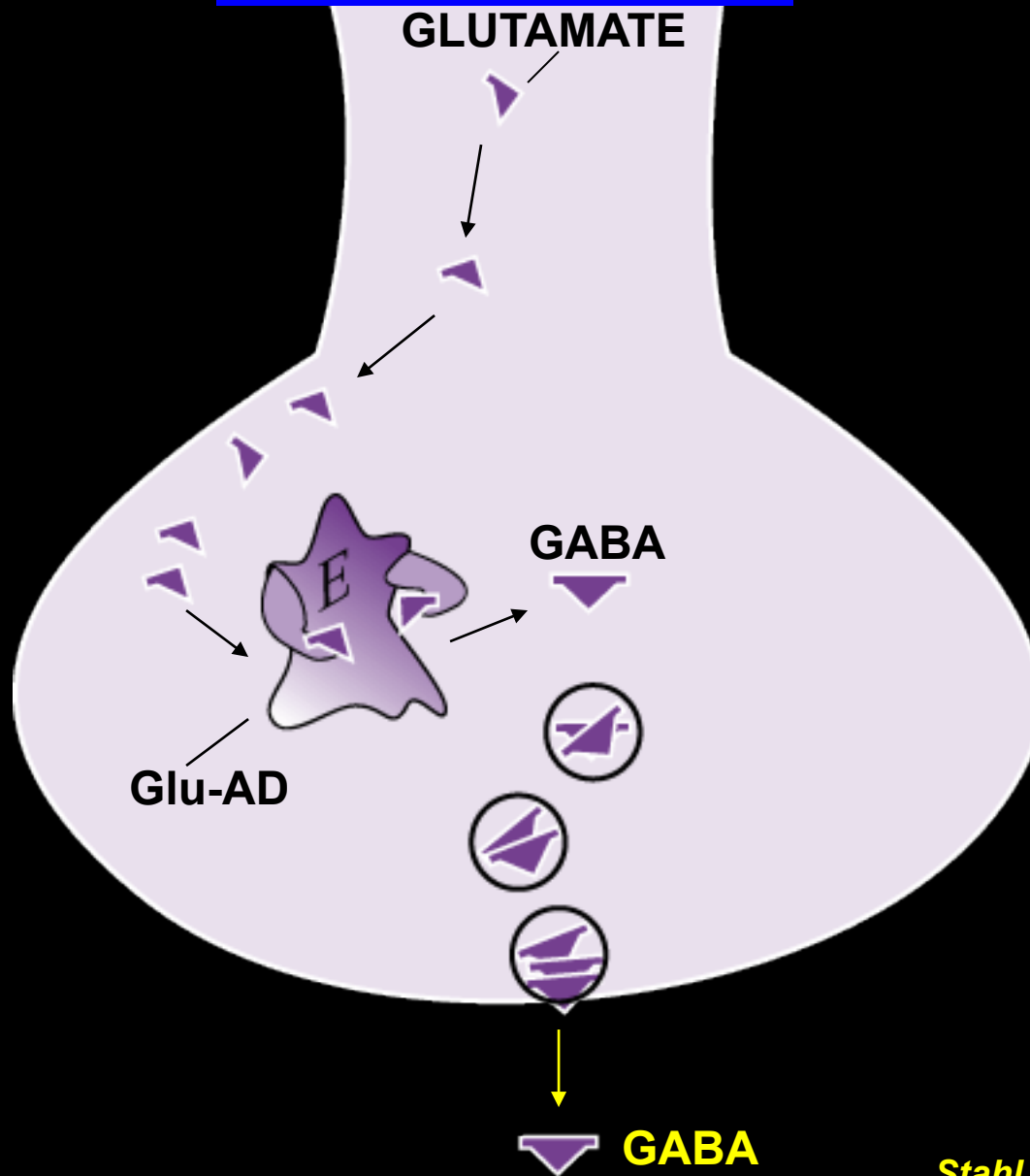


Glicina



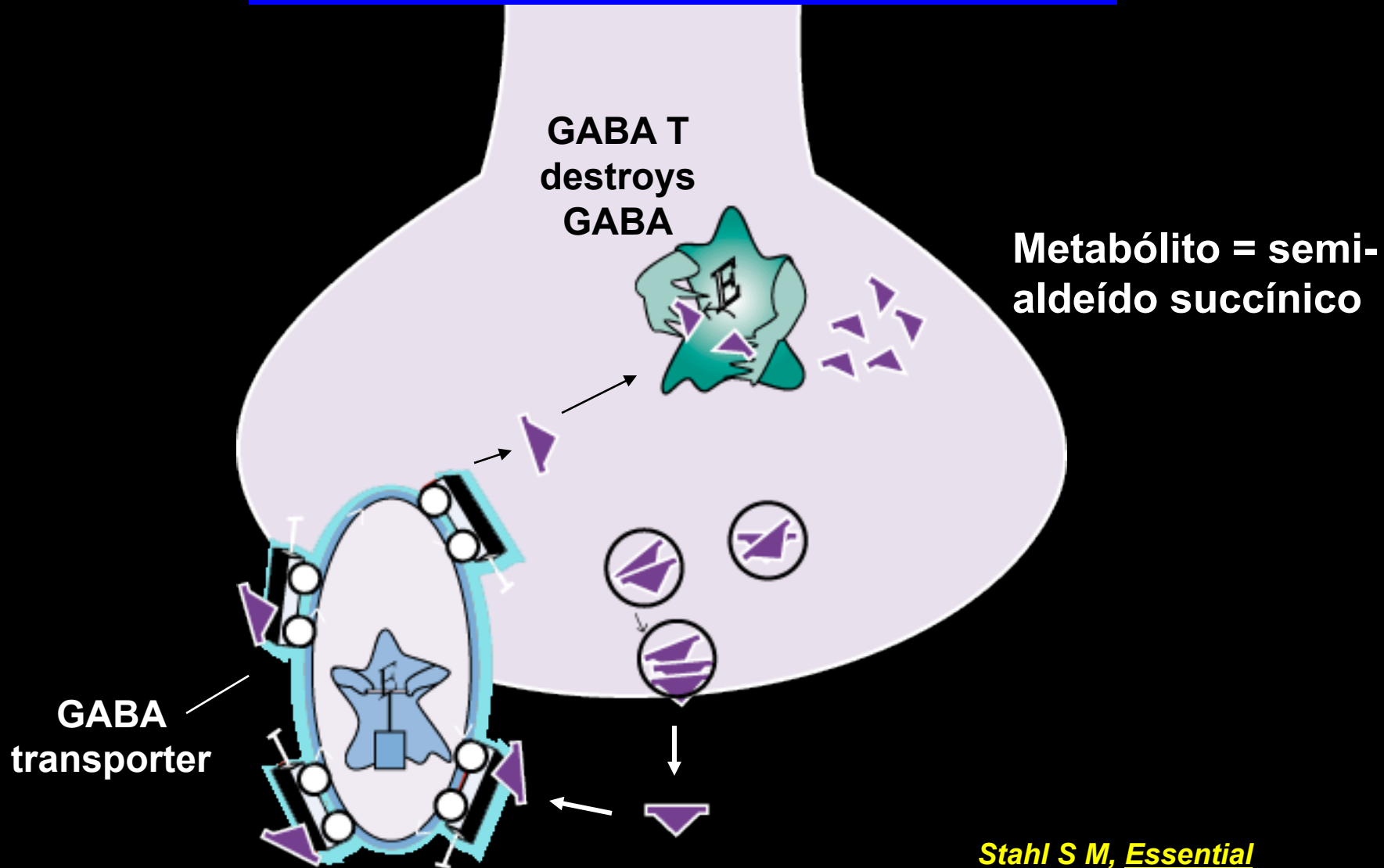
Ácido γ-aminobutírico (GABA)

Síntese de GABA

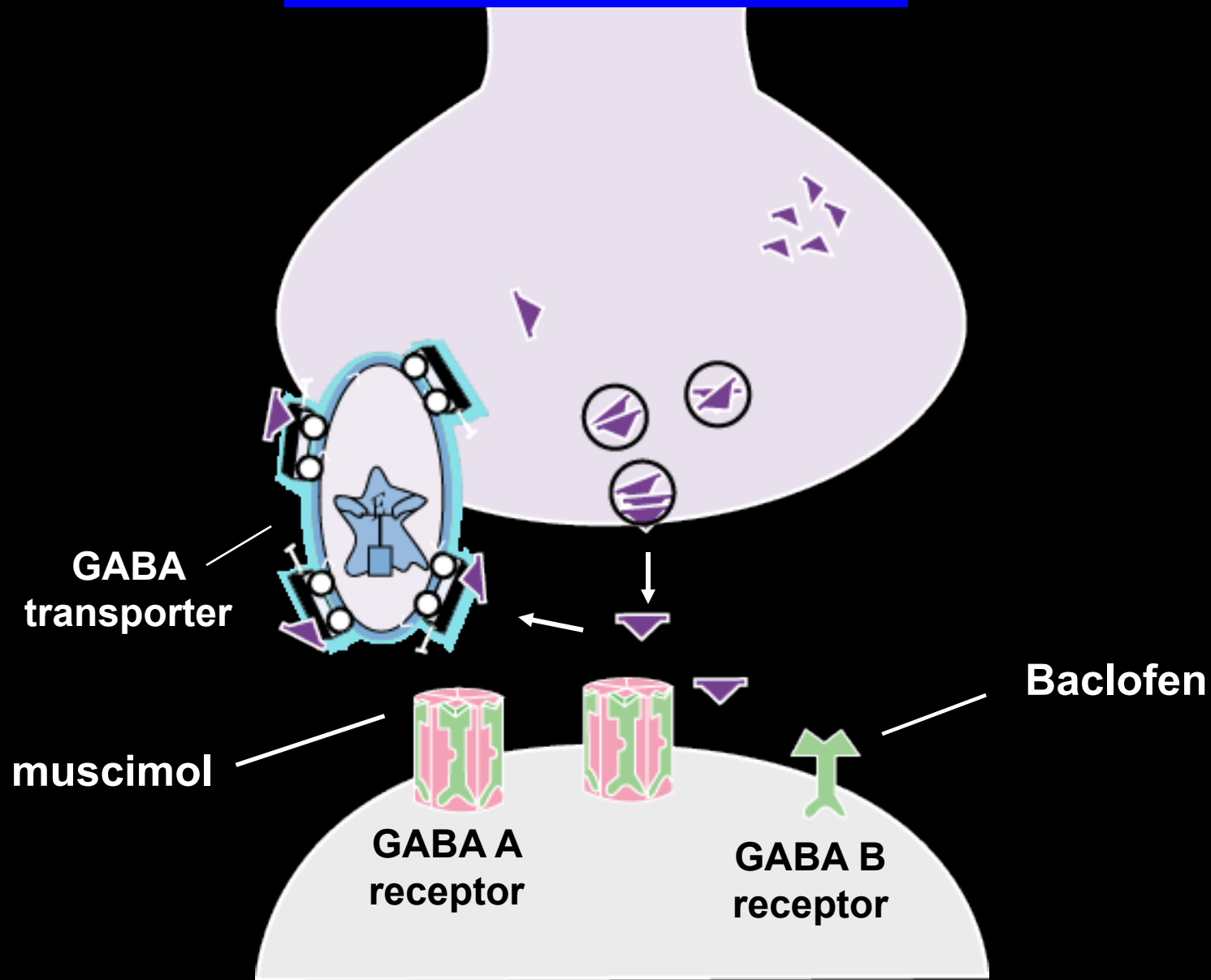


GABA

RECAPTURA / METABOLIZAÇÃO

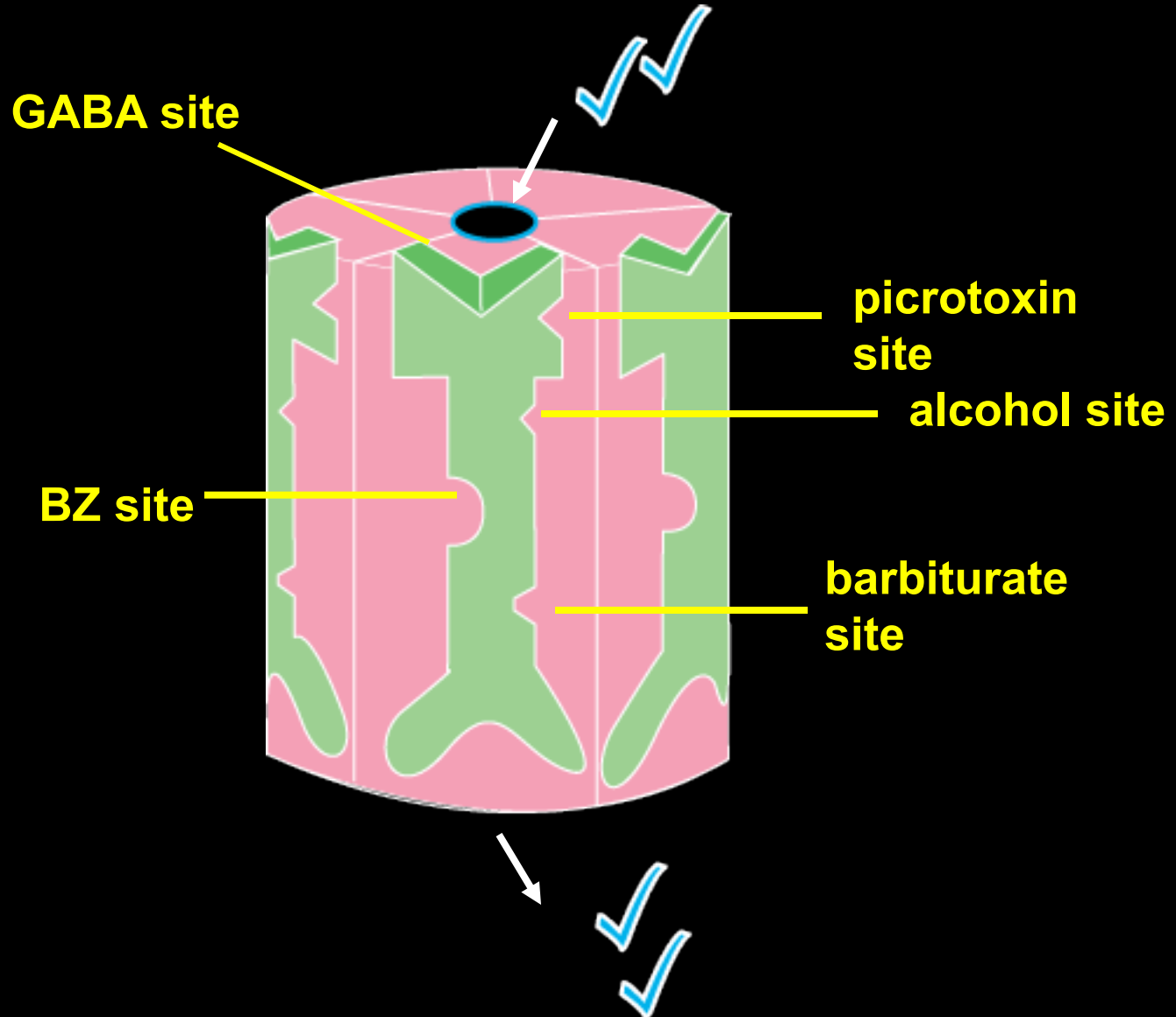


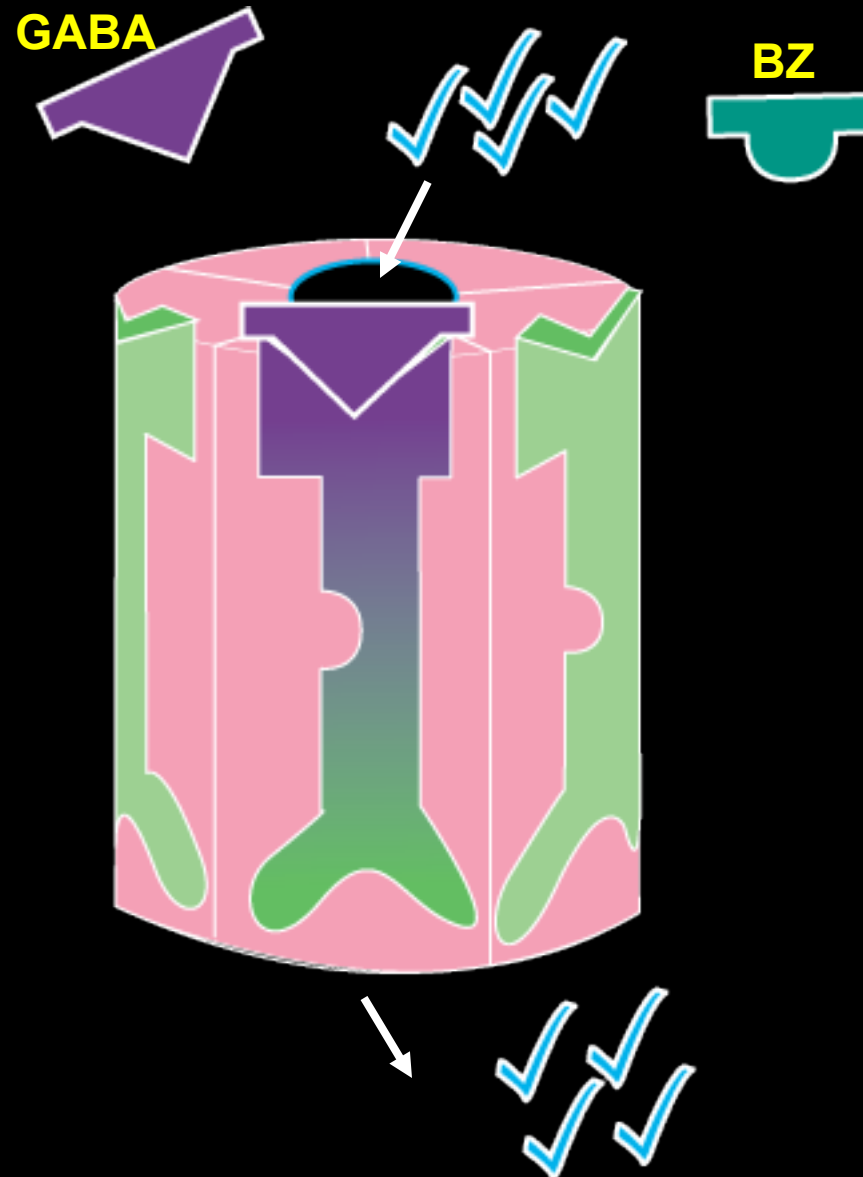
GABA - RECEPTORES



Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)

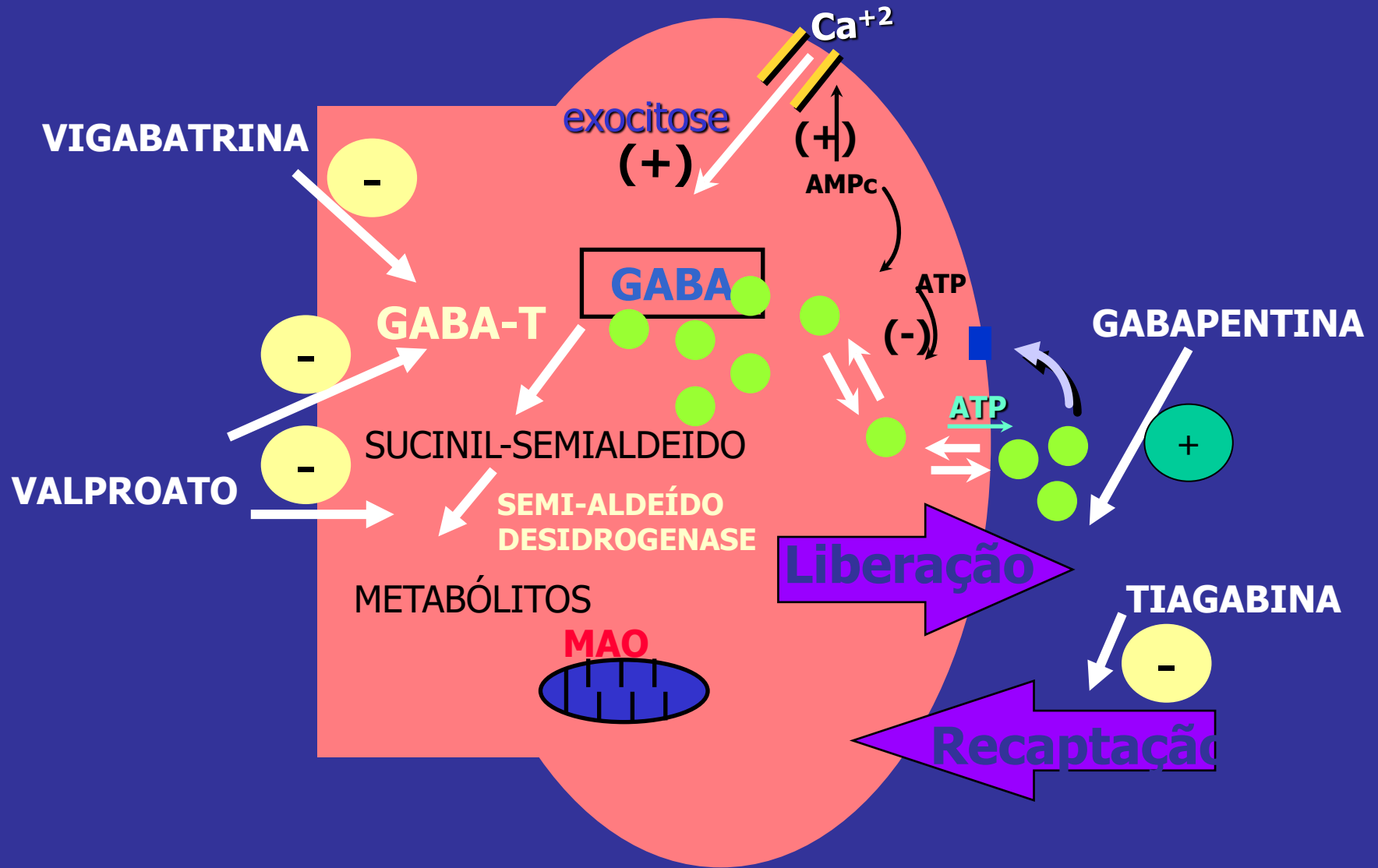
ANSIOLÍTICOS - BENZODIAZEPÍNICOS



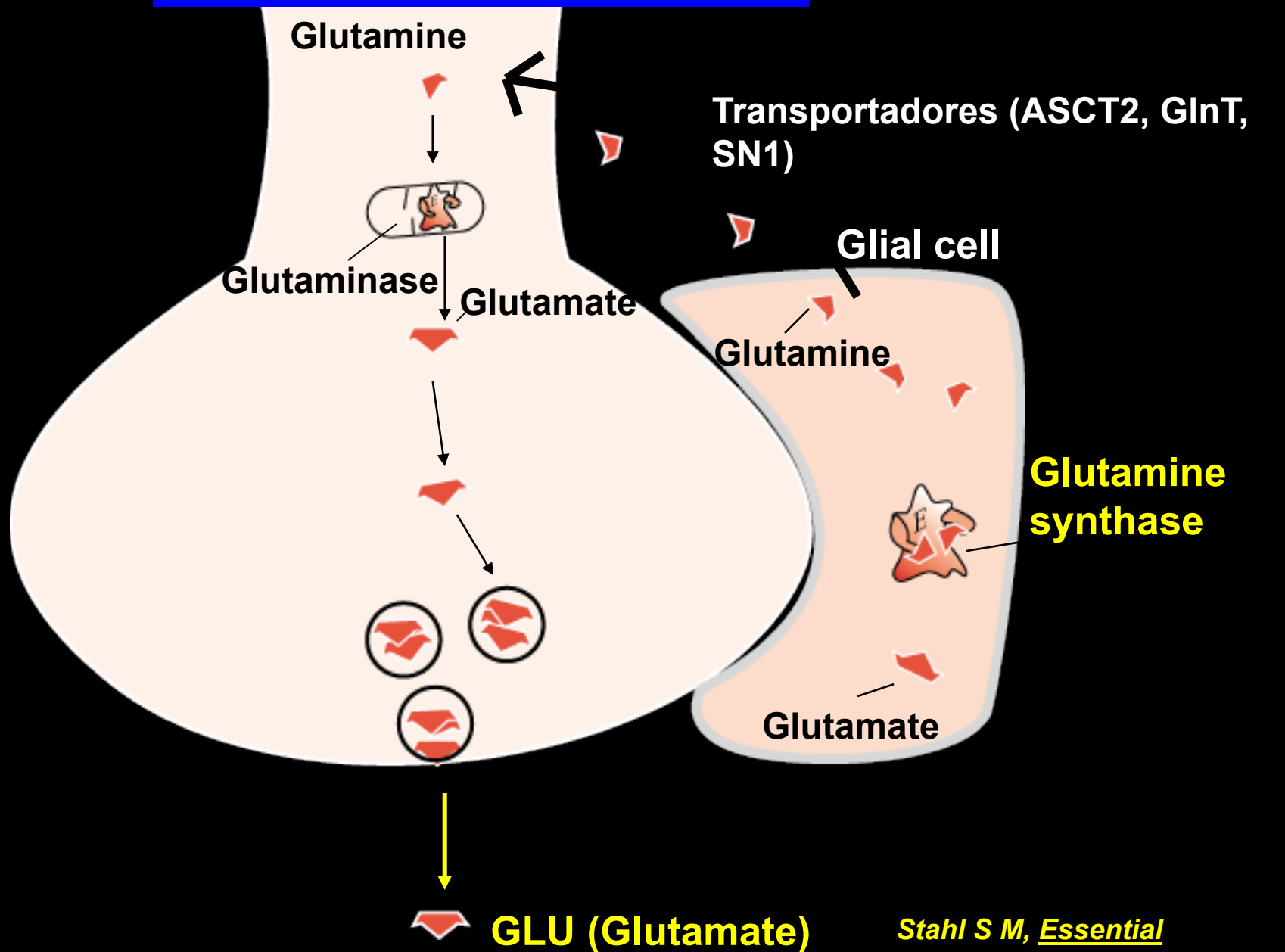




ANTICONVULSIVANTES

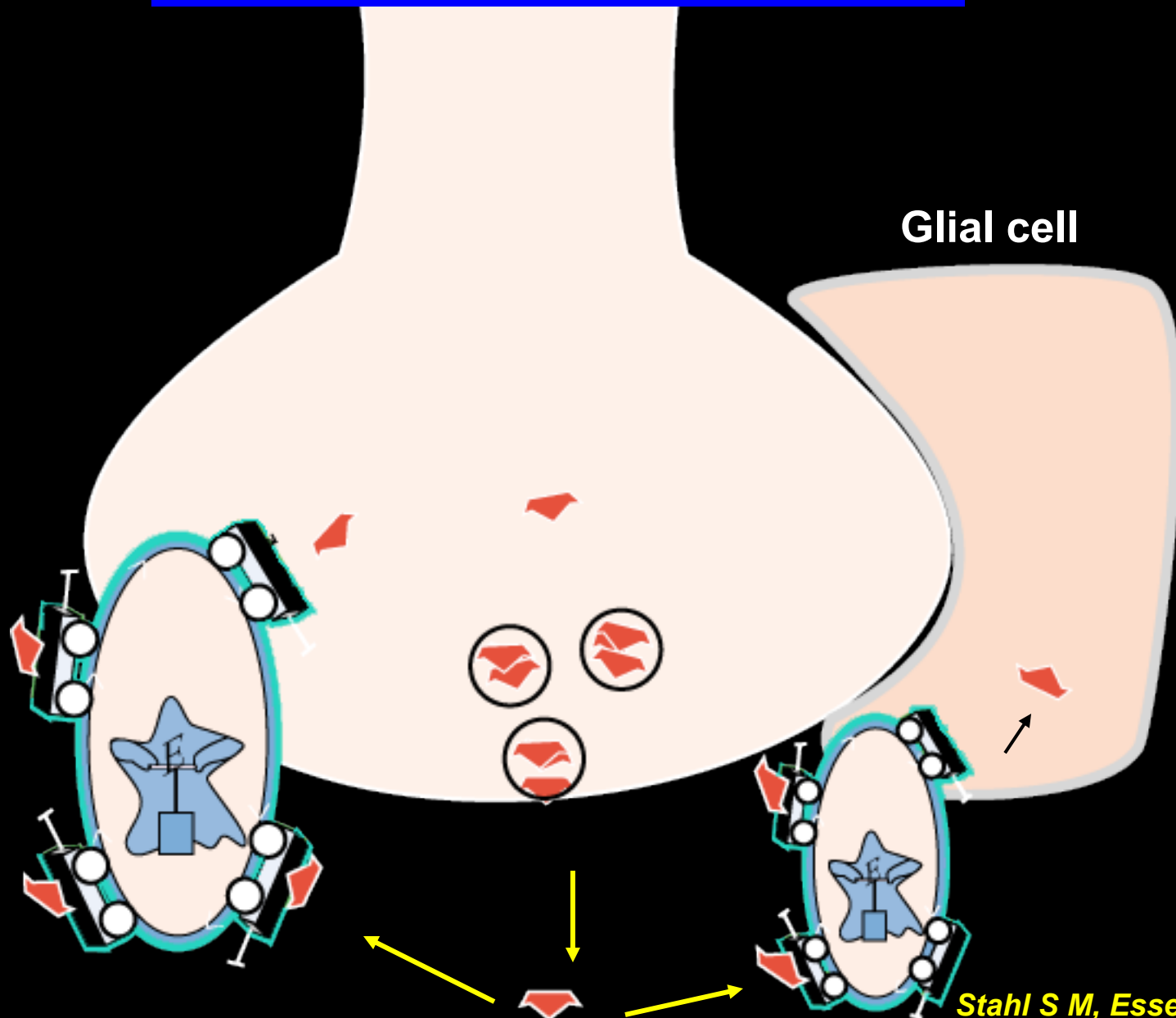


GLUTAMATO - SÍNTESE



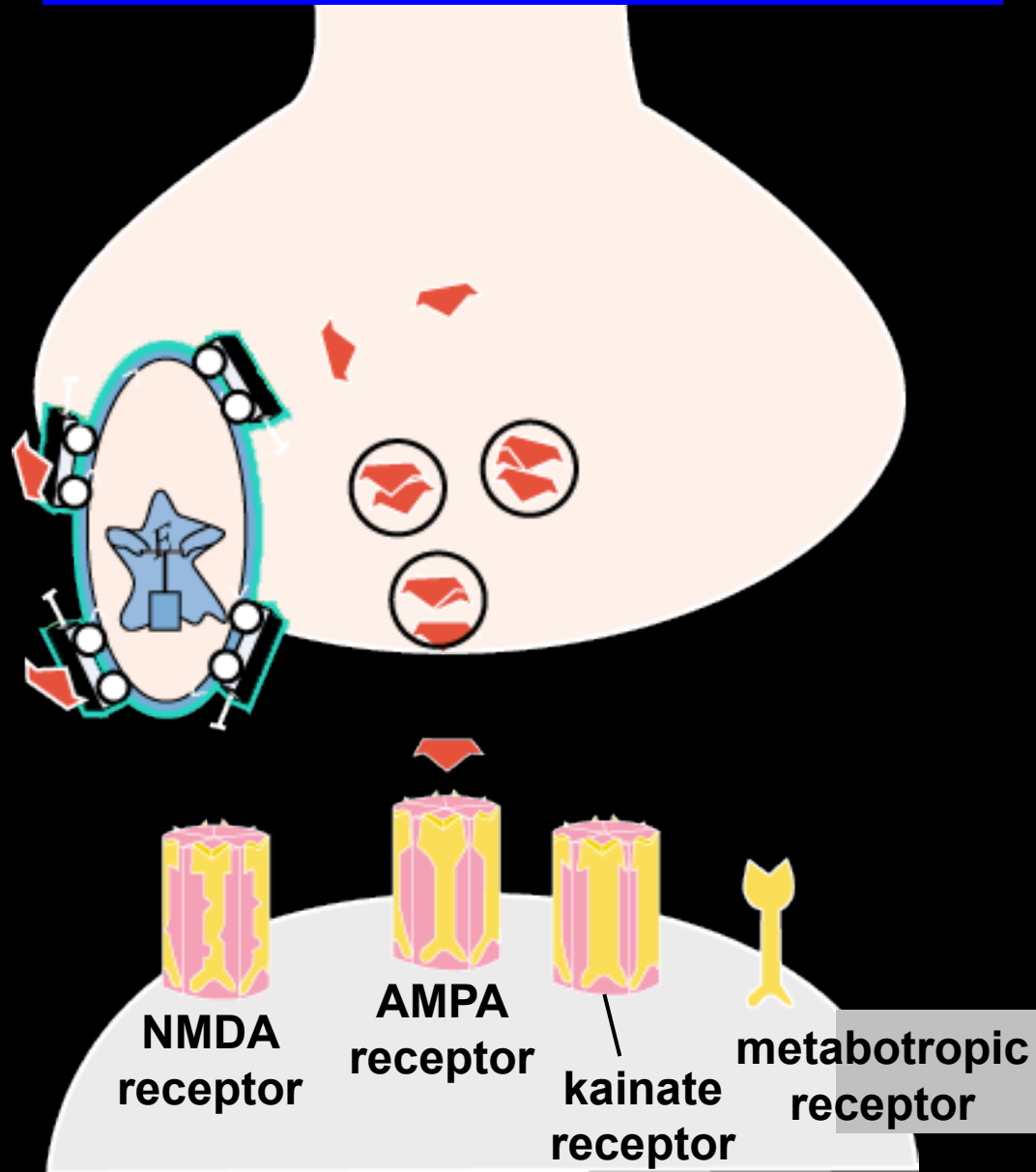
Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)

GLUTAMATO – RECAPTAÇÃO

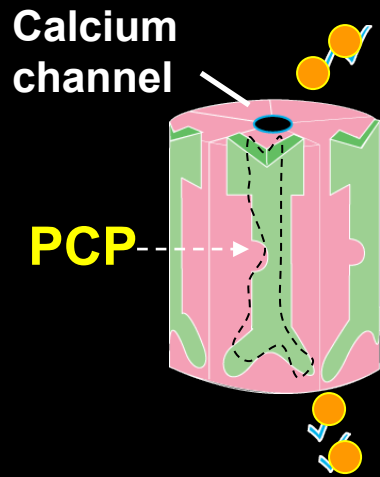


Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)

GLUTAMATO - RECEPTORES

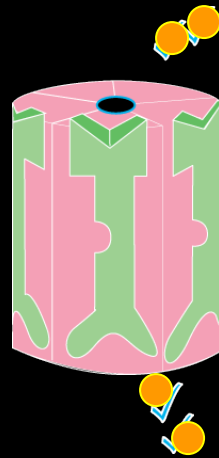


GLUTAMATO RECEPTORES

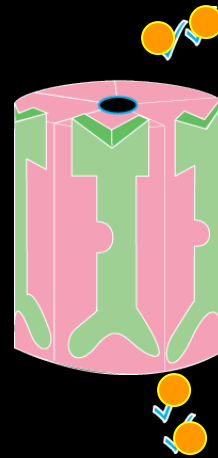


**Receptor
NMDA**

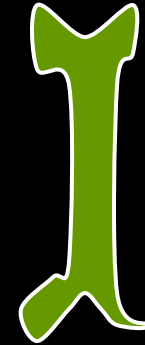
LTP



**Receptor
AMPA**



Kainato



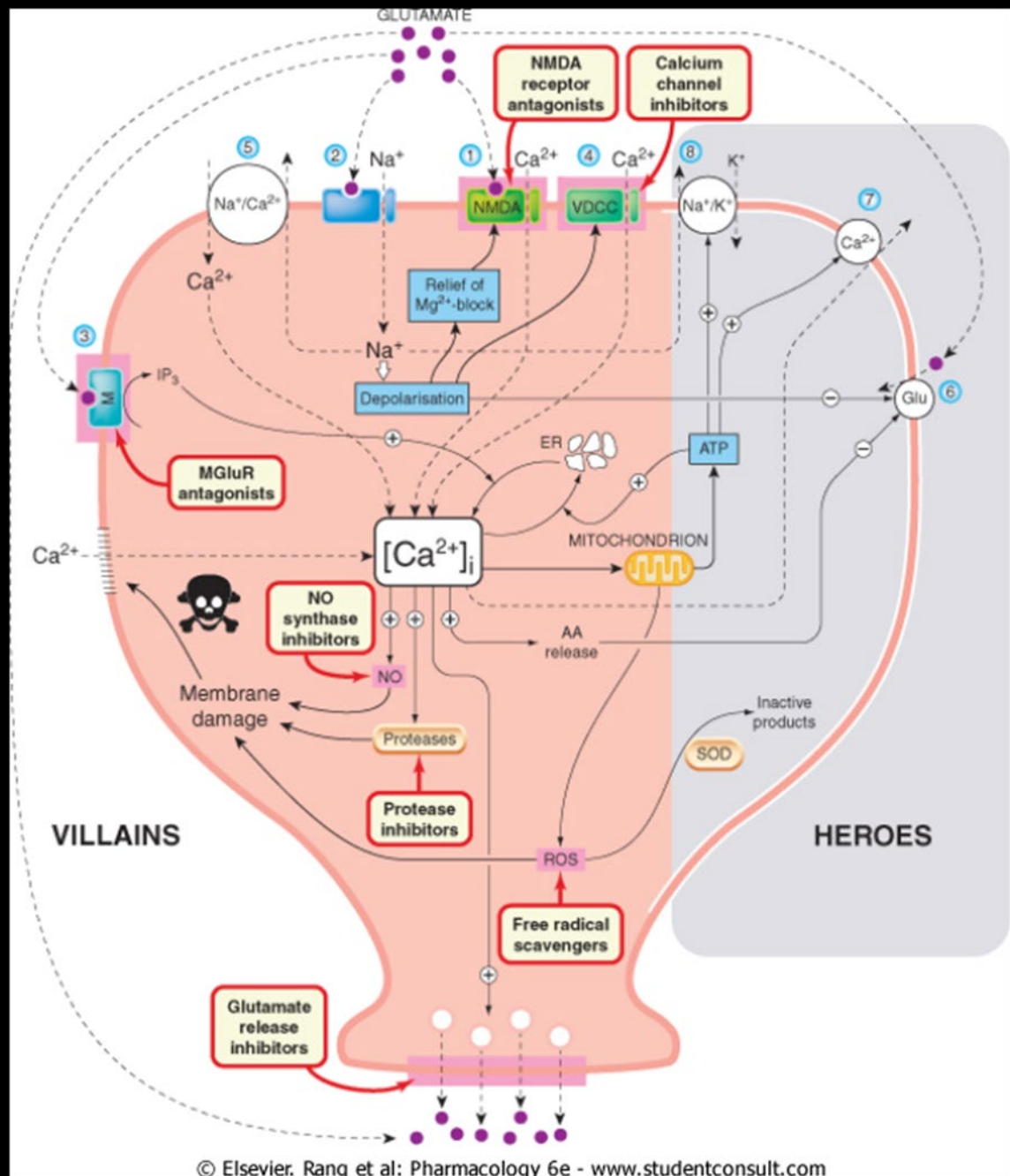
**Receptor
Metabotrópico
= 8**

EXCITOTOXICIDADE

MORTE NEURONAL

**DOENÇAS
NEURODEGENERATIVAS**

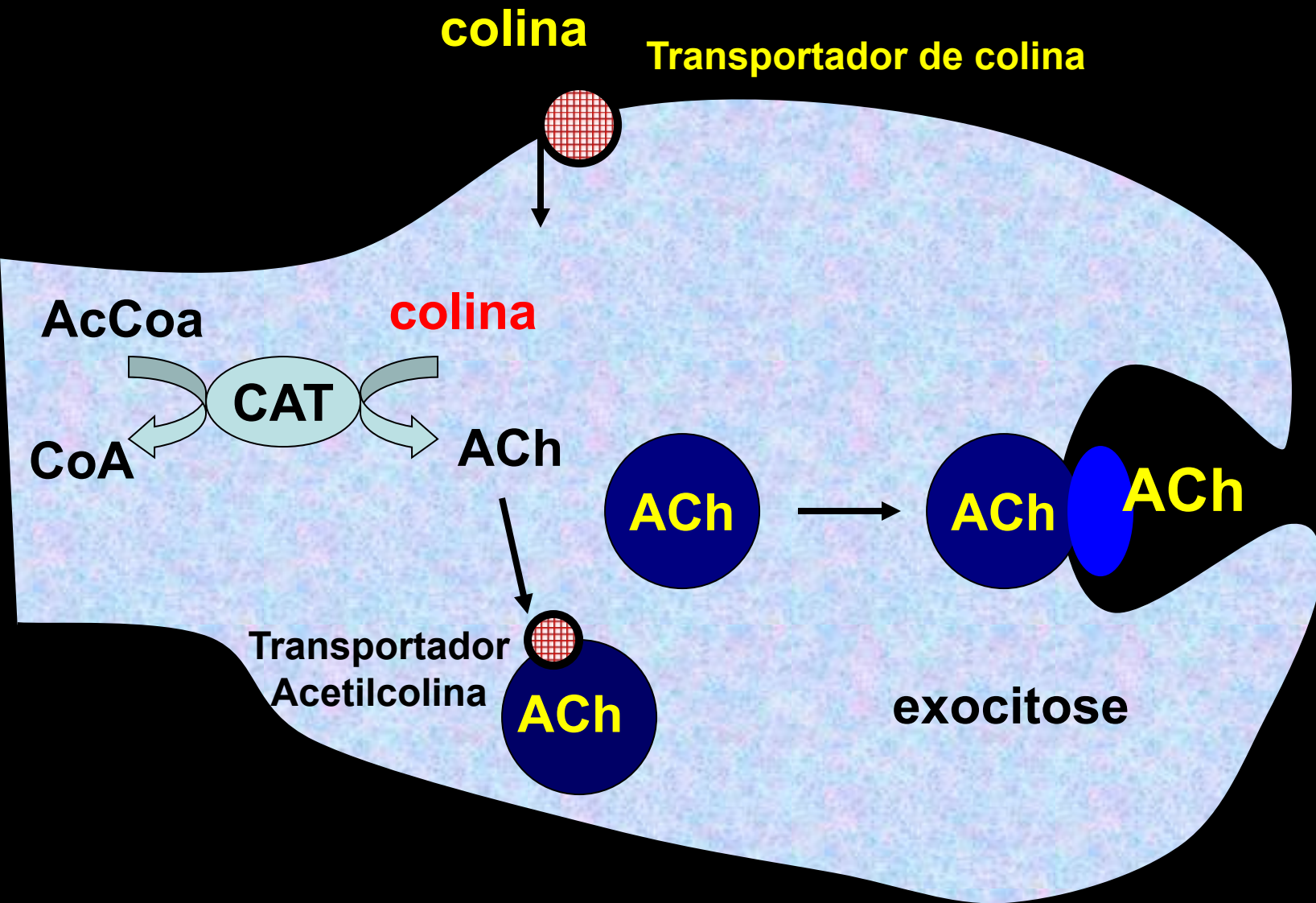
DOENÇA DE ALZHEIMER



ACETILCOLINA

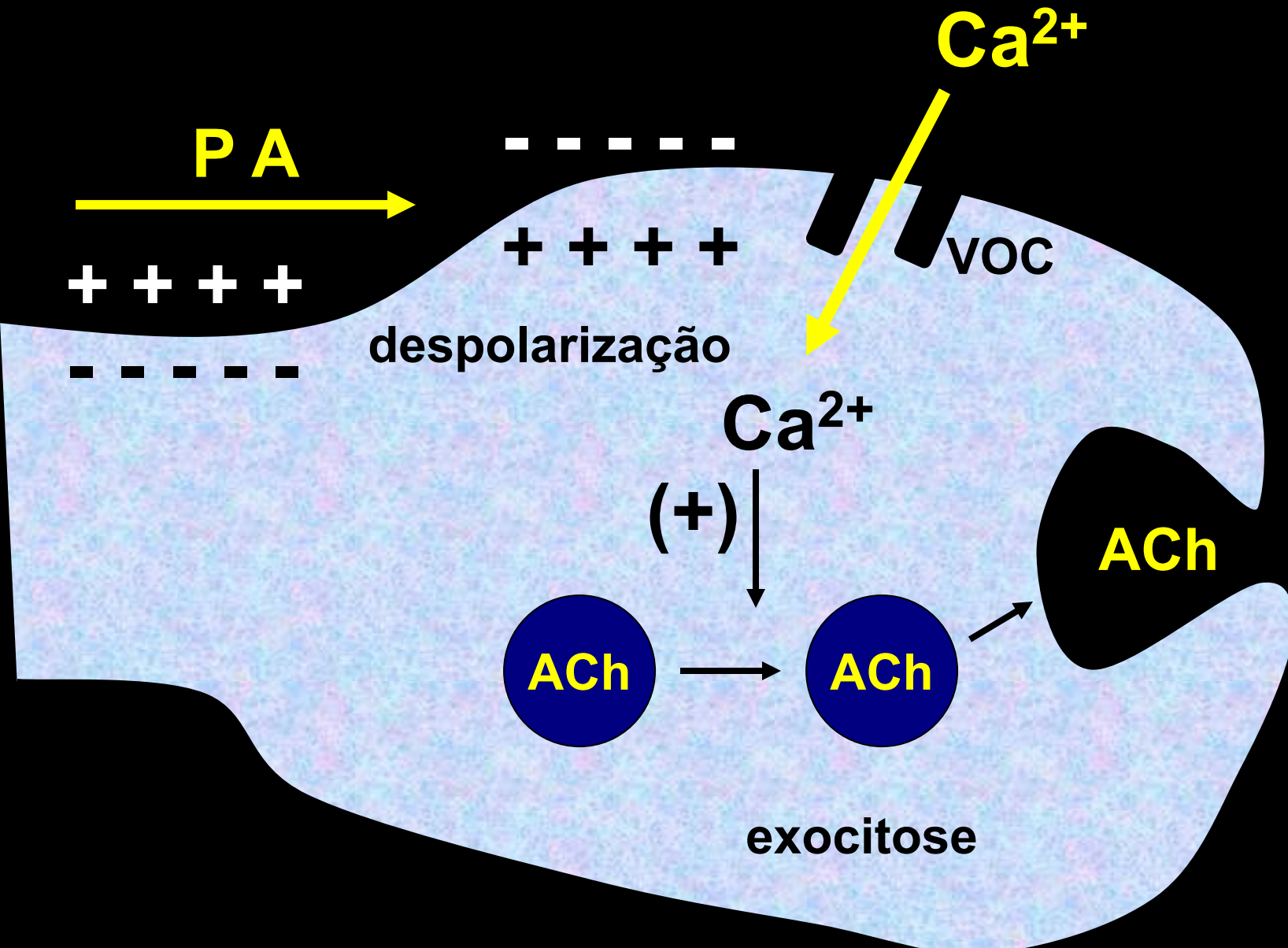
Ach

Sinapse Colinérgica - Síntese da Acetilcolina

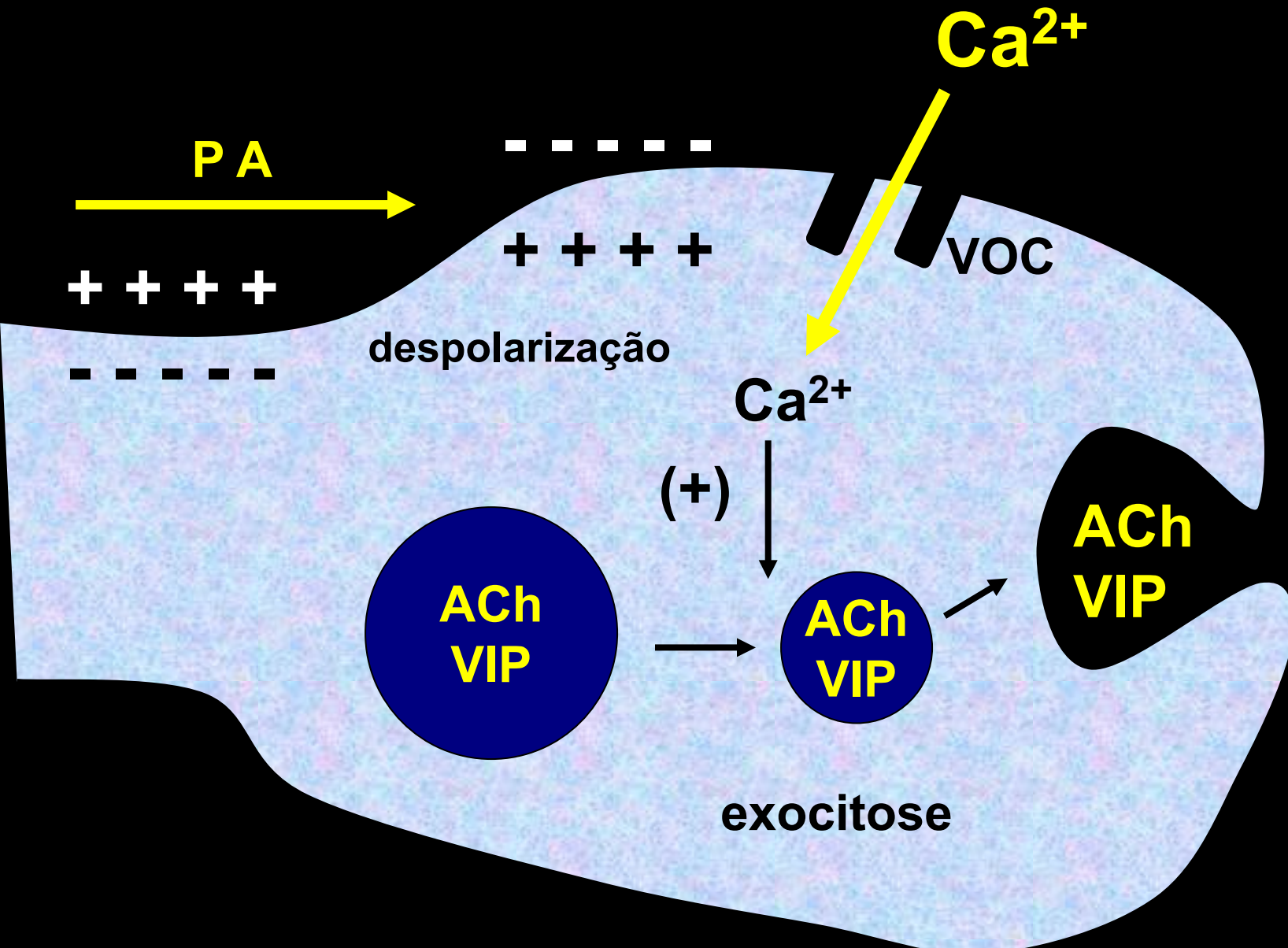


Tecido pós-sináptico

Sinapse Colinérgica - Liberação da ACh

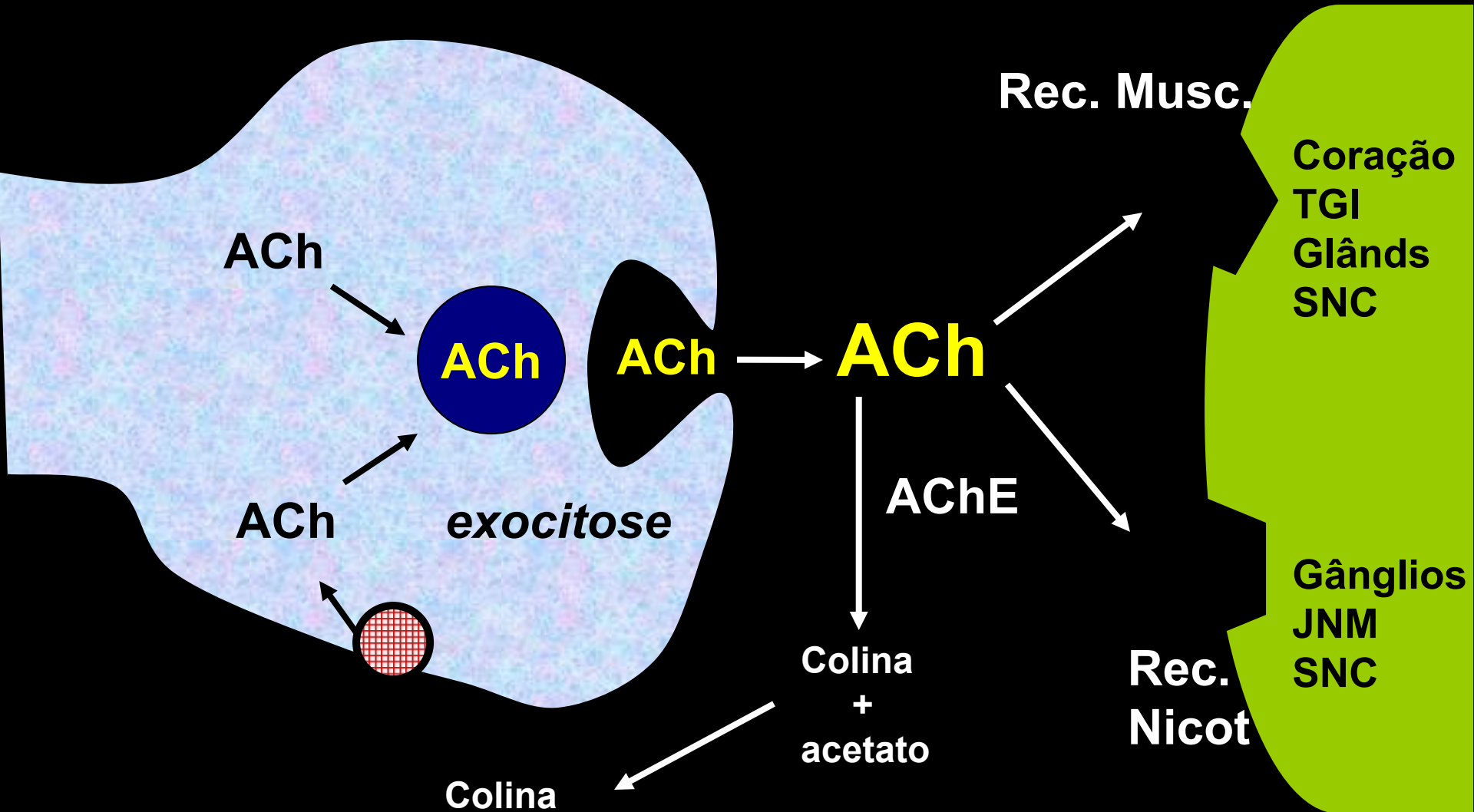


Sinapse Colinérgica - Cotransmissores



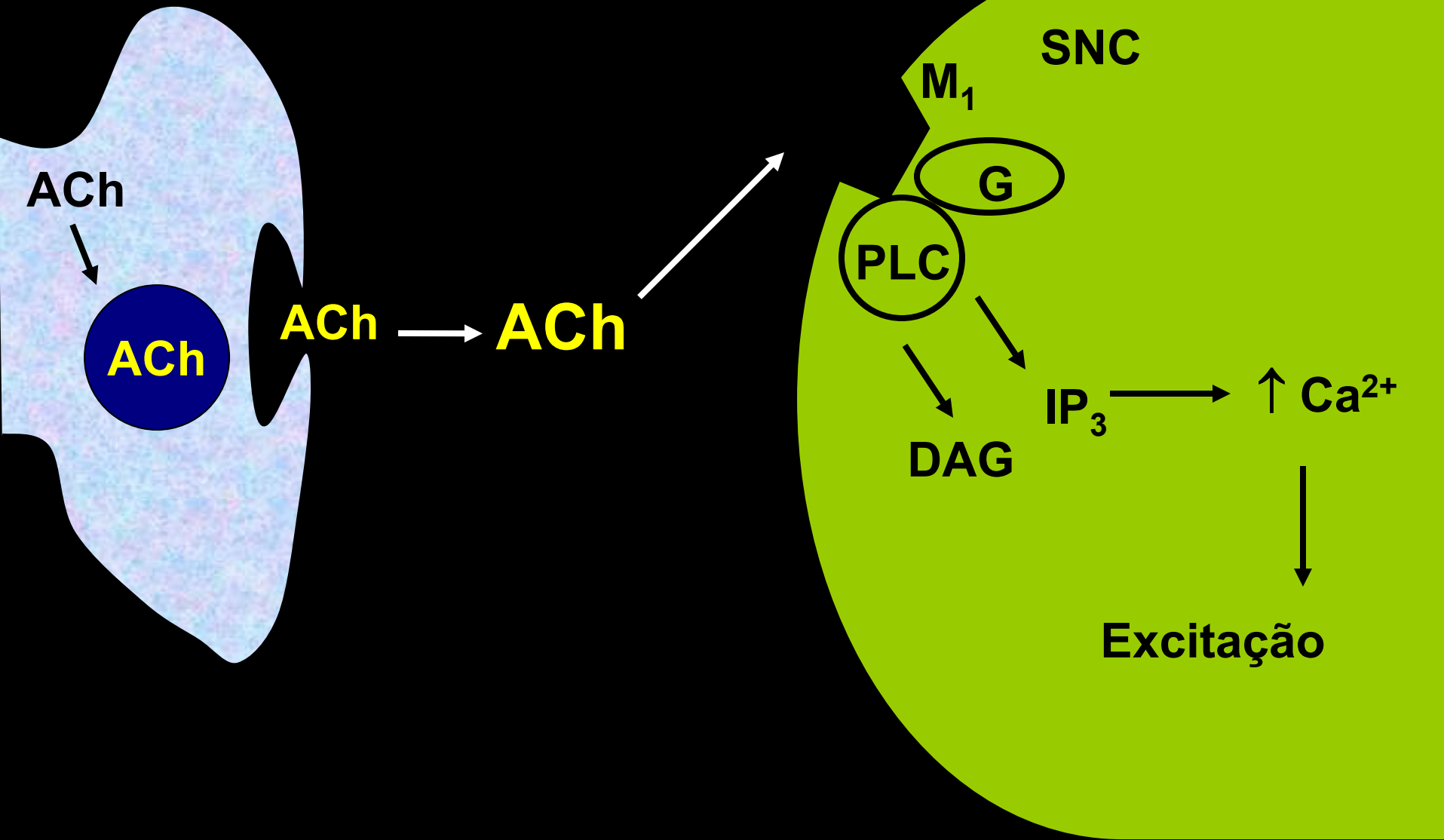
Tecido pós-sináptico

Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina



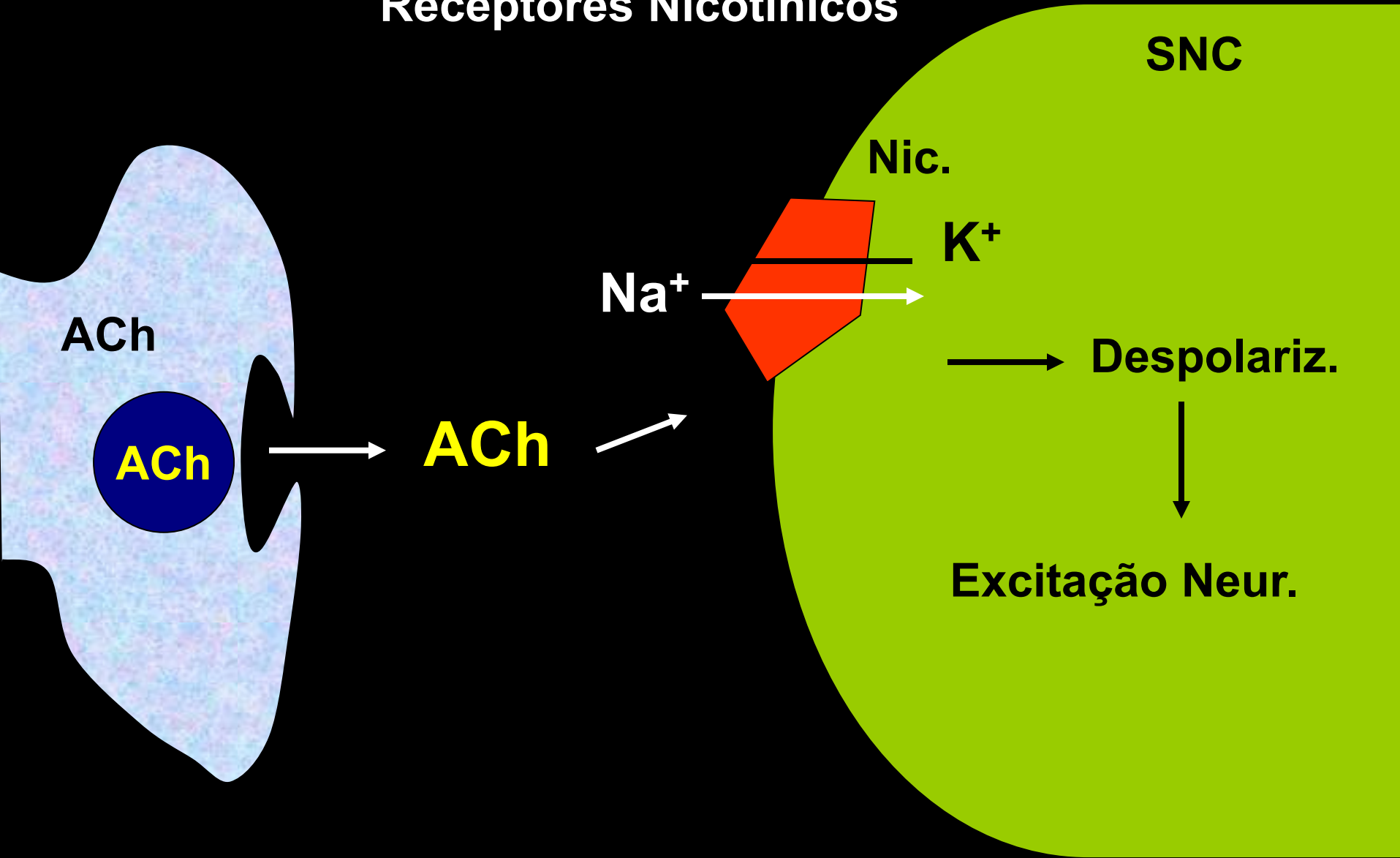
Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina

Receptores Muscarínicos

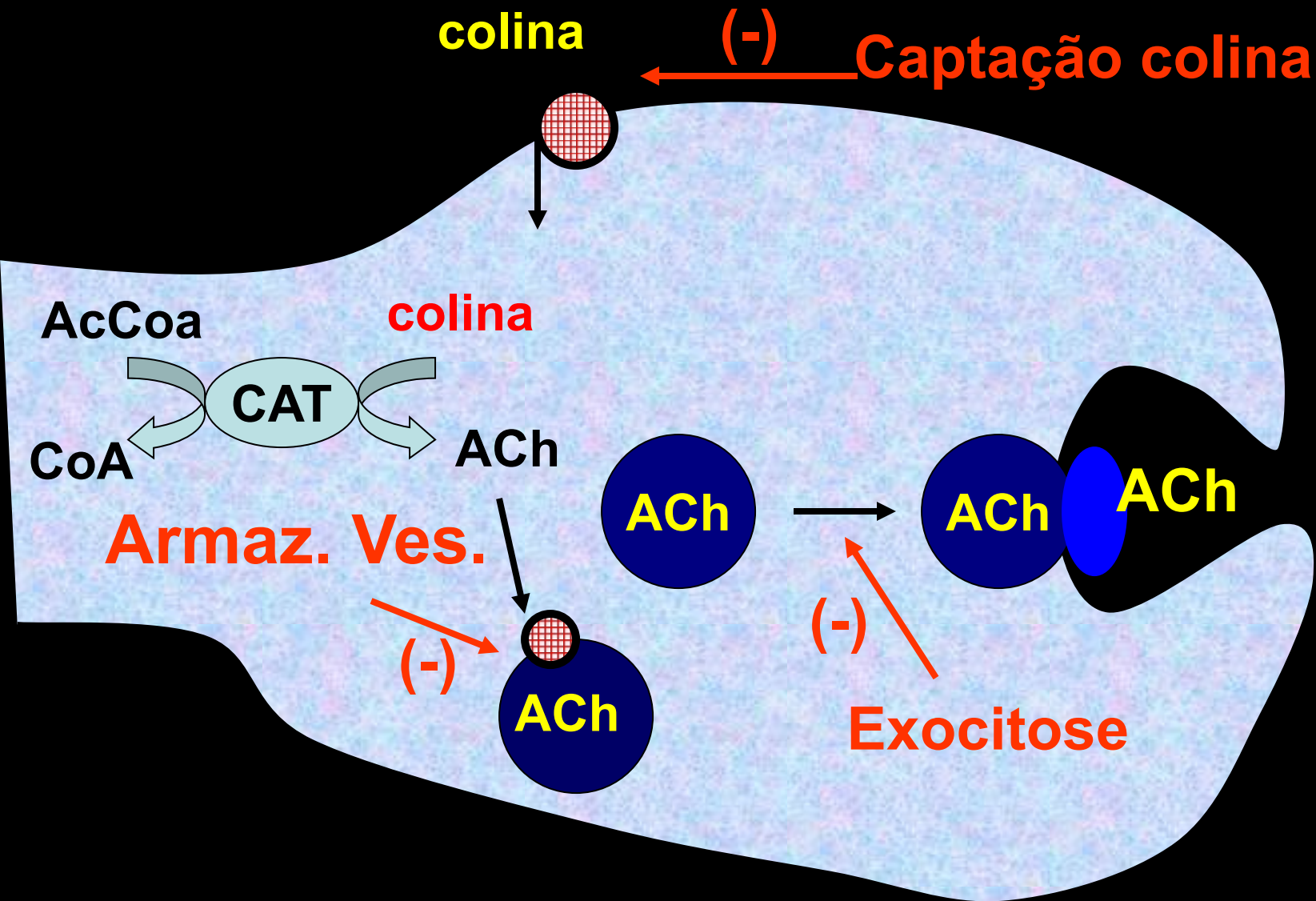


Sinapse Colinérgica - Ações da Acetilcolina

Receptores Nicotínicos

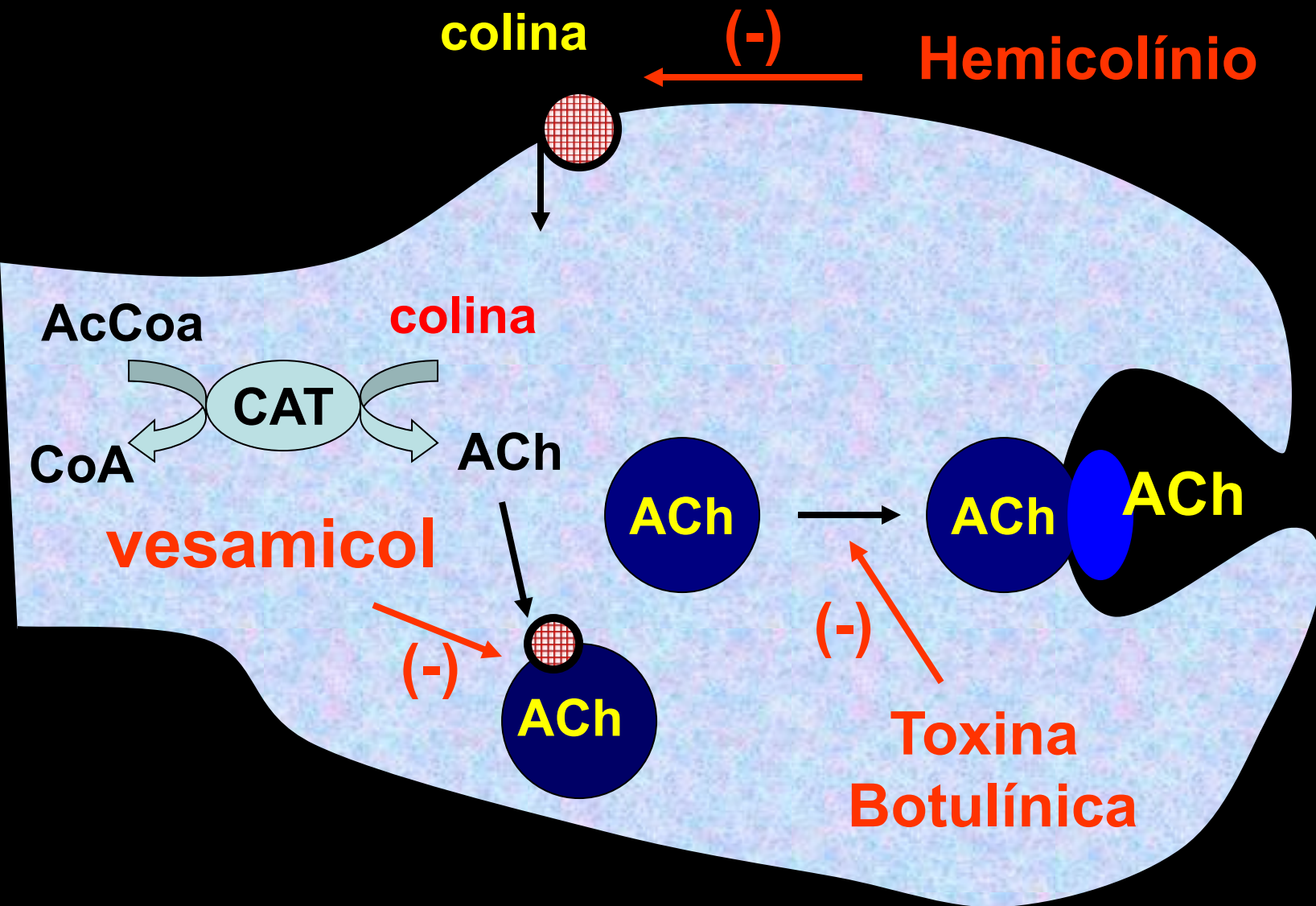


Drogas que interferem com a Síntese ACh

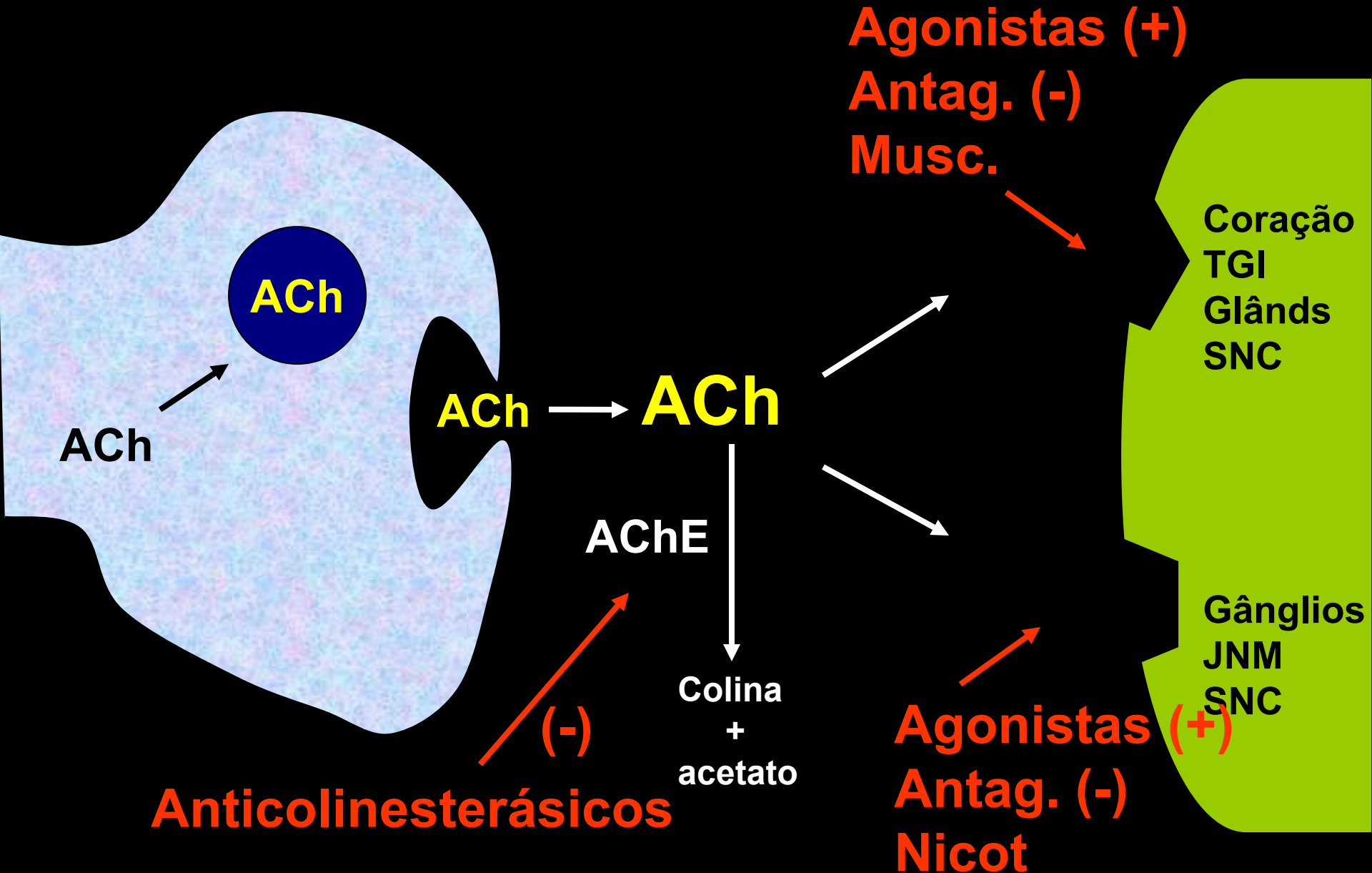


Tecido pós-sináptico

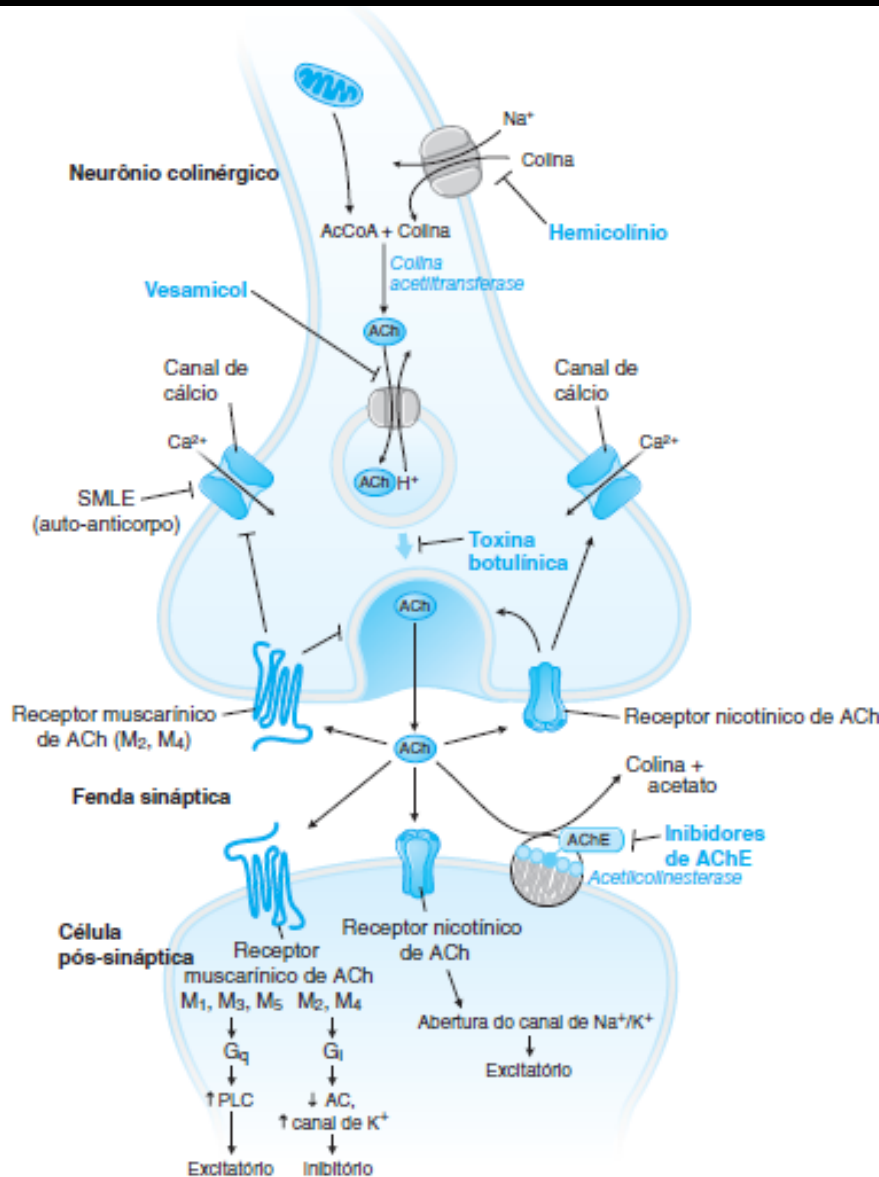
Drogas que interferem com a Síntese ACh



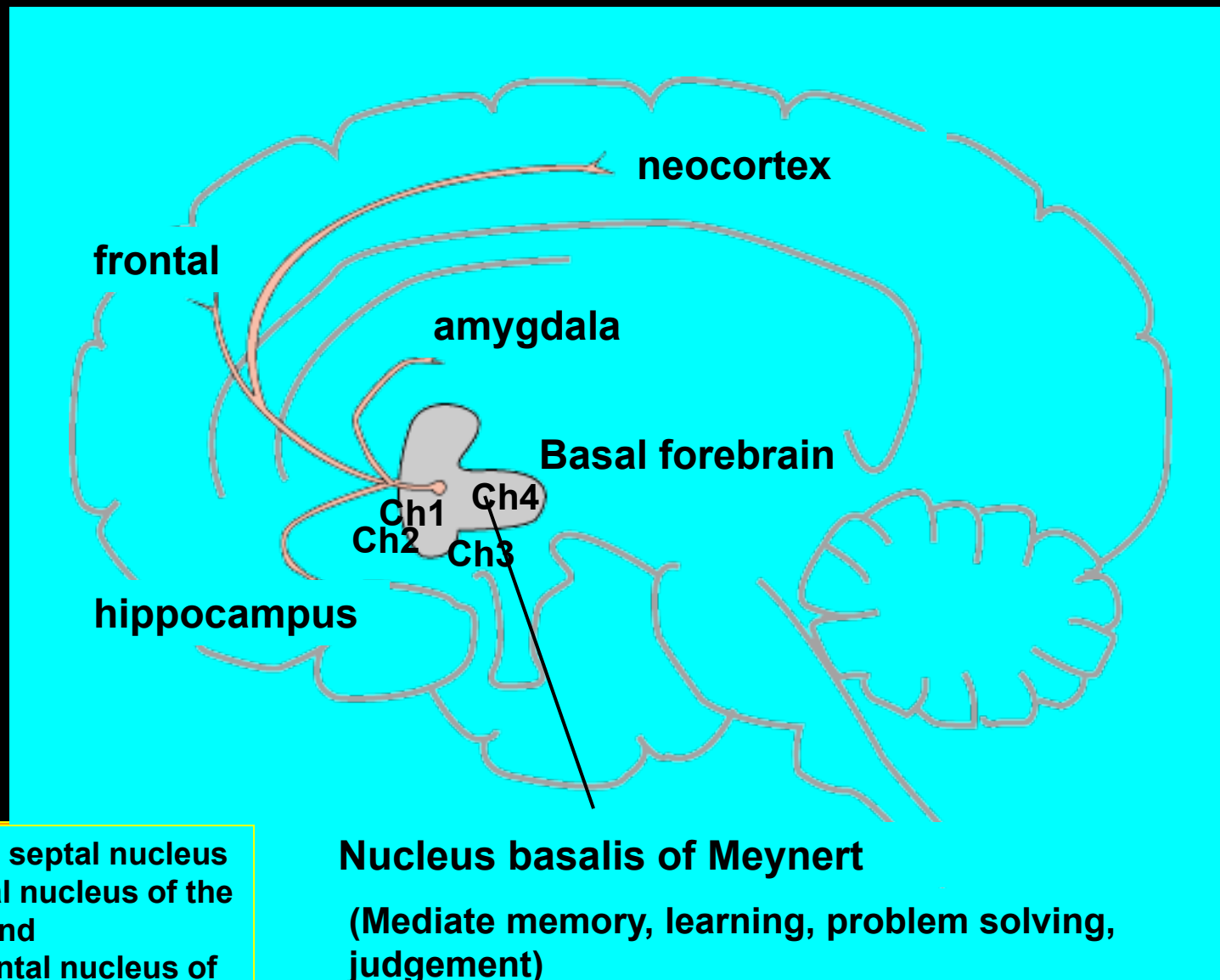
Drogas que interferem com ações da ACh



Vias de Síntese, Armazenamento, liberação e degradação da acetilcolina e agentes farmacológicos que atuam sobre essas vias



Vias Colinérgicas no SNC

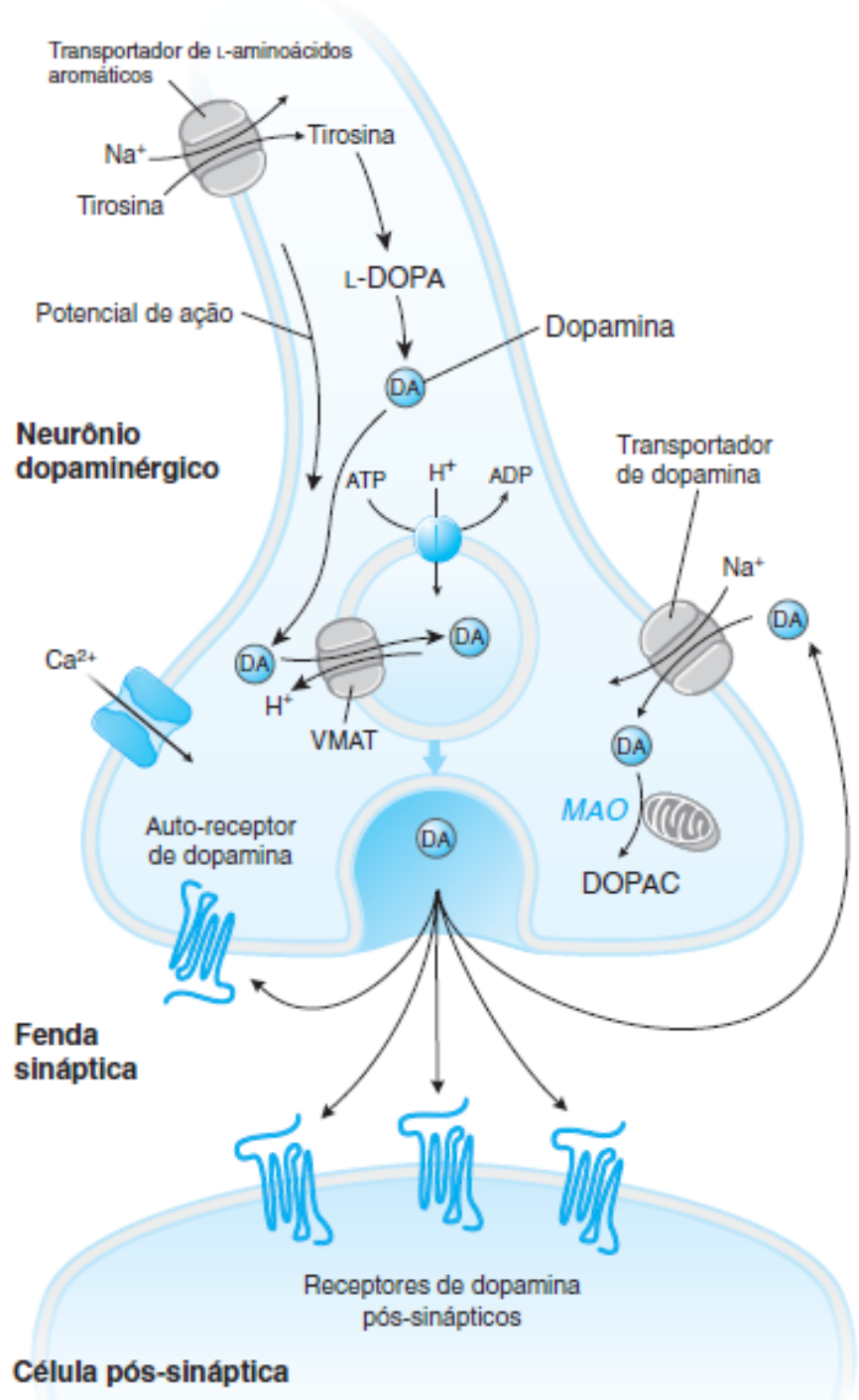


Perda de neurônios Ch4 ⇒ Doença de Alzheimer

CATECOLAMINAS

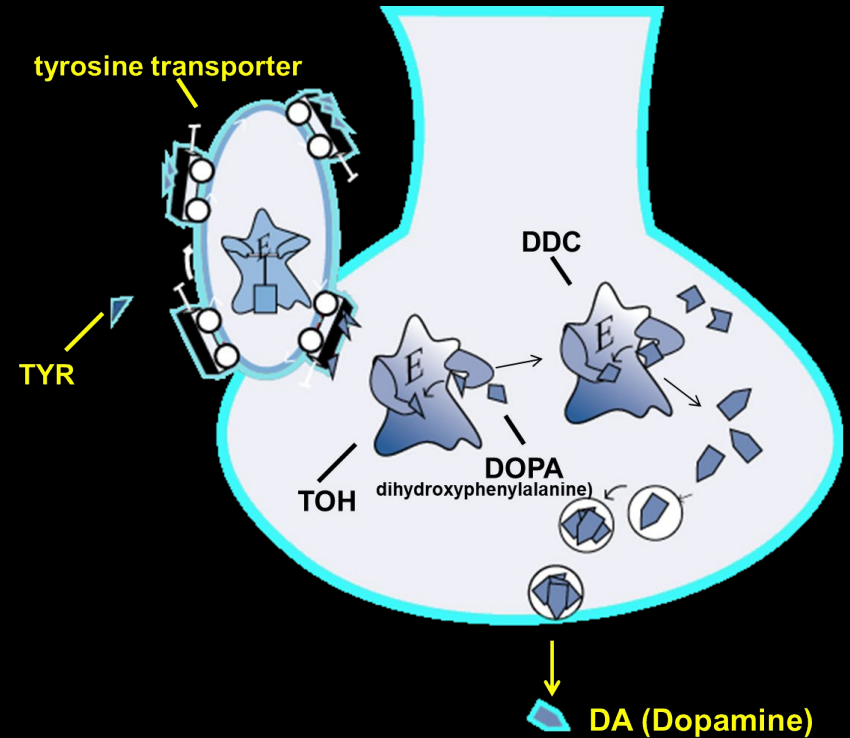
DOPAMINA

DA

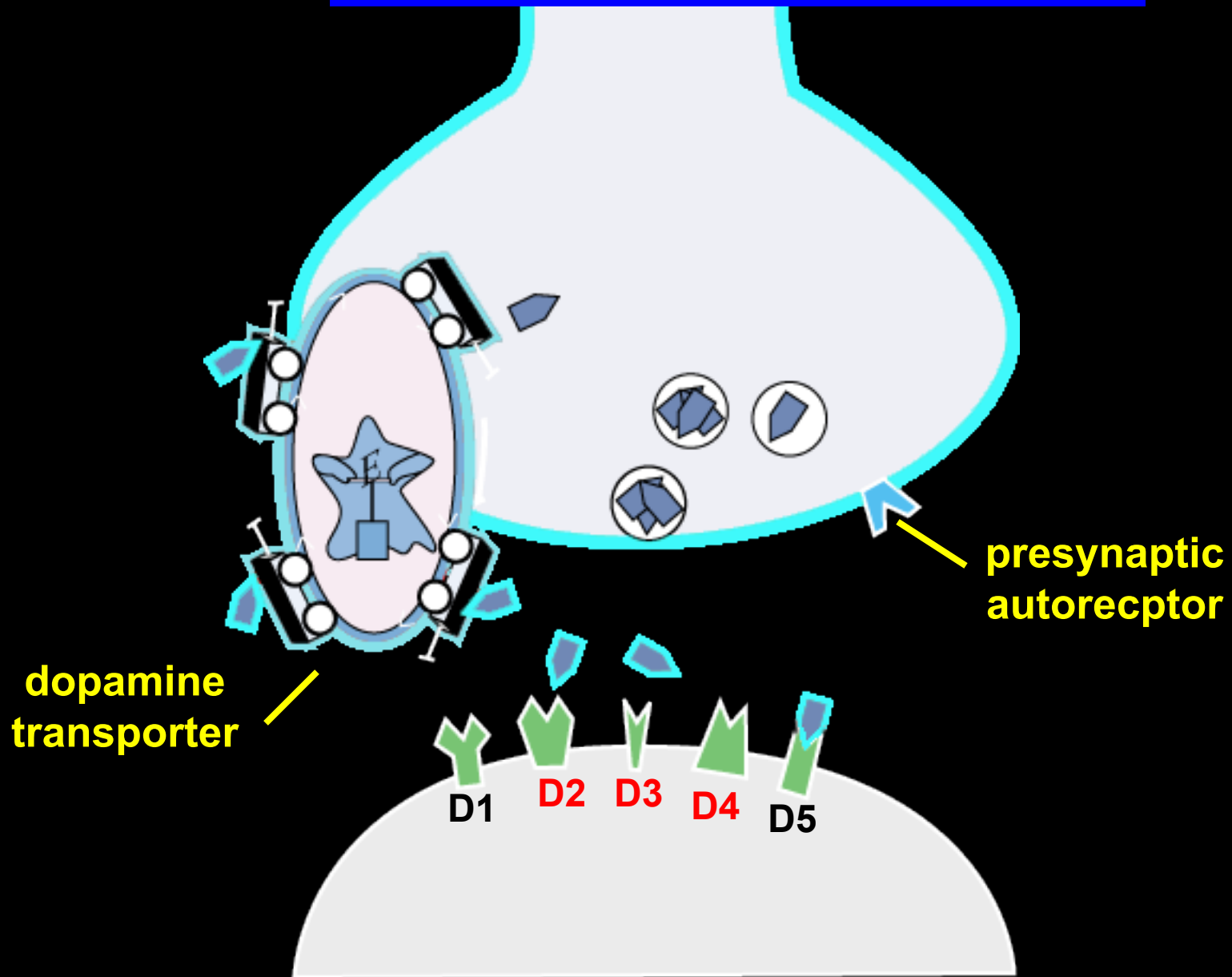


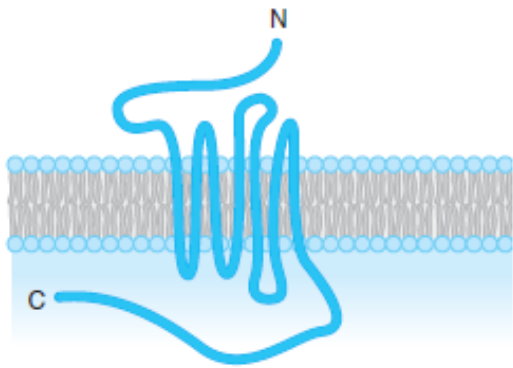
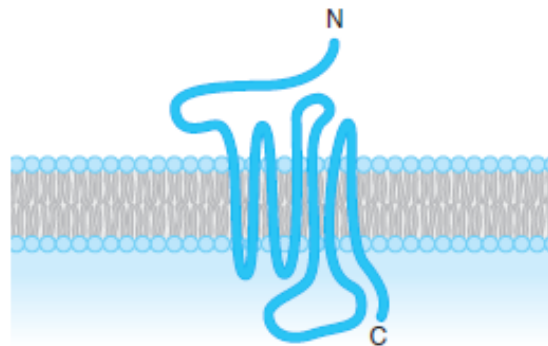
Neurotransmissão

Dopaminérgica

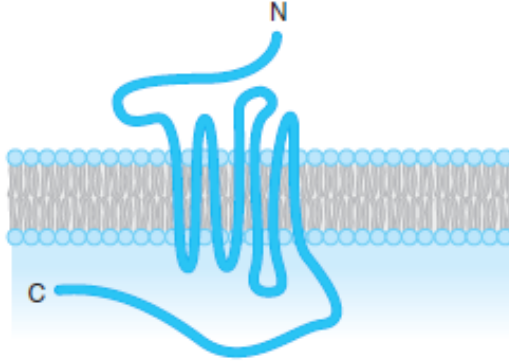
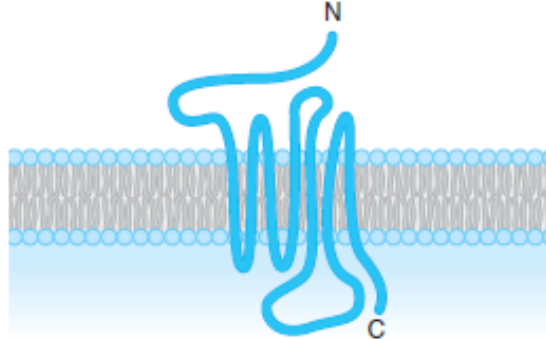


RECEPTORES DA DOPAMINA

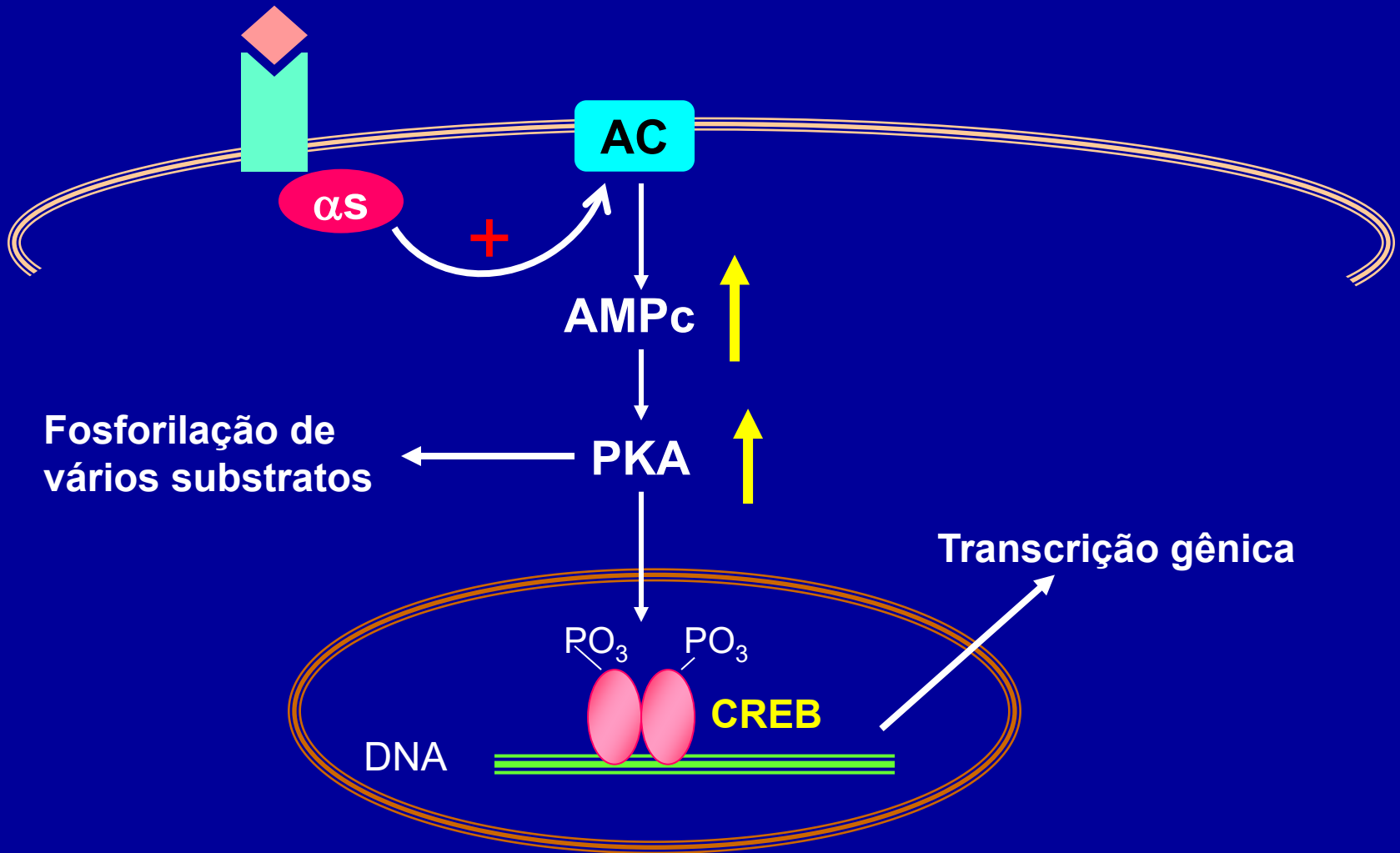


	Família do Receptor D1		Família do Receptor D2		
Estrutura esquemática					
Sistemas de segundos mensageiros	↑ cAMP (através de G_s) ↑ Hidrólise de PIP_2 Mobilização do Ca^{2+} (através do IP_3) Ativação da PKC (através do DAG)		↓ cAMP (através de G_i) ↑ Correntes de K^+ ↓ Correntes de Ca^{2+} reguladas por voltagem		
Distribuição no SNC	D1	D5	D2	D3	D4
	Estriado Neocórtex	Hipocampo Hipotálamo	Estriado Substância negra Hipófise	Tubérculo olfatório <i>Nucleus accumbens</i> Hipotálamo	Córtex frontal Medula oblonga Mesencéfalo

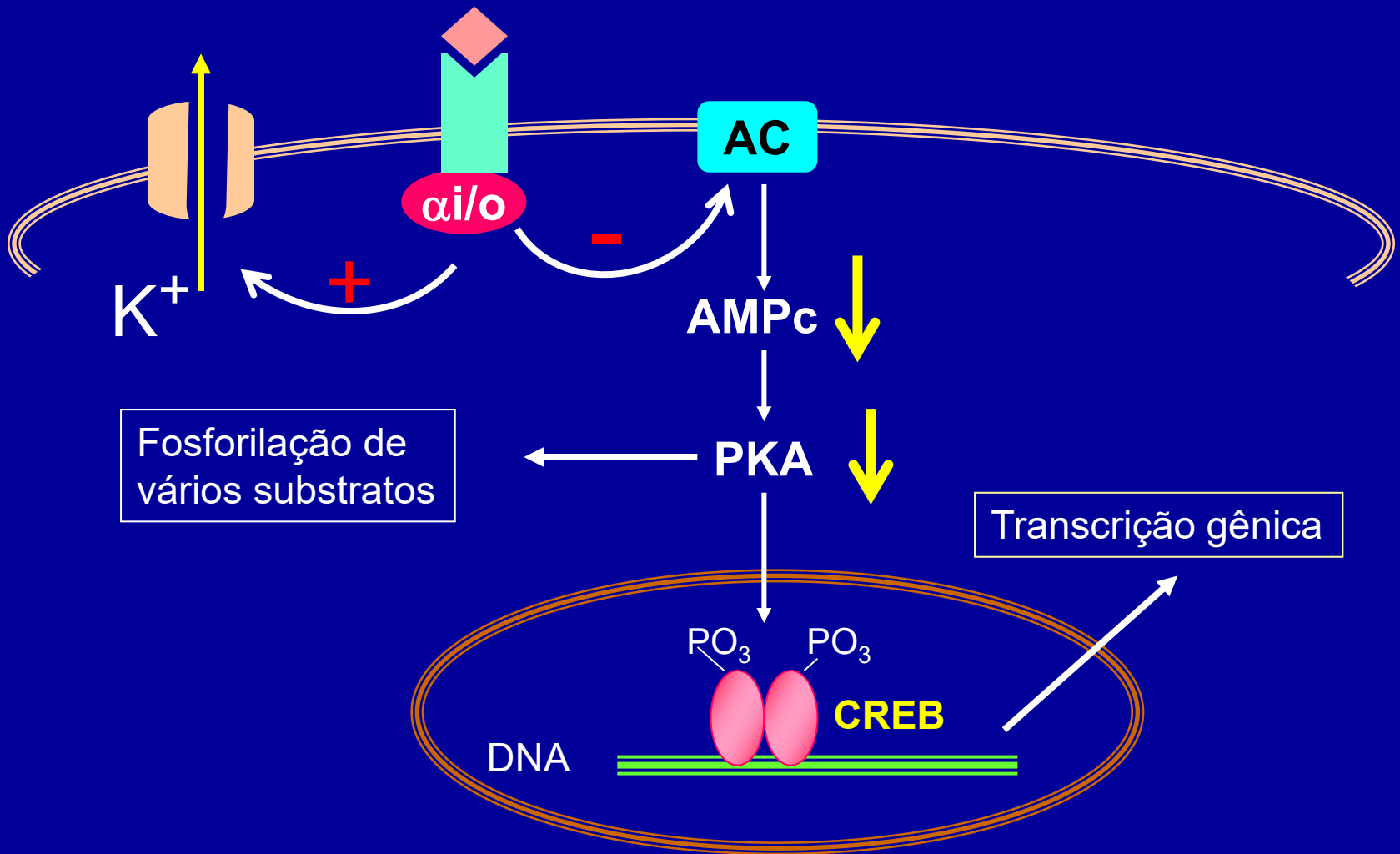
Receptores dopaminérgicos

Estrutura esquemática	Família do Receptor D1		Família do Receptor D2		
					
Sistemas de segundos mensageiros	↑ cAMP (através de G_s) ↑ Hidrólise de PIP_2 Mobilização do Ca^{2+} (através do IP_3) Ativação da PKC (através do DAG)		↓ cAMP (através de G_i) ↑ Correntes de K^+ ↓ Correntes de Ca^{2+} reguladas por voltagem		
Distribuição no SNC	D1	D5	D2	D3	D4
	Estriado Neocórtex	Hipocampo Hipotálamo	Estriado Substância negra Hipófise	Tubérculo olfatório <i>Nucleus accumbens</i> Hipotálamo	Córtex frontal Medula oblonga Mesencéfalo

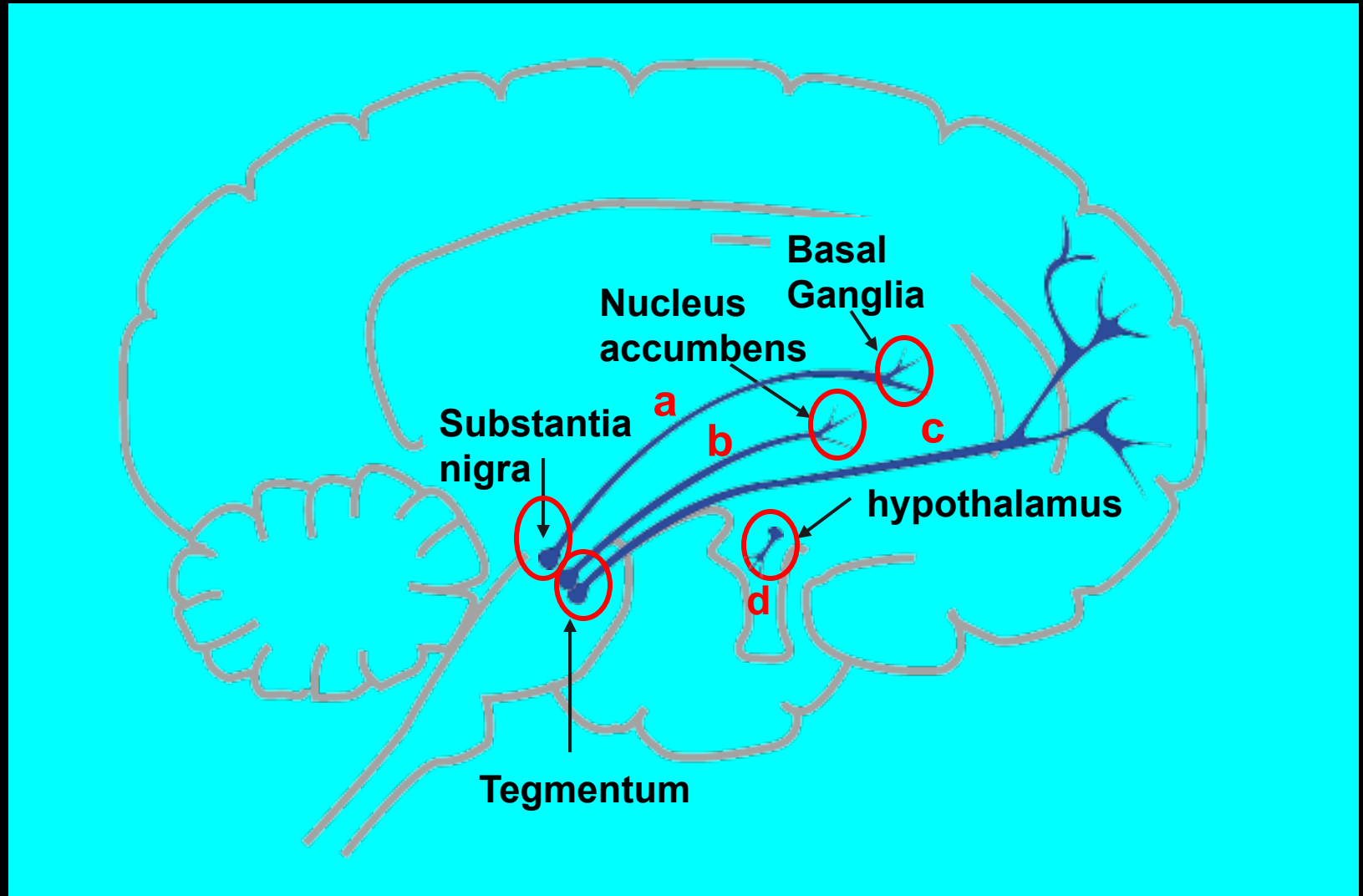
Receptores D1 e D5



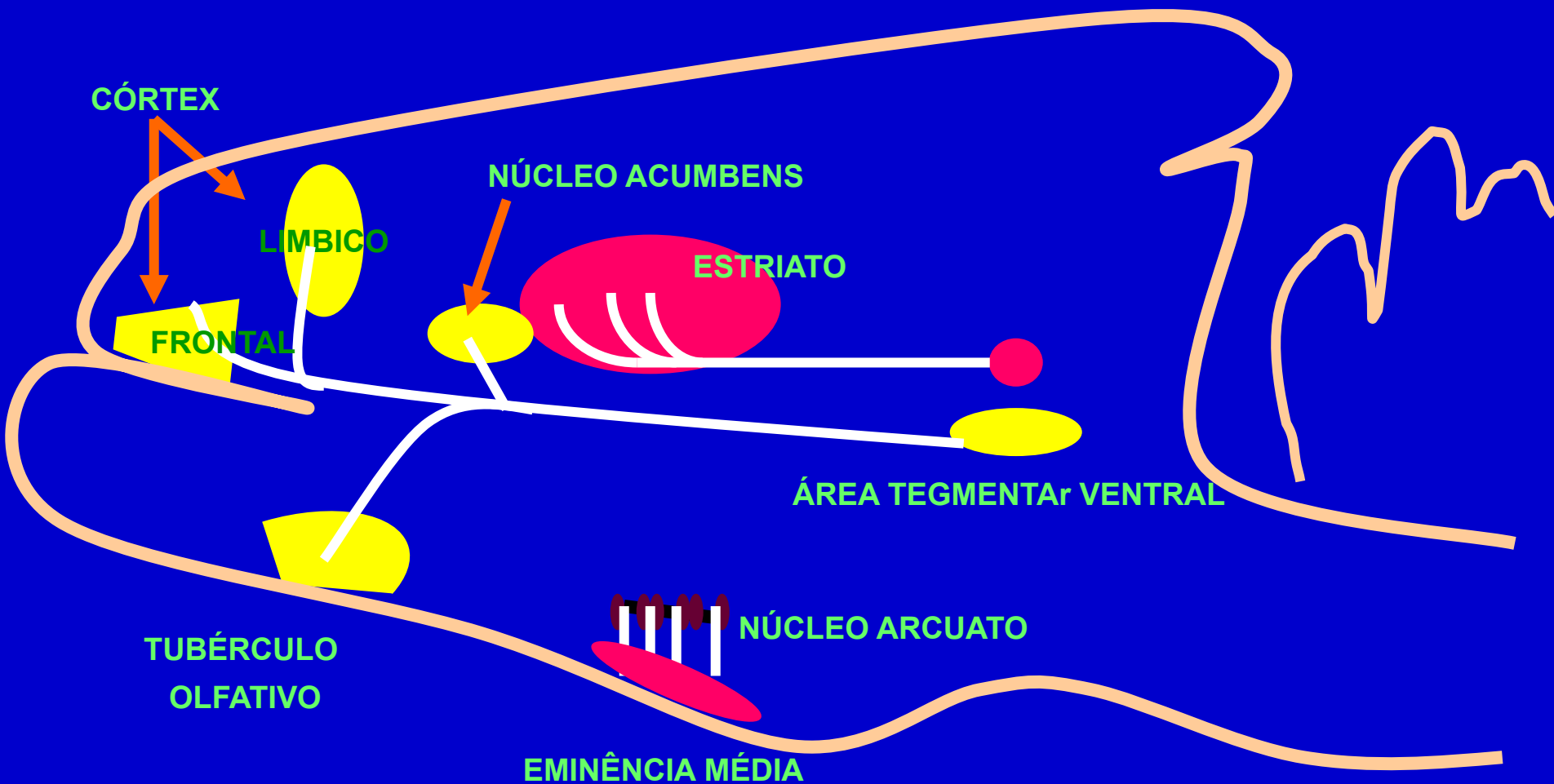
Receptores D2, D3 e D4



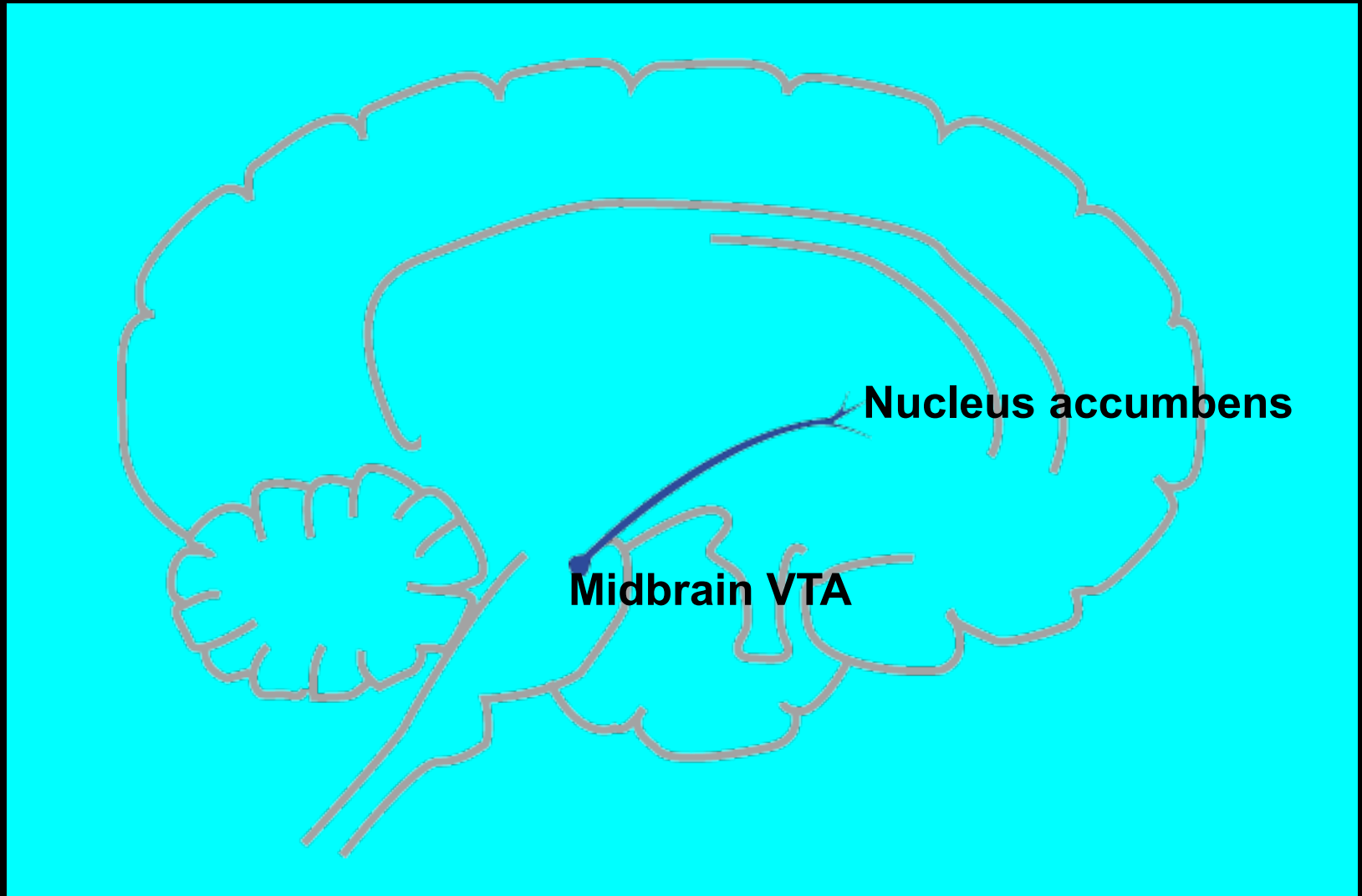
Vias Dopaminérgicas no SNC



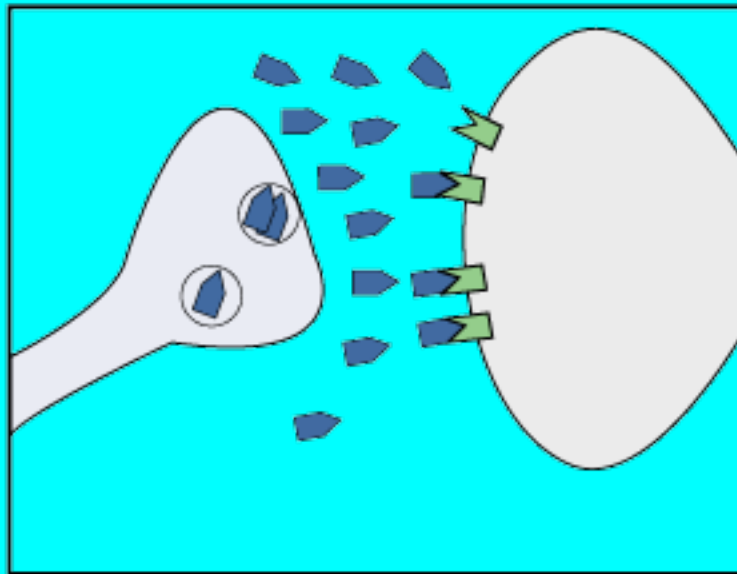
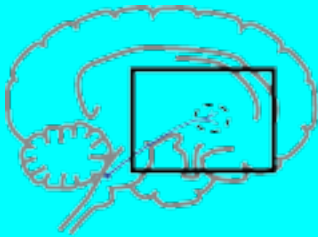
VIAS DOPAMINÉRGICAS



Via Mesolímbica



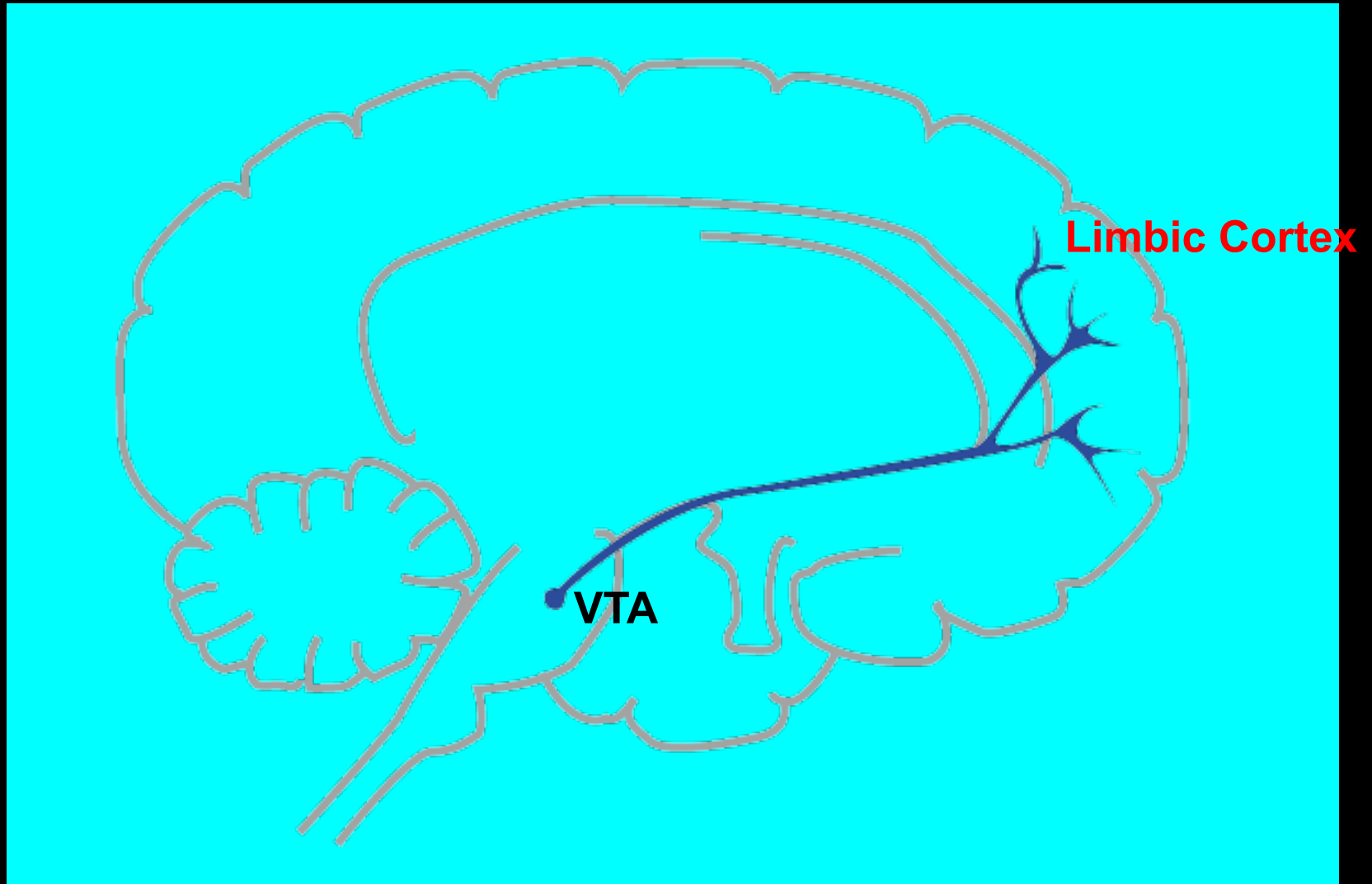
Part do Sistema Límbico – envolvida em sensações de prazer, motivação, desilusões e psicoses (alucinações).



**mesolimbic overactivity =
positive symptoms of psychosis**

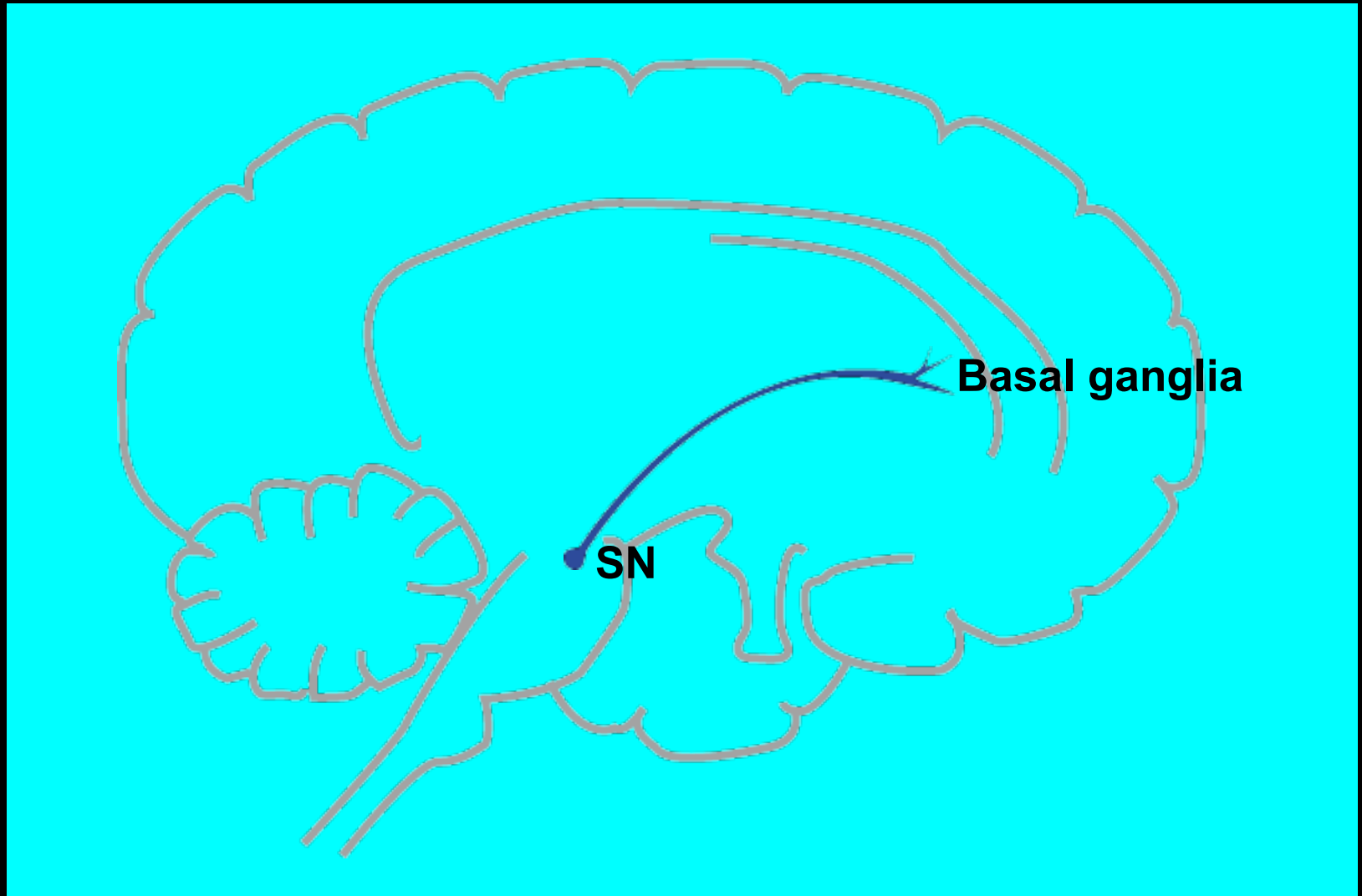


Via meso-cortical

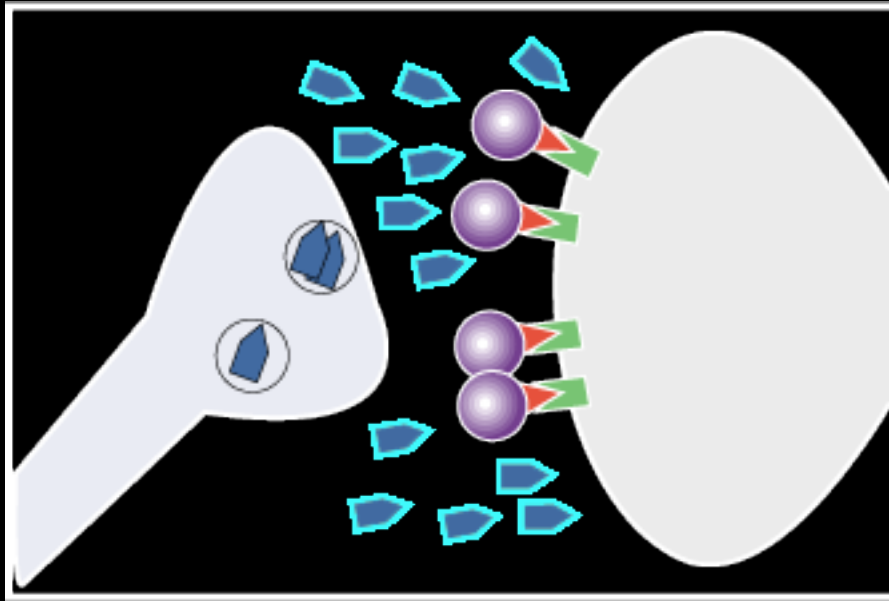


Memory, attention, problem solving

Via nigrostriatal



Parte do Sistema nervoso extrapiramidal
Controle dos movimentos



Via Nigrostriatal



EPSs

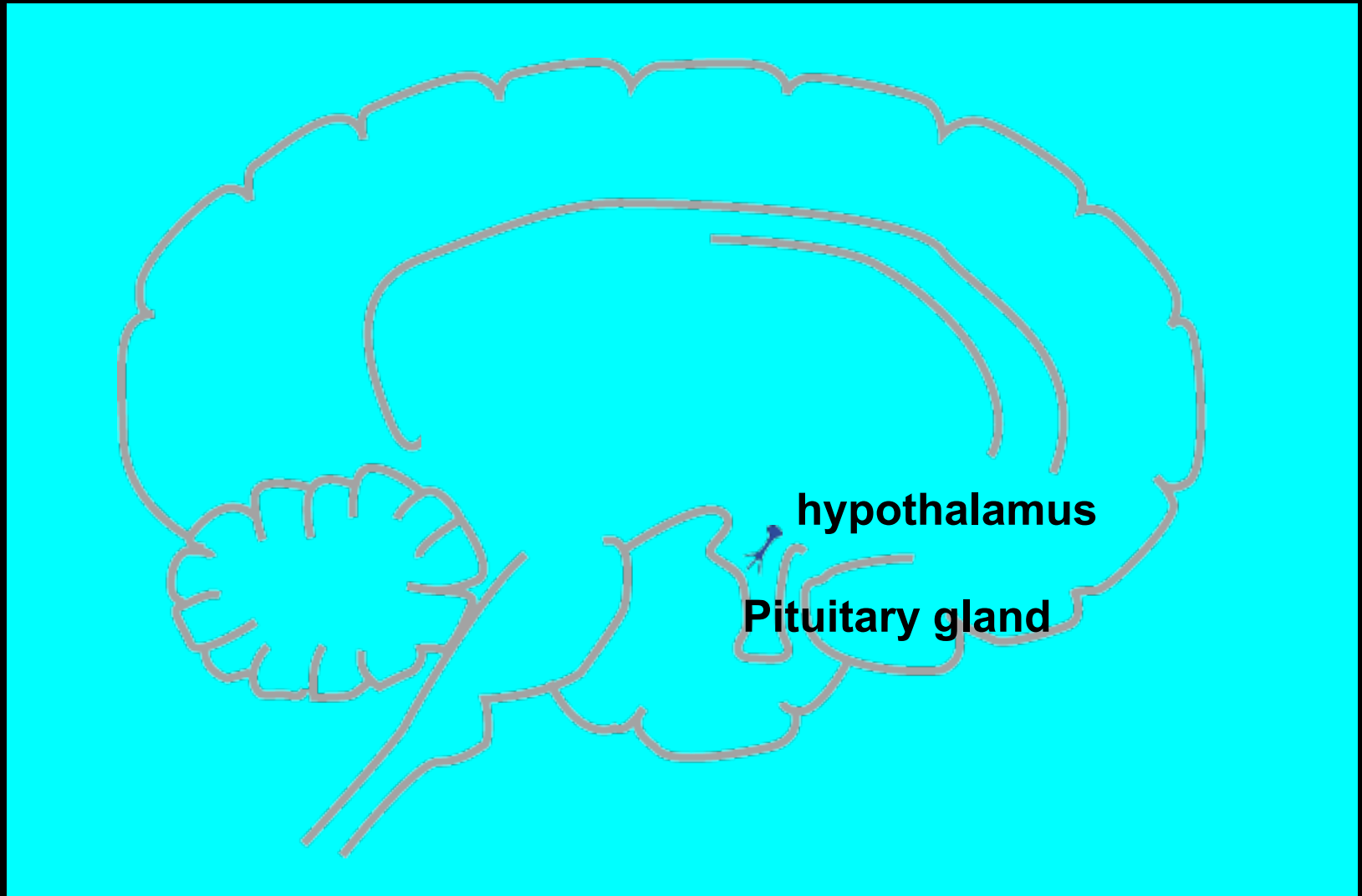


Dopamina – Parkinsonismo – tremor e rigidez.



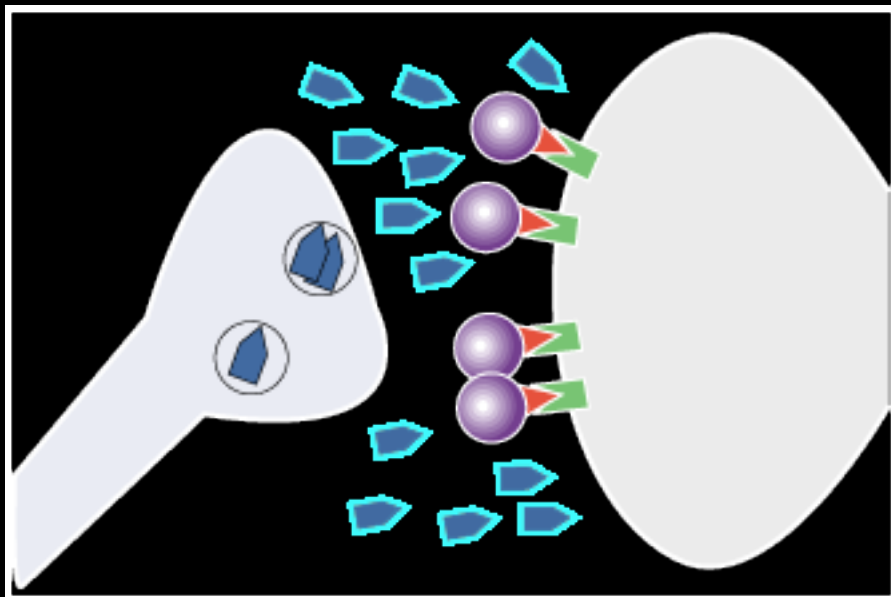
DA - movimentos hiperkinéticos - tiques e discinesia.

Via tubero infundibular



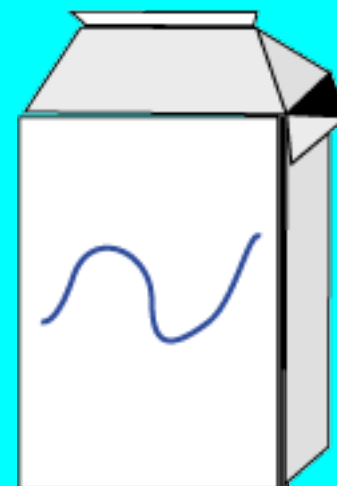
Controle da secreção de prolactina

Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2000)



Via Tuberoinfundibular

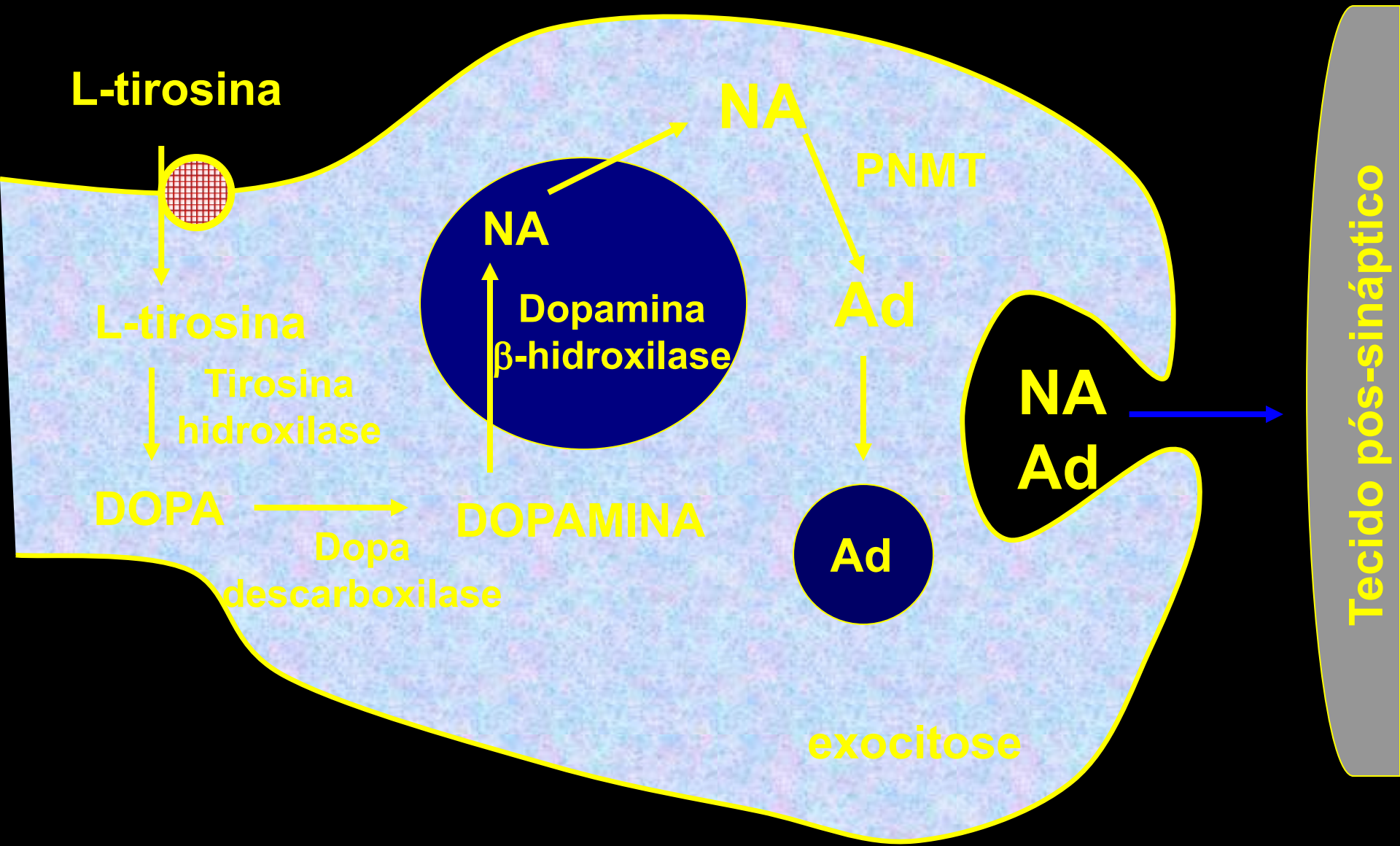
**D2 receptors – Bloqueio
NEUROLÈPTICOS
HALOPERIDOL
EFEITOS ADVERSOS**



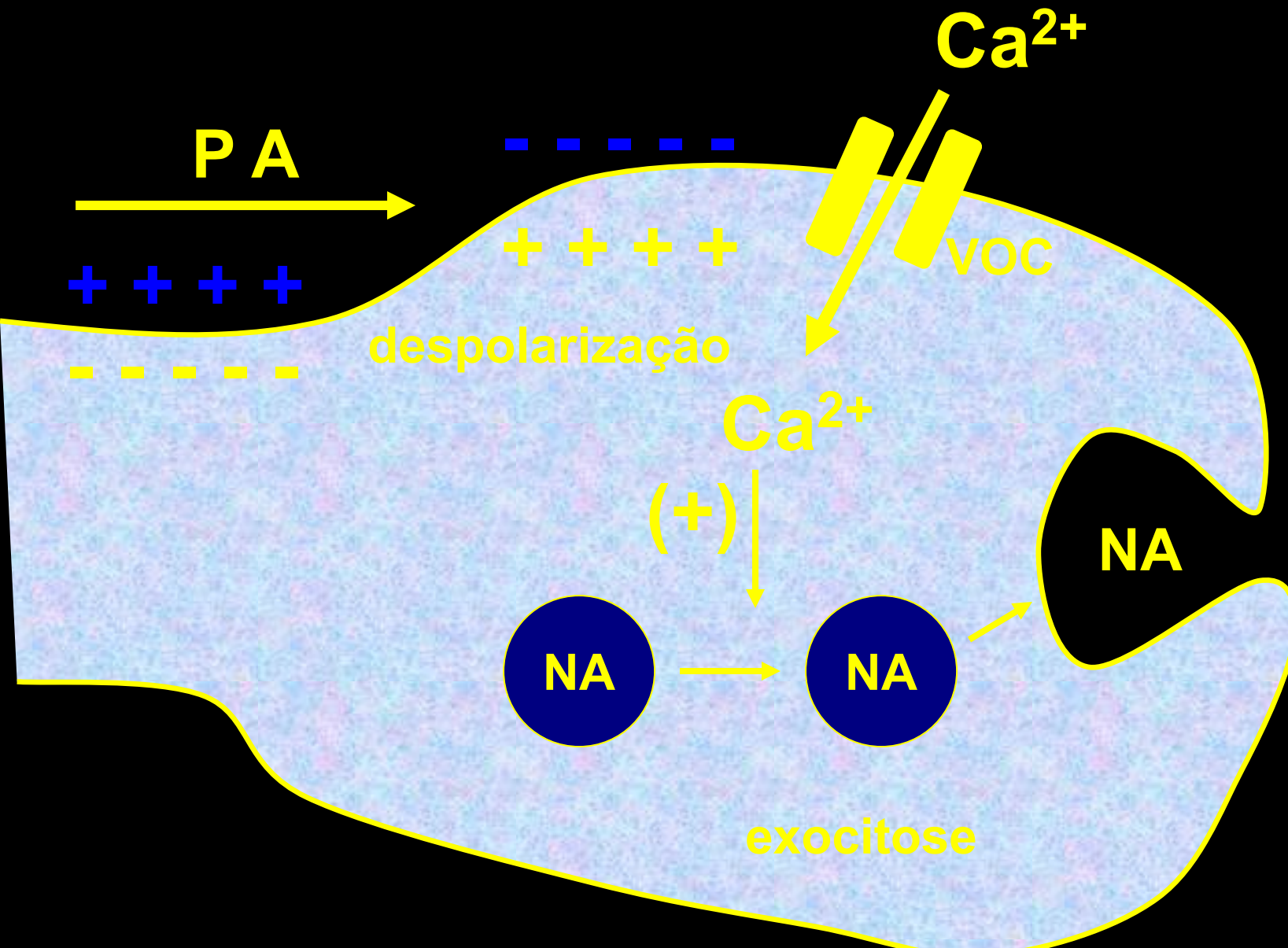
**Prolactin levels
rise**

CATECOLAMINAS
NOREPINEFRINA - NE
EPINEFRINA - E

Sinapse Adrenérgica - Síntese Noradrenalina

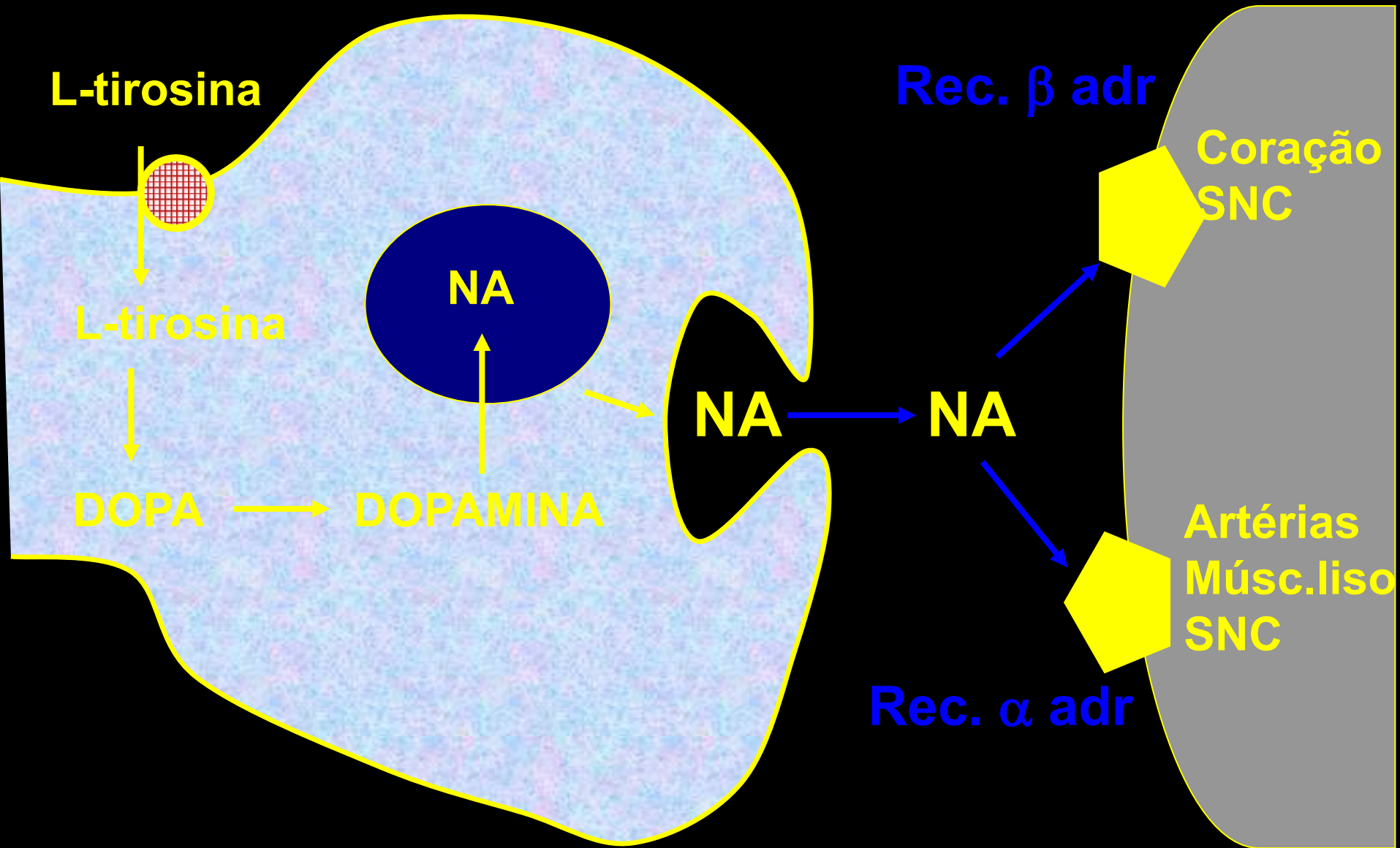


Sinapse Adrenérgica - Liberação NA

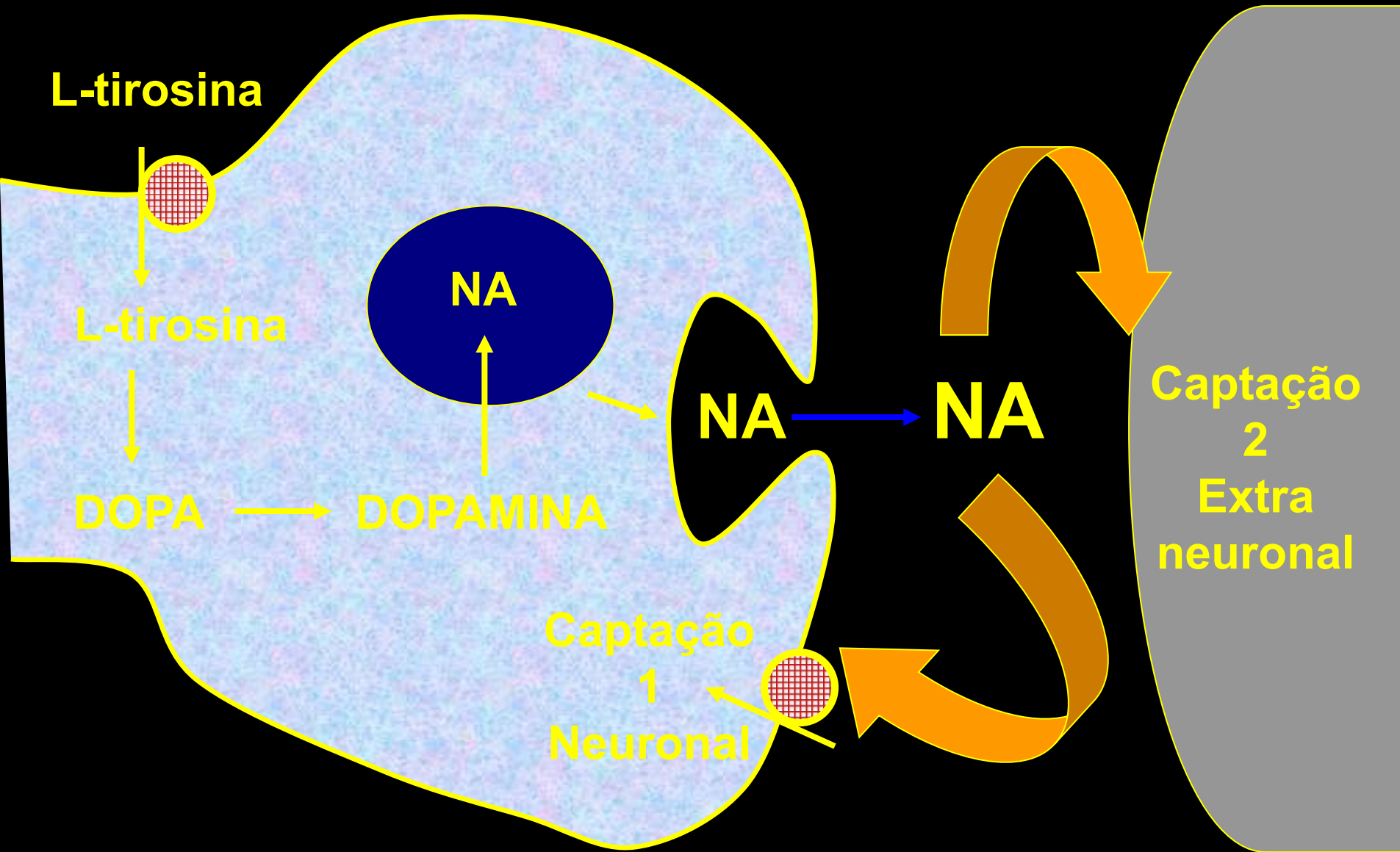


Tecido pós-sináptico

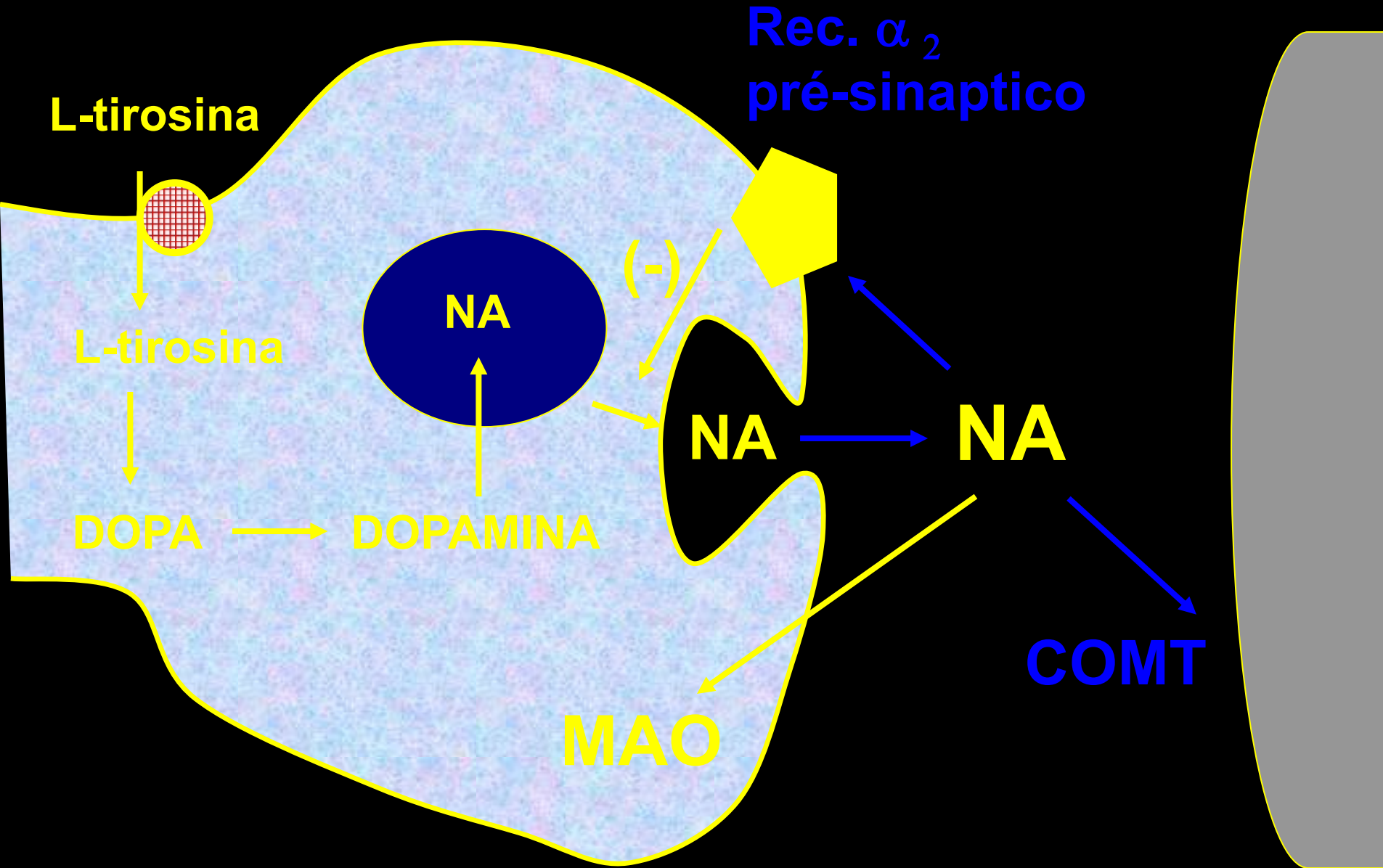
Sinapse Adrenérgica - Ações Noradrenalina



Sinapse Adrenérgica - Ações Noradrenalina



Sinapse Adrenérgica - Ações Noradrenalina



Metabolização neurotransmissores SNA

terminações colinérgicas

enzimática = acetilcolinesterase

butirilcolinesterase

terminações adrenérgicas

1. Captação 1 e 2

2. metabolização enzimática:

monoamino-oxidase (MAO)

catecol-O-metil transferase (COMT)

NA

**NA
aldeído**

DOMA

catecolaminas → **aldeídos** → **ácidos carboxílicos**

SN Perif

ADH

aldeído desidrogenase

COMT

**MAO = terminais adrenérgicos periféricos,
fígado e epitélio intestinal.**

**VMA
(urina)**

NA

**NA
aldeído**

DOPEG

catecolaminas → **aldeídos** →

SN Central

ADR

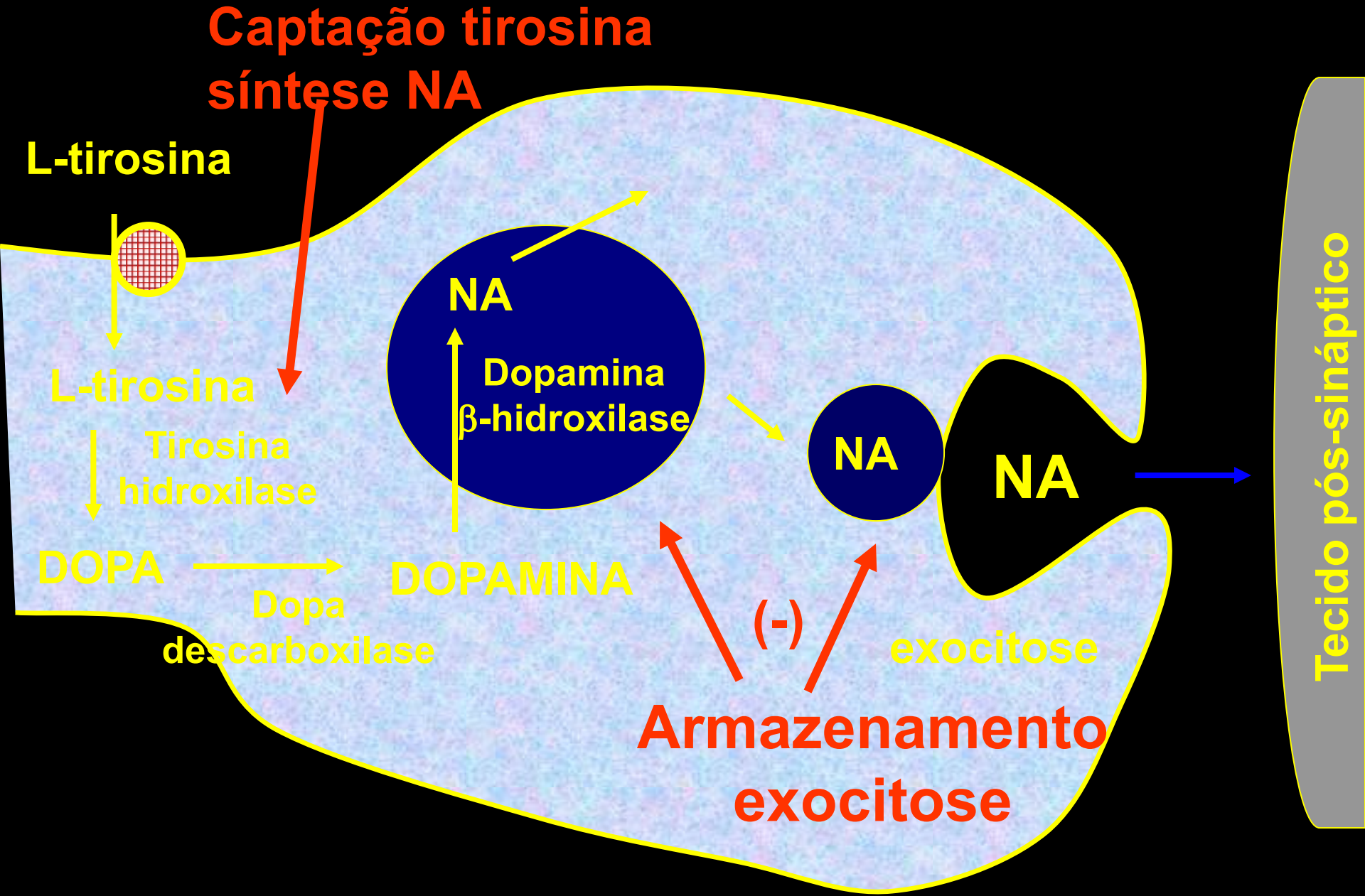
aldeído redutase

COMT

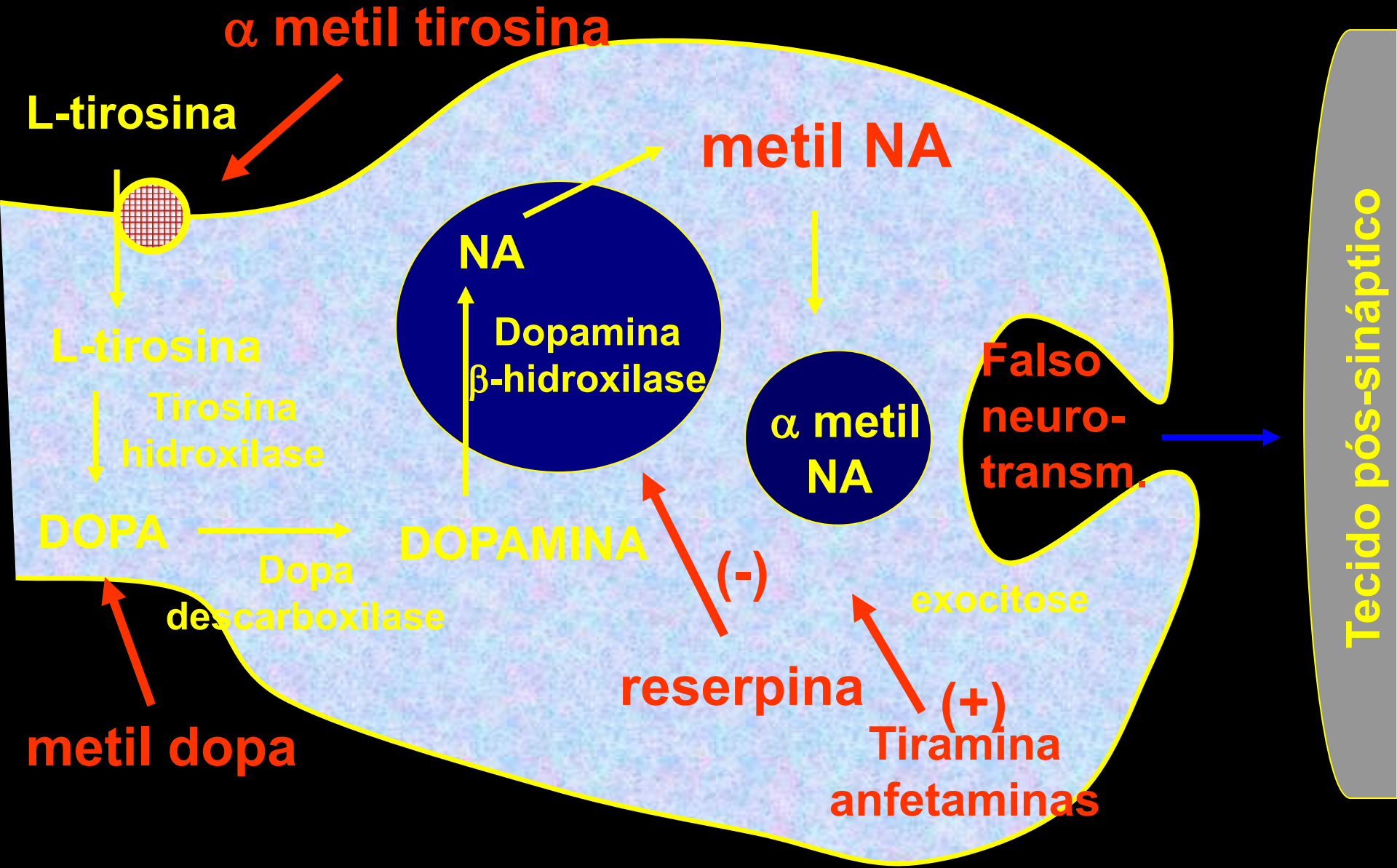
**COMT = plasma, fígado, tecidos neuronais e
não-neuronais**

**MOPEG
(urina)**

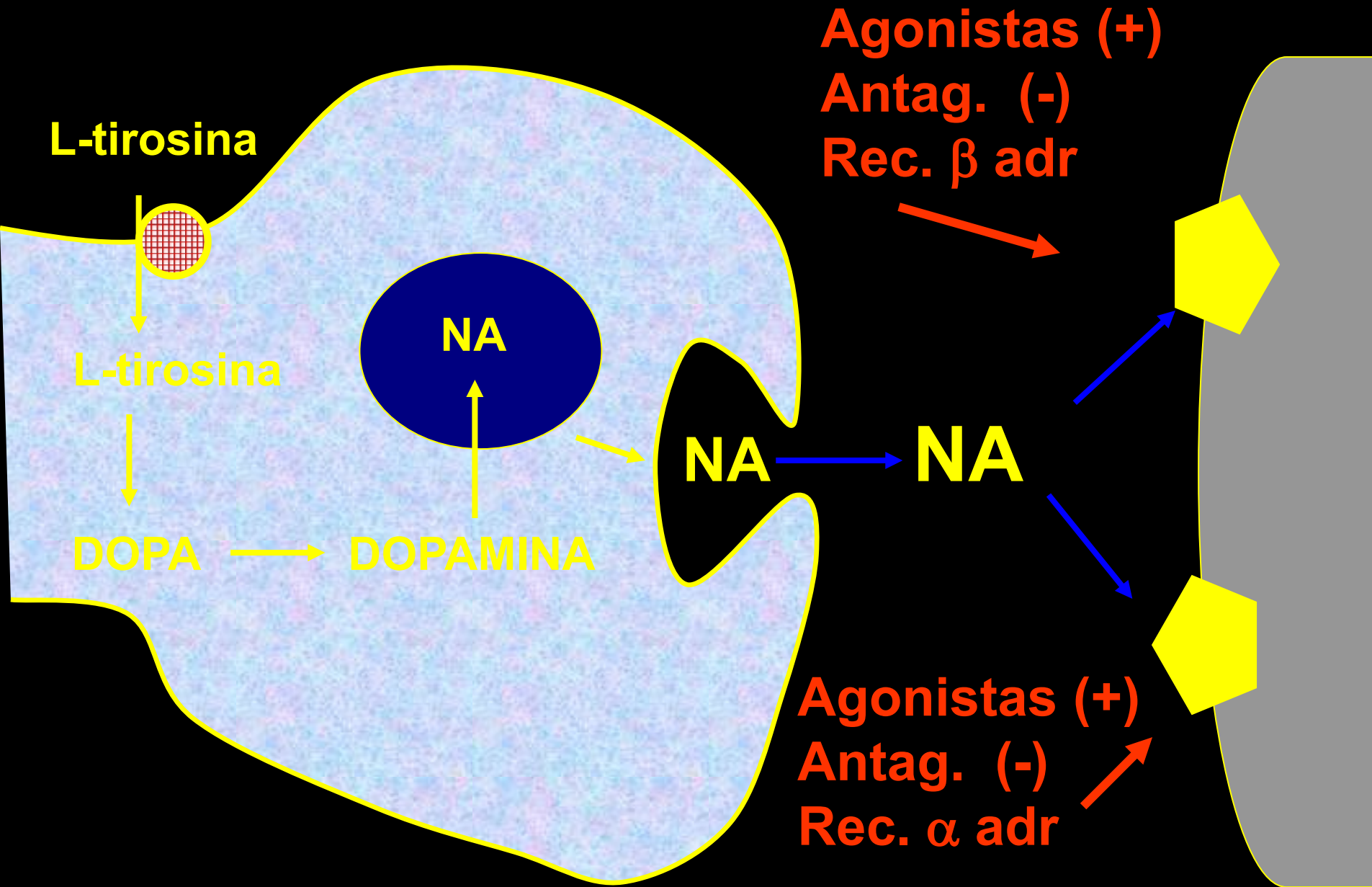
Drogas que interferem com a Síntese NA



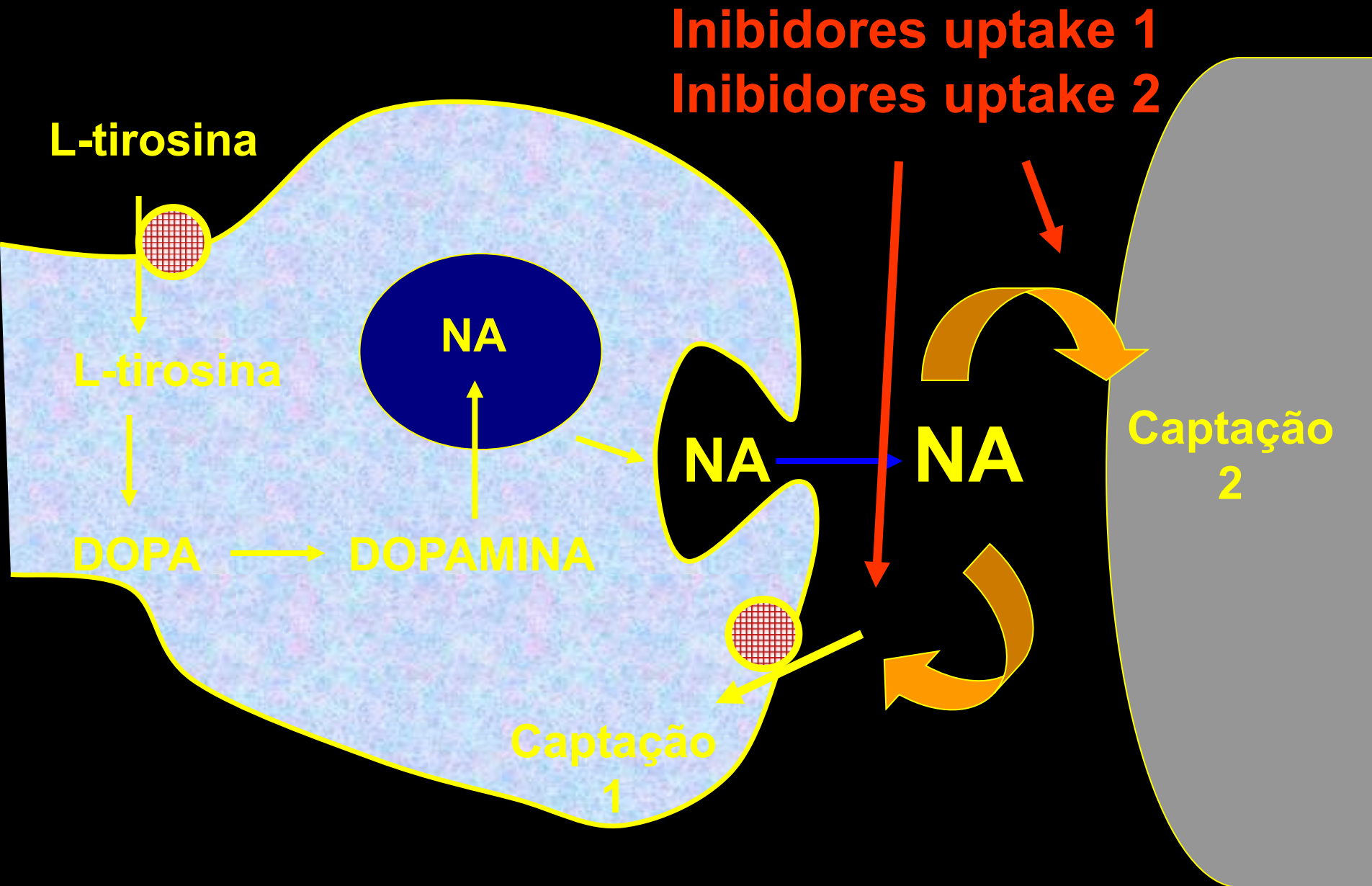
Drogas que interferem com a Síntese NA



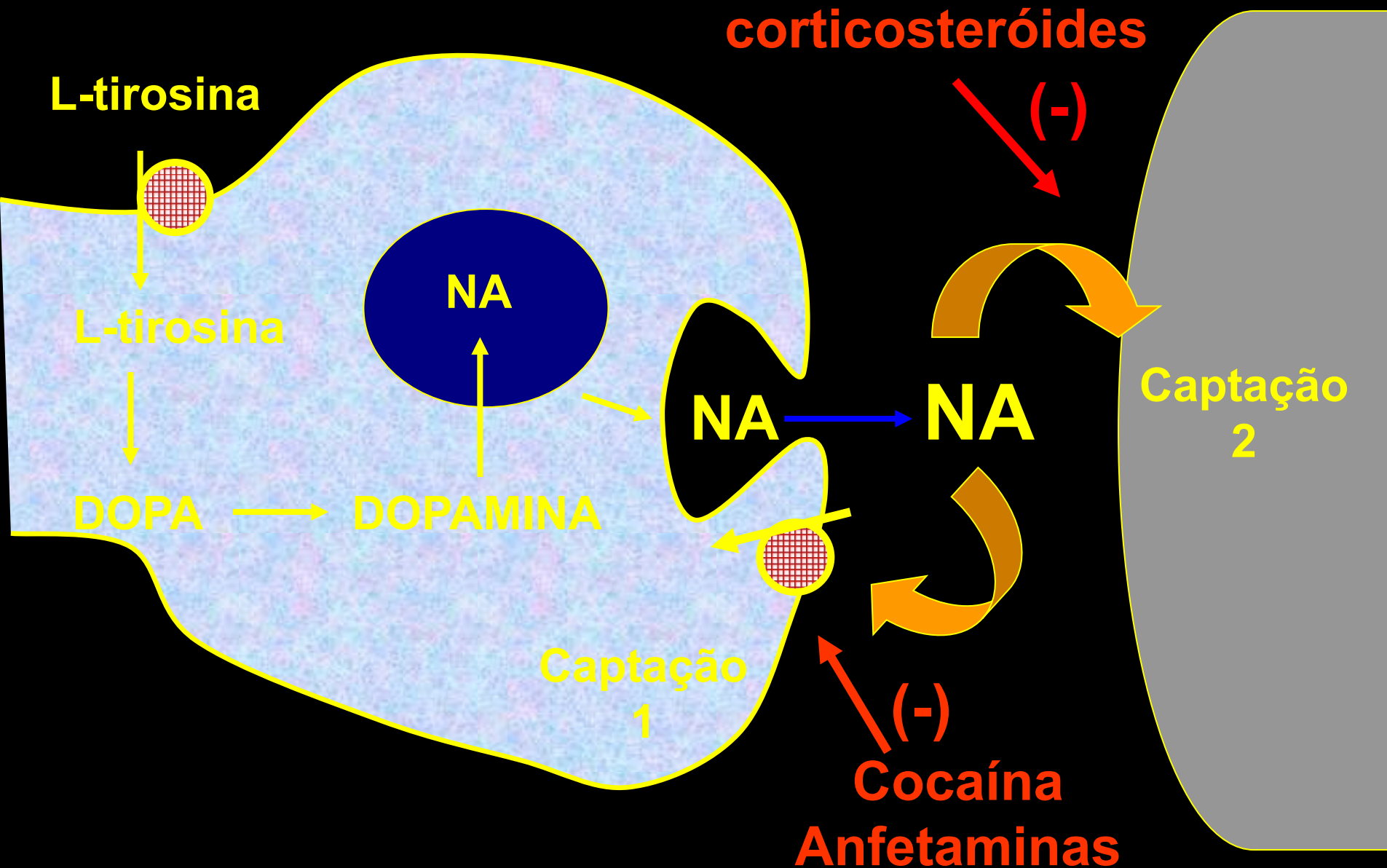
Drogas que interferem com as ações NA



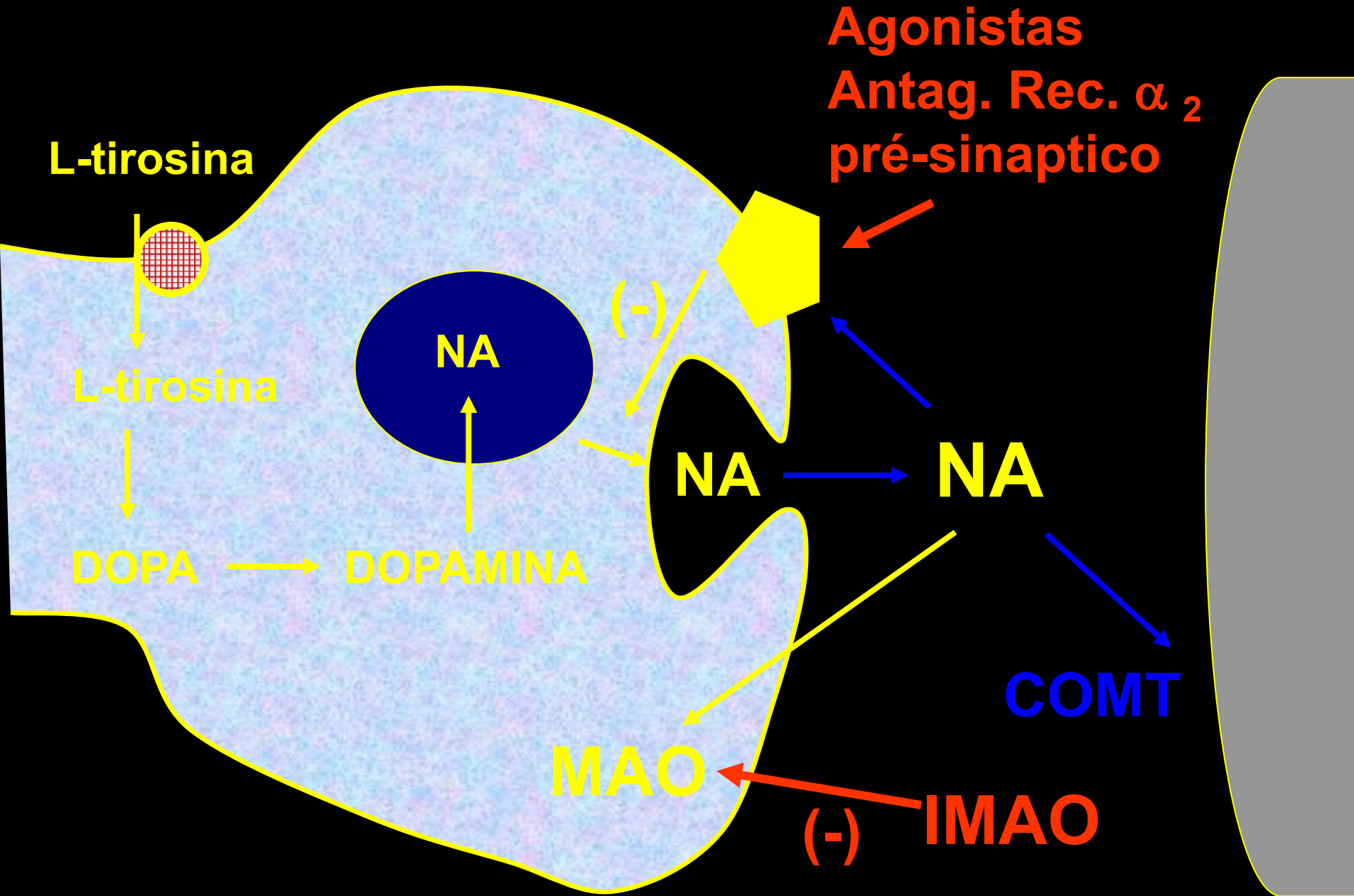
Drogas que interferem com a captação NA



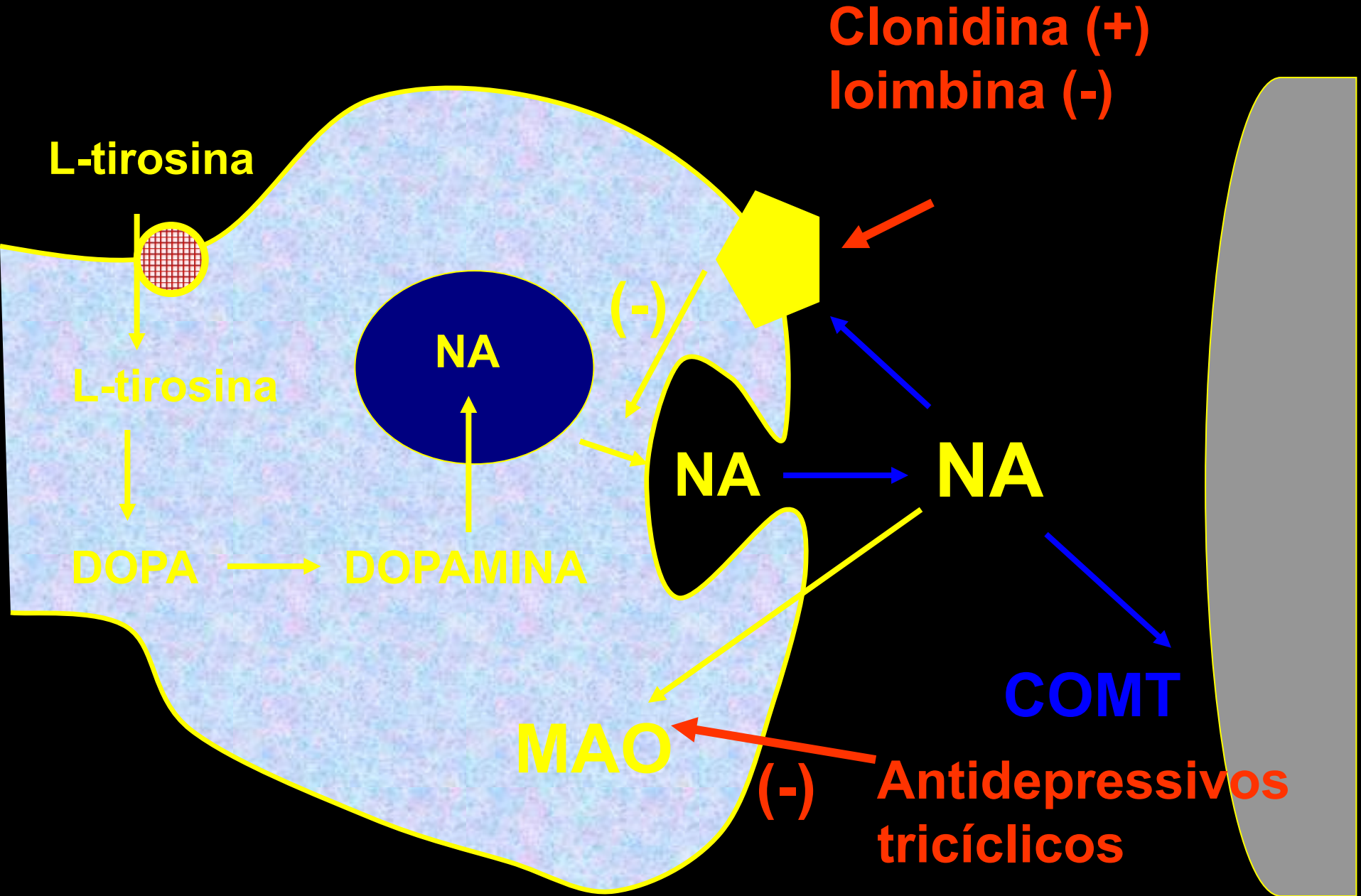
Drogas que interferem com a captação NA



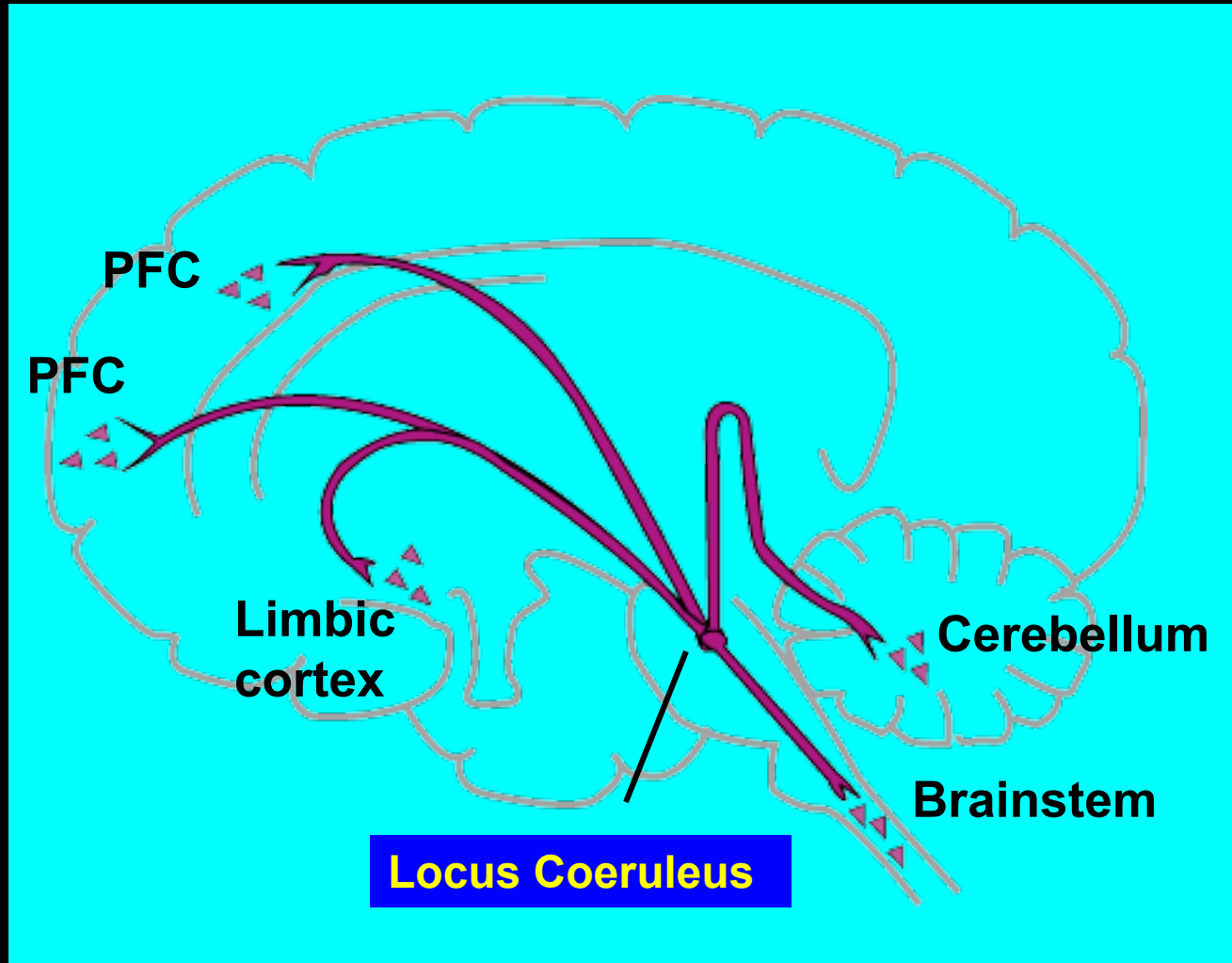
Drogas interferem liberação/metabolização NA



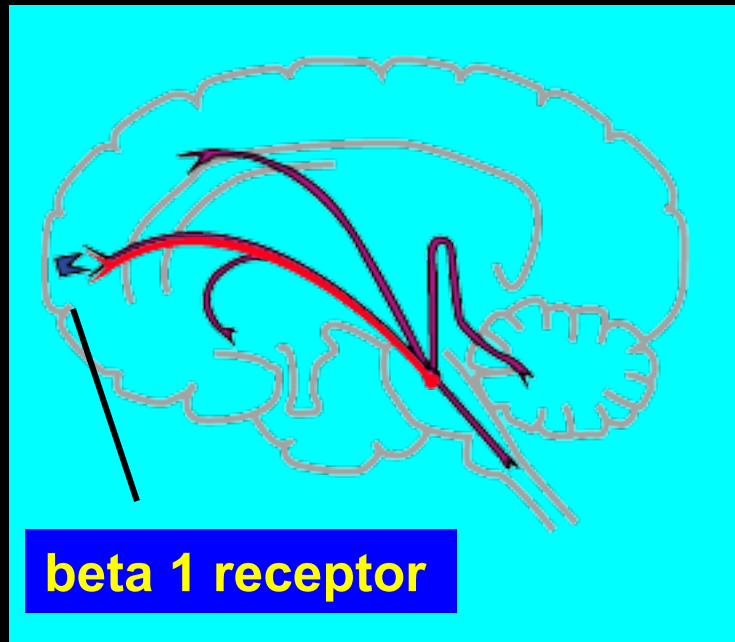
Drogas interferem liberação/metabolização NA



Vias Noradrenérgicas no SNC



Córtex Frontal



HUMOR

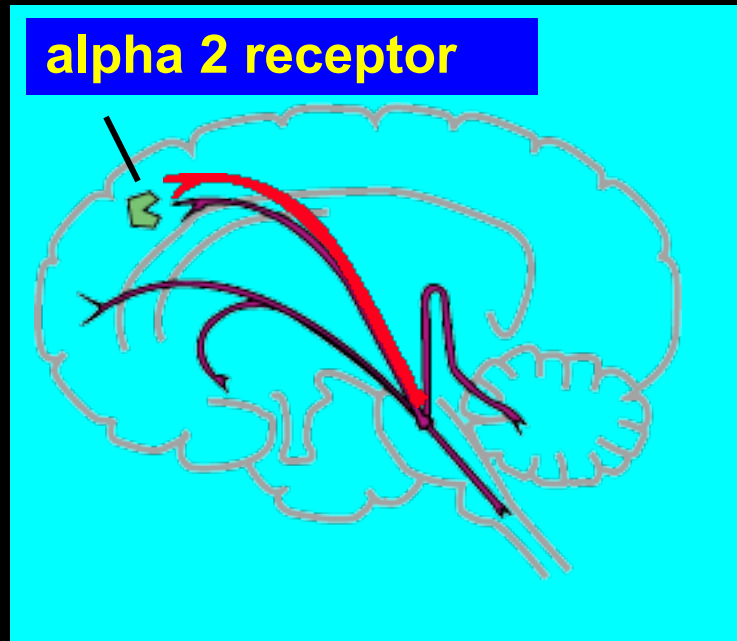
Depressão/Ansiedade



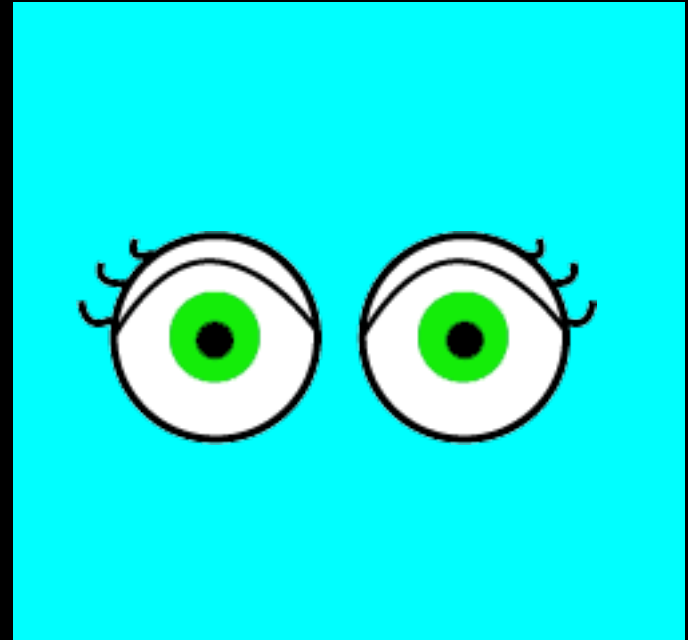
Hiperatividade dos receptores β – adrenérgicos = aumenta a Ansiedade

Deficiências de NE = Depressão

Córtex Frontal



Atenção

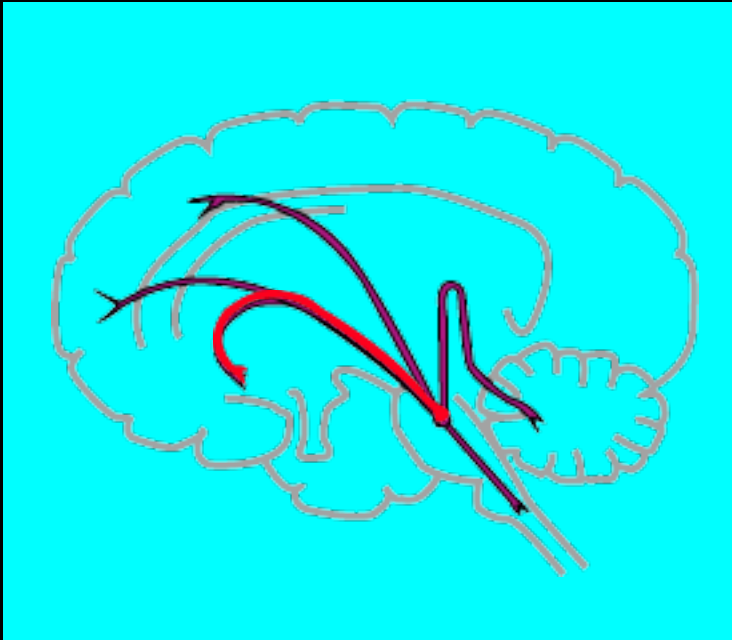


Receptor $\alpha 2$ = modula atenção, concentração, memória de trabalho, velocidade de informação.

Deficiência de NE = prejudica atenção, problemas de concentração, deficiências na memória de trabalho.

Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2013)

Sistema Limbico



Energy
Level



Agitation

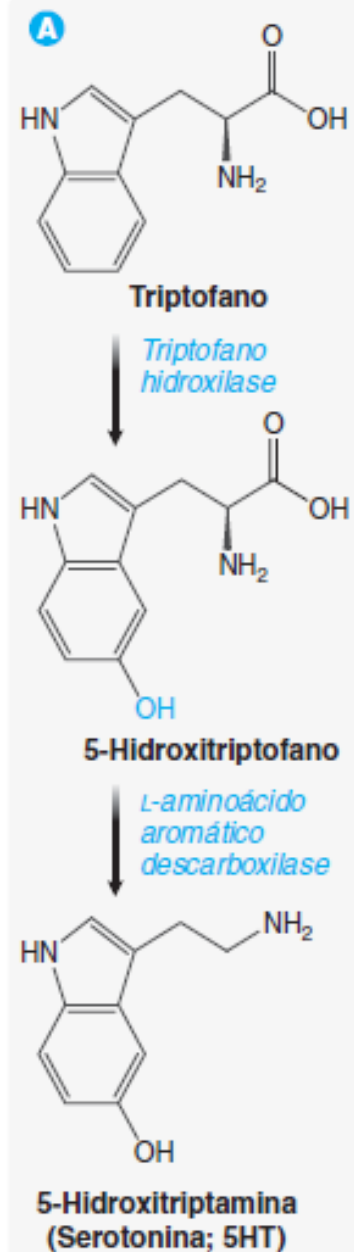
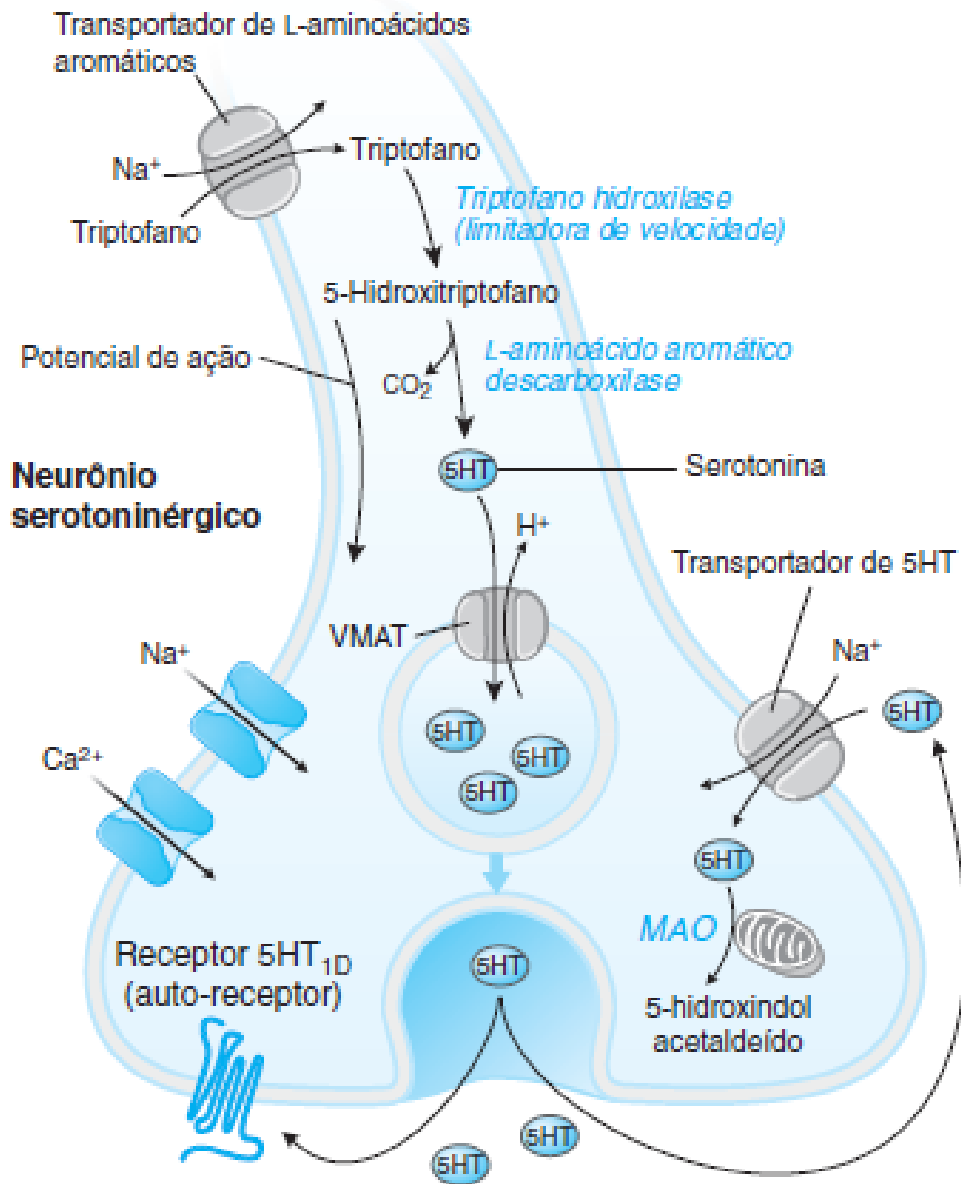


Emotions

CATECOLAMINAS E INDOLAMINAS

SEROTONINA – 5HT

Neurotransmissão Serotoninérgica



tryptophan transporter



Tryptophan

TRY-OH

AAADC

5HTP



5HT (Serotonin)

**serotonin
transporter**

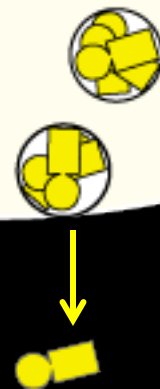


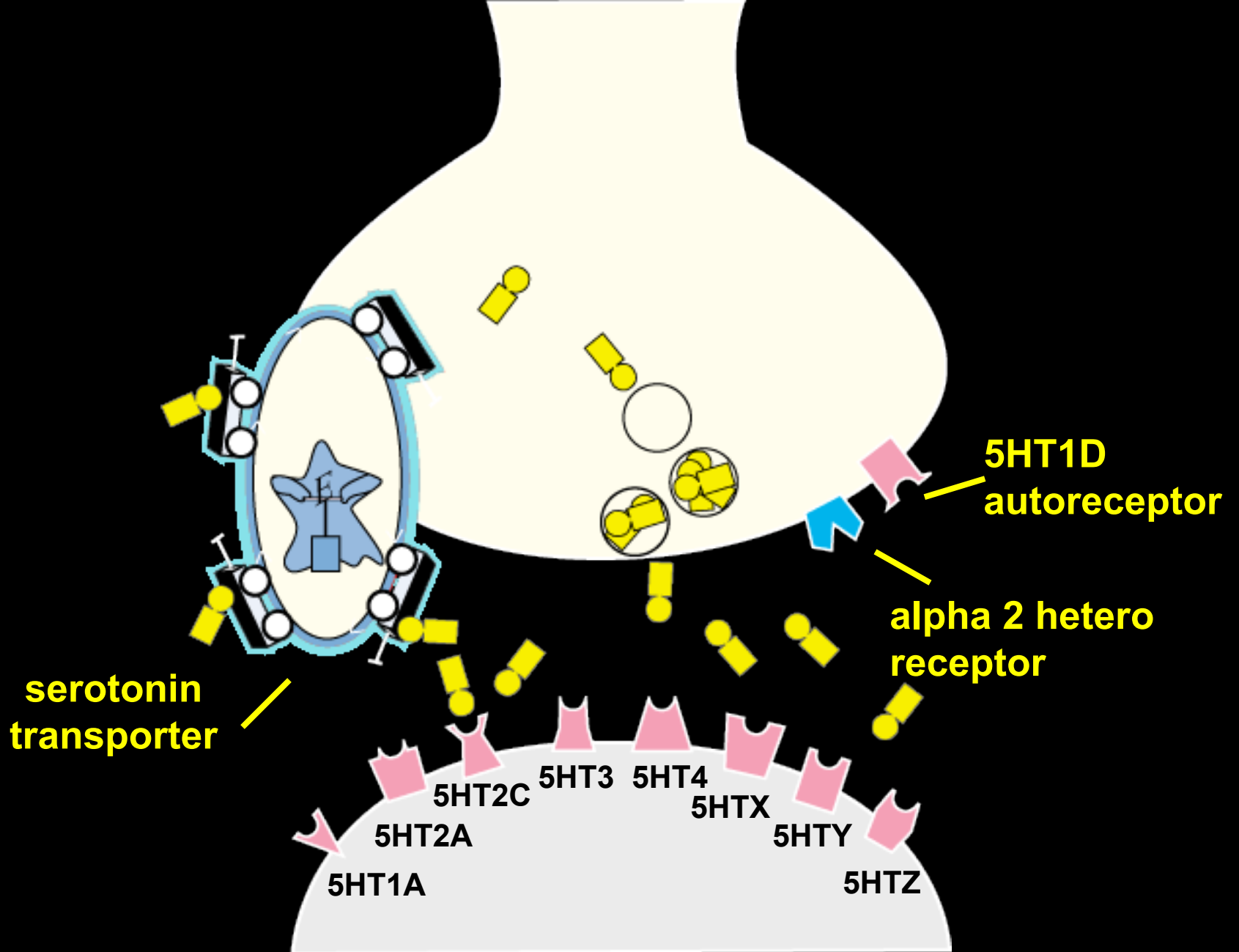
MAO



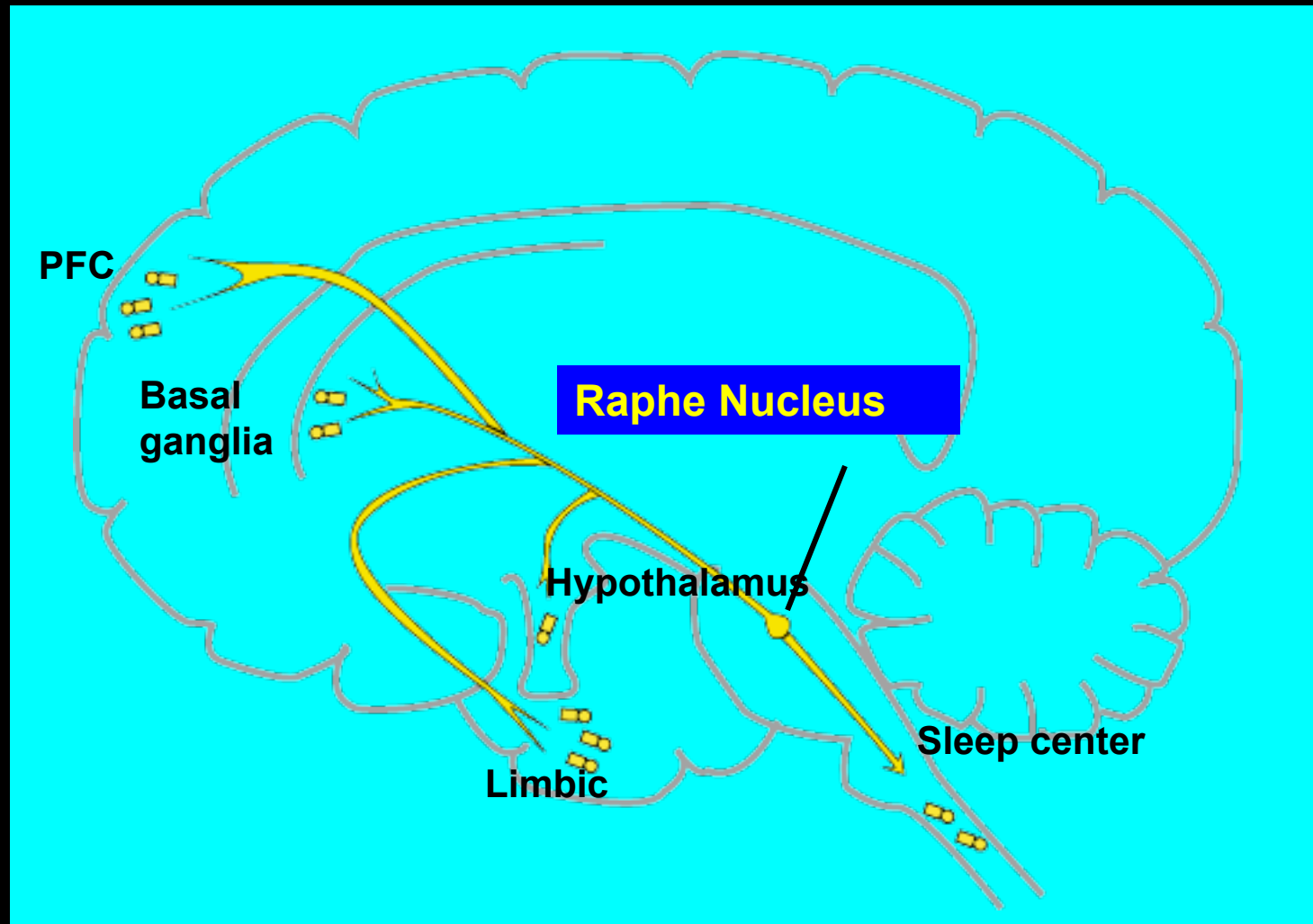
5-HIAA

Ác. 5-hidroxi-indol-
acético

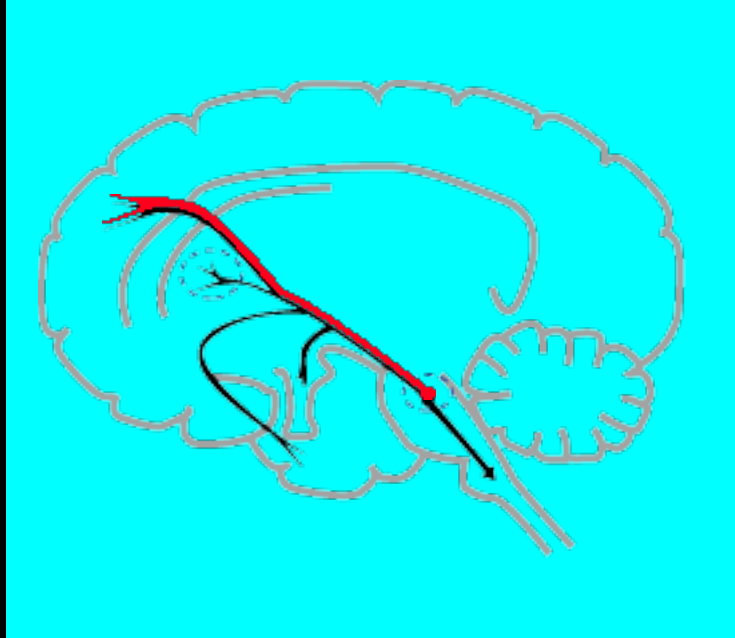




Vias Serotonérgicas no SNC



Córtex Frontal

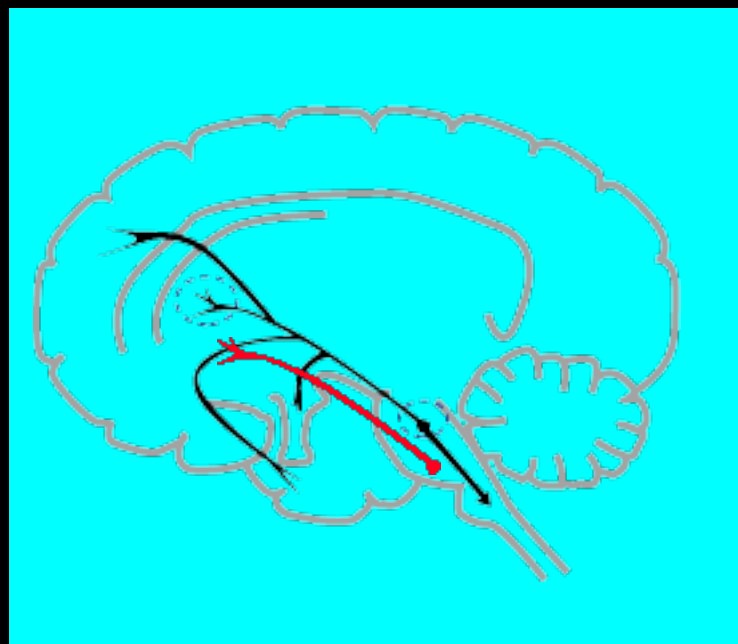


HUMOR



Deficiências de 5-HT = Depressão

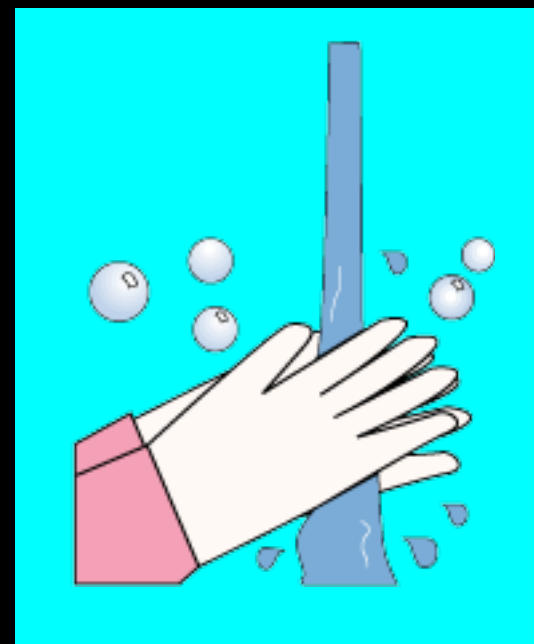
Gânglio Basal



Acatisia/ Agitação



TOC

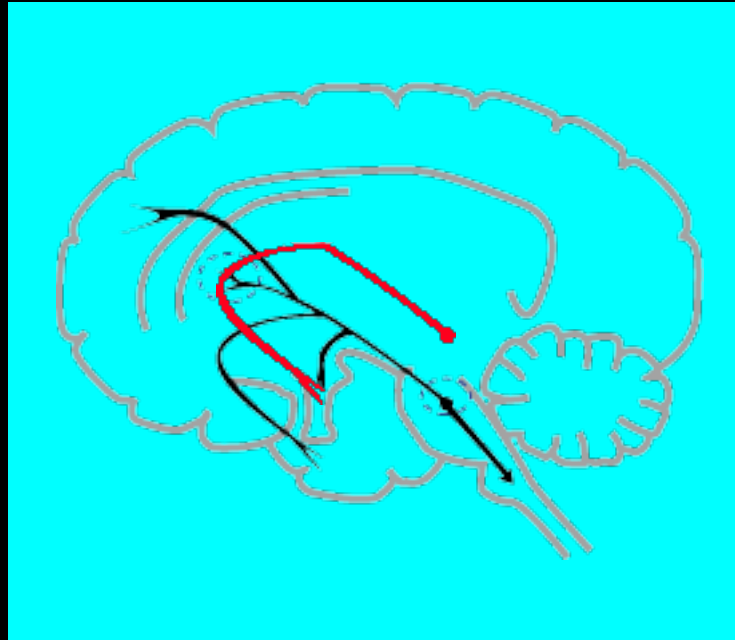


5-HT atua no controle dos movimentos, e nos comportamentos compulsivos (TOC, Transtorno obsessivo-compulsivo).

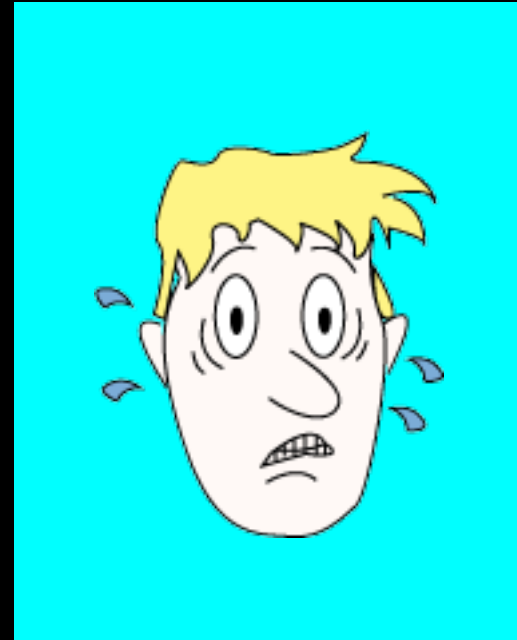
Acatisia é uma condição psicomotora onde o paciente sente uma grande dificuldade em permanecer parado, sentado ou imóvel – efeito colateral de antipsicóticos e de inibidores da recaptura de 5-HT

Stahl S M, Essential Psychopharmacology (2013)

Sistema Límbico

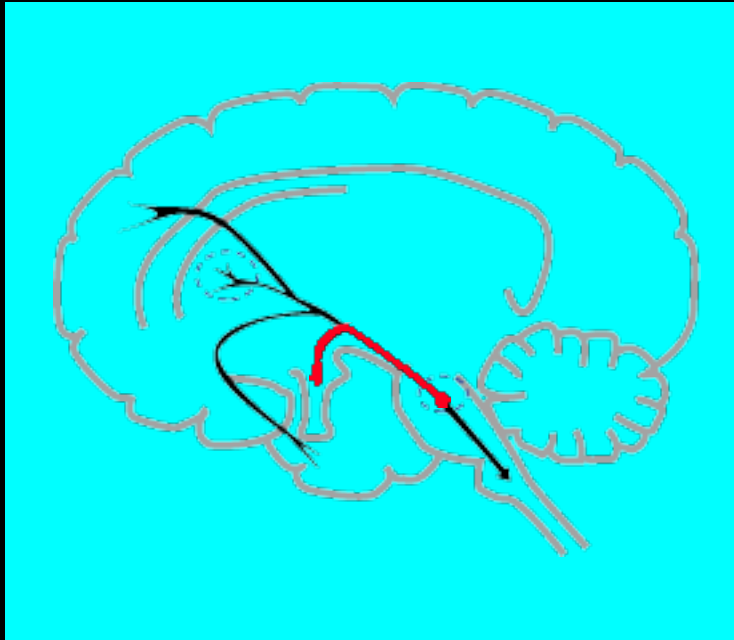


Ansiedade Pânico



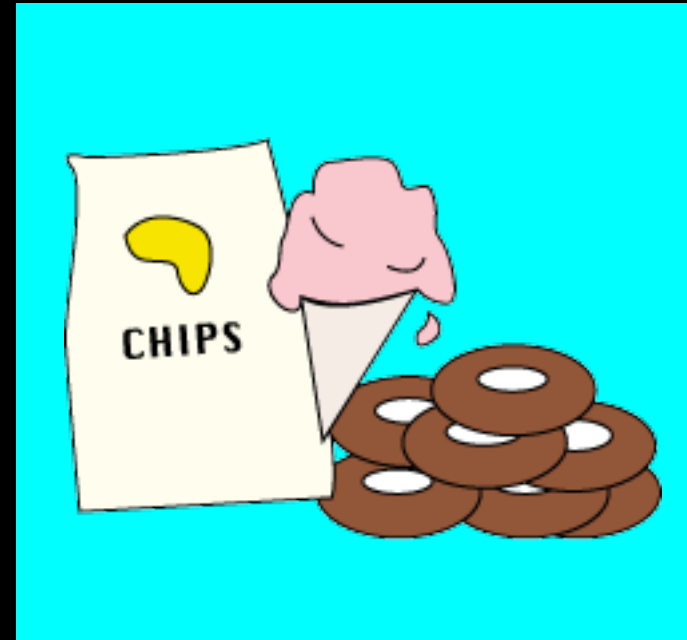


Hipotálamo



Bulimia Nervosa

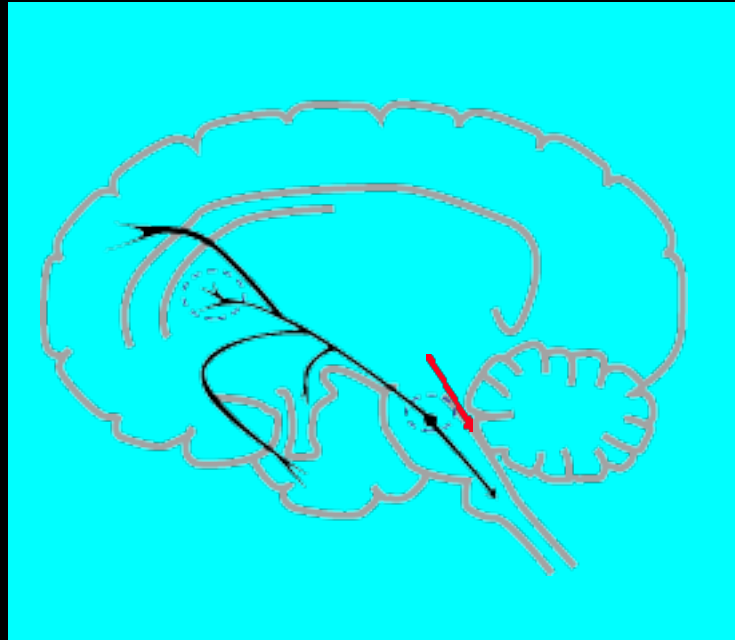
Anorexia



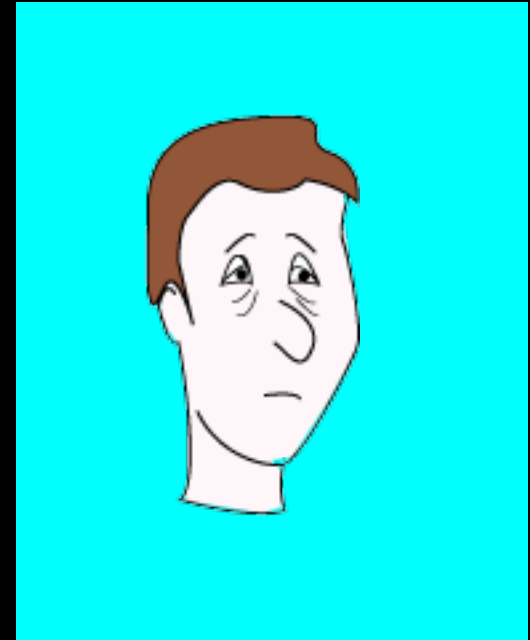
Diminuição da Serotonina (5-HT) está associada a Bulimia Nervosa
Inibidores da recaptura de 5-HT – Tratamento Bulimia Nervosa

Tronco Encefálico

Centro do Sono

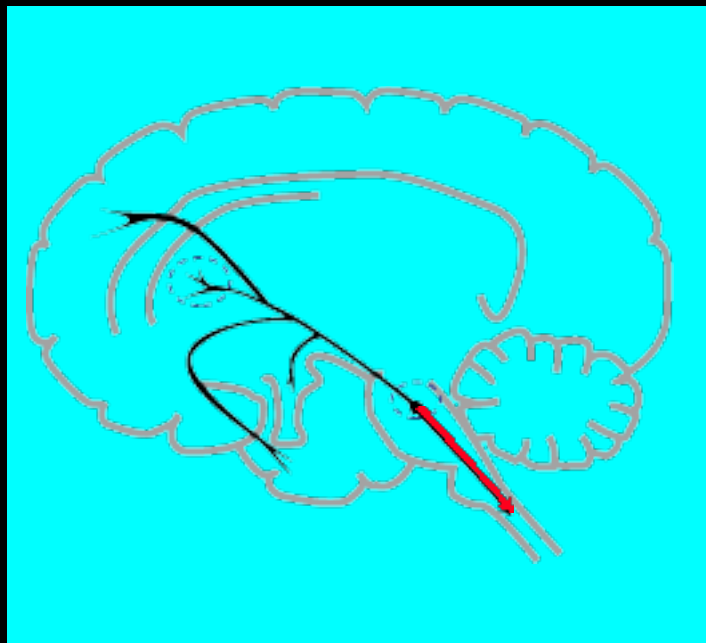


Insônia



Alterações na sinalização serotoninérgica está associado a distúrbios do sono

Medula Espinal

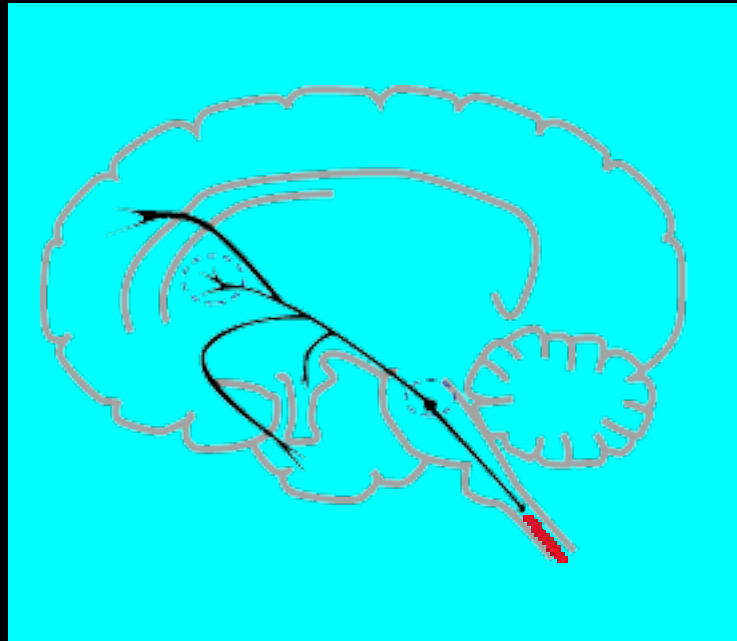


Disfunção Sexual



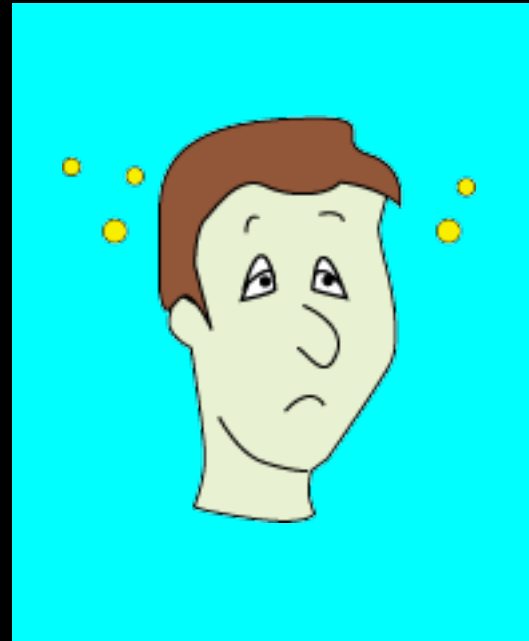
A disfunção sexual é um efeito colateral comum do tratamento com antidepressivos particularmente com inibidores da recaptação da serotonina

Tronco Encefálico



5-HT₃

Náusea and vômitos



Os antagonistas 5-HT₃ são na sua grande maioria antieméticos, particularmente efetivos em controlar a náusea e vômito produzidos por quimioterapia do câncer.

Ação das drogas: múltiplos mecanismos

- ❖ **interferem nos sinais químicos subjacentes à função cerebral**
- ❖ **inibidores da metabolização: iMAO**
- ❖ **inibidores de recaptação: ADT, ISRS, ISRN**
- ❖ **agonistas de receptores: BZD**
- ❖ **antagonistas de receptores: antipsicóticos**

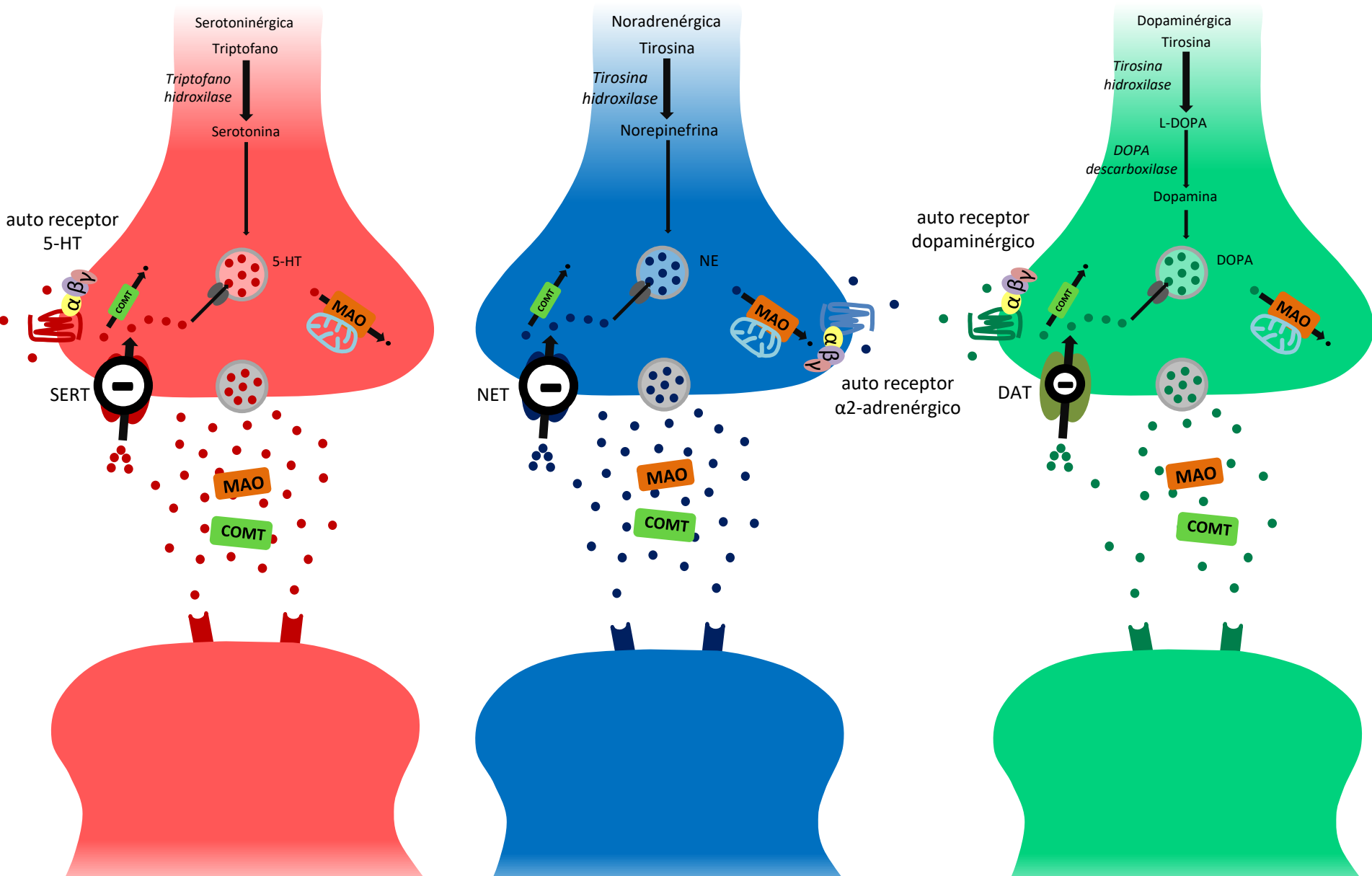
Seus mecanismos primários de ação permitiram explicar seus efeitos terapêuticos?

Mecanismo de Ação dos Antidepressivos (uso agudo)

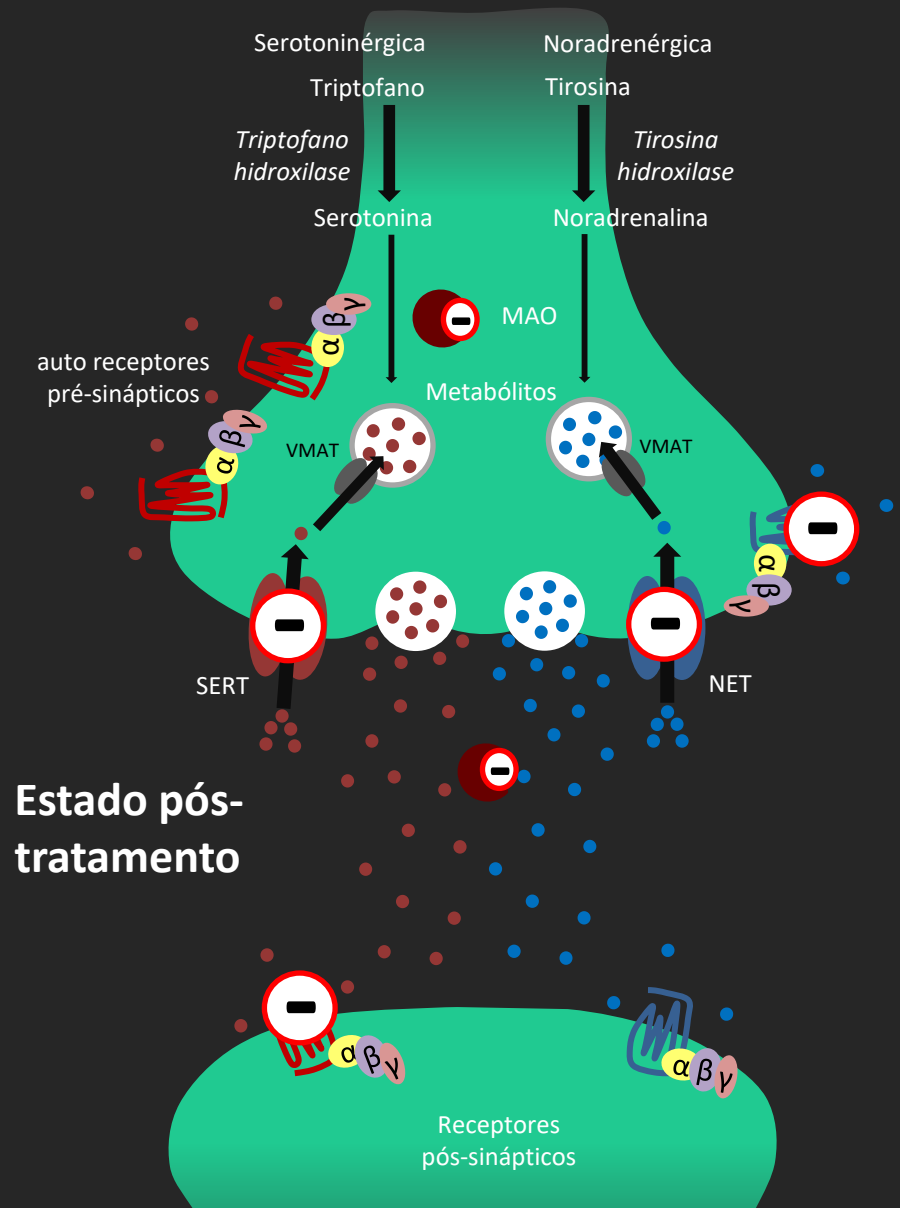
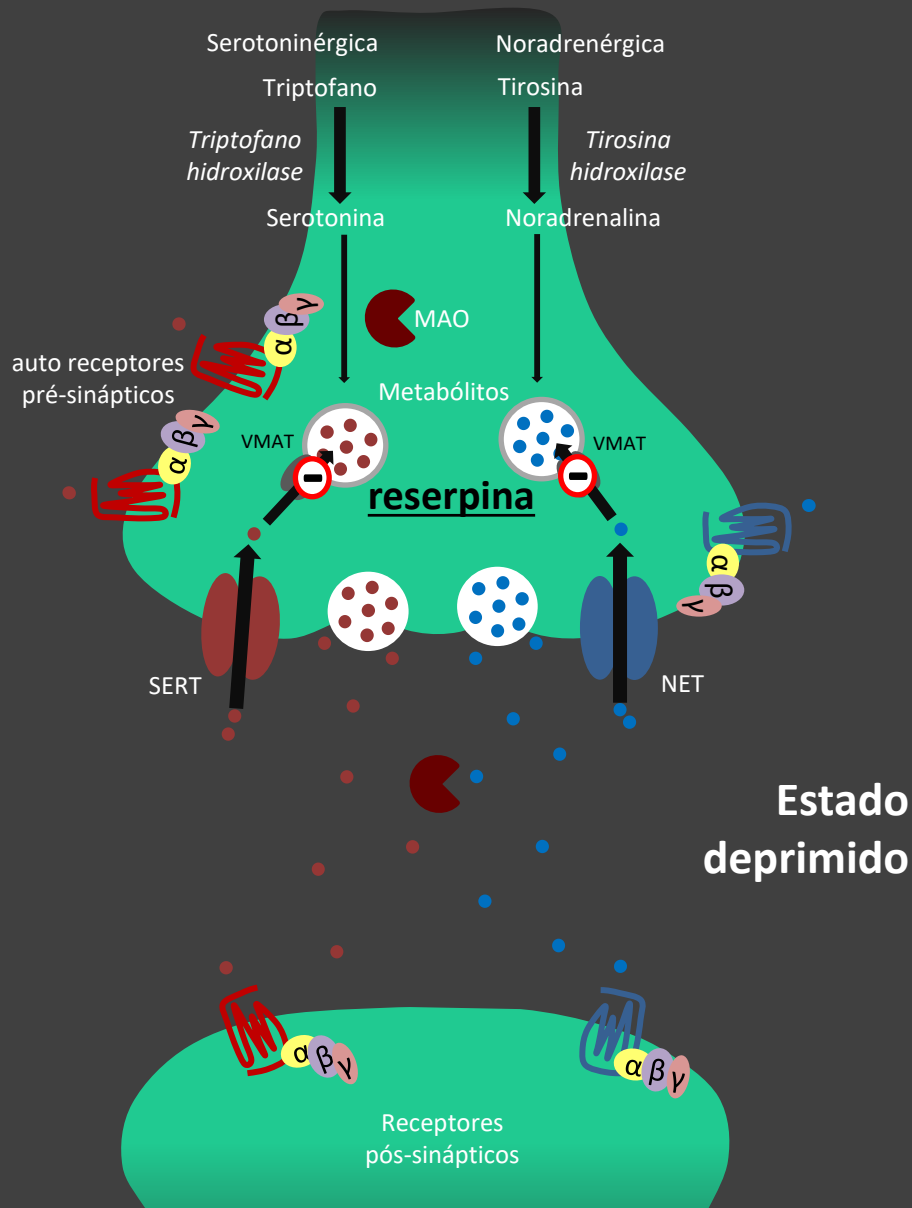
- ❖ **IMAO:** inibição da monoamina oxidase (MAO), elevando as reservas citossólicas de NA, DA e 5-HT nas terminações nervosas
- ❖ **TCA:** inibição da recaptura de NA e/ou 5-HT, facilitando agudamente a transmissão
- ❖ **Atípicos:** pouco compreendidos

Antidepressivos tricíclicos

Mecanismo de ação

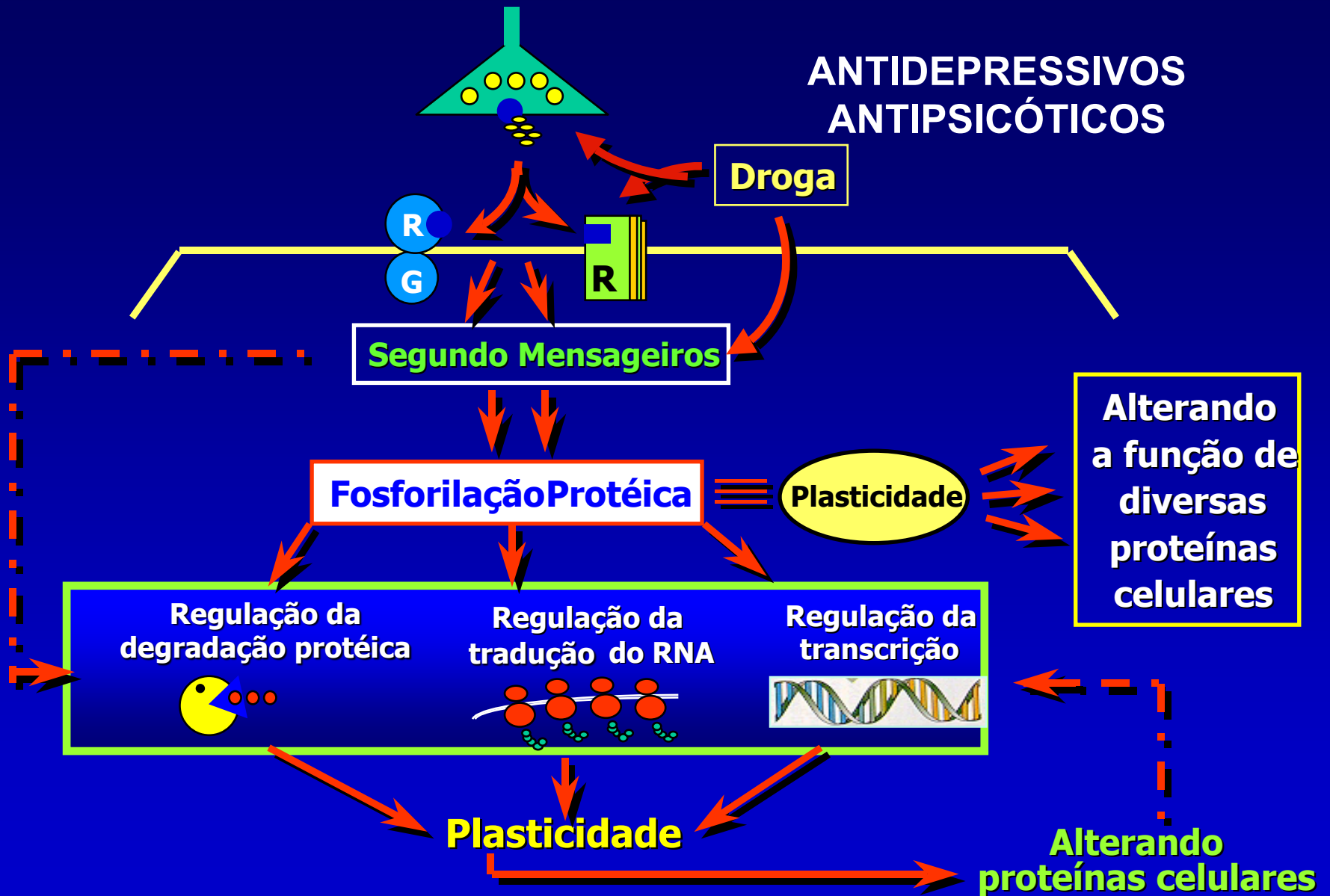


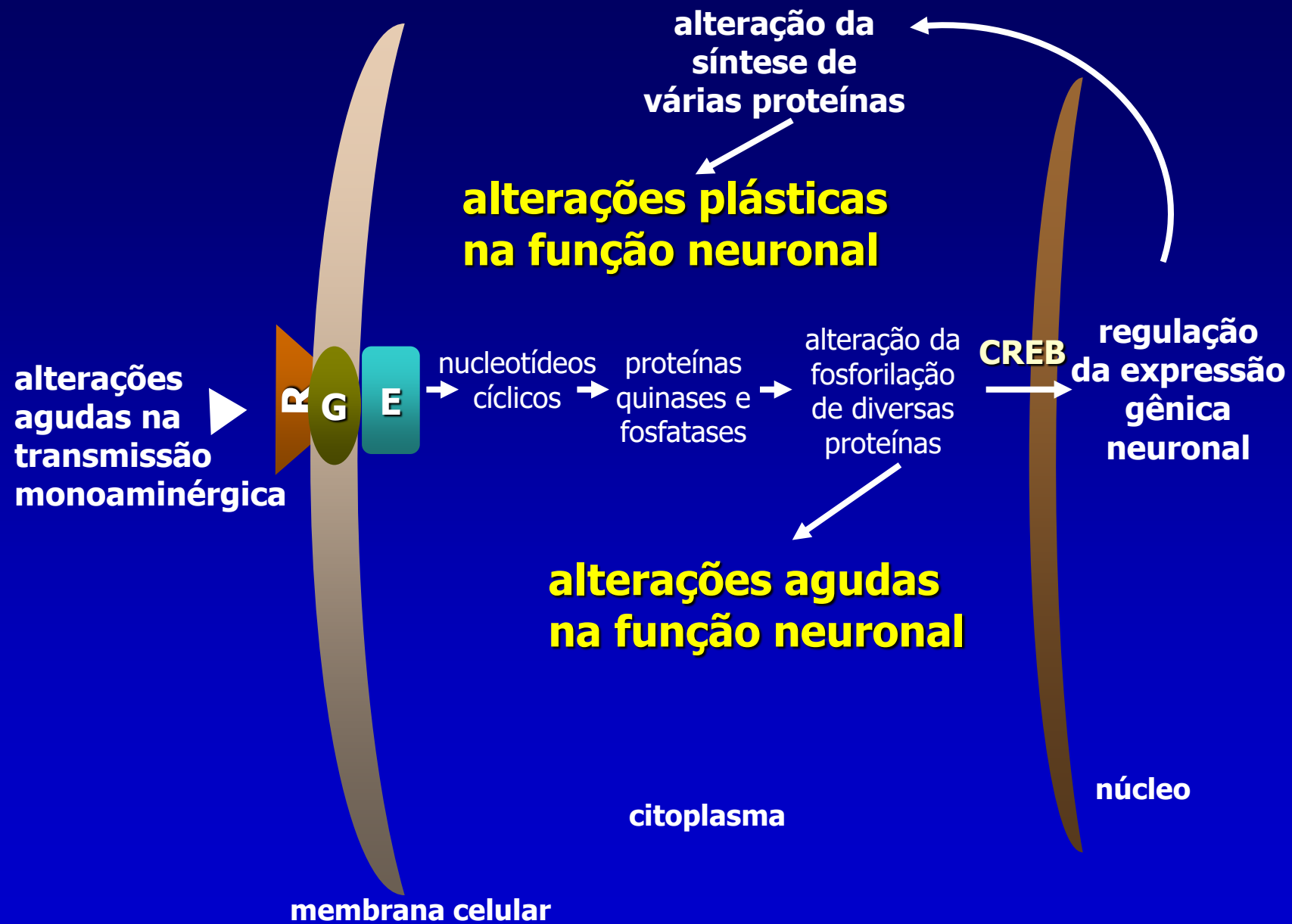
HIPÓTESE MONOAMINÉRGICA





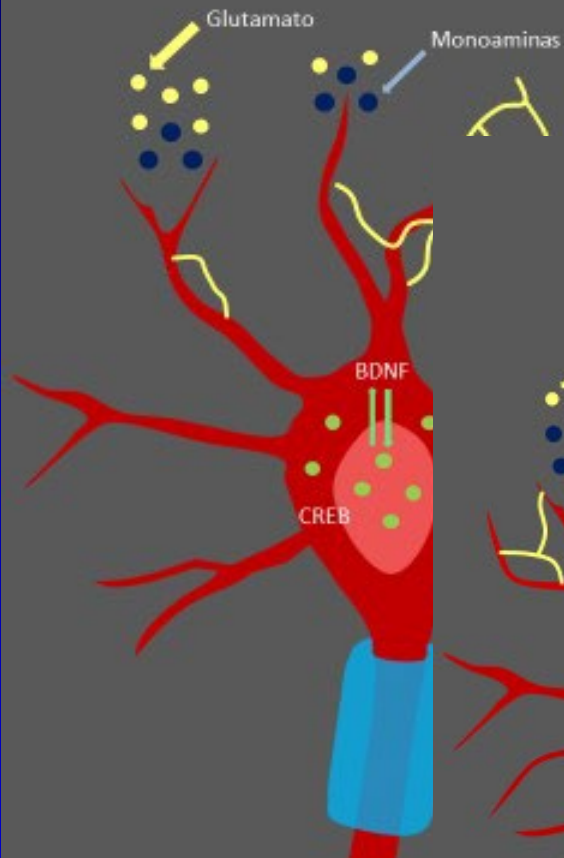
ANTIDEPRESSIVOS ANTIPSICÓTICOS





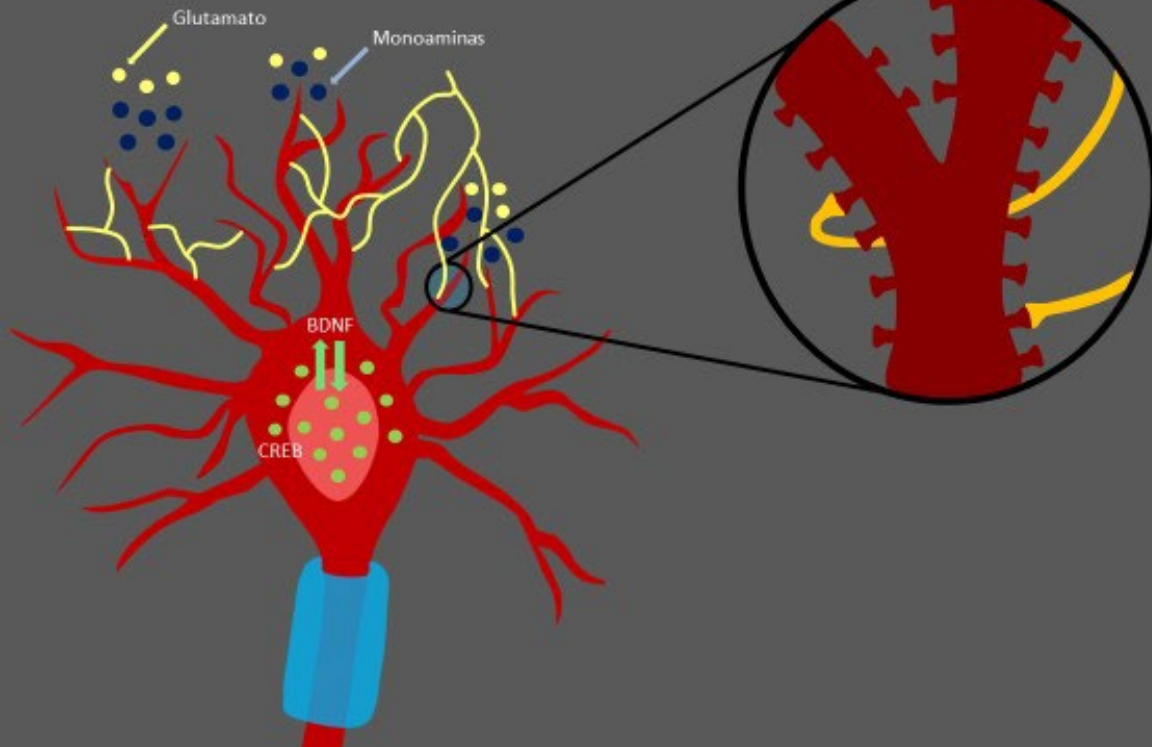
HIPÓTESE NEUROTRÓFICA

Estado deprimido



HIPÓTESE NEUROTRÓFICA

Estado pós-tratamento



Drogas de Abuso

CONCEITOS GERAIS

Abuso/Uso nocivo

Abuso: padrão mal-adaptado manifestado por consequências adversas recorrentes e significativas devidas ao uso repetido da substância (DSM-IV), 1994

Uso nocivo (Dependência): Modo de consumo de uma substância psicoativa que é prejudicial à saúde (CID-10, 1993)

ABUSO

1. **Uso recorrente** da substância resultando em **fracasso** no preenchimento de expectativas no trabalho, escola ou lar (por exemplo: repetidas faltas ao trabalho; suspensões ou expulsões da escola relacionados com substâncias; negligência dos filhos e das atividades domésticas)
2. **Uso recorrente** da substância em situações **perigosas** (por exemplo: dirigir automóvel, operar máquinas)
3. **Problemas legais** recorrentes relacionados com o uso de substâncias (por exemplo: prisões por conduta imprópria).
4. **Uso continuado** de substância **apesar de problemas sociais ou interpessoais**, persistentes ou recorrentes, causados ou exacerbados pelos efeitos de substância (por exemplo: brigas domésticas).

Dependência

um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam que o indivíduo perdeu o controle do uso da droga e continua a usar a substância apesar das consequências adversas deste uso (*DSM-IV, 1994*)



Diagnóstico de dependência

(DSM-IV, 1994)

1. Tolerância* *pelo menos 3 durante os últimos 12 meses*
2. Abstinência*
3. Uso freqüente de quantidades maiores ou por períodos mais prolongados do que o pretendido
4. Desejo persistente ou esforços mal-sucedidos para controlar o uso
5. Muito tempo é consumido em conseguir, usar ou recuperar-se do uso
6. Abandono ou redução de atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso
7. Uso mantido apesar do reconhecimento de problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes, causados ou agravados pelo uso



Tolerância

- ❖ diminuição da resposta a uma dose de determinada substância que ocorre com o uso continuado da mesma (OMS, 1997)

Sensibilização

- ♦ **aumento da resposta a uma dose de determinada substância após administração repetida**
- ♦ **Forma de plasticidade neuronal – associada com mudanças neuroadaptativas no circuito da recompensa decorrentes do uso crônico de drogas de abuso.**



Papel da sensibilização

- ❖ administração repetida de drogas produziria neuroadaptações nos sistemas neurais tornando-os hipersensíveis
- ❖ sensibilização levaria a um estado patológico de “desejar a droga”, que poderia ser dissociado do “prazer”
- ❖ sensibilização tornaria os dependentes mais susceptíveis a recaídas mesmo após períodos longos de descontinuação

Sensibilização psicomotora

❖ Anfetamina	Segal & Mandell, 1974
❖ Cocaína	Post & Contel, 1983
❖ Metilfenidato	Shuster et al., 1982
❖ Fencanfamina	Aizenstein et al., 1990
❖ Feniletilamina	Borison et al., 1977
❖ Morfina	Babbini et al., 1975
❖ Fenciclidina	Greenberg & Segal, 1986
❖ MDMA	Spanos & Yamamoto, 1989
❖ Etanol	Masur & Boerngen, 1980
❖ Nicotina	Kita et al., 1992
❖ Cafeína?	Meliska et al., 1990

BASES BIOLÓGICAS

Modelos de dependência



Modelos de reforço

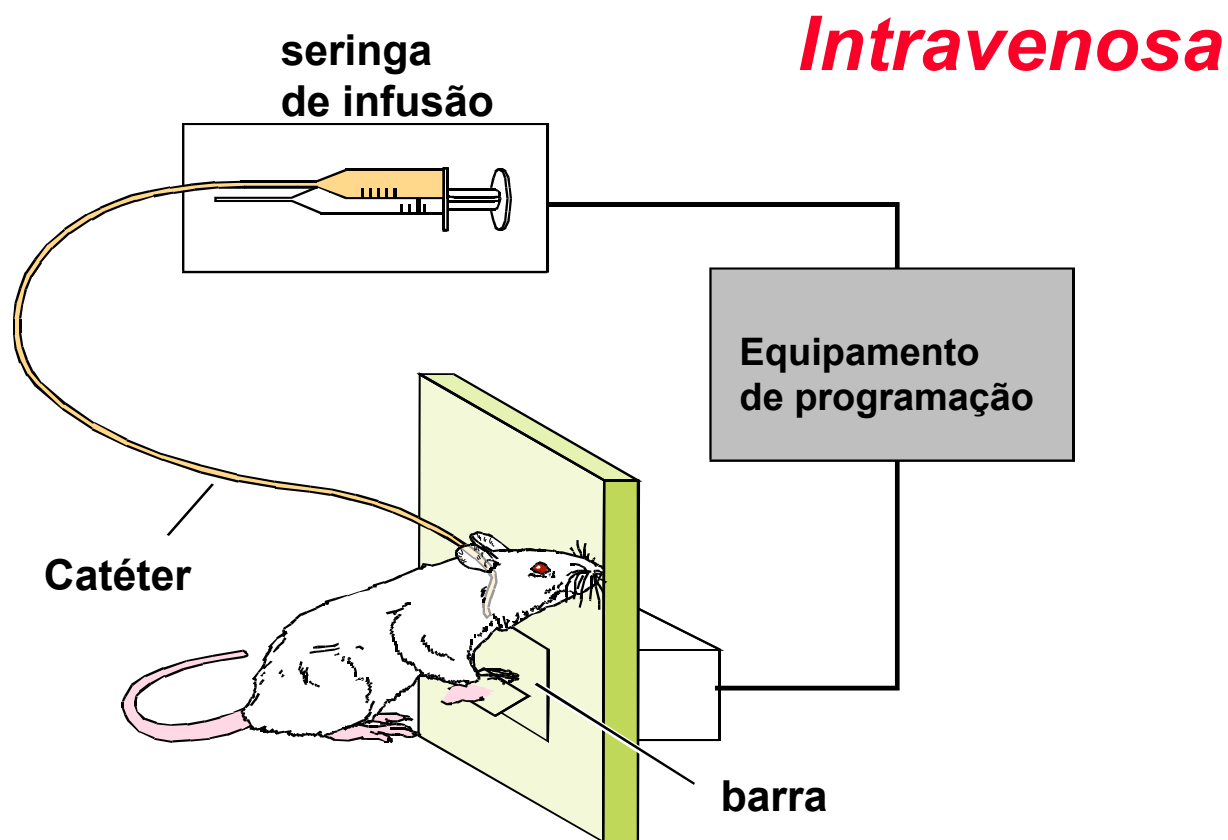
❖ Reforço Positivo

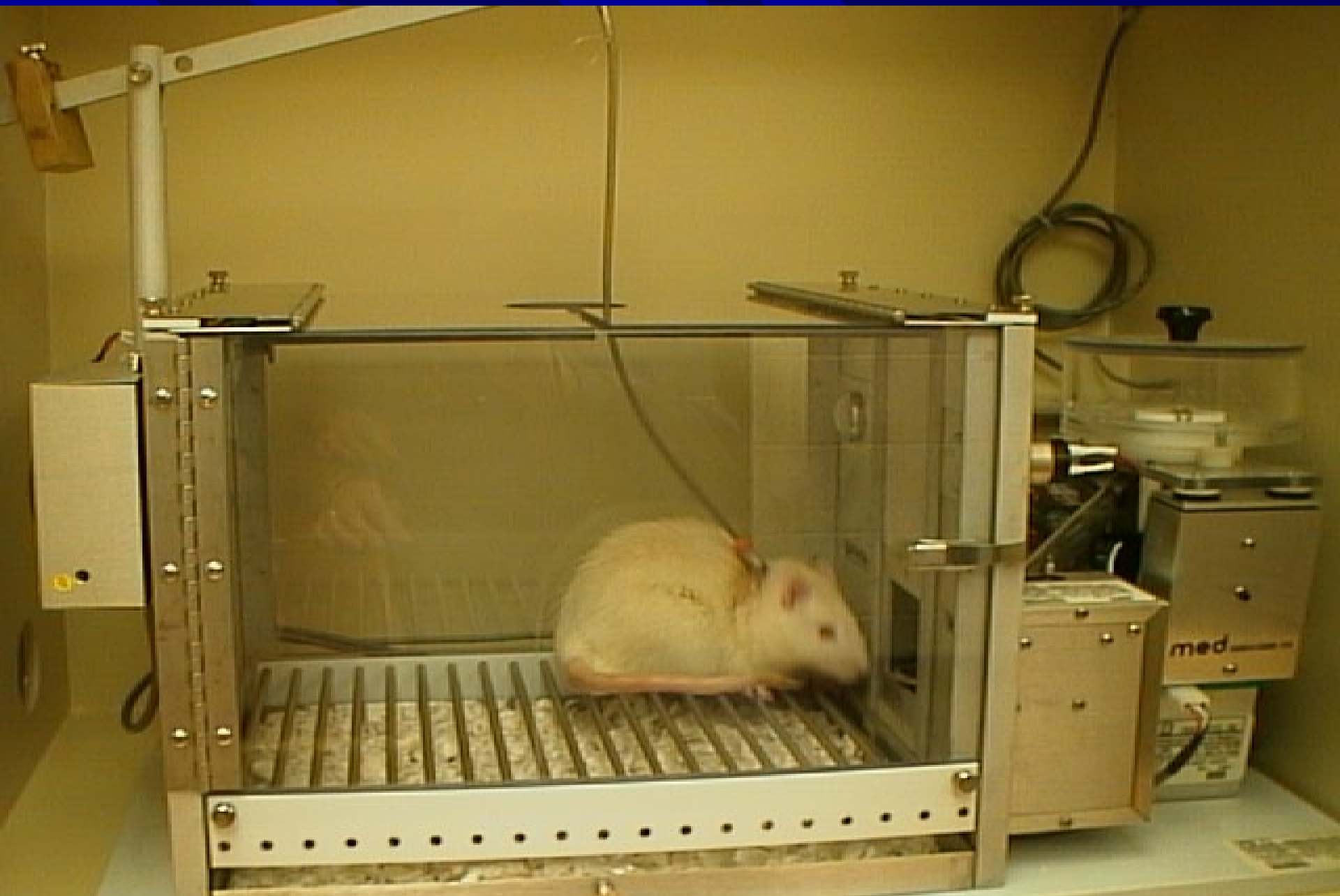
- ✓ o consumo da droga é mantido porque ela atua como um reforçador positivo
- ✓ estudo em modelos de condicionamento e auto-administração

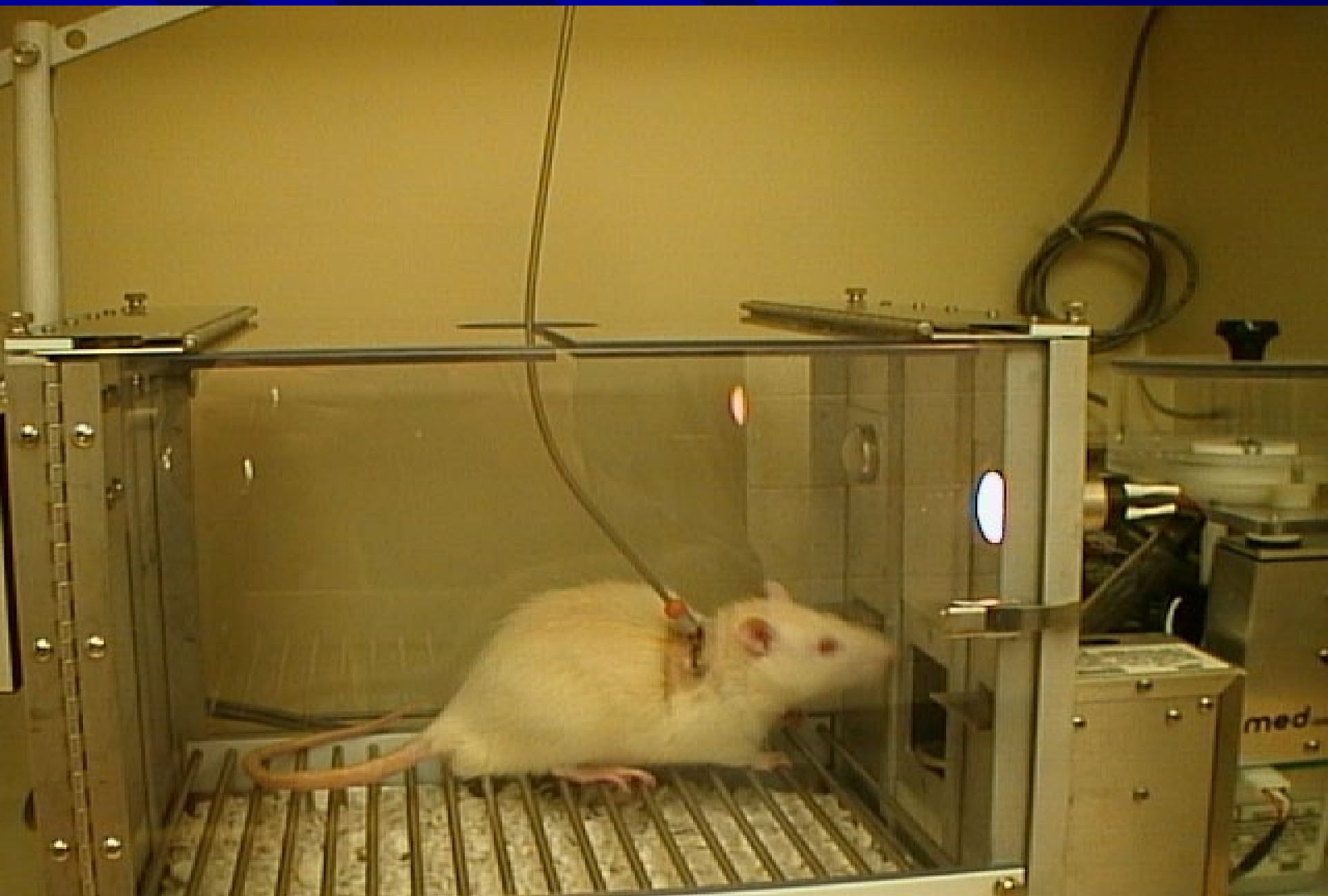
❖ Reforço Negativo

- **a remoção aumenta a probabilidade do comportamento anterior**
- **o consumo mantém-se para aliviar estados desagradáveis (abstinência)**

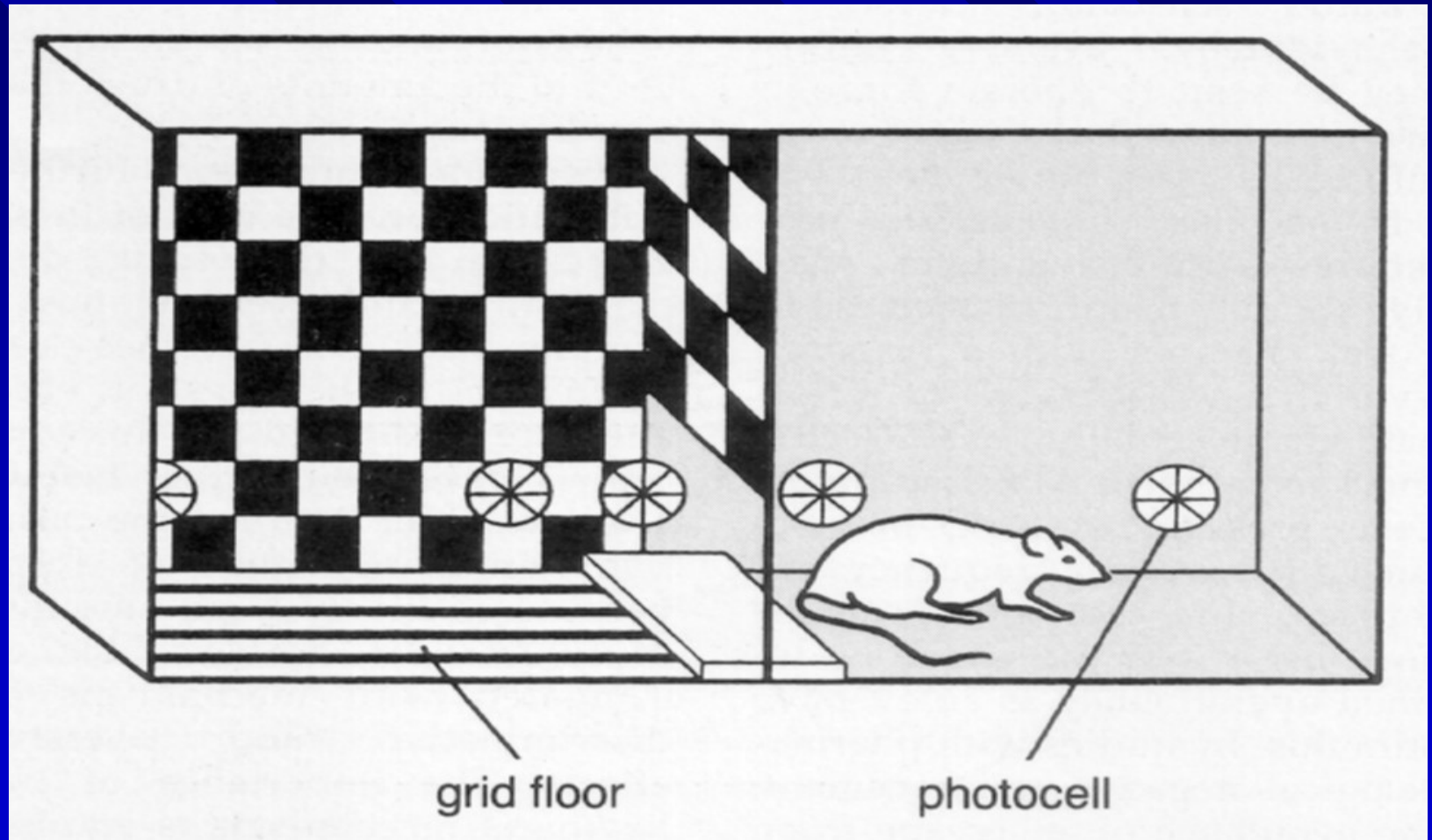
Paradigma de auto-administração







Preferência condicionada por lugar



Paradigmas de auto-administração

- ❖ drogas que mantêm a auto-administração e induzem preferência condicionada por lugar:

anfetaminas, barbitúricos, cocaína, codeína, etanol, fentanil, heroína, metadona, metanfetamina, metilfenidato, morfina, nicotina, PCP e THC (*Tanda et al., 2000*) e MDMA (3,4-metileno-dioxi-metanfetamina – Ecstasy)

os efeitos reforçadores das drogas são devidos a sua ação sobre sistemas neurotransmissores endógenos envolvidos no controle do comportamento induzido por reforçadores naturais



Dopamina e reforçadores naturais

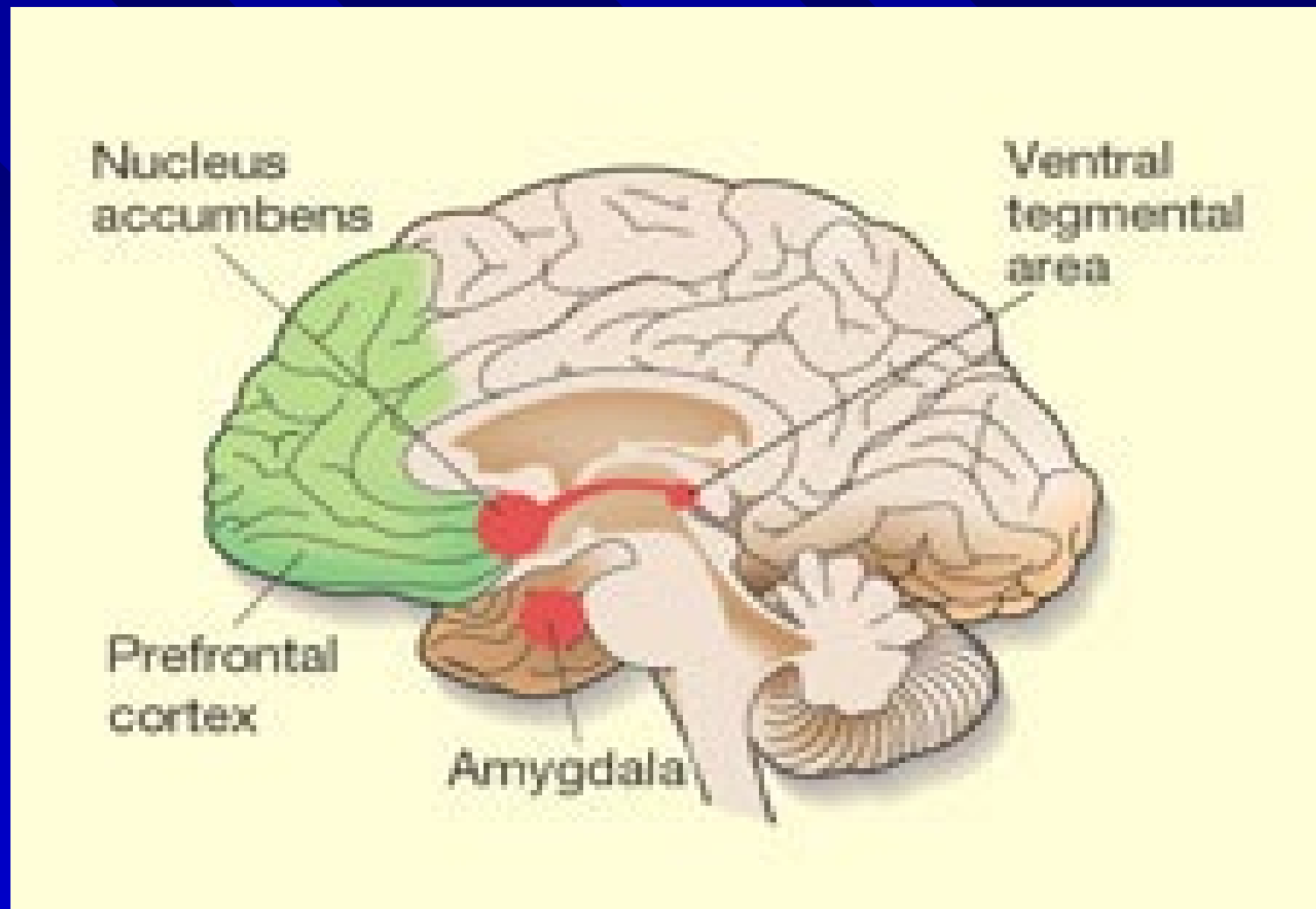
Envolvida nos efeitos de vários reforçadores:

- ❖ auto-estimulação intracraniana
- ❖ alimentação
- ❖ água
- ❖ sexo
- ❖ reforçadores condicionados

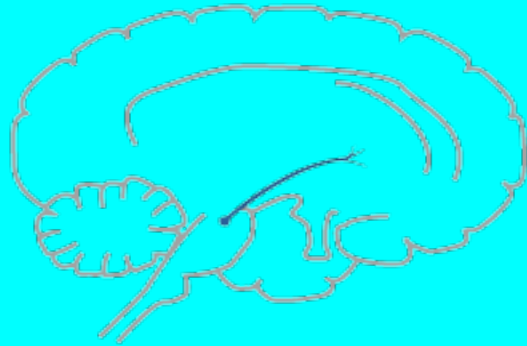
Efeitos reforçadores são bloqueados por:

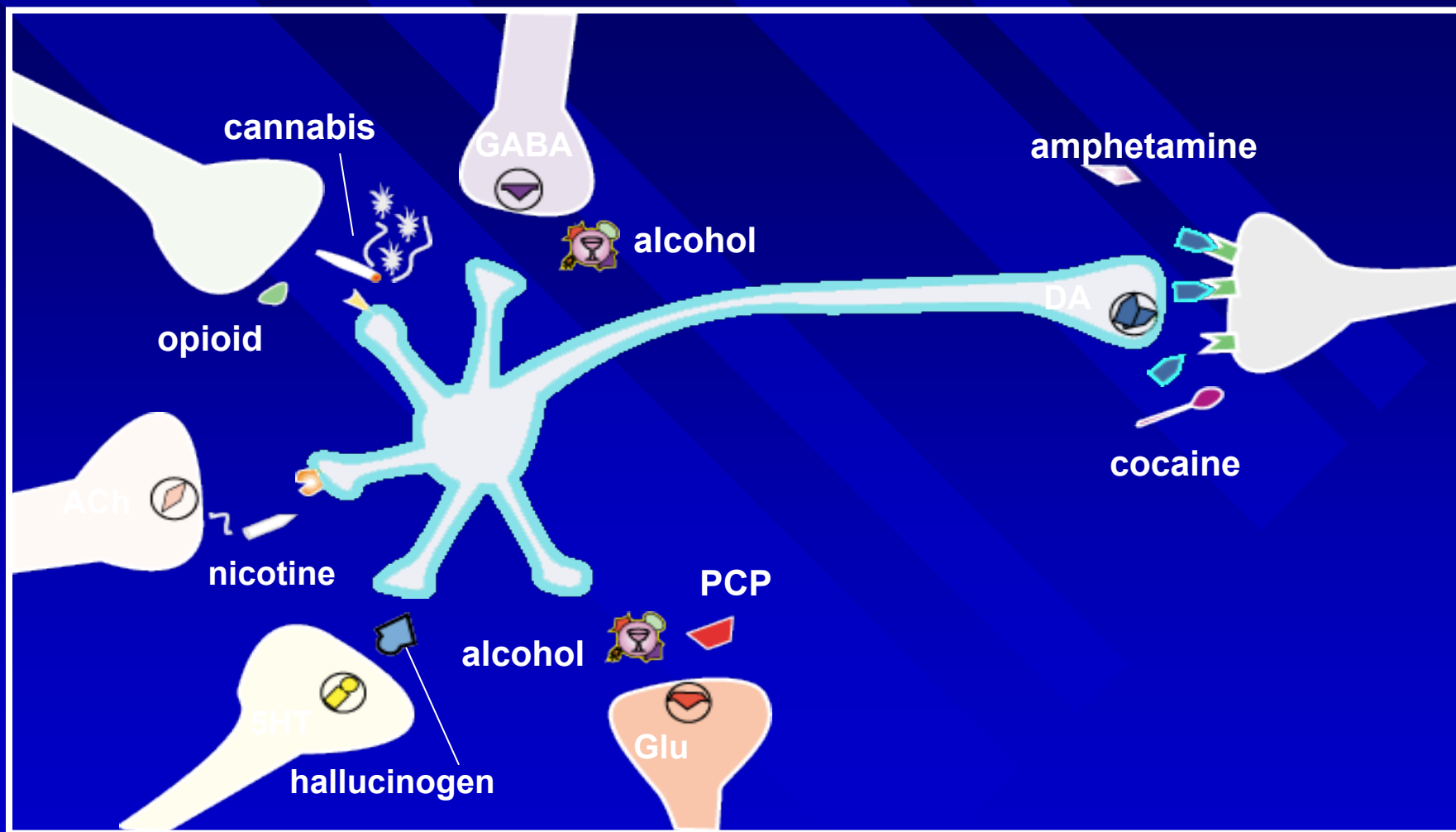
- ❖ antagonistas de receptores DA
- ❖ lesão de vias DA

AÇÃO REFORÇADORA POSITIVA: ATIVAÇÃO DO SISTEMA DA MESOLÍMBICO



Via mesolimbica

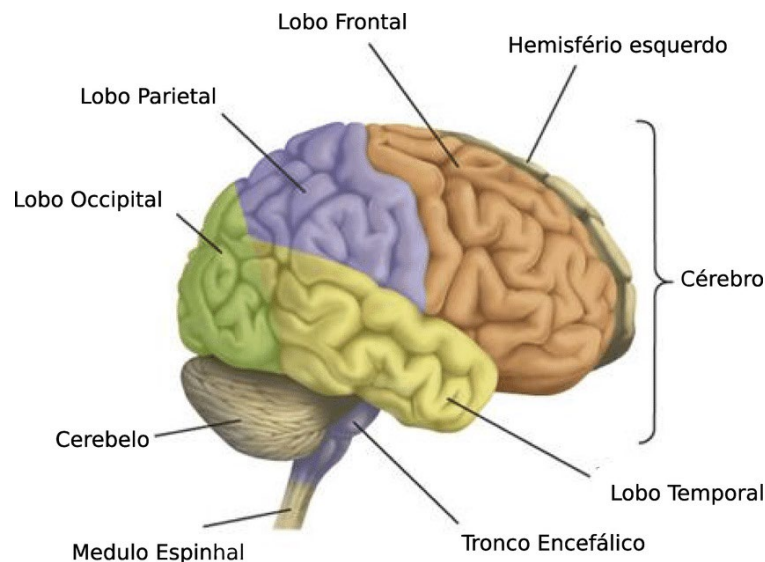




Ação reforçadora positiva: Ativação do sistema dopaminérgico mesol

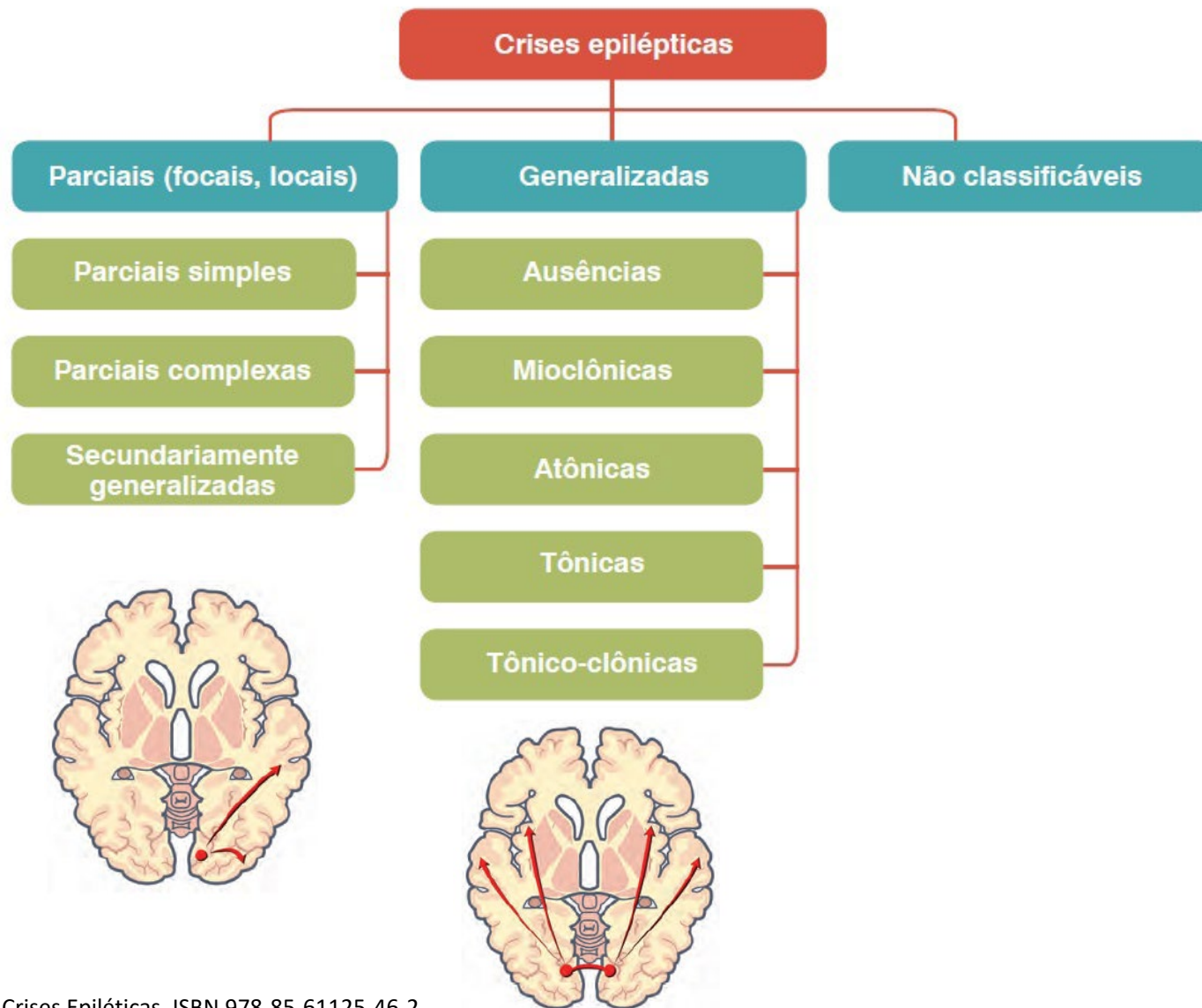
Convulsão

- Origem no córtex cerebral;
- Pode iniciar-se em uma região focal do córtex (convulsão parcial);
- Pode iniciar-se nos dois hemisférios cerebrais simultaneamente (convulsões generalizadas);
- As manifestações de comportamento que antecedem e que se manifestam durante a convulsão correspondem a área cortical afetada.

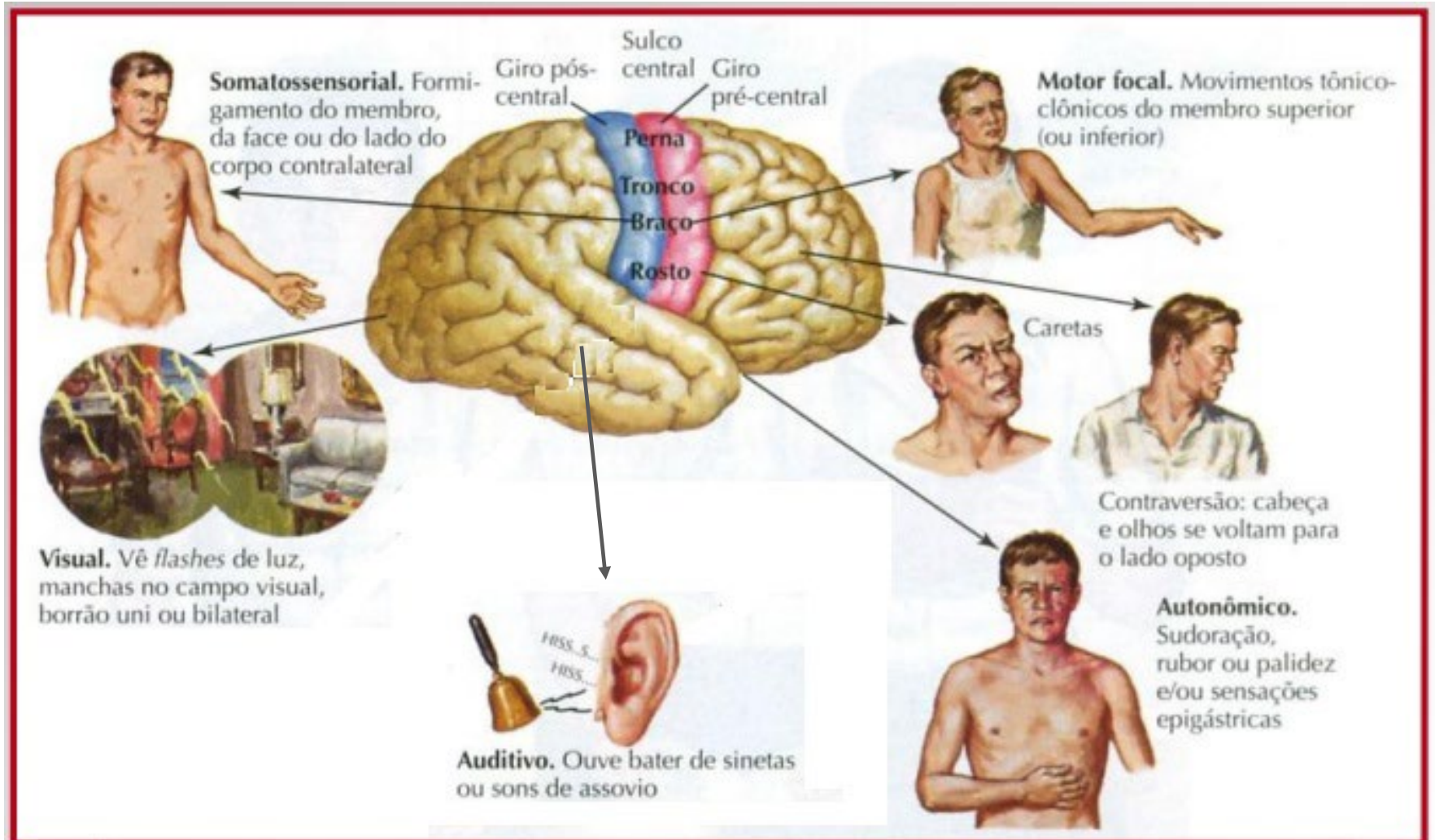


Tipo de Convulsão	Algumas características para exemplificar
Temporal	90% apresentam aura (sintoma que antecede a convulsão): a mais comum é aura epigástrica Olhar parado e lentificação motora.
Frontal	Não apresenta aura Convulsões: clônica focal e tonicoclônica
Parietal	Aura sensorial, vertigem e fraqueza focal, imobilidade, sintomas motores, caretas.
Occipital	Alucinação visual, aura visual, cegueira momentânea.

Classificação simplificada das crises epiléticas



Crise parcial simples

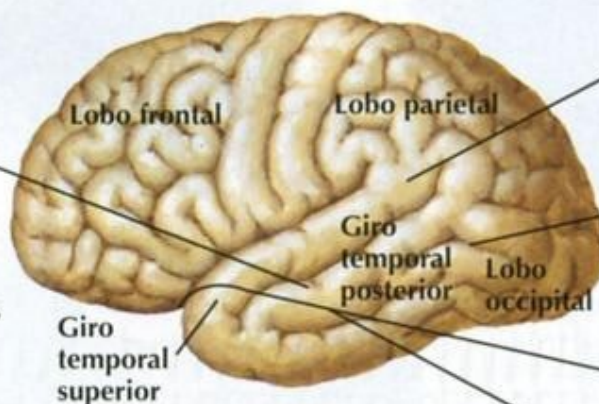


Comprometimento da consciência:
sintomas cognitivos e afetivos



Estado sonhador; expressão vaga,
inexpressiva; *déjà vu*; *jamais vu*;
ou medo

Convulsões Parciais Complexas



Alucinações auditivas
padronizadas. Ouve
músicas, etc.



Alucinações visuais padronizadas.
Vê casas, árvores que não existem



Cheiros
ruins ou
anormais

Alucinações olfatórias



Fenômenos psicomotores

Movimentos
mastigatórios;
umedecimento
dos lábios,
automatis-
mos (ficar
segurando
a roupa)



Disfasia

Crises epilépticas generalizadas:

Paciente
normal
entre os
ataques



Crise: olhar
vago, olhos
voltados
para cima,
movimento das
pálpebras (3/s),
cessação da
atividade,
falta de
resposta



Ausência

F. Netter
M.D.

© SAUNDERS
ELSEVIER

Crises epiléticas generalizadas:

crise tonico-clônica generalizada



Etiologia:

- **Epilepsias Parciais:**

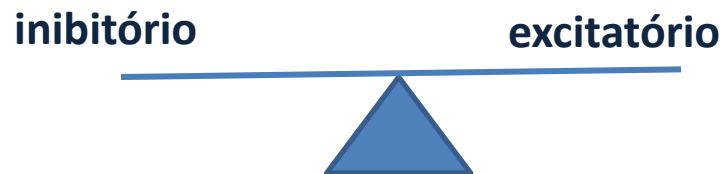
- 60% das epilepsias
- Lesão de córtex;
- Tumor;
- Traumatismo;
- AVC;
- Malformação;
- Toxinas, gases;
- Infecção e febre alta;
- Desconhecida.

- Epilepsias generalizadas:

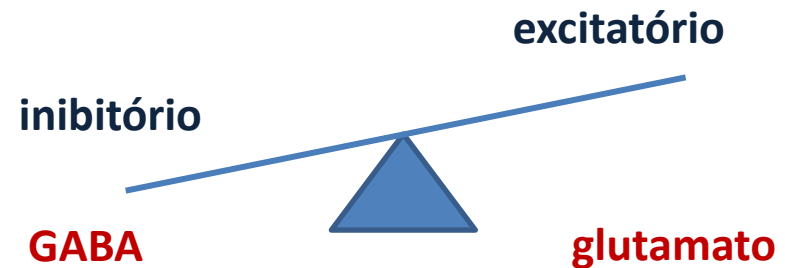
- genética

Fisiopatologia das epilepsias

normal

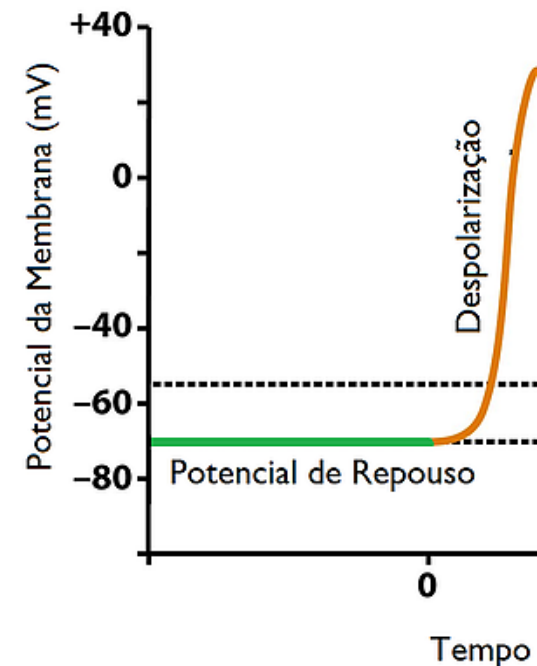
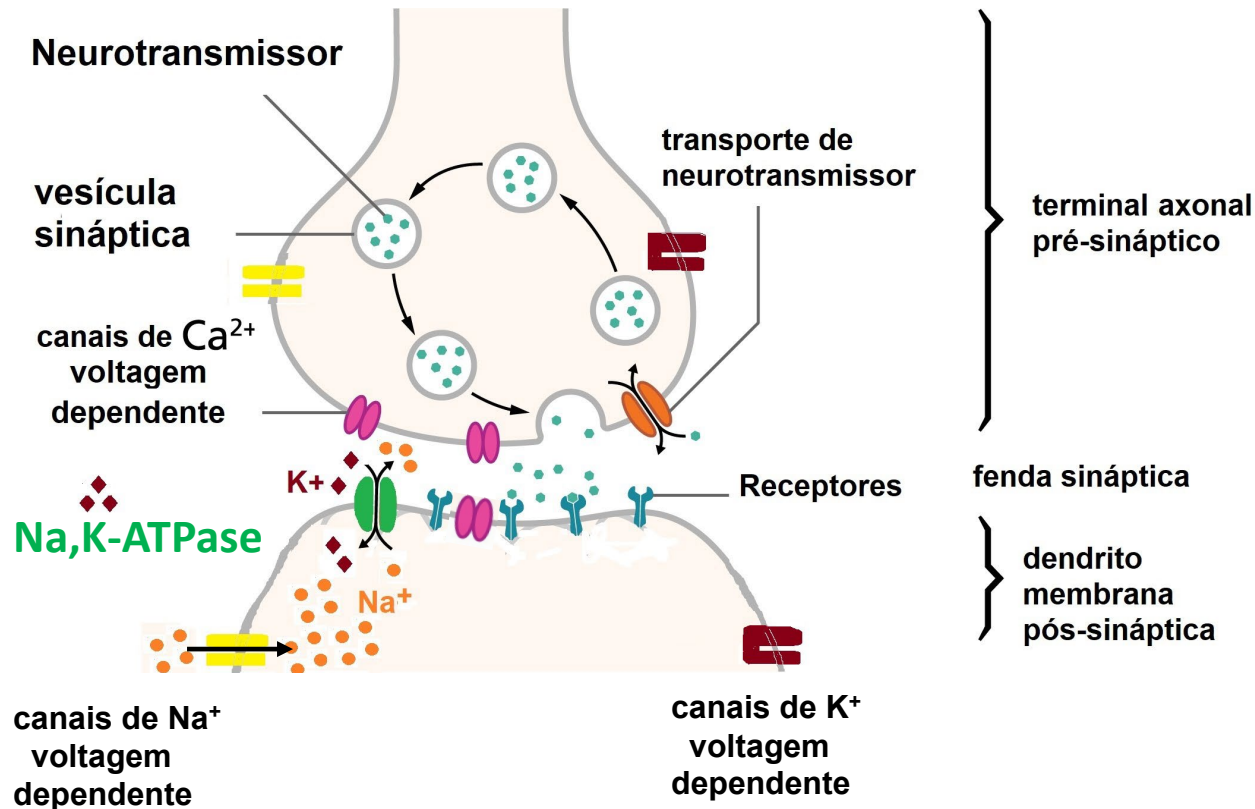


convulsão

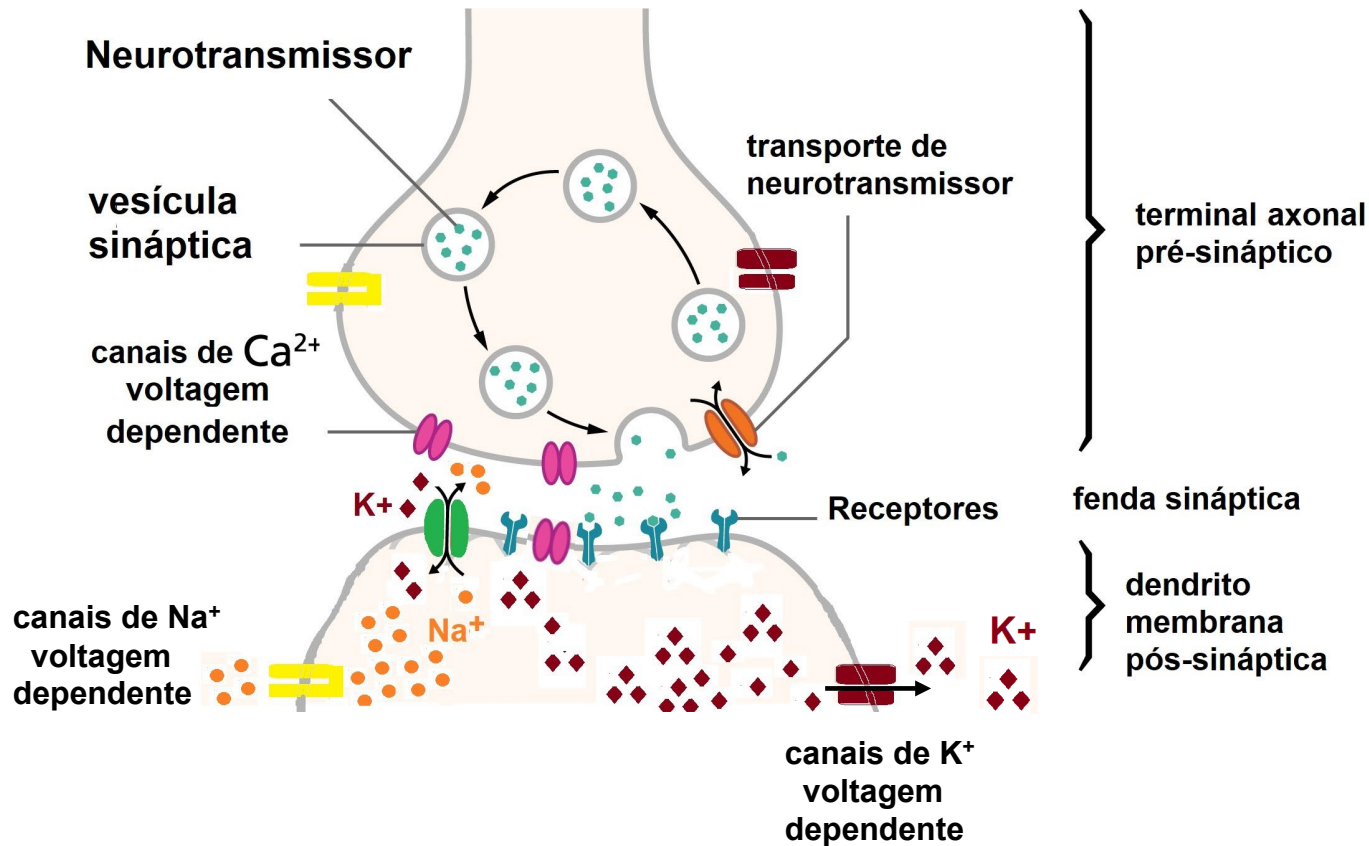


- Despolarização seguida de altas frequências de disparo de potenciais de ação;
- alterações no meio extracelular;
- alterações nas propriedades excitatórias intrínsecas da célula (canais de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} voltagem dependente com condutância anormal);
- Alterações nos neurônios GABAérgicos.

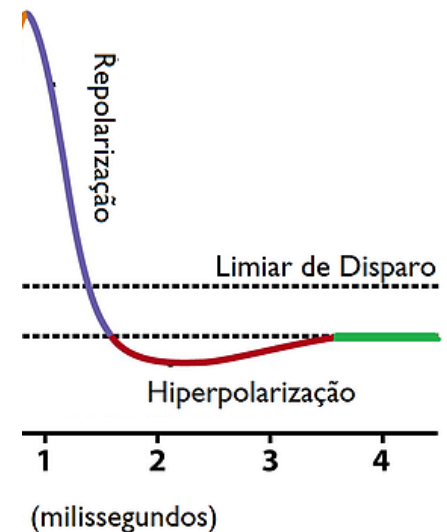
O potencial de ação: assistir vídeo



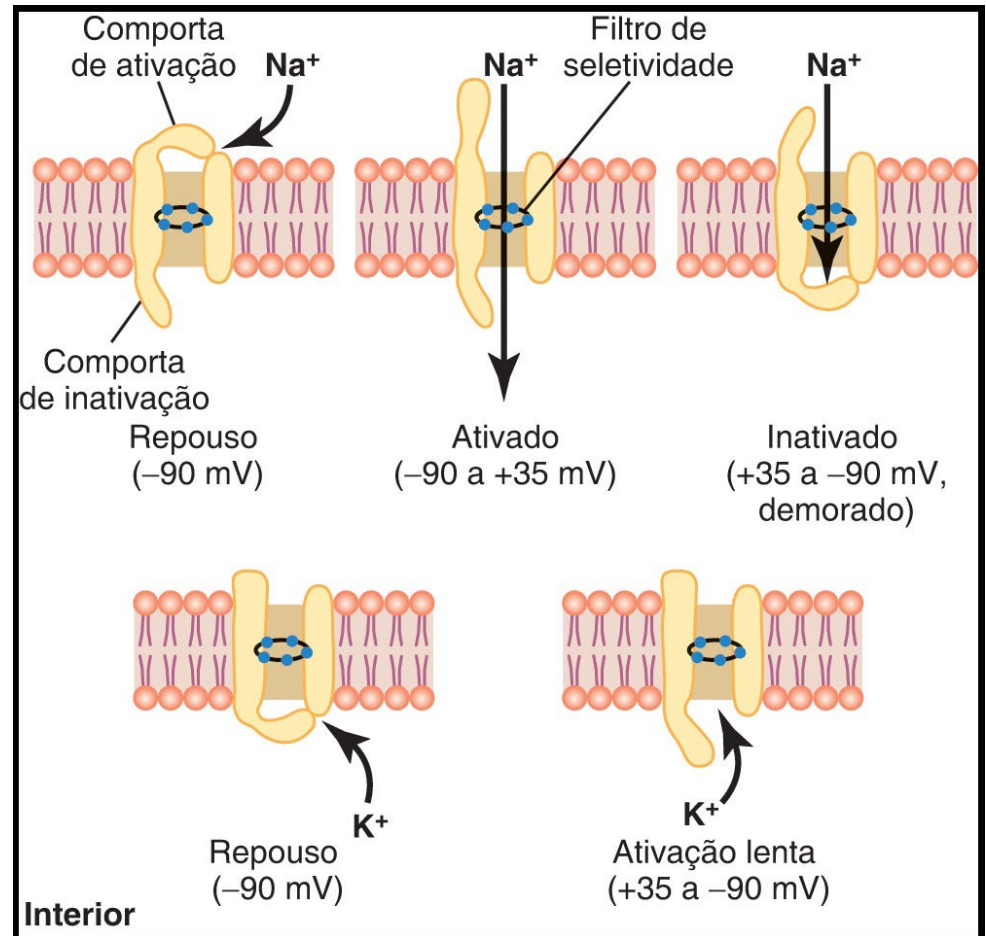
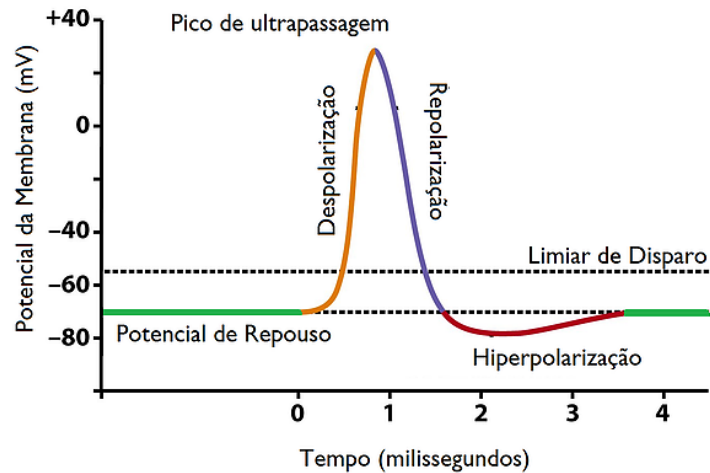
O potencial de ação: assistir vídeo



Em condições fisiológicas, nessa fase o neurônio está refratário a novo estímulo



A refratariedade ao disparo se dá pela mudança na conformação dos canais de íons dependentes de voltagem



Fisiopatologia das convulsões focais

1

- **Iniciação na célula por aumento da atividade elétrica**

2

- **Sincronização dos neurônios circundantes**

3

- **Propagações para regiões adjacentes do cérebro**

Fisiopatologia das convulsões generalizadas secundárias

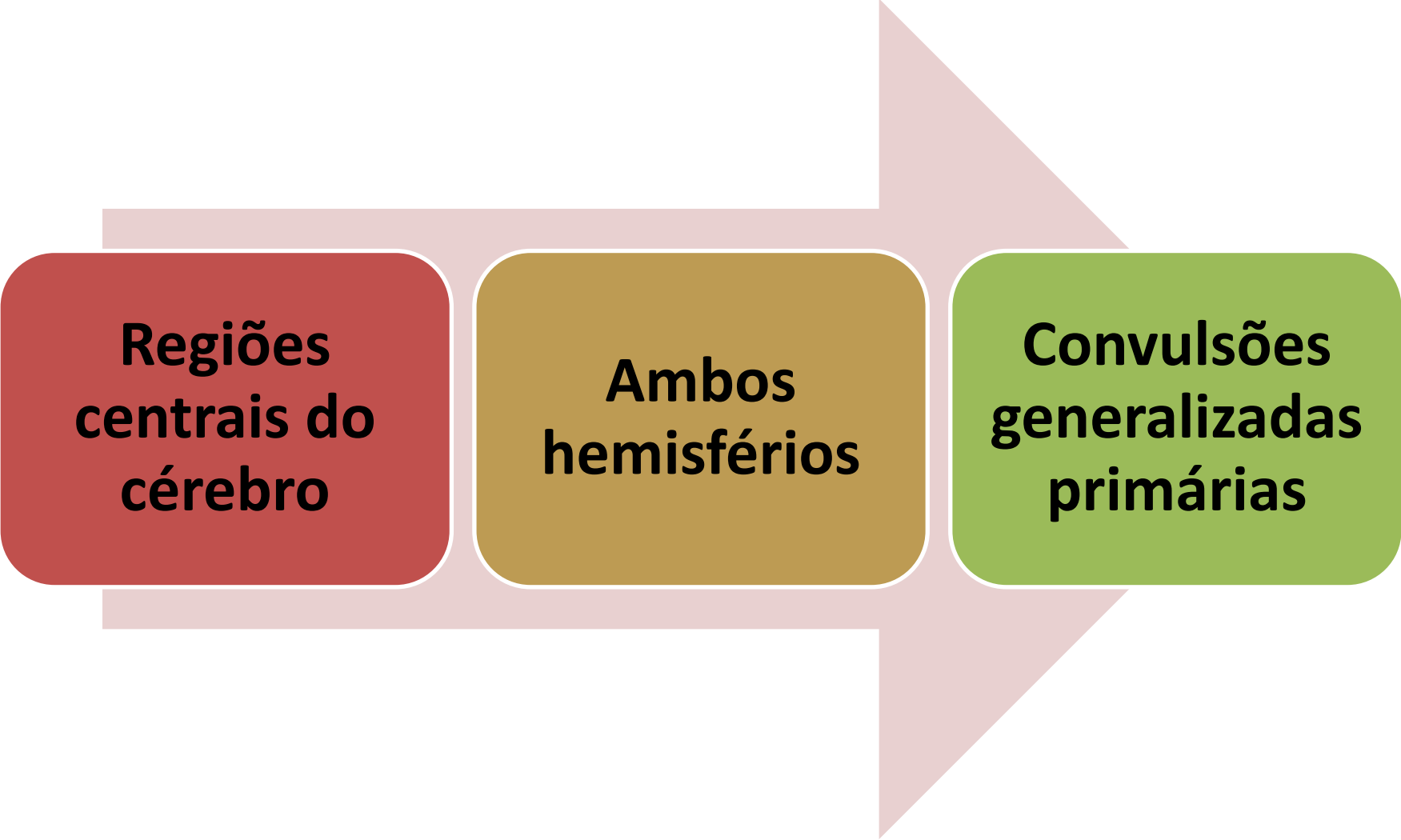
```
graph LR; A[Convulsão focal] --> B[Propagação, afeta 2 hemisférios]; B --> C[Convulsão generalizada secundária];
```

Convulsão focal

**Propagação,
afeta 2
hemisférios**

**Convulsão
generalizada
secundária**

Fisiopatologia das convulsões generalizadas primárias



**Regiões
centrais do
cérebro**

**Ambos
hemisférios**

**Convulsões
generalizadas
primárias**

Fisiopatologia das convulsões generalizadas

Tonicoclônica

**Perda da inibição
circundante pelo GABA**

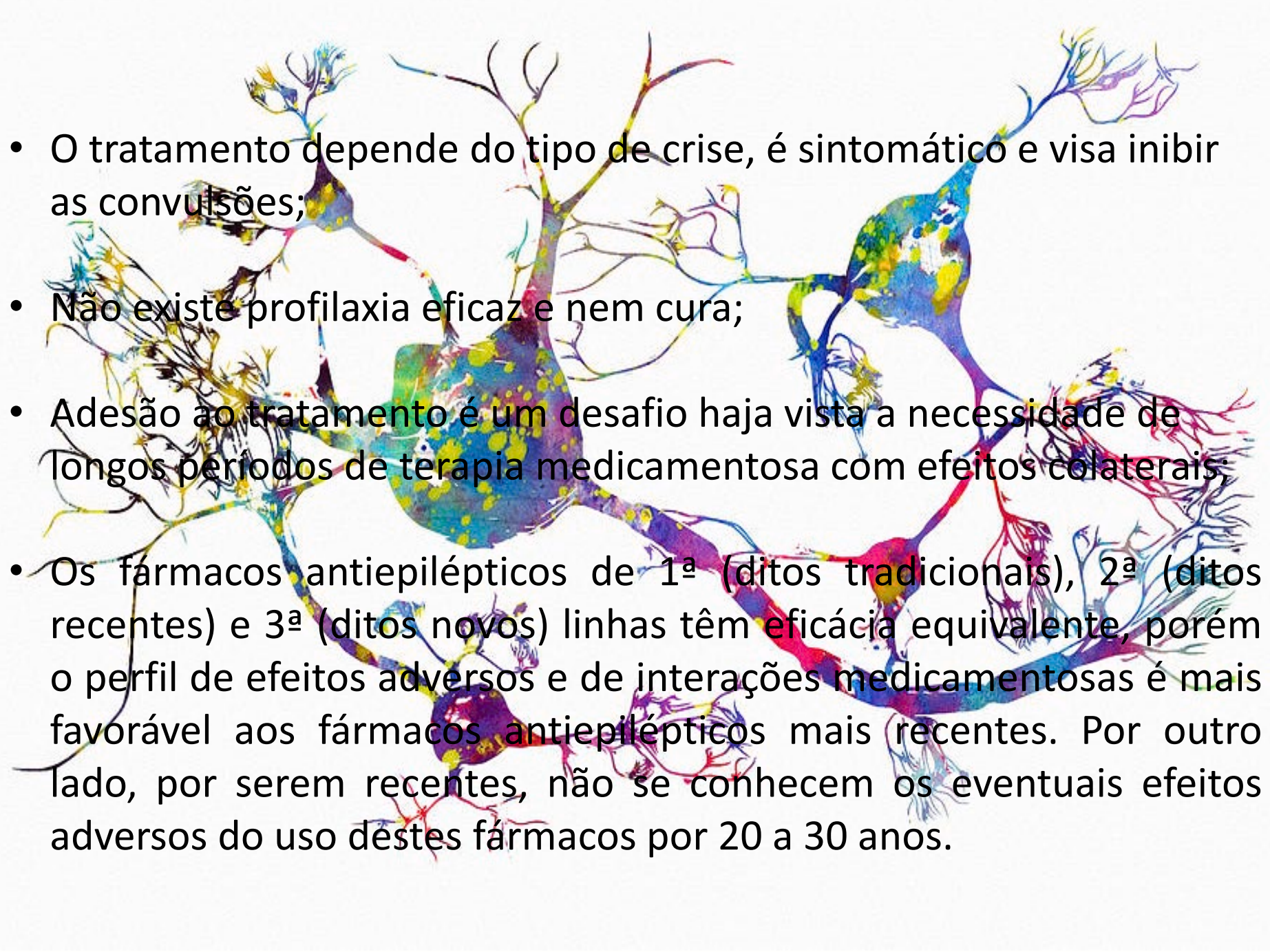
**Salva de PA, descarga
rápida e sustentada:
contração dos músculo:
fase tônica**

**GABA começa restaurar,
inibitório oscila com
excitatório (NMDA e
AMPA): movimentos
clônicos**

**Período pós-ictal
(prevalece GABA),
flacidez, inconsciência
até normalização**

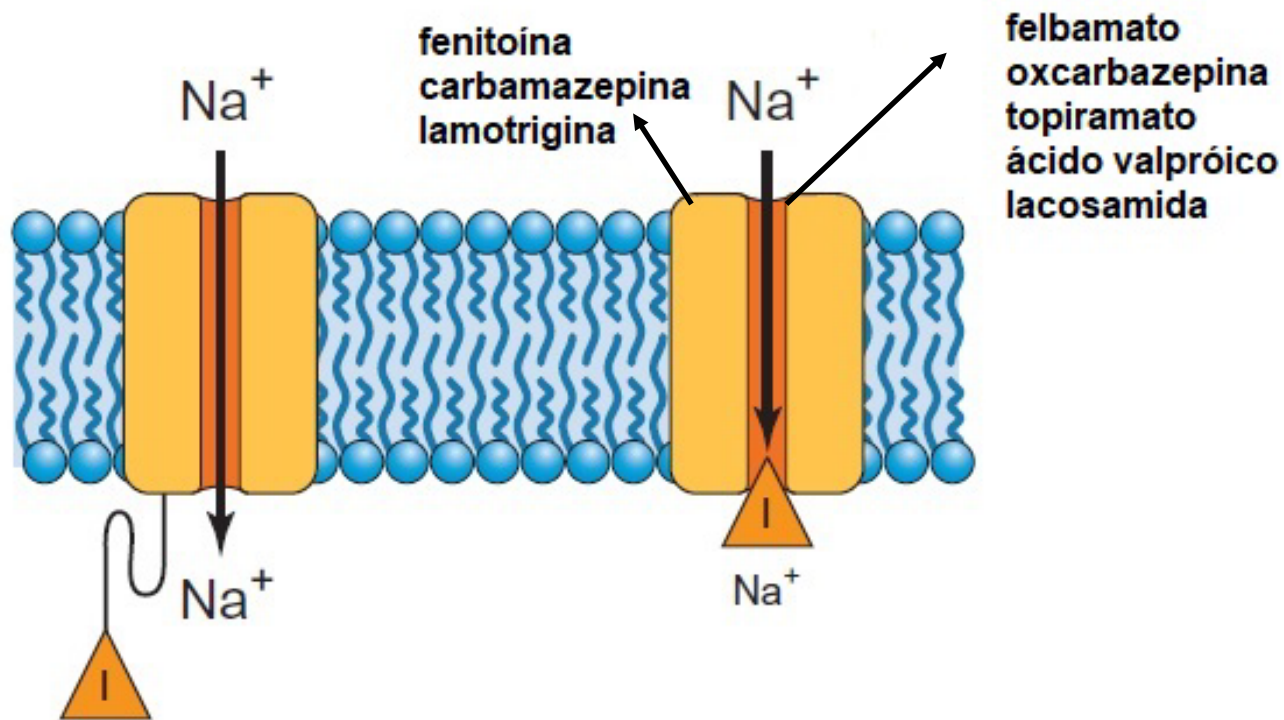


II. Fármacos anticonvulsivantes

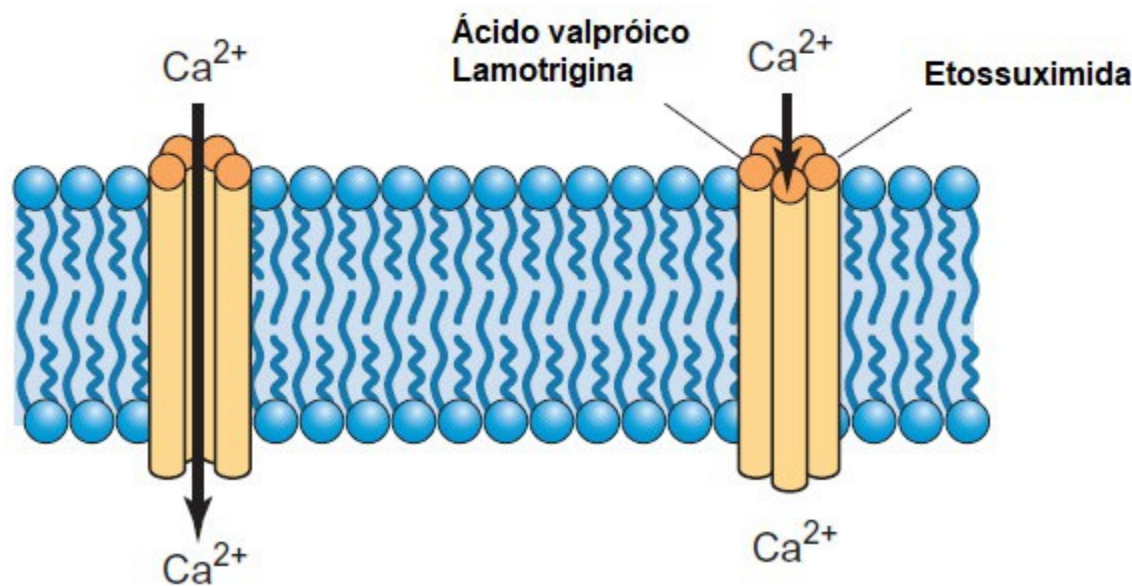
- 
- O tratamento depende do tipo de crise, é sintomático e visa inibir as convulsões;
 - Não existe profilaxia eficaz e nem cura;
 - Adesão ao tratamento é um desafio haja vista a necessidade de longos períodos de terapia medicamentosa com efeitos colaterais;
 - Os fármacos antiepilépticos de 1ª (ditos tradicionais), 2ª (ditos recentes) e 3ª (ditos novos) linhas têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepilépticos mais recentes. Por outro lado, por serem recentes, não se conhecem os eventuais efeitos adversos do uso destes fármacos por 20 a 30 anos.

No geral atuam:

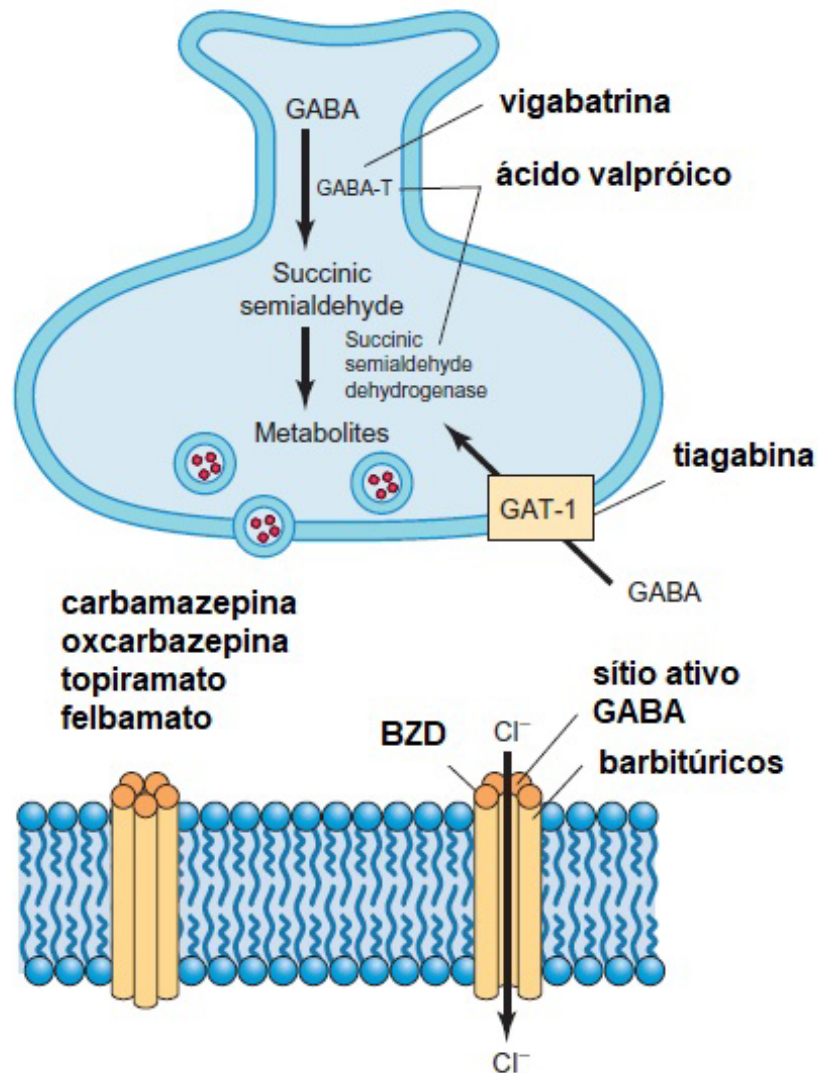
1. Aumentando a inibição mediada pelos canais de Na^+ , facilitando o estado inativado (reduzir a alta frequência de deflagração de P.A)



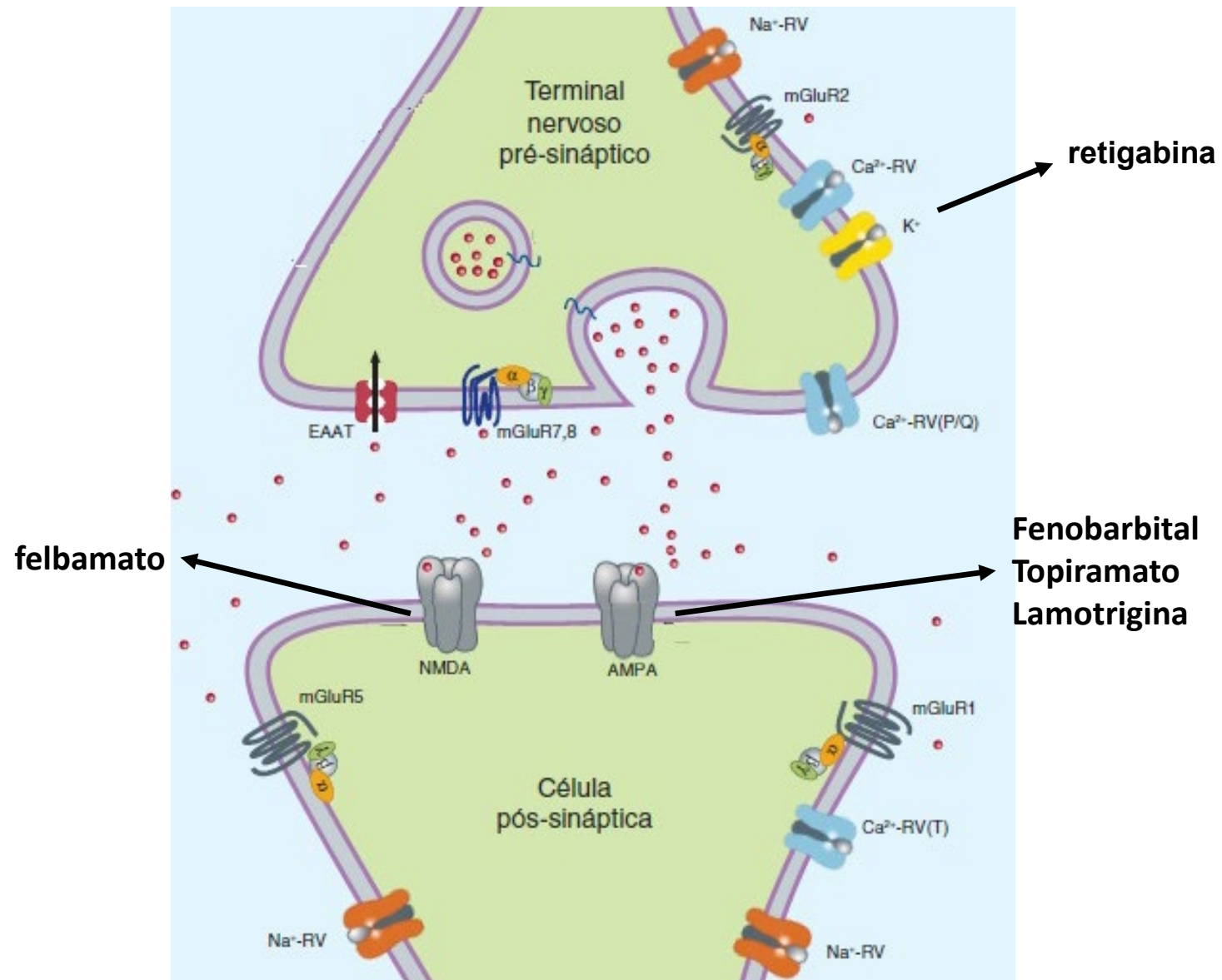
2. Inibindo os canais de Ca^{2+} (impedir a exocitose de vesículas de neurotransmissor e a sustentação de P.A) para crise de ausência;



3. Aumentando a sinalização inibitória do GABA



4. inibir a sinalização excitatória mediada por receptores de glutamato;





Hipnoanalgésicos

❑ Tratamento de dor:

Aguda severa de origem traumática;

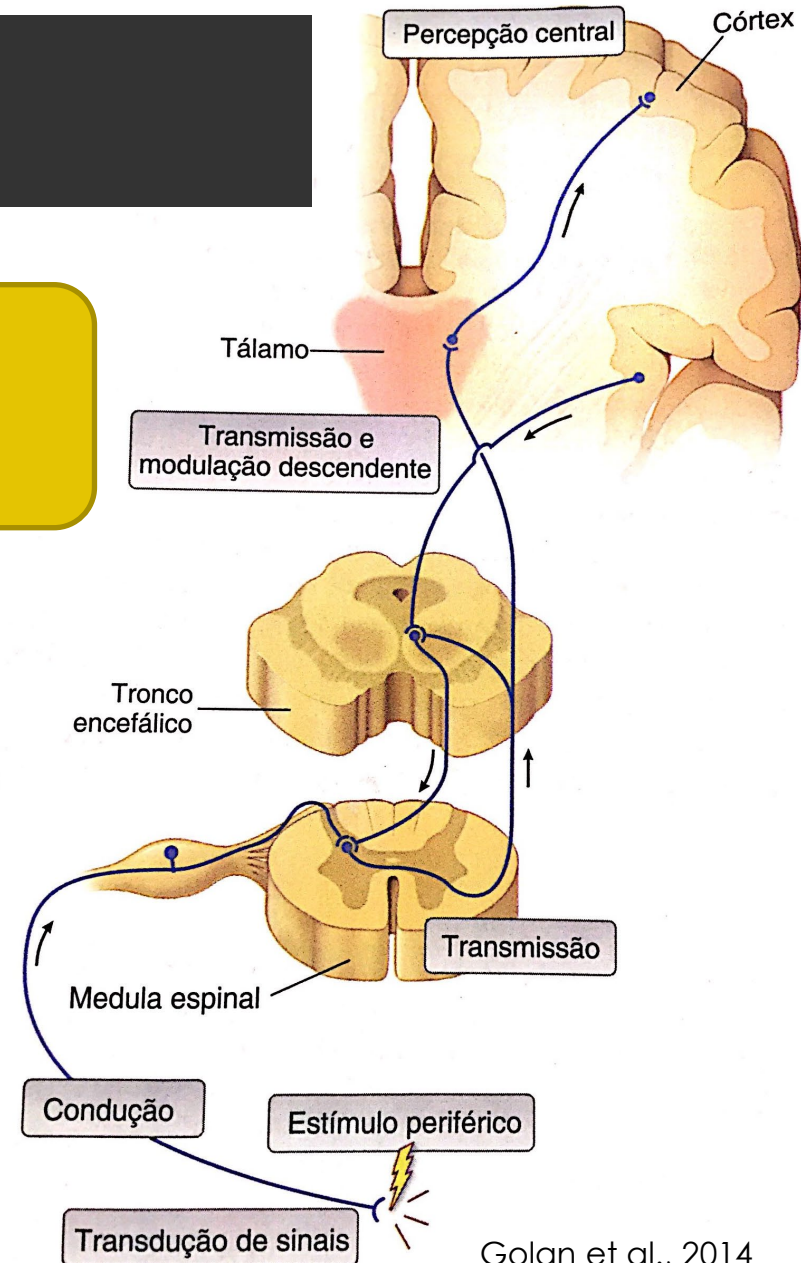
Leve/moderada de origem inflamatória;

Severa crônica.

Principal classe de fármacos
empregada no controle agudo
da dor moderada a intensa.

Dor

Consequência final do processamento neural de determinada informação sensorial.





Categorias de Dor

Fisiológica

Inflamatória

Após traumatismo
Recuperação
cirúrgica

Neuropática

Disfuncional

Fibromialgia
Cefaleia tensional

Ajuda a evitar uma
potencial lesão

Amputação
Esclerose múltipla



Neurônios Aferentes Nociceptivos

❑ Fibras A δ

Mielinizadas;

Transmitem sinais rápidos, agudos e bem localizados;

Respondem à estímulos de frio, calor e mecânicos de alta intensidade;

Pele e músculo.

❑ Fibras C

Desmielinizadas;

Dor mal localizada, difusa e em queimação;

Respondem à estímulos mecânicos intensos ou irritantes químicos;

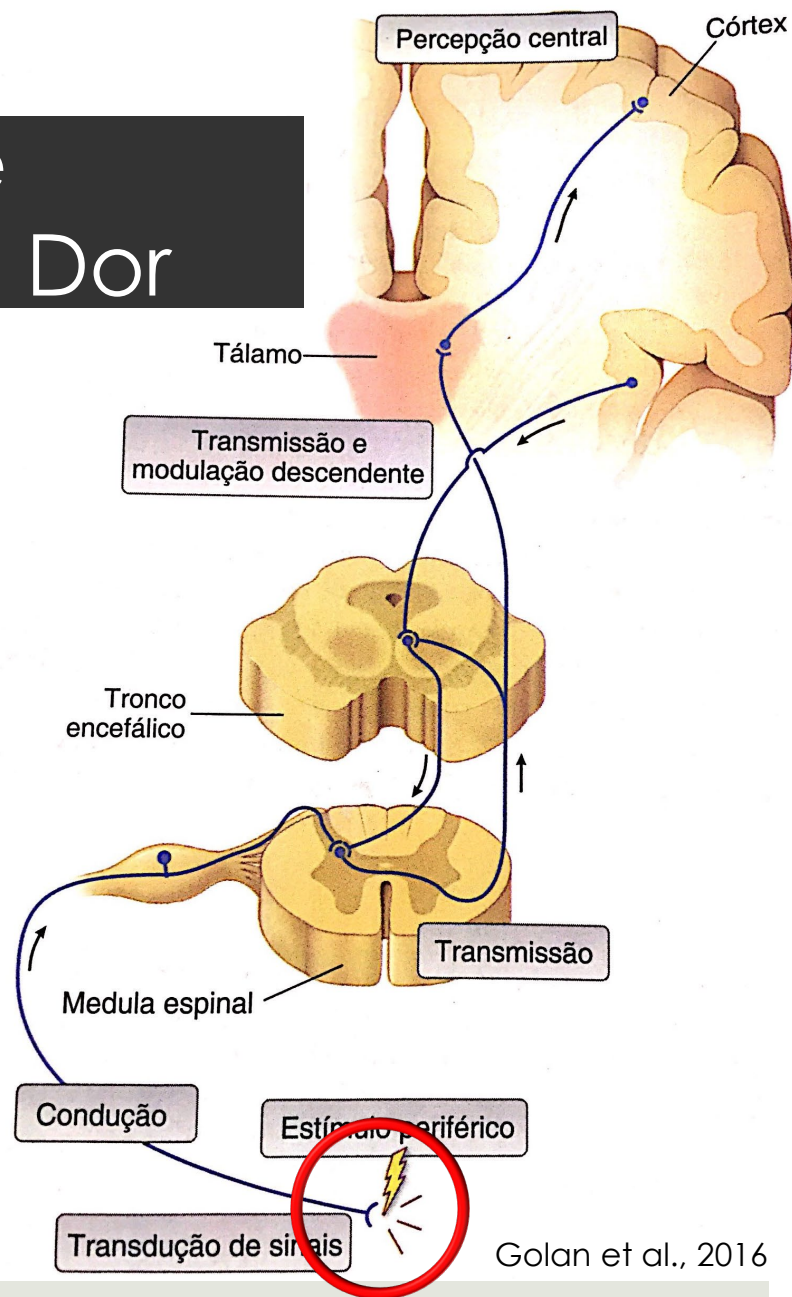
Músculo, mesentério, vísceras abdominais.

Mecanismo de Processamento da Dor

□ Via ascendente da dor

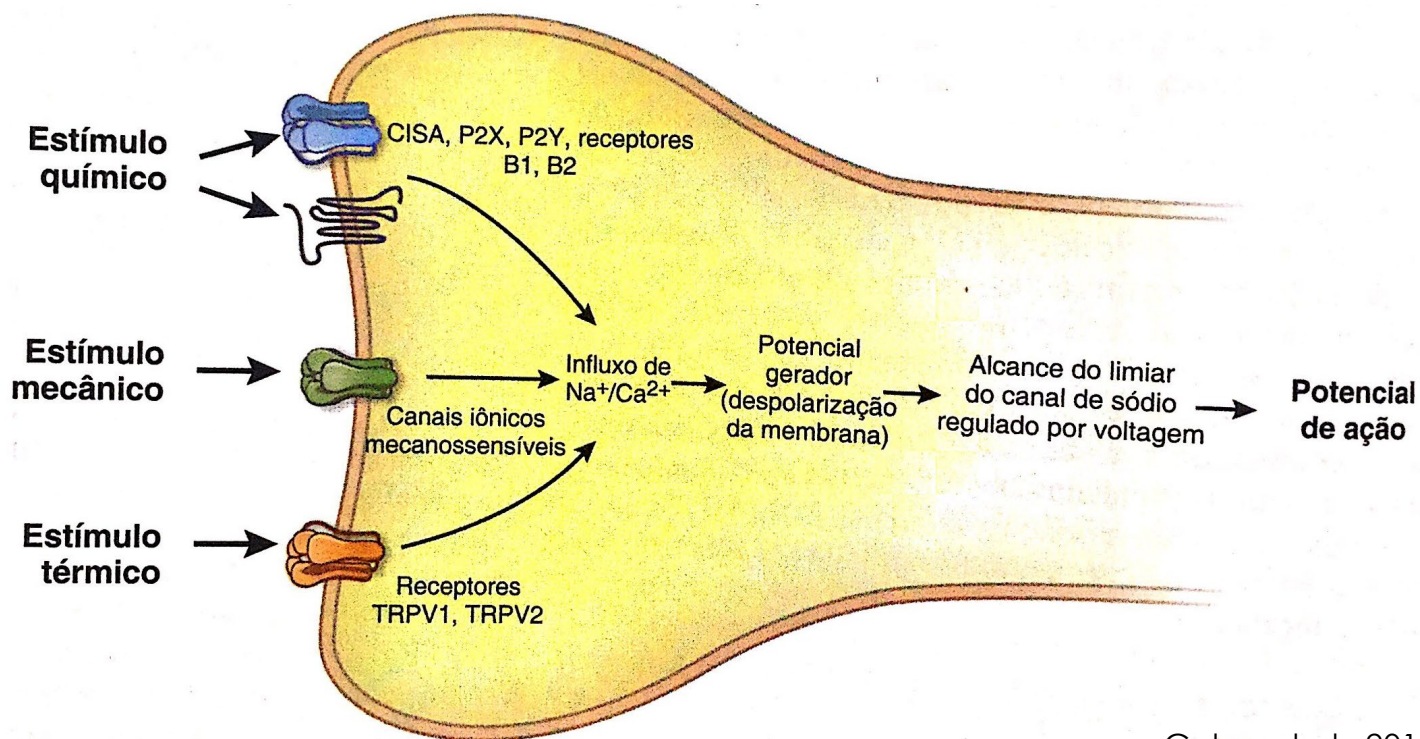
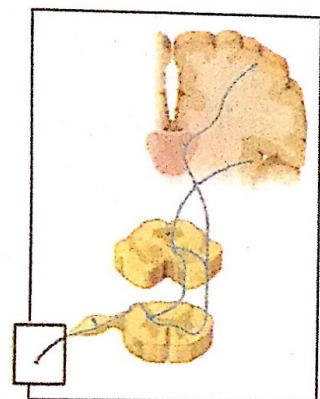
Neurônios nociceptores

Neurônios sensoriais primários de “alto limiar”



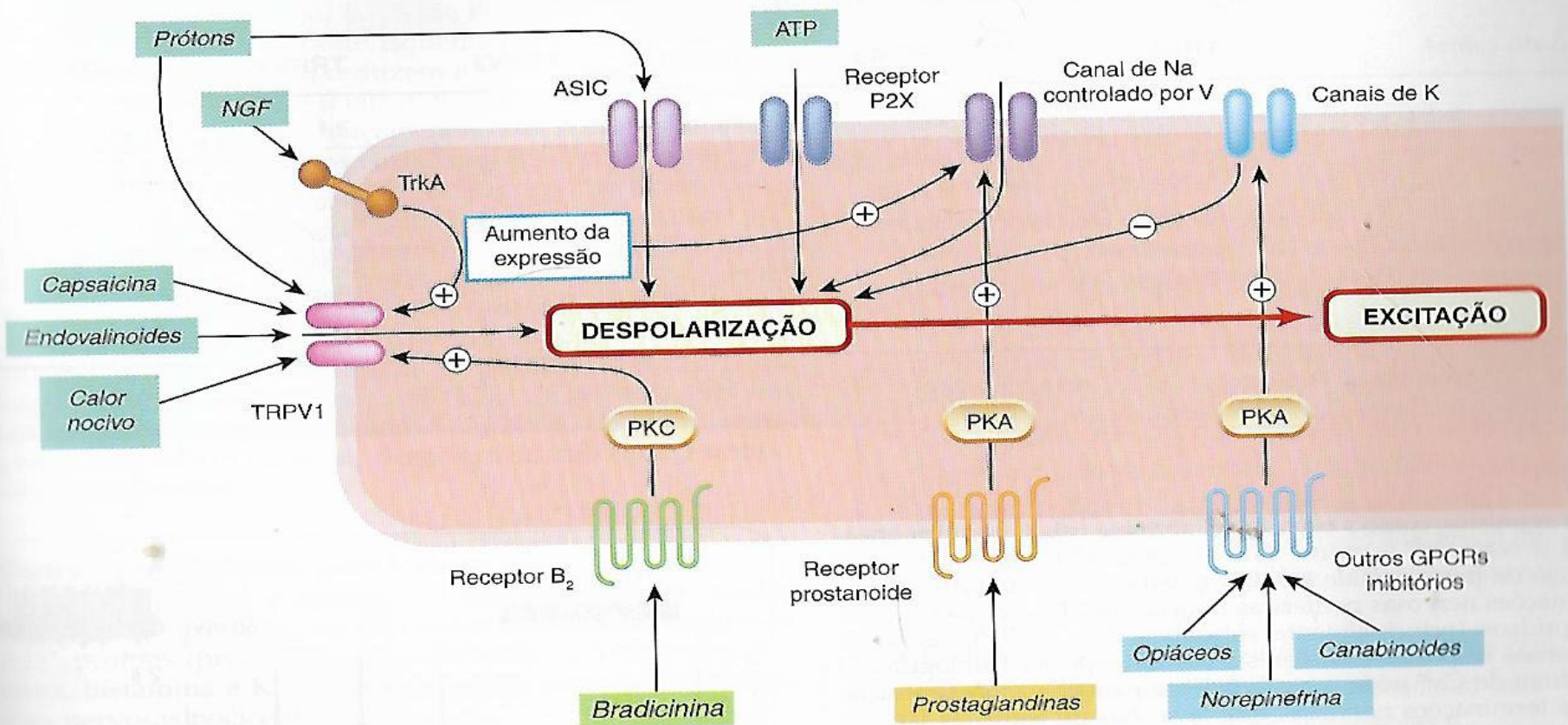
Mecanismo de Processamento da Dor

Transdução Periférica



Transdução Periférica

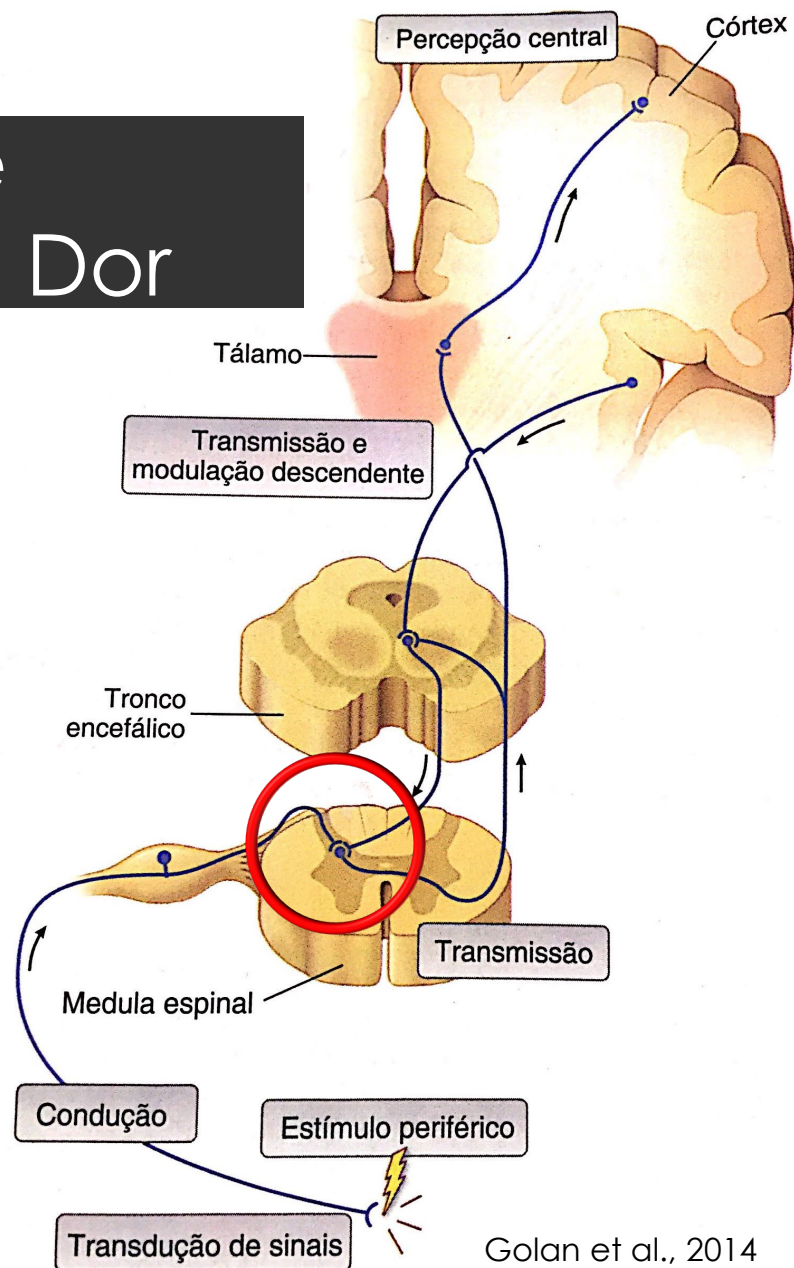
Mecanismo de Processamento da Dor



Mecanismo de Processamento da Dor

□ Via ascendente da dor

Neurotransmissão no Corno Dorsal da Medula Espinal

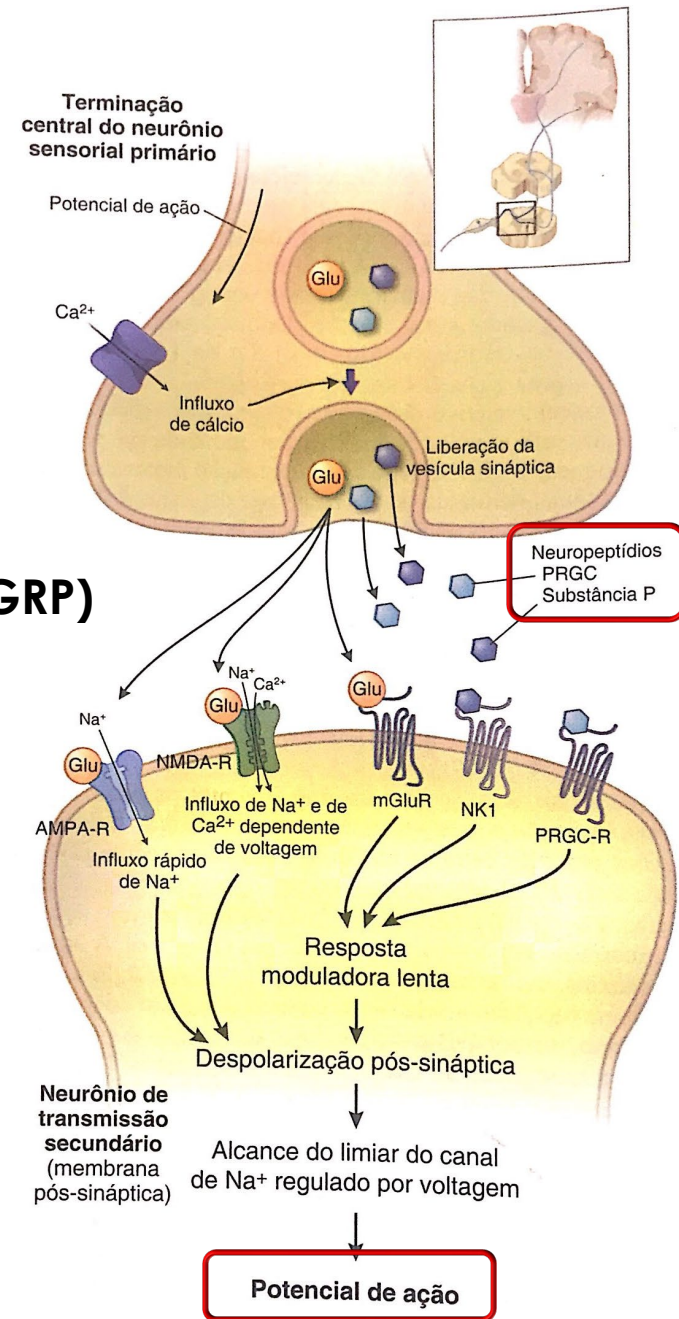


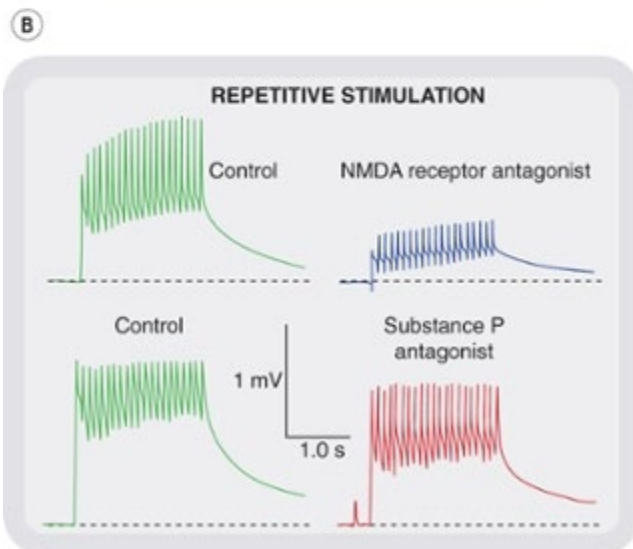
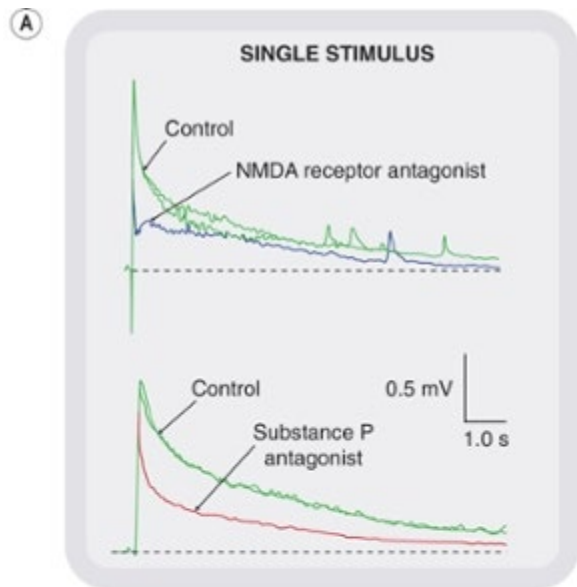
Mecanismo de Processamento da Dor

Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina (CGRP)

Substância P – Caráter crônico da dor

↳ Liberada a partir de um estímulo mais intenso;
Liberação mais lenta.

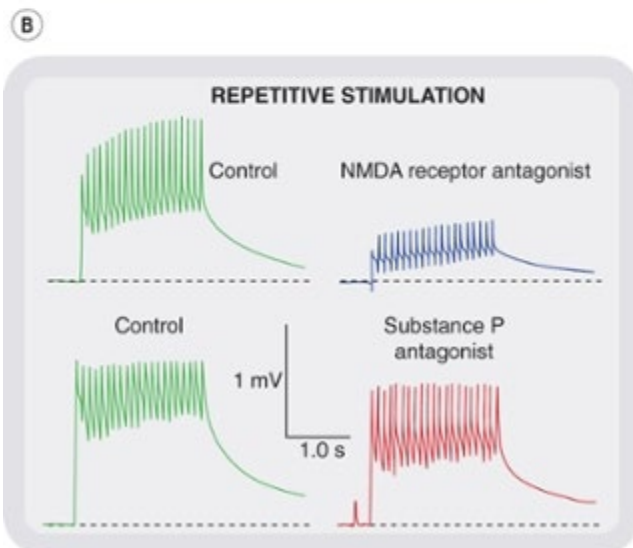
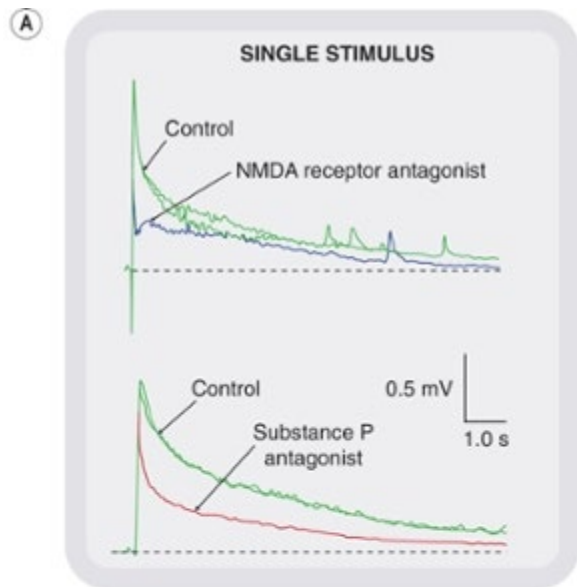




Efeito do Glutamato e de antagonistas da Substância P sobre a transmissão nociceptiva na Medula Espinal de Rato

A pata do rato é inflamada por irradiação UV 2 dias antes do experimento que induz: **HIPERALGESIA**

A resposta sinática foi registrada a partir da Raiz ventral (anterior) em resposta a estimulação da Fibra C na raiz Posterior com estímulos únicos (A) ou repetitivos (B).



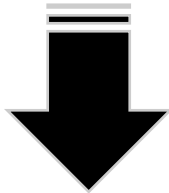
Efeito do Glutamato e de antagonistas da Substância P sobre a transmissão nociceptiva na Medula Espinal de Rato

O componente lento da resposta sináptica é reduzido pelos antagonistas (A), assim como a expansão temporal (WIND-UP) da resposta à estimulação repetitiva (B)

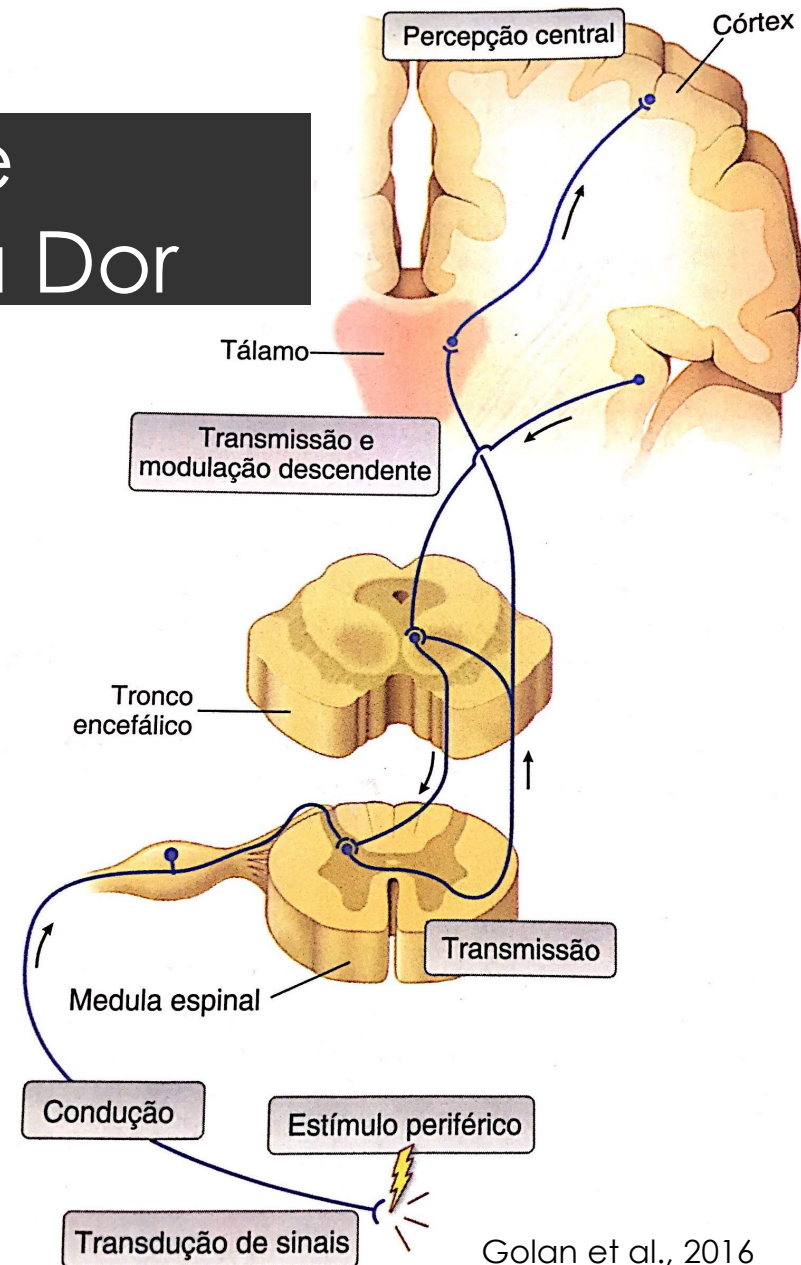
ANTAGONISTAS:
NMDA = AP-5
Substância P = RP67580

Mecanismo de Processamento da Dor

Condução do
Potencial de ação



Modulação da via
descendente da dor



Mecanismo de Processamento da Dor

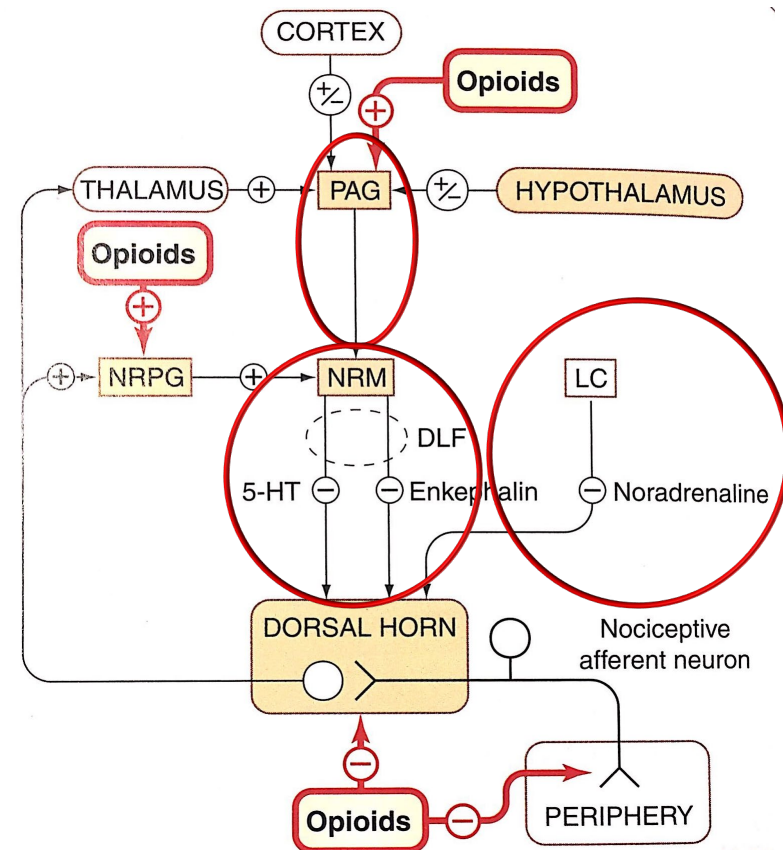
❑ Via descendente da dor

Vias inibitórias originadas basicamente em três áreas da formação reticular (**tronco encefálico**):

Substância Cinzenta Periaquedutal;

Núcleo Magno da Rafe;

Locus Coeruleus.



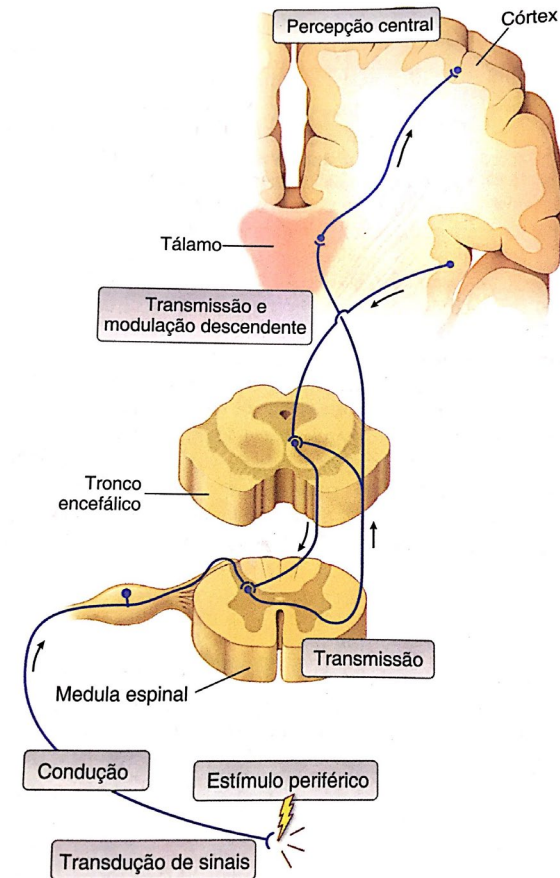
Mecanismo de Processamento da Dor

□ Opioides Endógenos

Enkefalinas

Dimorfinas

Endorfinas

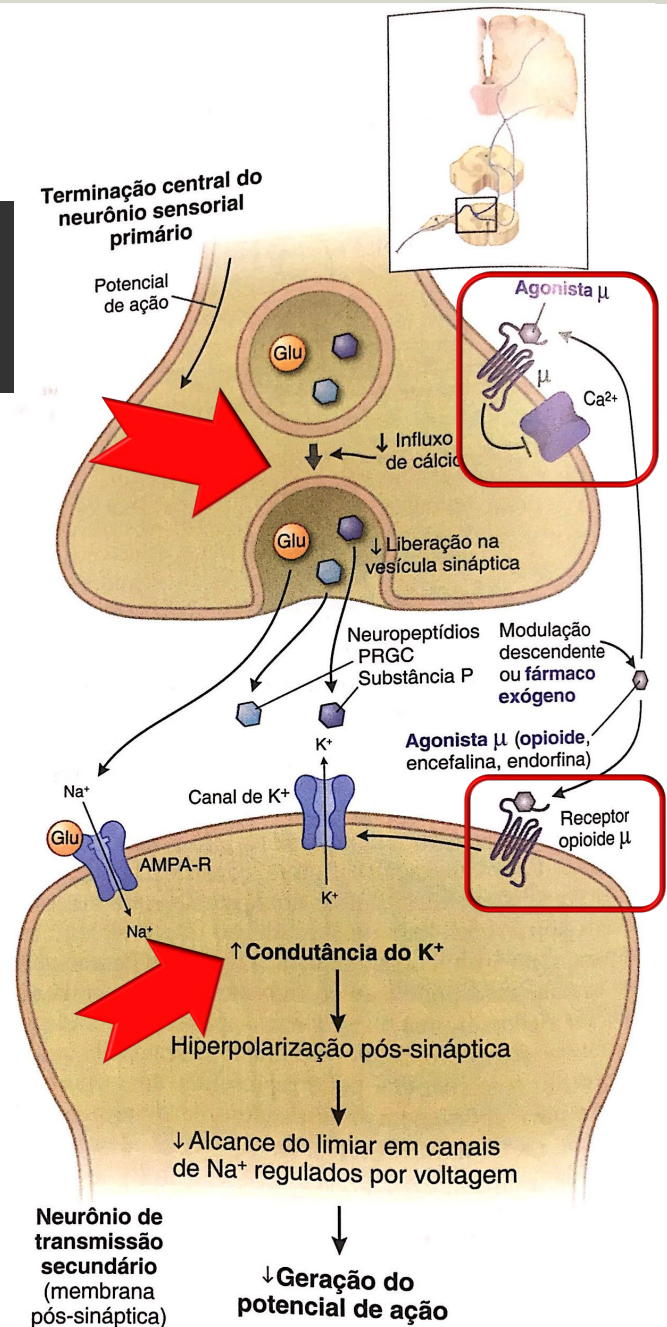


Mecanismo de Ação

❑ Via descendente da dor

❑ Inibição da abertura de **canais de Ca^{2+} pré-sinápticos** → Inibe liberação de neurotransmissores;

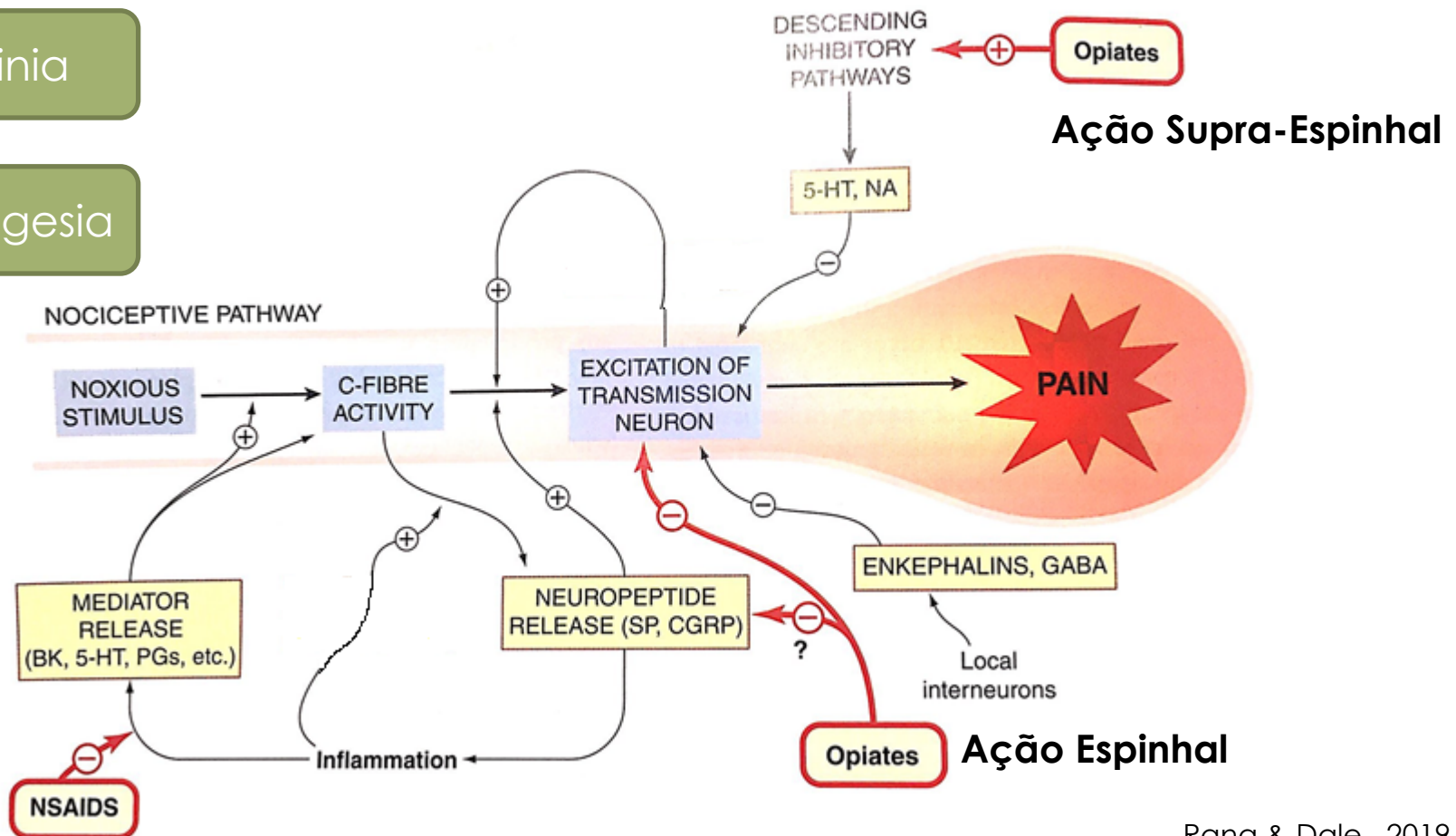
❑ Facilita **abertura de canais de K^+ pós-sinápticos** → Hiperpolarização.



Locais de ação analgésica dos Opioides

Alodinia

Hiperálgia

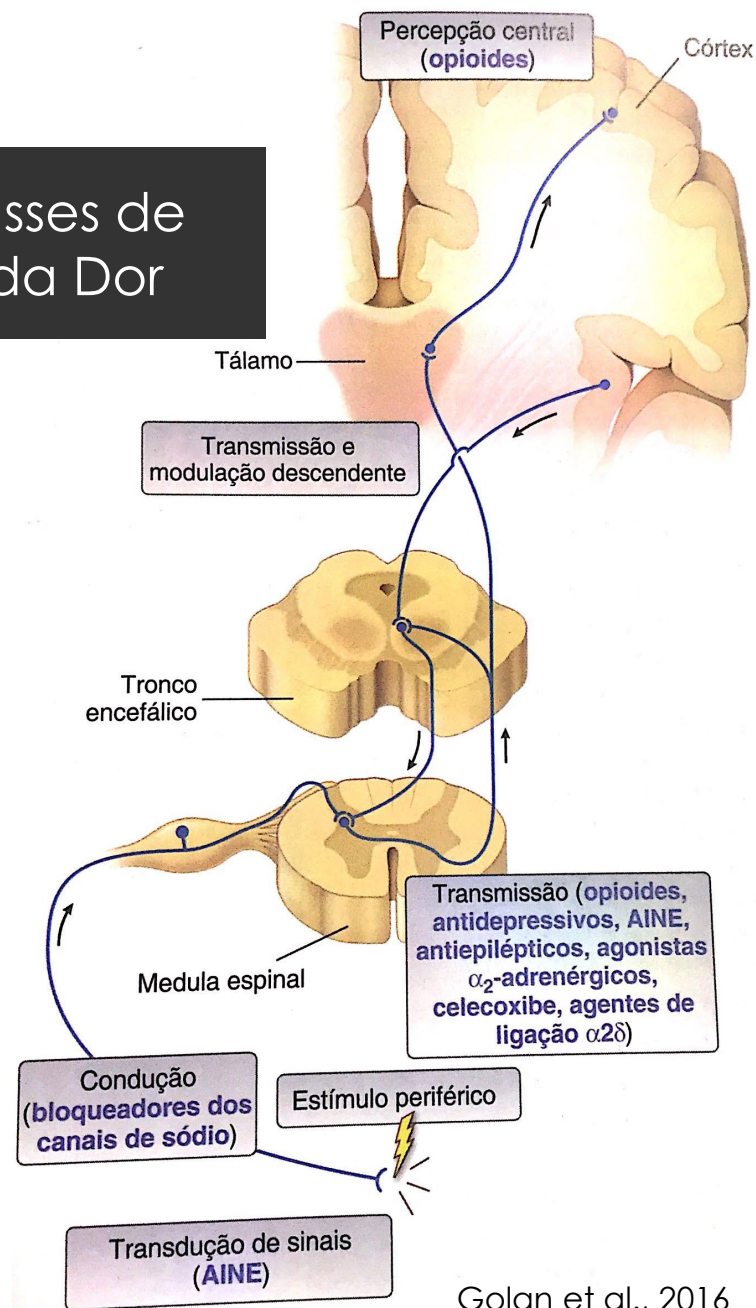


Locais de ação das Principais Classes de Fármacos utilizados no controle da Dor

Antiarrítmicos e Antiepilépticos: Bloqueio de canais de Ca^{2+} ;

Antidepressivos: Inibição da recaptação de noradrenalina;

AINEs: Redução de prostaglandinas.



Referências Bibliográficas

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER. *Pharmacology* - 9ª ed. Churchill Livingstone, Nova York, 2019.

Golan, D.E et al. Princípios de Farmacologia – 3ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2016.

Katzung, B.G; Masters, S.B; Trevor, A.J. Farmacologia básica e clínica – 14ª ed. 2017.

Stahl, SM, Sahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4Th ed. 2013