

Introdução: Neurofarmacologia



LUIZ CARLOS DE SÁ-ROCHA
LABORATÓRIO DE NEUROIMUNOLOGIA
LABORATÓRIO DE FARMACOLOGIA E TOXICOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA
FMVZ – USP

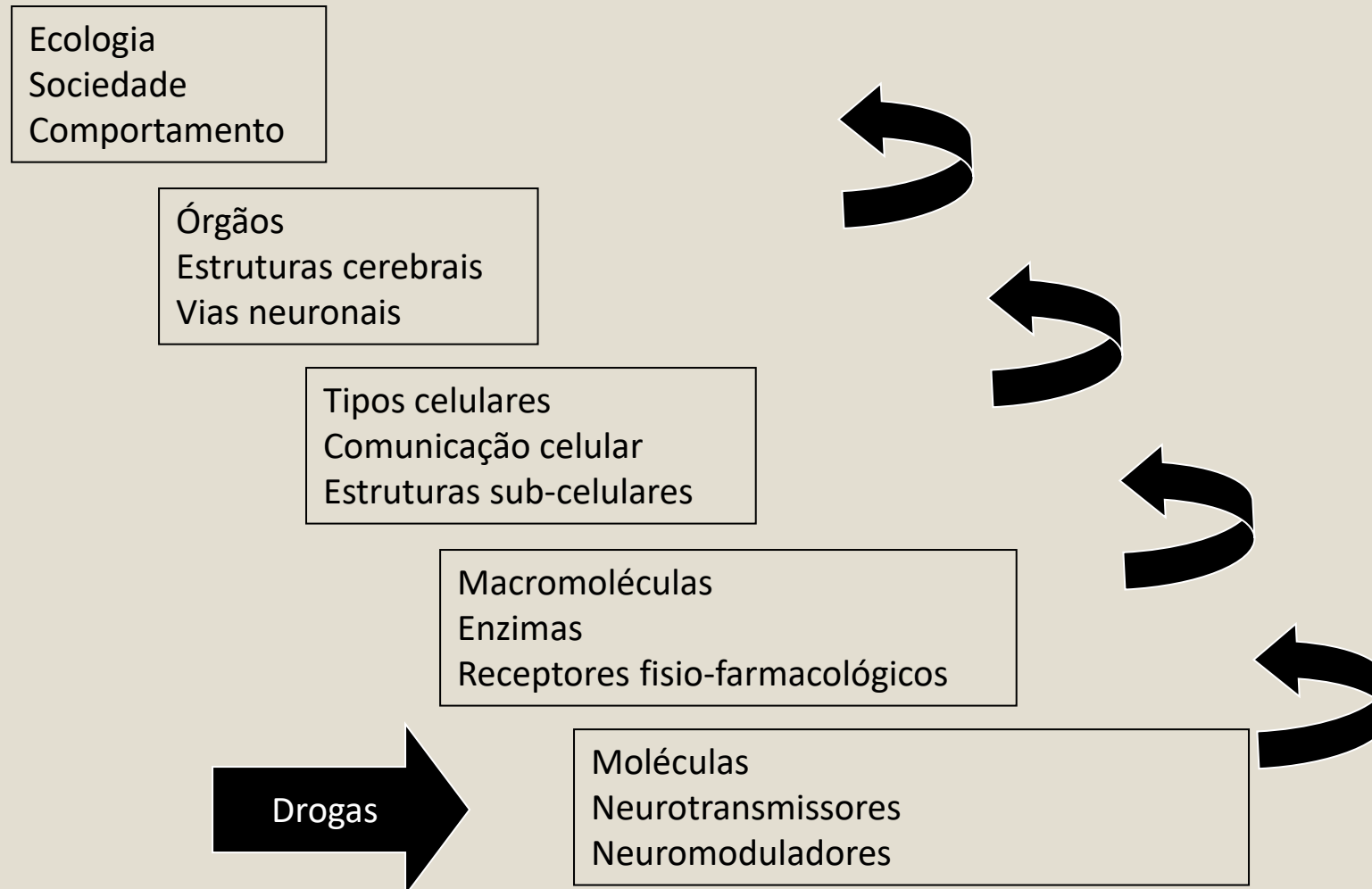
INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA | INCT | III

DISCIPLINA DE NEURO FARMACOLOGIA
APLICADA À MEDICINA VETERINÁRIA – 2023

Sobre a disciplina de Neurofarmaco (VPT 331)

- Disciplina optativa e de transição (bases → aplicações).
- Desde de 2005 (reivindicação dos estudantes / Eu)
- Disciplina “aberta” (construção coletiva / cada turma é uma turma!)
- Disciplina aberta não é disciplina bagunçada e construção coletiva é demagogia
- Diferença entre: bando; turma; equipe e time (timaço!)
- Sobre celulares, internet e biblioteca.
- Por uma PEDAGOGIA da SINCERIDADE e não do MEDO.
- Projetos interdisciplinar (produtos absolutamente optativos)
 - Cinefarmaco (lição de casa ou não)
 - Neuro na mídia
 - NeuroPosters e NeuroImunoPosters (INCT-iii | Imunologia na Escola)

Níveis de organização e percepção dos seres vivos



Conceitos / Neurofarmacologia



- Neurofármacos não criam função! Modificam funções que existem.
- Complexidade crescente.
- Compreensão crescente que gera mais complexidade.
- Mistificação (por desconhecimento) também crescente (exemplos).
- Novos fármacos e medicamentos (demandas sociais novas e questionáveis / exemplos).
- Emergência das doenças neurológicas (seres humanos e animais) e das alterações comportamentais socialmente demandadas (questões éticas ligadas ao assunto).

Cérebro de um trabalhador de colarinho branco



Um homem de 44 anos (TC) apresentou-se com uma história de duas semanas de fraqueza leve na perna esquerda. Na idade de seis meses, ele tinha sido submetido a um “shunt” ventrículo-atrial, por causa de uma hidrocefalia pós-natal de causa desconhecida. Quando ele tinha 14 anos de idade, ele desenvolveu ataxia e paresia do membro inferior esquerdo, que foi inteiramente resolvido, após revisão do “shunt”. Seu desenvolvimento neurológico e história médica foram normais. Ele era casado e pai de dois filhos, e trabalhava como funcionário público. Em testes neuropsicológicos, ele demonstrou ter um quociente de inteligência (QI) de 75. O seu QI verbal foi de 84, e seu desempenho QI 70.

Cérebro de um trabalhador de colarinho branco

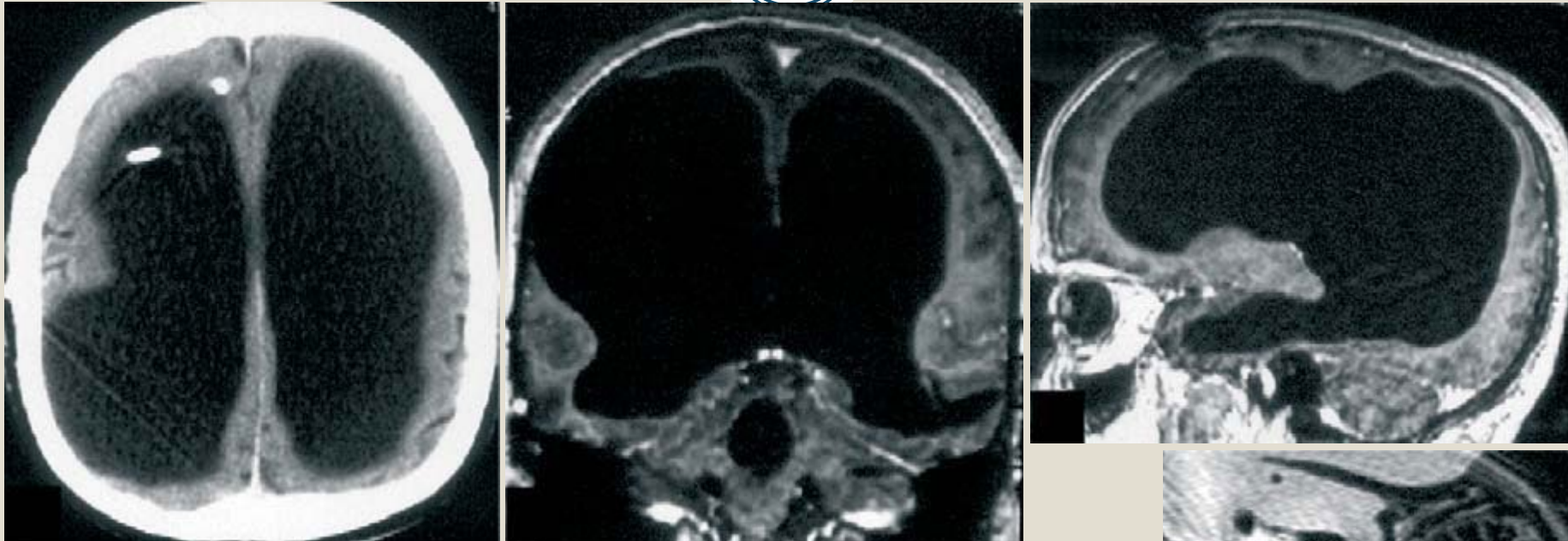
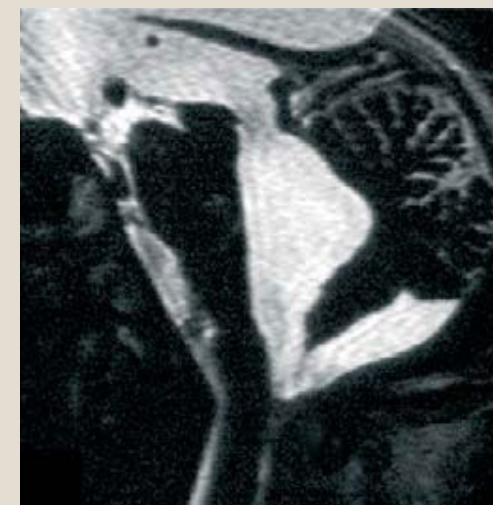


Figure: Massive ventricular enlargement, in a patient with normal social functioning

(A) CT; (B, C) T1- weighted MRI, with gadolinium contrast; (D) T2-weighted MRI. LV=lateral ventricle. III=third ventricle. IV=fourth ventricle. Arrow=Magendie's foramen. The posterior fossa cyst is outlined in (D).

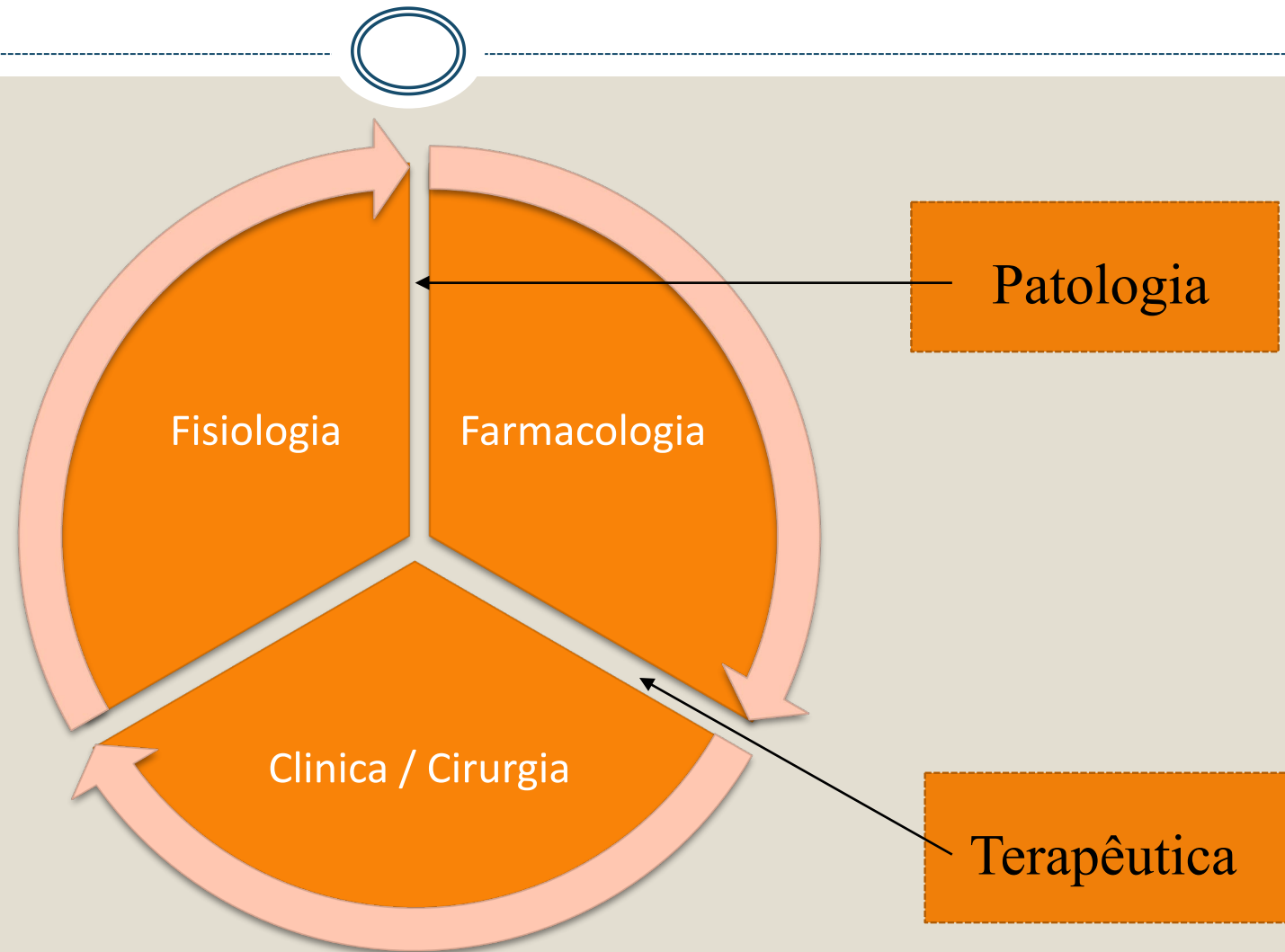


Cérebro de um trabalhador de colarinho branco



TC mostrou grave dilatação dos ventrículos laterais (figura); a ressonância magnética revelou maciça ampliação dos terceiro e quarto ventrículos laterais, um manto cortical muito fino. Nós diagnosticamos uma hidrocefalia não comunicante, com provável estenose do forâmen de Magendie (figura). A fraqueza nas pernas melhorou parcialmente após ventrículo-cisternostomia neuro endoscópica, mas logo retornou. No entanto, após a inserção de um “shunt” ventrículo-peritoneal os achados no exame neurológico se tornaram normais dentro de algumas semanas. Os achados neuropsicológicos de CT não se alteraram.

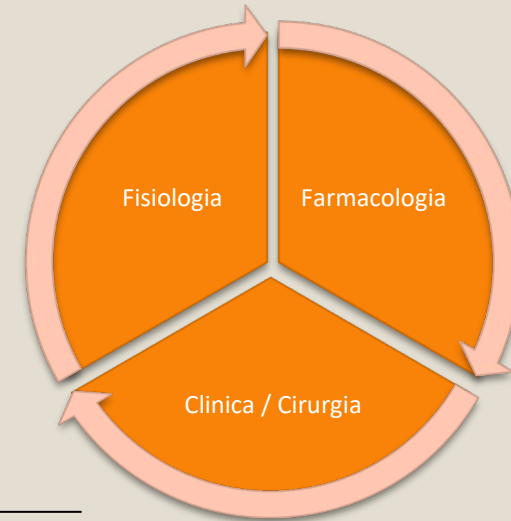
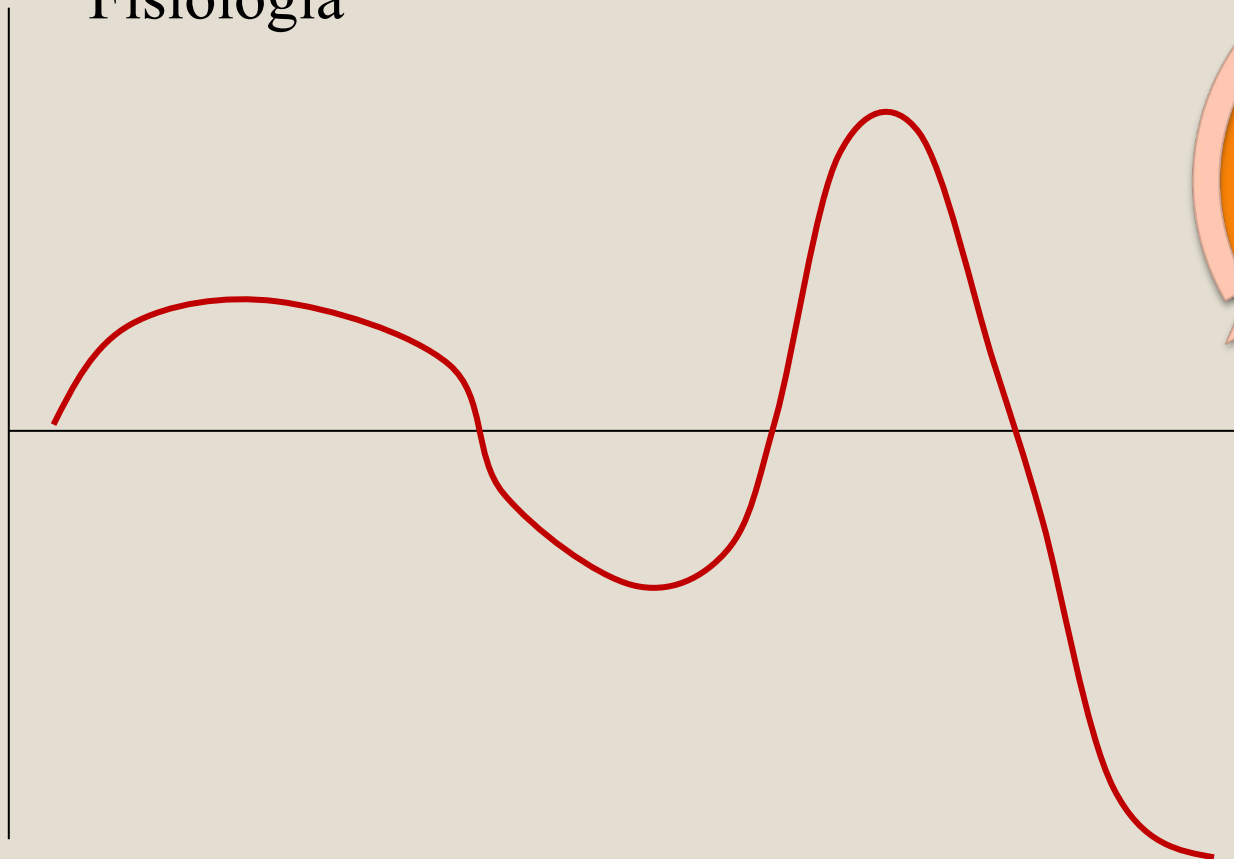
Conceitos / Neurofarmacologia



Conceitos / Neurofarmacologia / Atividade do SNC



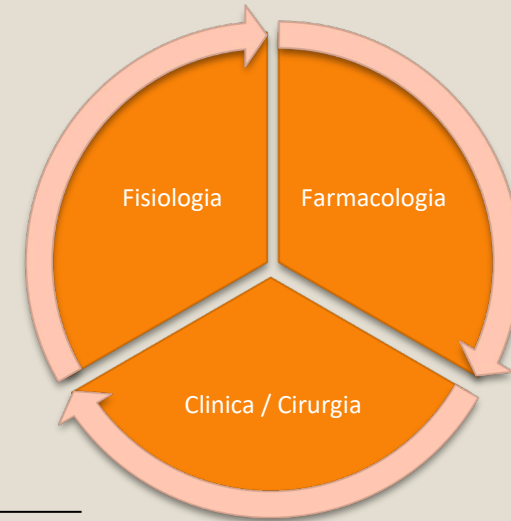
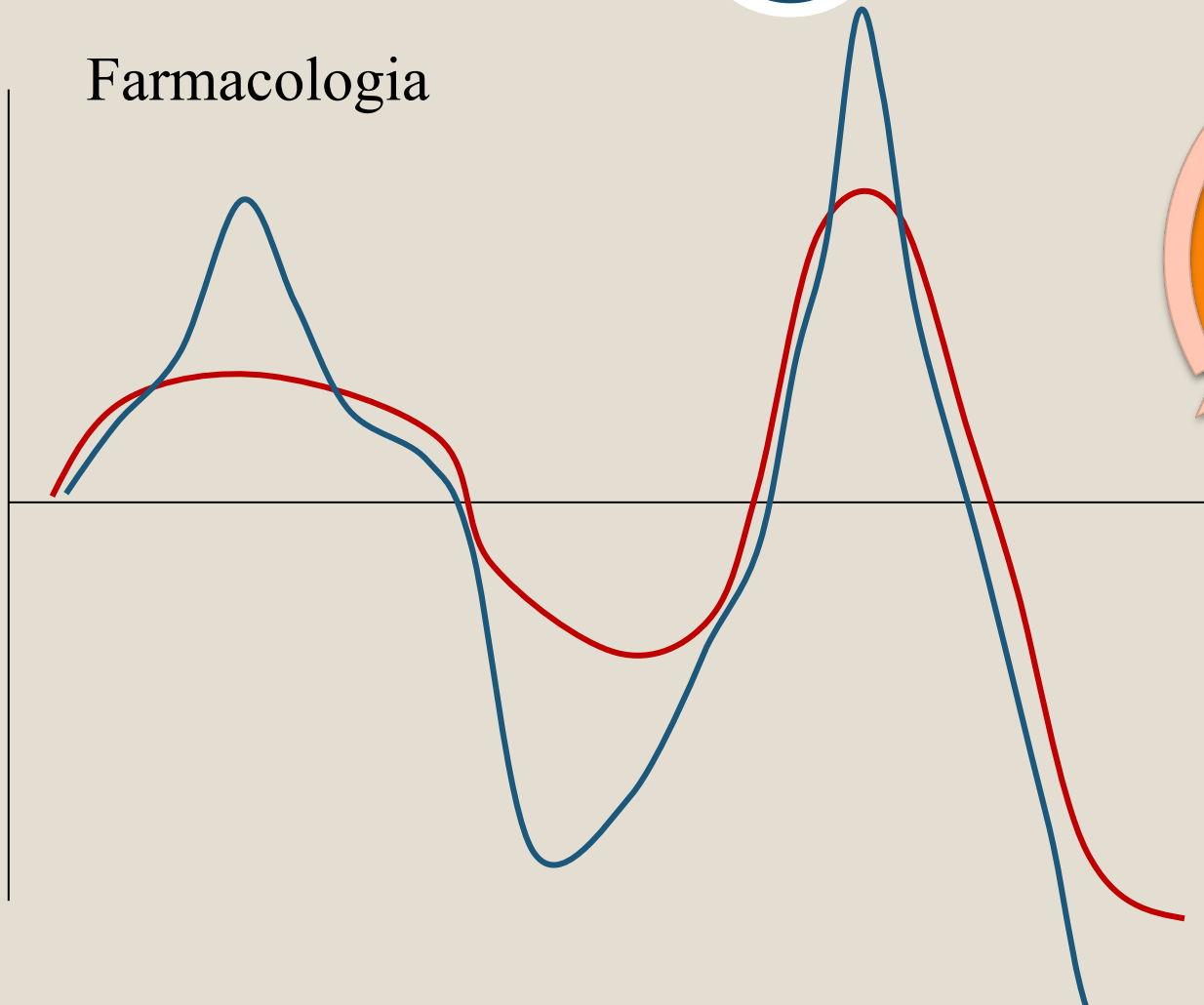
Fisiologia



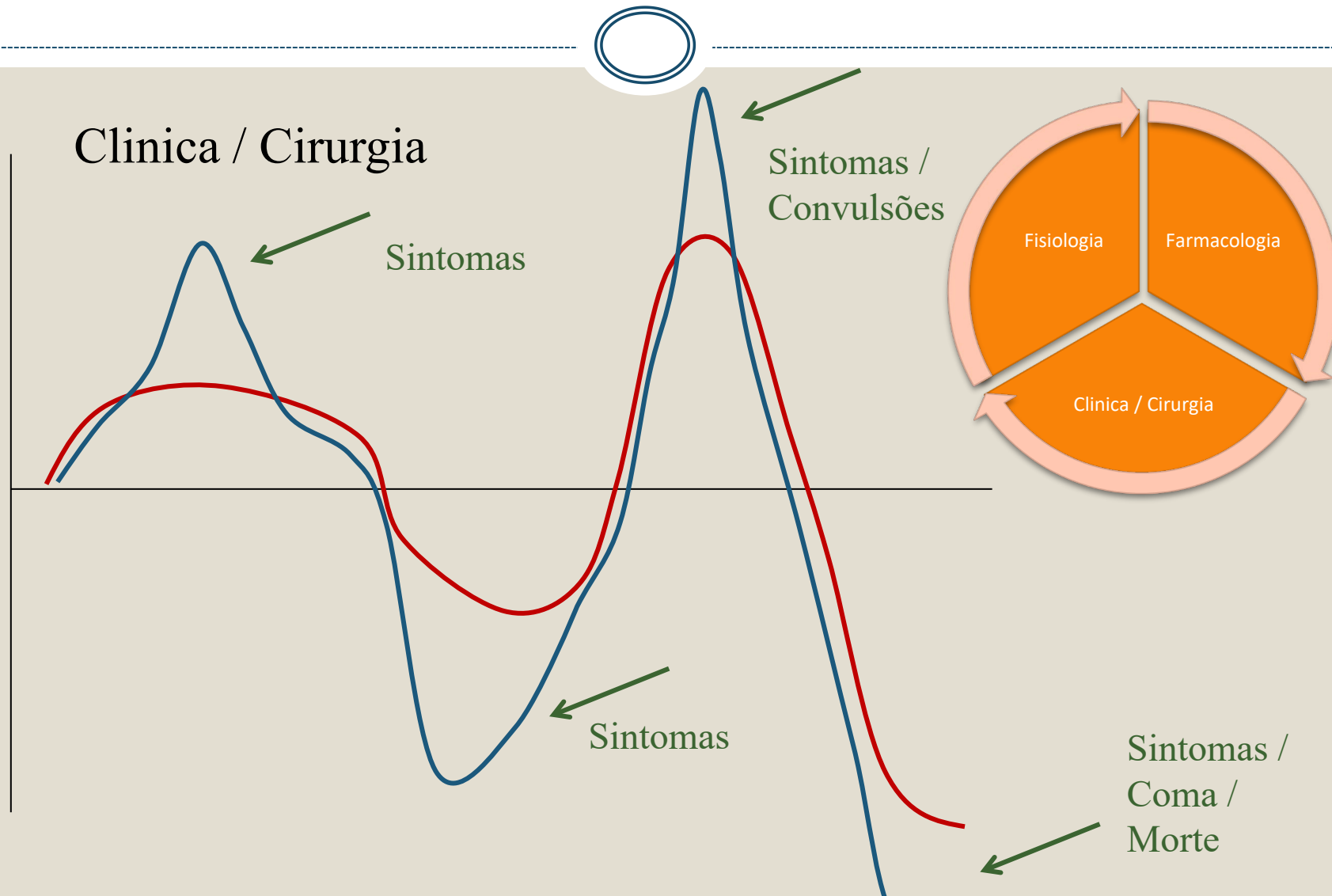
Conceitos / Neurofarmacologia / Atividade do SNC



Farmacologia



Conceitos / Neurofarmacologia / Atividade do SNC

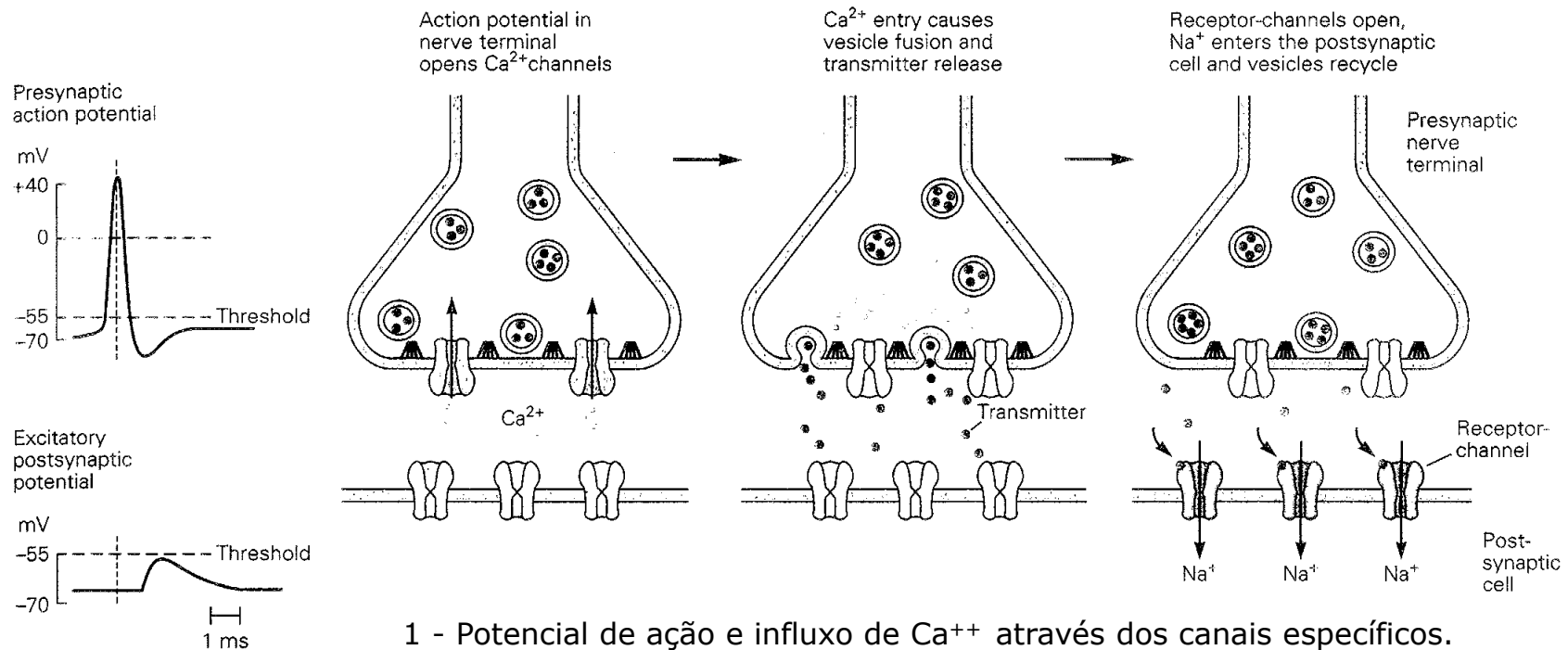


Conceitos / Neurofarmacologia



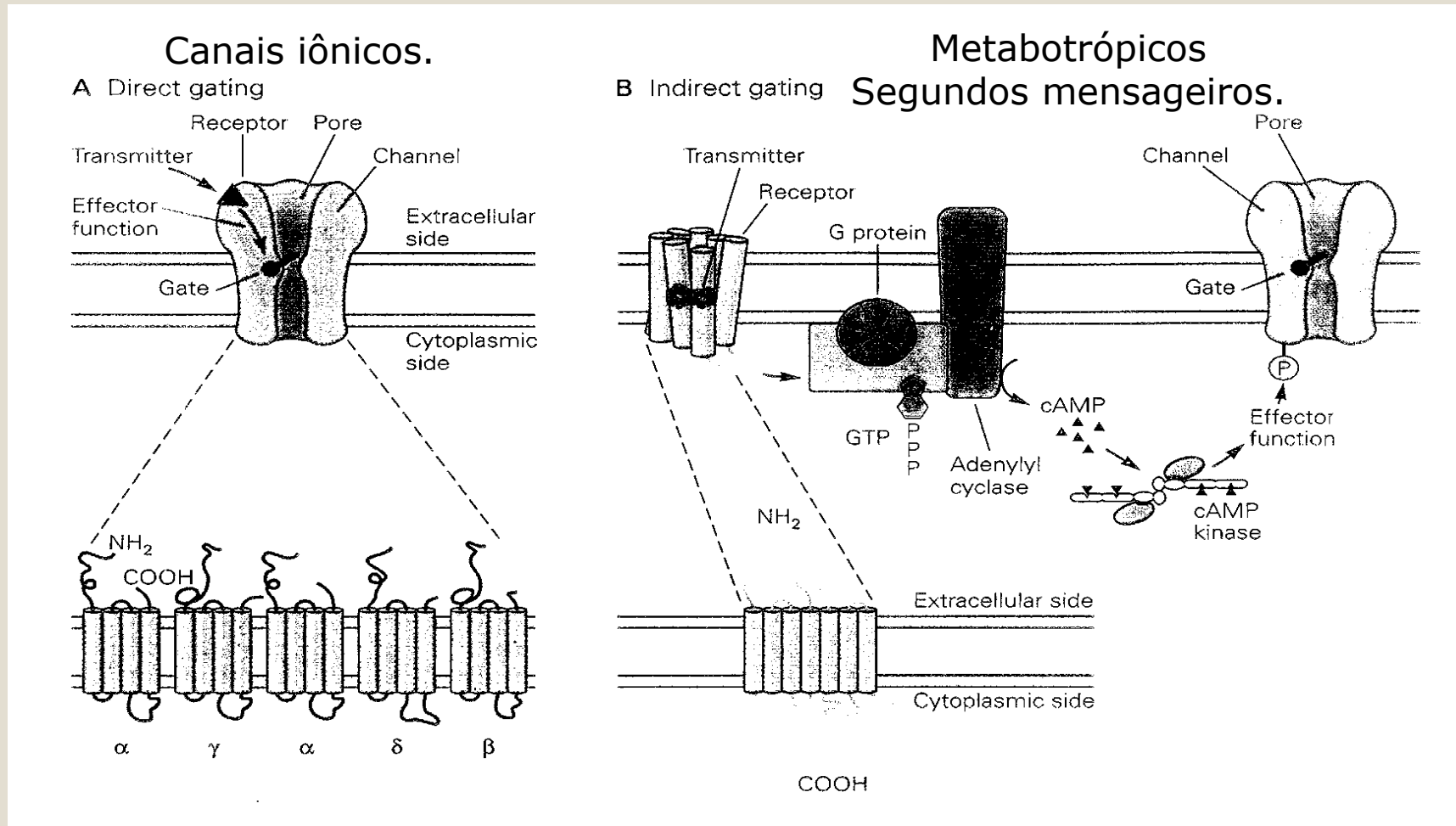
- Sinapse
- Neurotransmissão.
- Neuromoduladores
- Receptores fisio-farmacológicos
- Segundos mensageiros
- Condução do impulso nervoso
- Estruturas cerebrais
- Vias cerebrais
- Circuitos cerebrais

Sinapse / Comunicação química



- 1 - Potencial de ação e influxo de Ca^{++} através dos canais específicos.
- 2 - Entrada de Ca^{++} e fusão das vesículas pré-sinápticas.
- 3 - Liberação do neurotransmissor e ação em receptores pós-sinápticos.

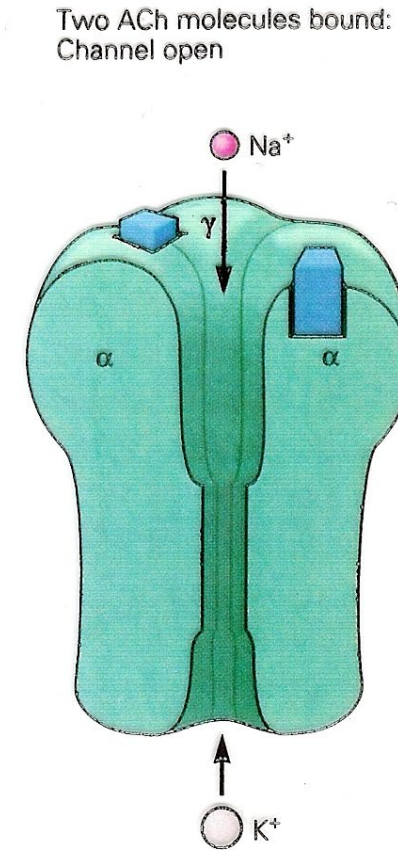
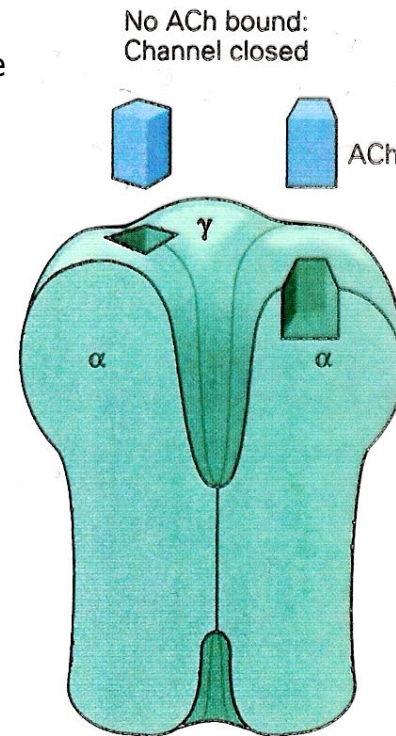
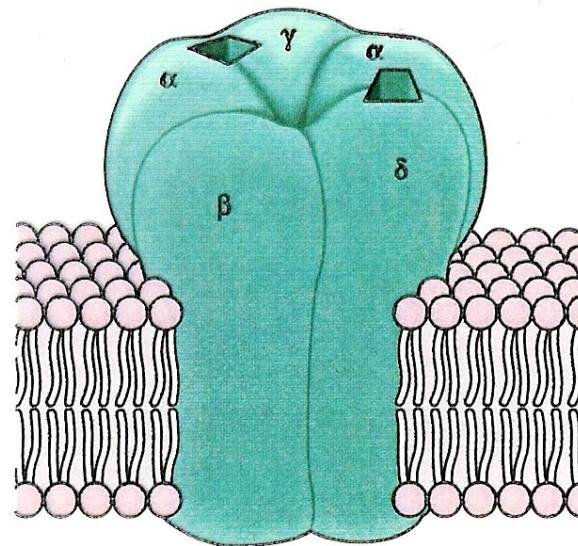
Diferentes tipos de receptores



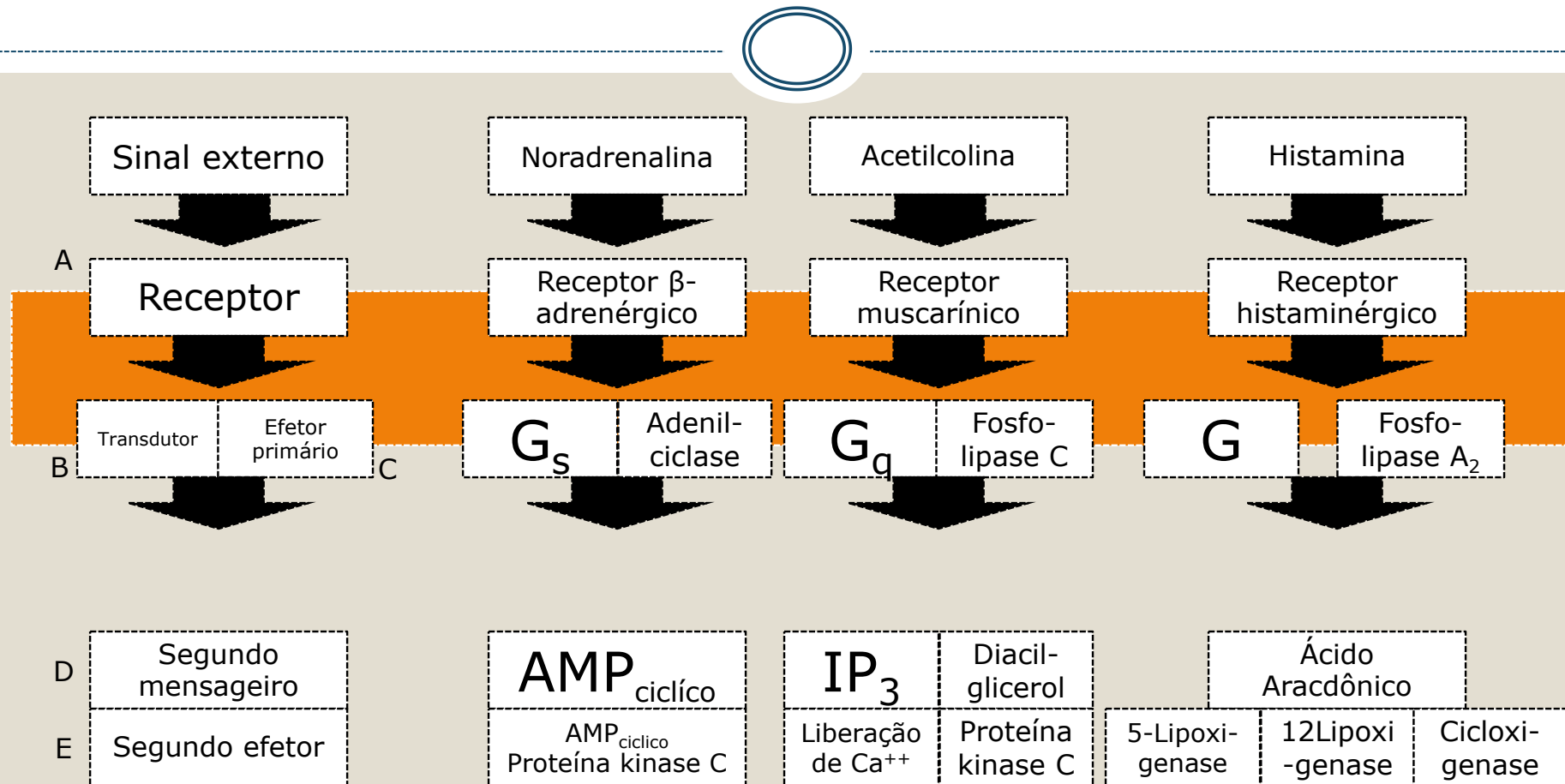
Receptor Nicotínico / Junção Neuro-Muscular



1. Cinco proteínas compõem o receptor nicotínico da J.N.M..
2. O neurotransmissor (acetilcolina) liga-se nas sub-unidades α (ABERTURA).
3. Entrada de Na^+ e saída de K^+



Sistemas de transdução de sinais



A. Diferentes receptores.

B. Transdutores transmembrana.

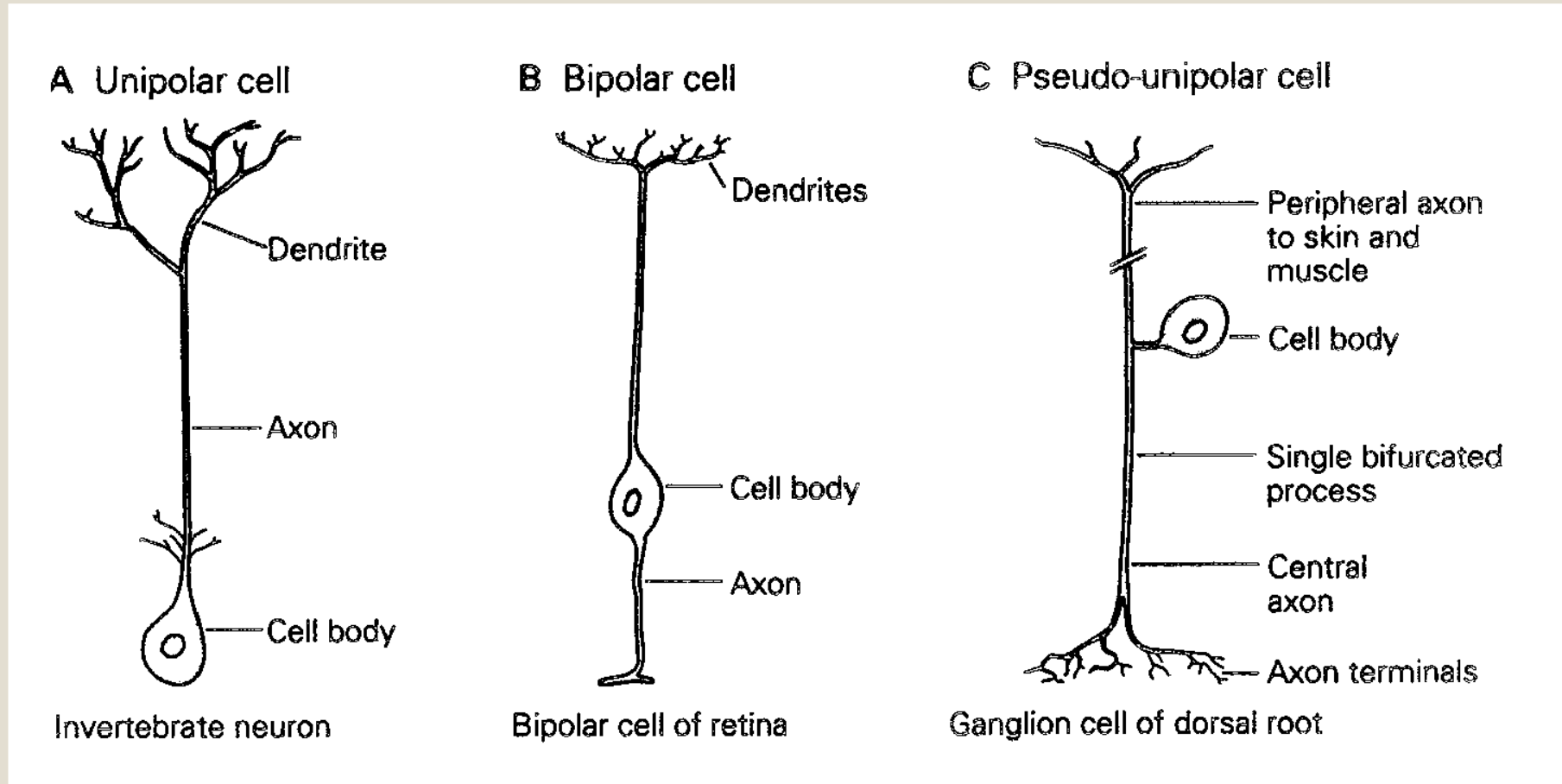
C. Efeitores primários

D. Segundos mensageiros

E. Efeitores secundários



Diferentes tipos de neurônios



A - Unipolar - comum nos insetos

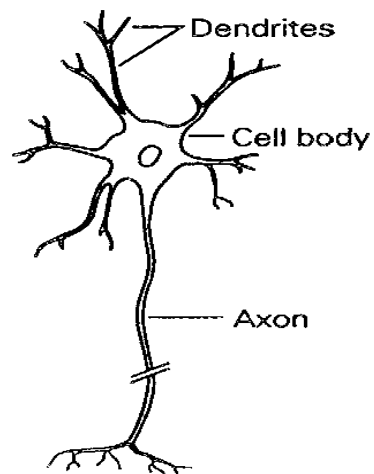
B - Bipolar - existente na retina

C - Pseudo unipolar - raiz dorsal da medula espinal

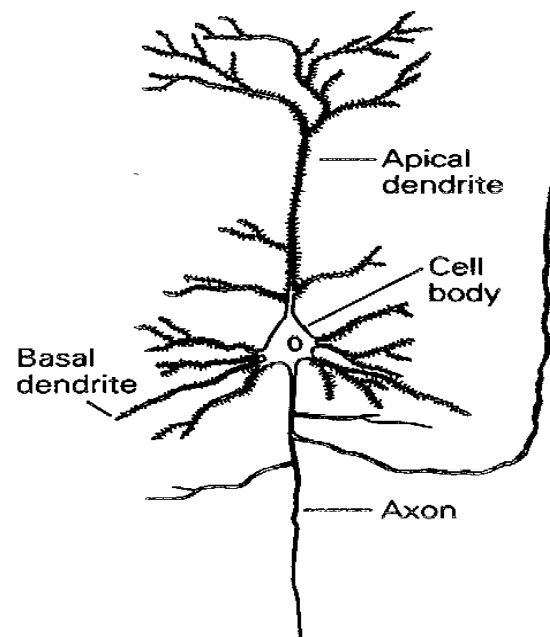
Diferentes tipos de neurônios / Multipolares



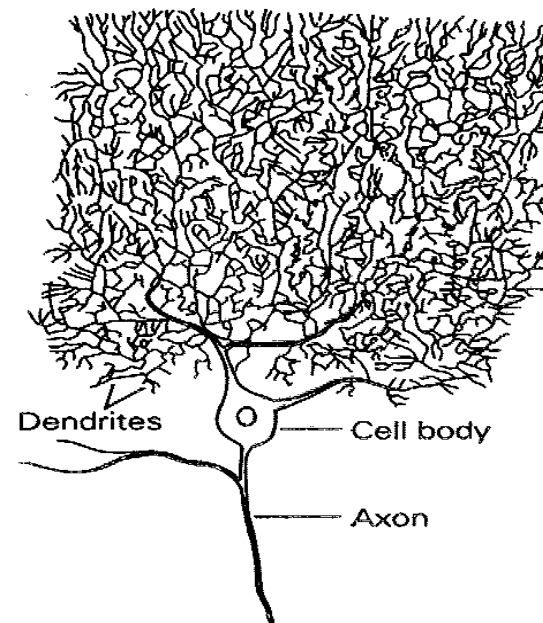
D Three types of multipolar cells



Motor neuron of spinal cord



Pyramidal cell of hippocampus



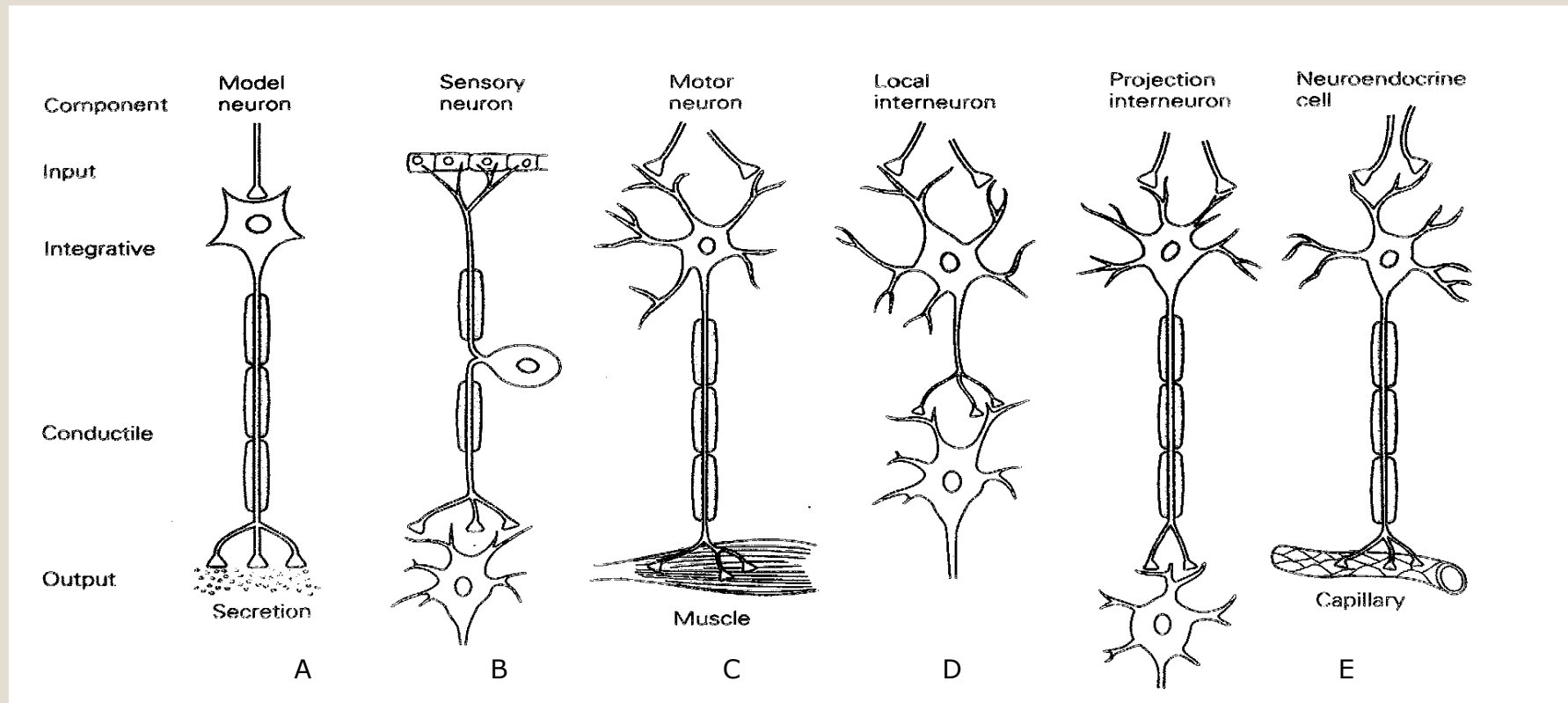
Purkinje cell of cerebellum

D - Moto neurônio da medula espinal

Célula piramidal do hipocampo

Célula de Purkinje do cerebello

Diferentes formas com diferentes funções



A. Secreção - S.N.A. Parassimpático

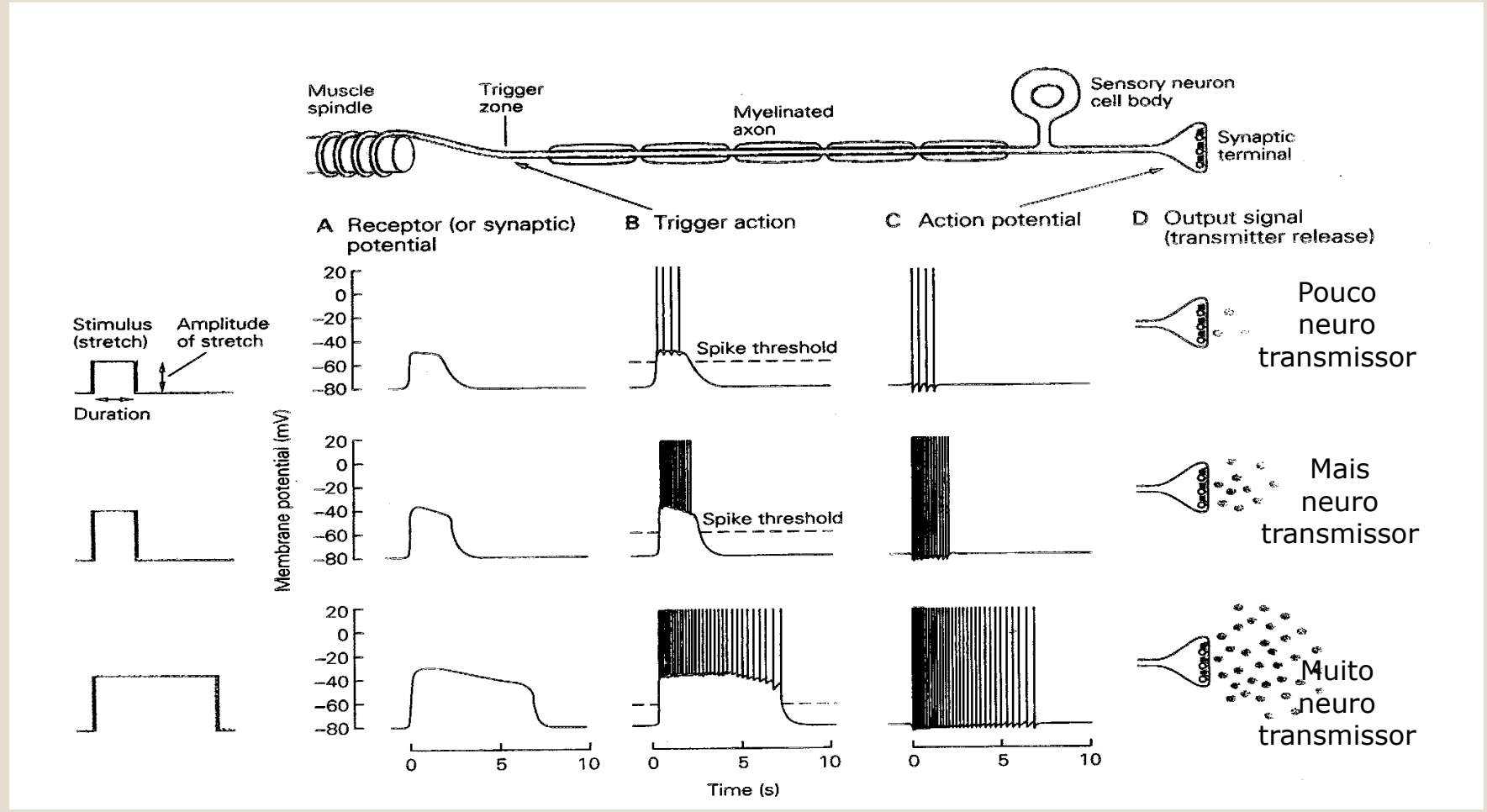
B. Capacidade sensorial - S.N. Sensorial

C. Controle da motricidade - S.N. Somático

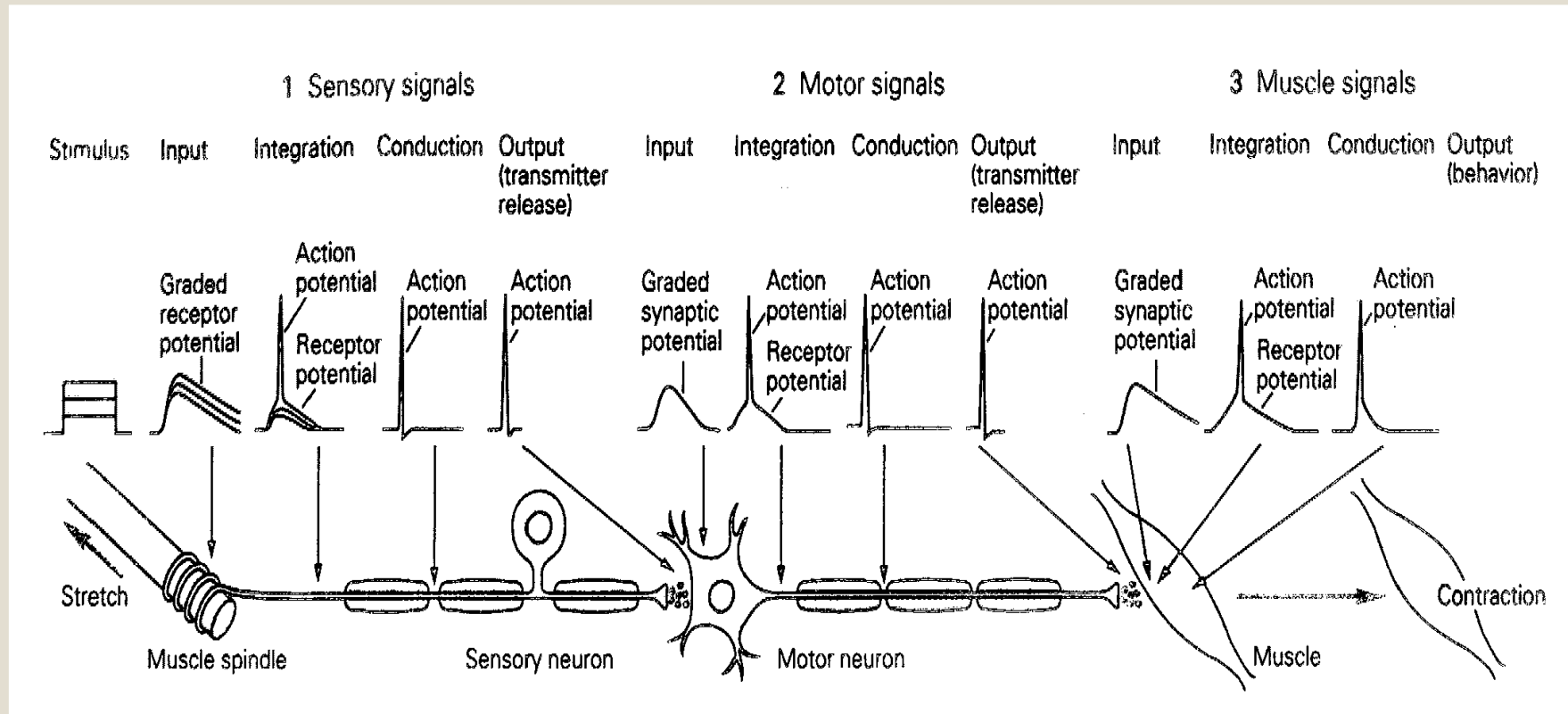
D. Interconexões - S.N. Central (medula espinal)

E. Controle neuroendócrino - S.N. Central

Diferentes estímulos com diferentes respostas



Circuitos funcionais primários

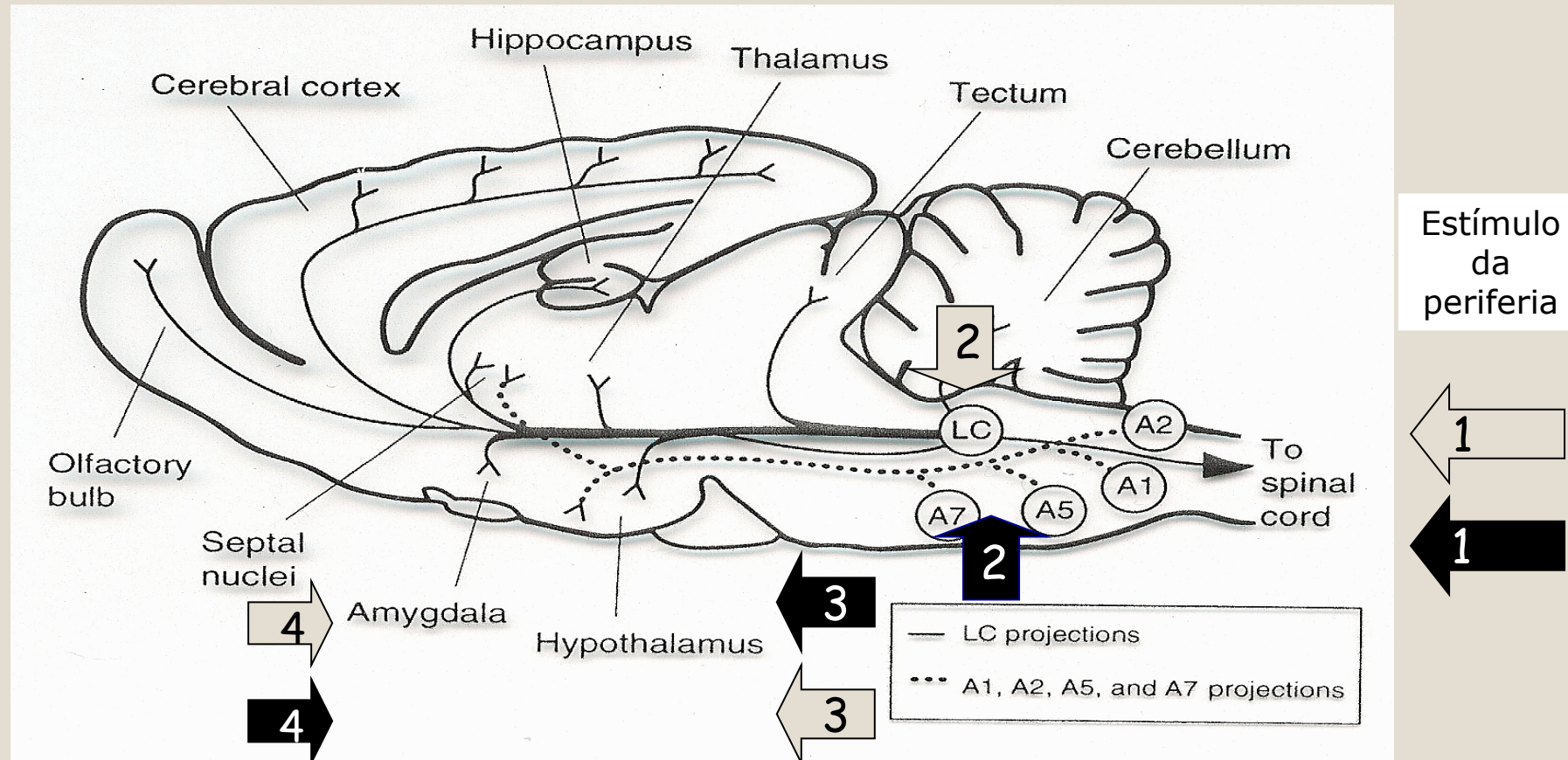


A. Sinais sensitivos - S.N. Sensorial

B. Sinais motores - S.N. Somático

C. Ações musculares - Musculatura Estriada Esquelética

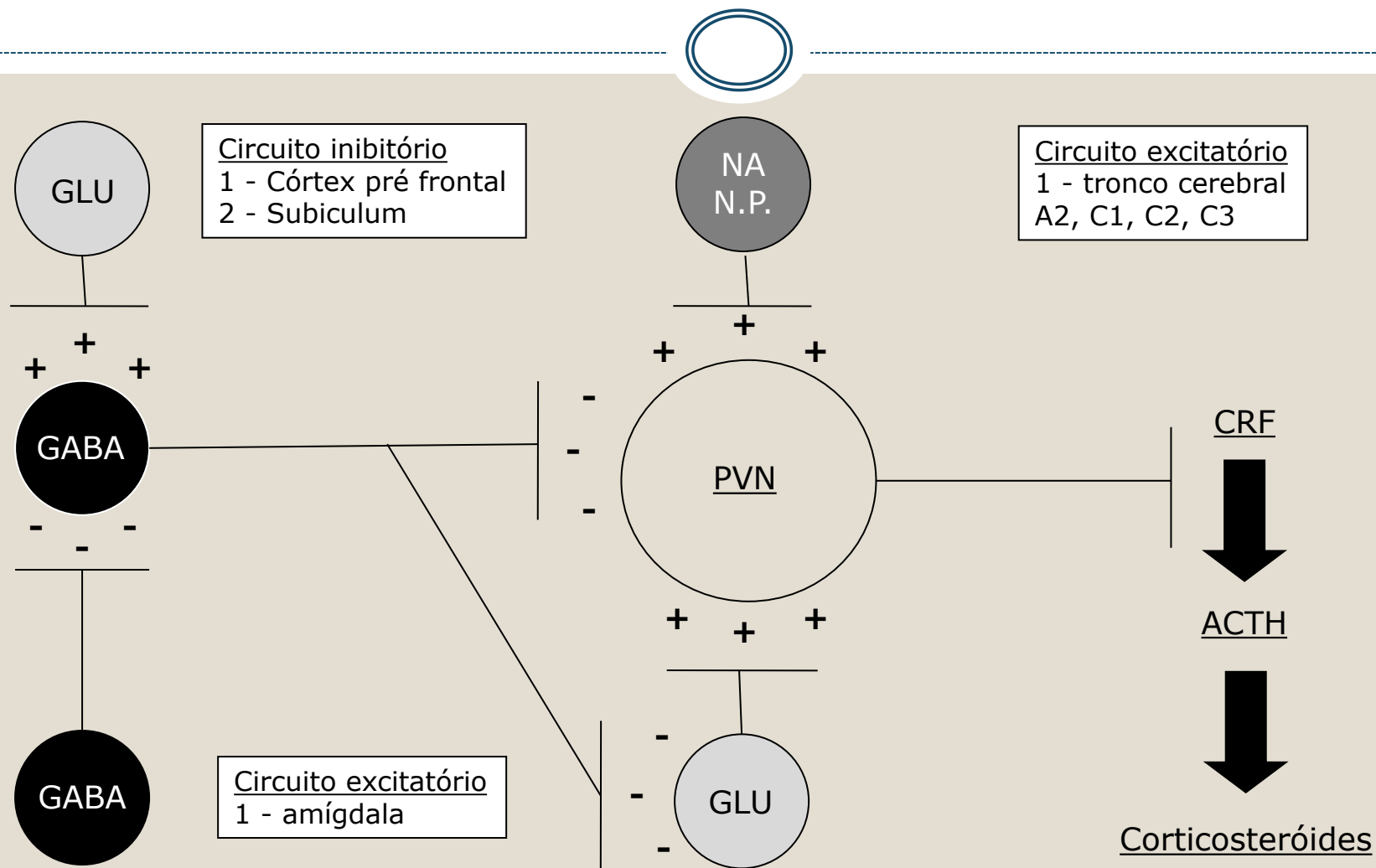
Vias noradrenérgicas ligadas à resposta estressora



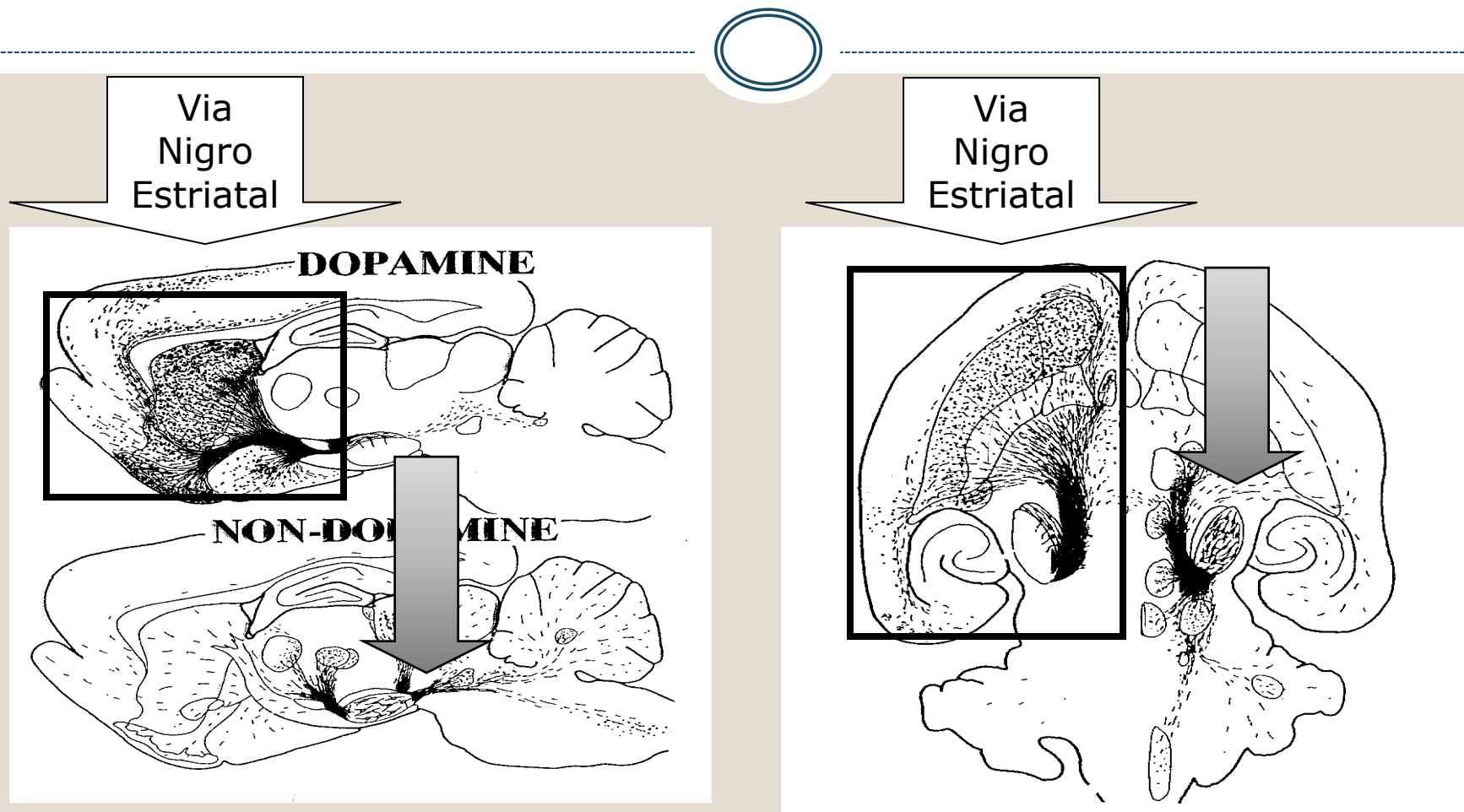
A. Via - Medula -> "Locus ceruleus" -> Hipotálamo -> Amígdala -> outras

B. Via - Projeções A1 do Tronco Cerebral -> Hipotálamo -> Amígdala -> outras

Circuitos que liberam glicocorticóides



Vias dopaminérgicas no corpo estriado



A. Vias Dopaminérgicas que saem da Substância Nigra para outras áreas cerebrais

B. Vias não Dopaminérgicas

Sistema Nervoso



- 1 - Sensorial - “transdutores”
- 2 - Autônomo ou visceral
 - Simpático - NA (α e β)
 - Parassimpático - Ach (muscarínico)
- 3 - Somático - Musc. Est. Esq - Ach (nicotínico)
- 4 - Central - Vários neurotransmissores:
 - Acetilcolina (+)
 - Noradrenalina (+)
 - Dopamina (+)
 - Serotonina (+)
 - Gaba (-)
 - Neuropeptídeos
 - β -endorfina, encefalinas, substância P

Sistema Nervoso



Áreas cerebrais e funções:

Córtex



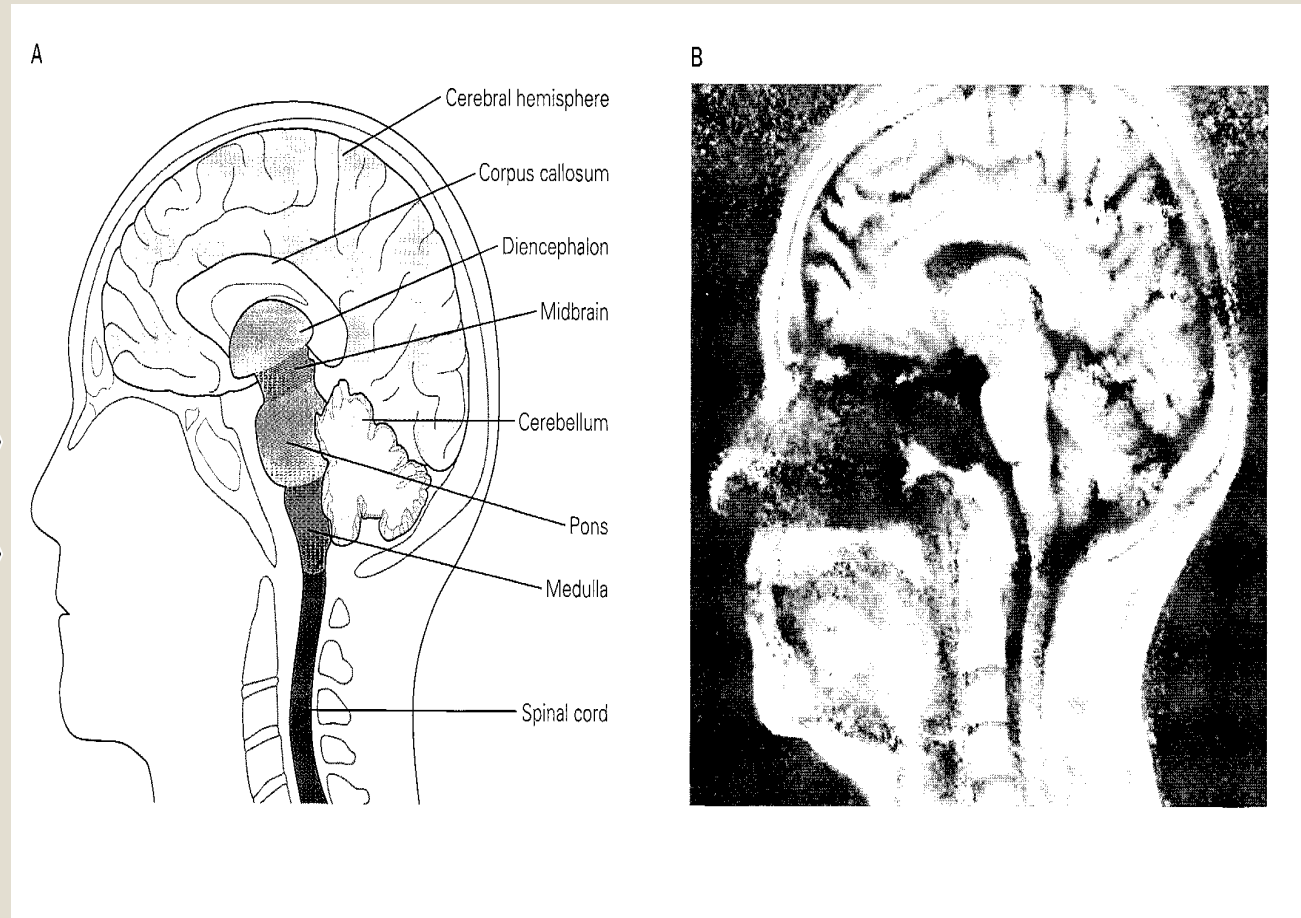
Núcleos da base



Hipotálamo



Bulbo



Sistema Nervoso



Classificação de drogas que atuam no SNC.

- 1 - Depressores gerais do SNC (“inespecíficos”).





Anestésicos (inalatórios, endovenosos).

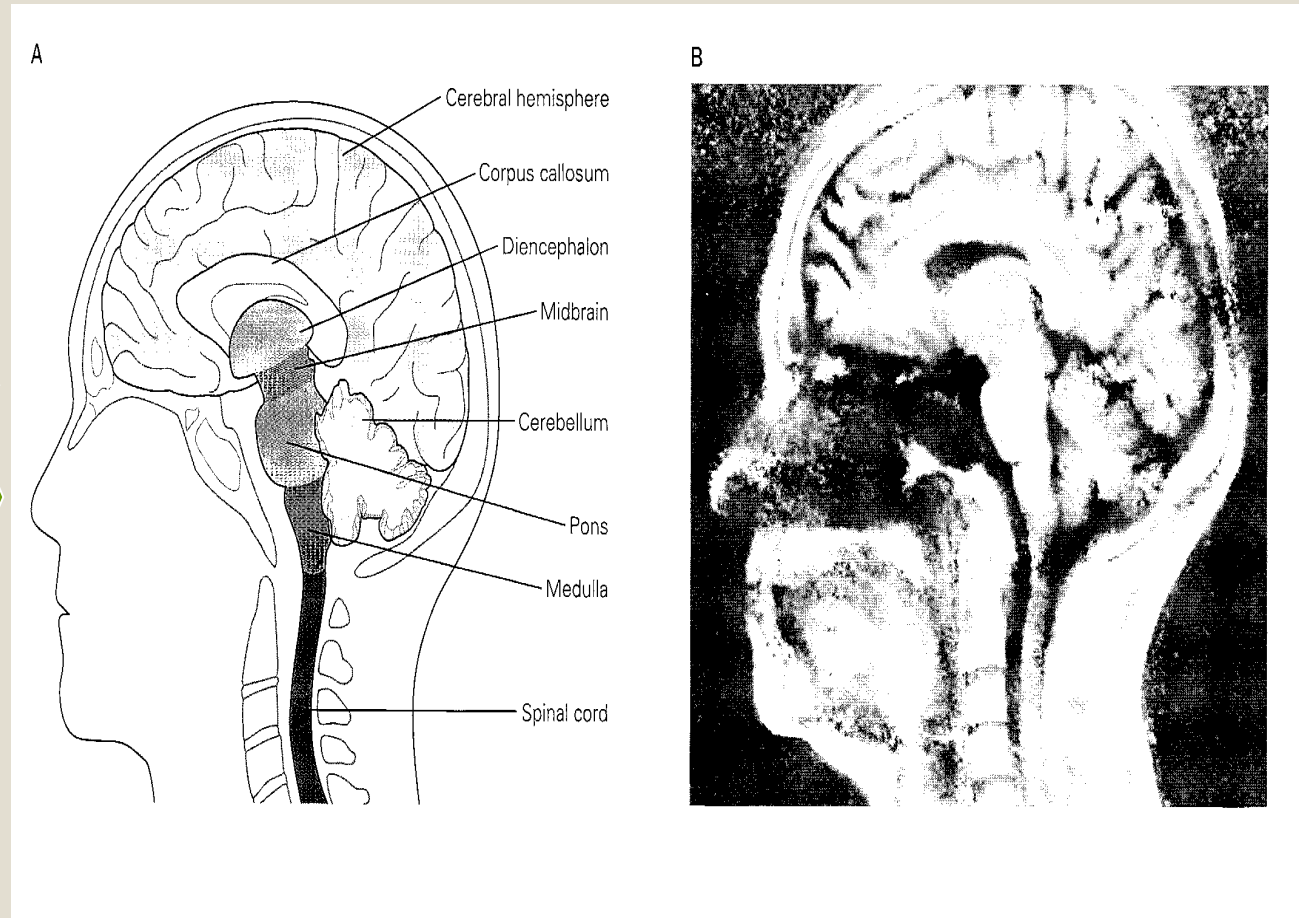
Álcool etílico.

Sistema Nervoso



Depressores gerais

Córtex 
Núcleos da base 
Hipotálamo 
Bulbo 



Sistema Nervoso



- 2 - Depressores “específicos” do SNC.

Tranquilizantes Maiores - Neurolépticos (DA).

Bloqueadores dopaminérgicos

Fenotiazínicos - clorpromazina, prometazina, etc.

Butirofenonas - haloperidol, azaperone, etc

Tranquilizantes Menores – Ansiolóticos

Facilitam a neurotransmissão GABAérgica

Benzodiazepínicos - diazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, fluorazepam, etc.

Sistema Nervoso



Depressores específicos / Neurolépticos / Ansiolíticos

Córtex



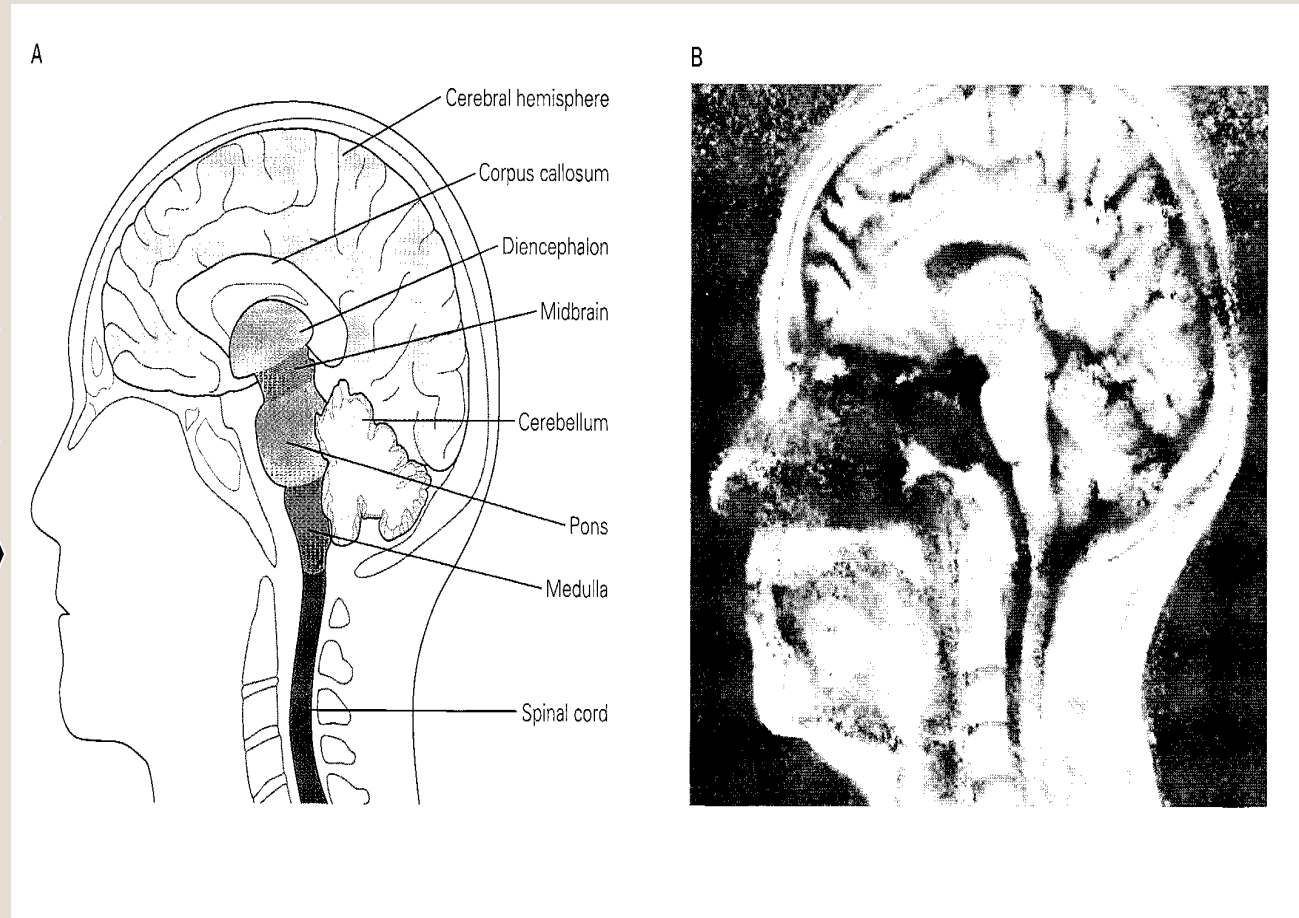
Núcleos da base



Hipotálamo



Bulbo



Sistema Nervoso



- 3 - Estimulantes do SNC.

Corticais / metil-xantinas (cafeína, teofilina, teobromina..)

Bulbares / pentilenotetrazol (PTZ), coramina, doxapram, niquetamina

Medulares / estriçnina.

Sistema Nervoso



Estimulantes / Metil-xantinas / Anfetaminas

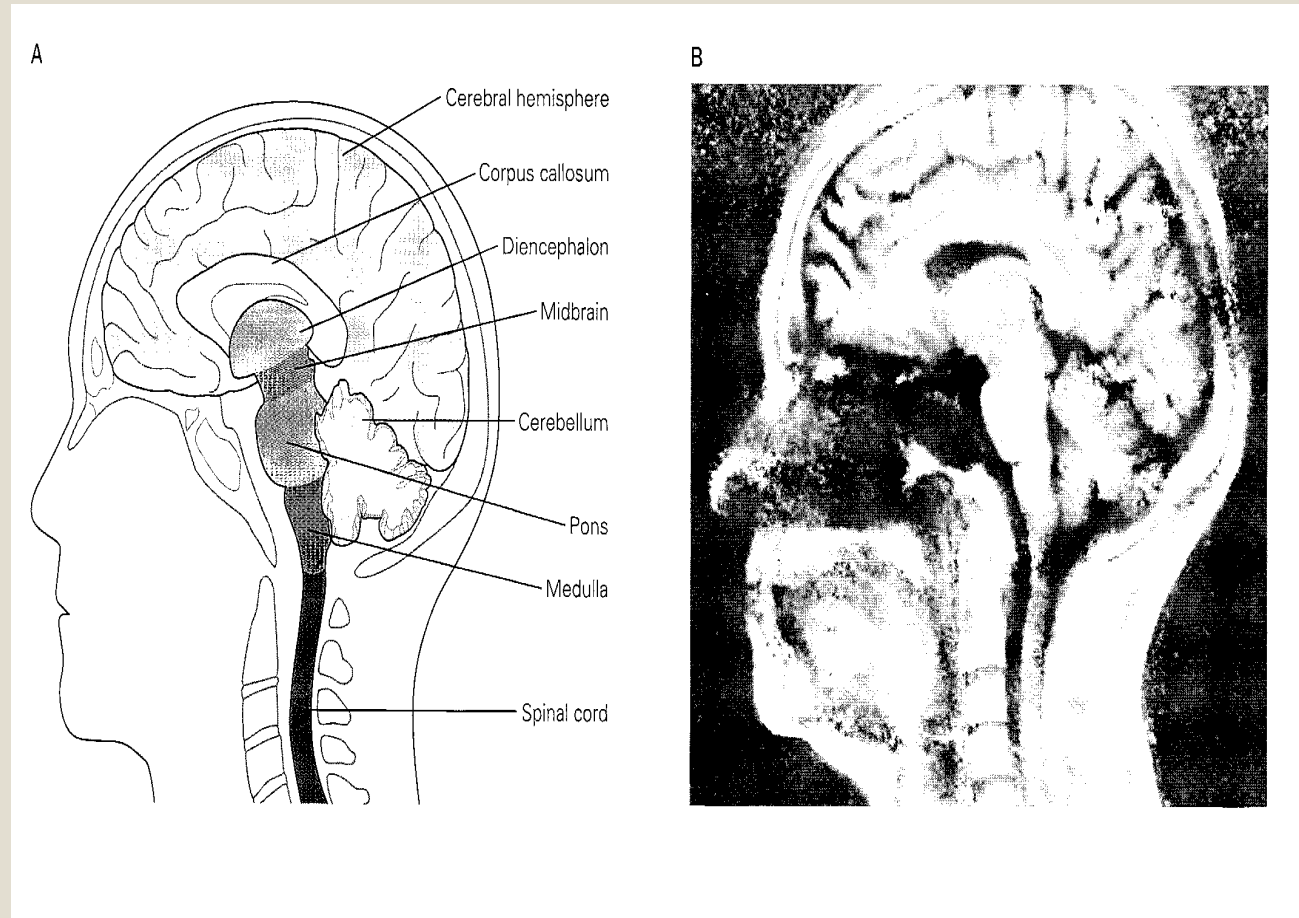
Córtex



Bulbo



Medula



Sistema Nervoso



- 4 - Anticonvulsivantes clássicos

Fenobarbital (Barbitúrico) / Gardenal[®]

Primidona / Primidona[®]

Difenil-hidantoína / Hidantal[®]

Diazepam (Benzodiazepínico) / Dienpax[®]

Clonazepam (Benzodiazepínico) / Rovotril[®]

Carbamazepina / Tegretol[®]

Ácido Valpróico / Depakene[®]

Sistema Nervoso



- 4 - Anticonvulsivantes novos

Gabapentina, Oxcarbazepina, Gabapentina / GABA

Oxcarbazepina / GABA

Flunarizina / Bloqueador de canais de Ca^{++}

Progabide / GABA

Vigabatrina / GABA

Lamotrigina / canais de Na^+

Felbamato / Glutamato

Topiramato / canais de Na^+

Tiagabine / GABA

Levetiracetam / ?

Zonisamida / canais de Ca^{++}



Labirinto em Cruz Elevado - “Plus Maze”

análise convencional
(PELLOW et al., 1985)

ansiolíticos ↑
tempo e entradas
em braços
abertos

análise etológica
(BLANCHARD e
BLANCHARD, 1989)

ansiolíticos ↓
avaliação de risco



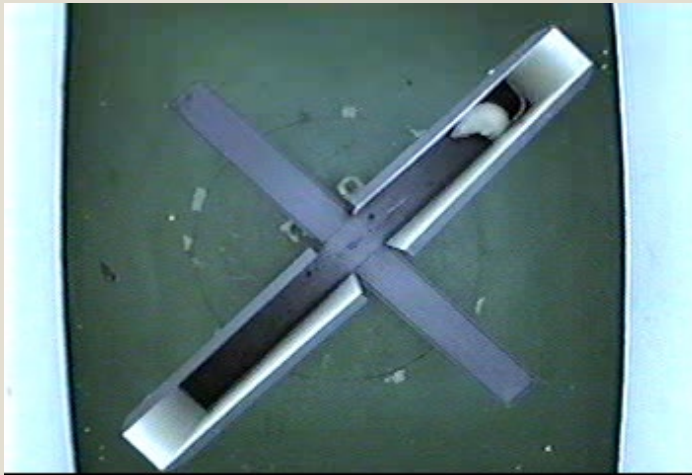
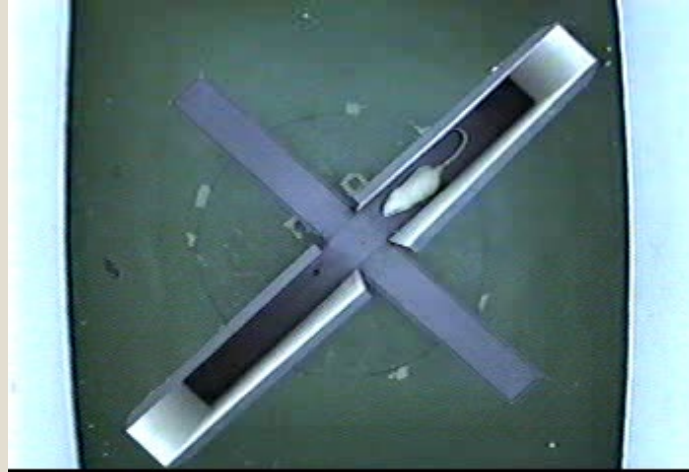
Niciporciukas e Sá-Rocha, 2001

Sistema Nervoso

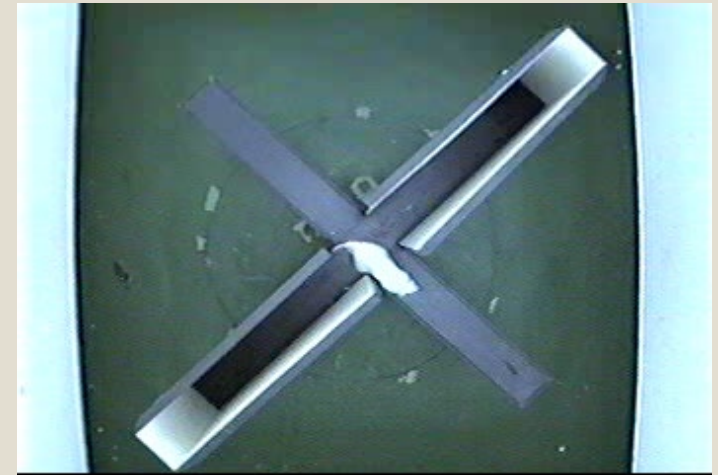


Diazepam

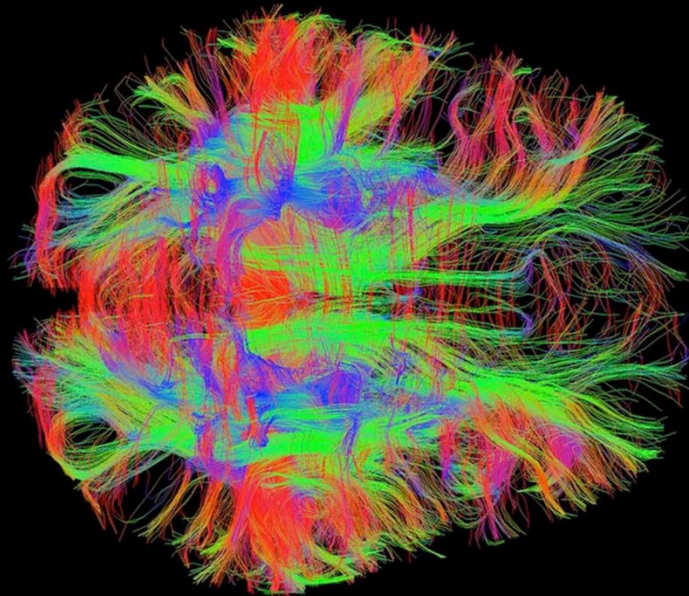
Veículo do diazepam



Diazepam 1mg/kg ip



Diazepam 3mg/kg ip



VOCÊ TAMBÉM TEM UM!

USE

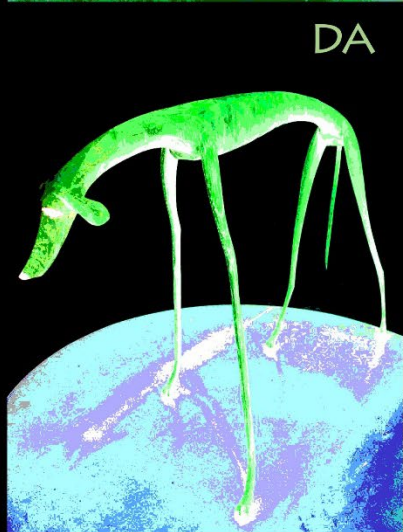
A

VONTADE!



NEUROFARMACO | PATOLOGIA
FMVZ | USP

MAUS TRATOS!



A DOR, É DELES!
O CRIME É SEU!