

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Farmacologia

**Fármacos utilizados no tratamento da
ansiedade**

Felipe Villela Gomes

Esse material é referente a aula sobre os fármacos utilizados no tratamento da ansiedade.

Ansiedade



Termo *Anshein* (grego) → Estrangular
Sufocar

“Estado subjetivo de apreensão ou tensão ...

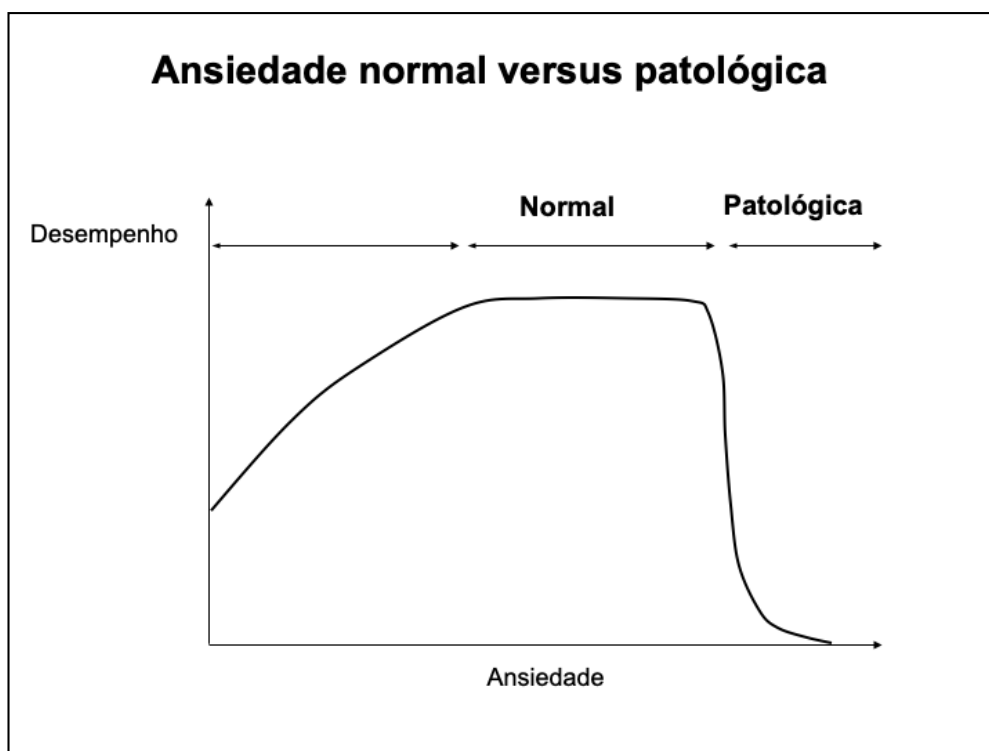
**...acompanhado por alterações
autonômicas e comportamentais. ”**

(Graeff, 1999; Brandão, 2001)

Para compreensão da ação dos medicamentos ansiolíticos é necessário, primeiro, conceituar ansiedade. A palavra ansiedade é derivada do termo grego *Anshein*, que significa estrangular, sufocar.

A ansiedade é um estado emocional subjetivo de apreensão acompanhado por alterações autonômicas, comportamentais e cognitivas, tais como taquicardia, sudorese, tensão muscular, irritabilidade e inquietação, dificuldade de concentração, entre outros.

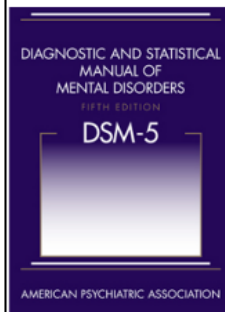
O medo e a ansiedade têm valor adaptativo, uma vez que levam o indivíduo a evitar dano físico ou prejuízo psicológico. A ansiedade é emoção semelhante ao medo. Porém, enquanto o medo é fruto de ameaça definida, na ansiedade a fonte de perigo é potencial ou incerto.



Apesar do seu desconforto, a ansiedade é claramente um estímulo necessário para um ótimo desempenho em muitas situações.

Estudos clássicos, mostram que há uma relação direta entre o nível de ansiedade e a eficiência do desempenho. Contudo, a partir de certa intensidade, o aumento da ansiedade não melhora o desempenho. E, quando a ansiedade atinge níveis muito altos o desempenho fica prejudicado. É neste último sentido que certos estados de ansiedade são considerados transtornos psiquiátricos. (representando o ponto em que os sintomas interferem na realização de tarefas produtivas normais).

Transtornos de Ansiedade (DSM-V)



DSM V, 2013

Fobia Simples

Fobia Social

Agorafobia

Transtorno de Pânico (Sem/com Agorafobia)

Transtorno de Ansiedade Generalizada

***Mutismo seletivo**

***Transtorno de ansiedade de separação**

Transtorno de Ansiedade Devido a uma Condição Médica Geral

Transtorno de Ansiedade Induzido por Substâncias Químicas

Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC e transtornos relacionados)

Transt. de Estresse pós-traumático e Transt. de Estresse Agudo

(Transt. relacionados a trauma e estresse)

O termo ansiedade é aplicado a muitos transtornos distintos. A edição mais recente do Manual Diagnóstico e Estatístico, o DSM V, publicado pela Associação Americana de Psiquiatria, classifica os transtornos primários de ansiedade nos seguintes tipos:

Fobia simples – caracterizada pelo medo intenso provocado pela exposição a certos objetos ou situações (acrofobia – altura; claustrofobia – lugares fechados);

Fobia social – ansiedade clinicamente significativa provocada pela exposição a certos tipos de situação social ou de desempenho (transtorno de ansiedade social);

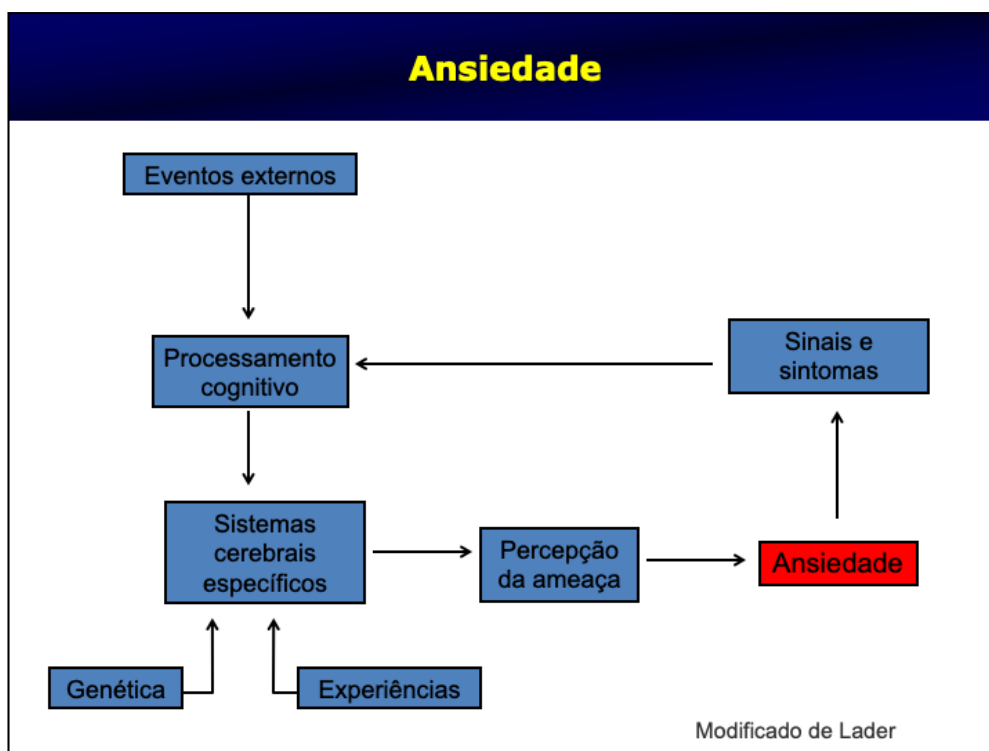
Agorafobia (medo e esquiva de lugares ou situações em que a fuga é difícil ou embaraçosa, ou onde pode ser difícil conseguir ajuda na eventualidade de ataque de pânico);

Transtorno do pânico – que pode ser acompanhado ou não por agorafobia;

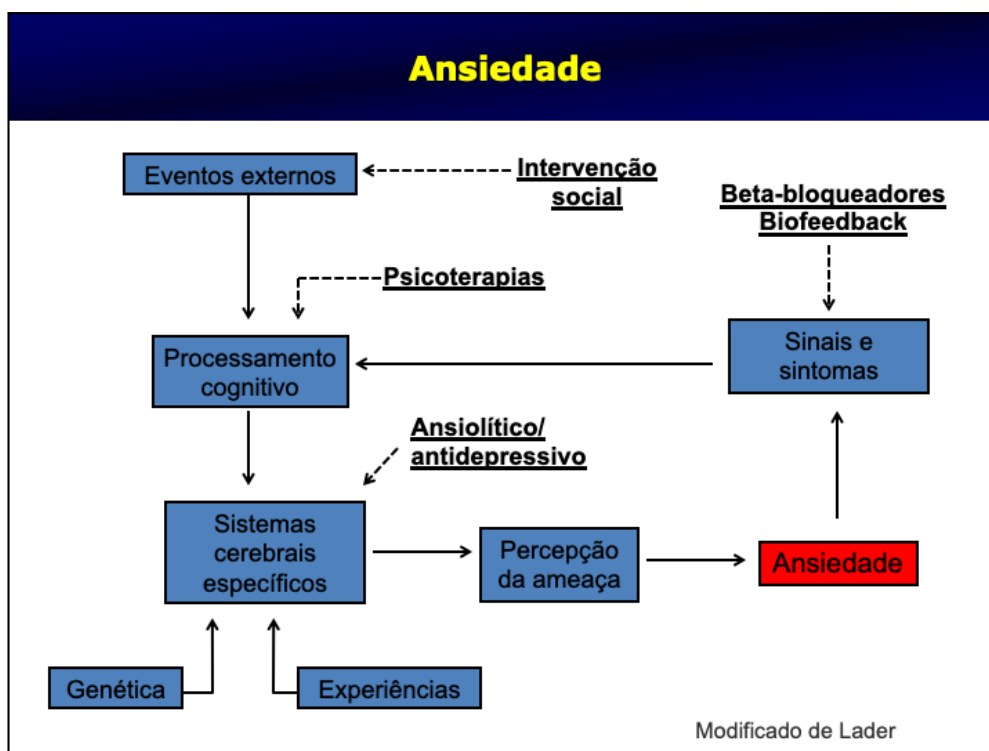
Transtorno de ansiedade generalizada – ansiedade e preocupação excessiva e persistente por mais de seis meses.

Essa nova edição ainda considera outras duas condições como transtorno de ansiedade (que não estavam presentes no DSM-IV), o mutismo seletivo: que

é um transtorno de ansiedade em que uma pessoa que normalmente é capaz de falar não fala em situações ou com pessoas específicas. E ainda o transtorno de ansiedade de separação, que é um transtorno de ansiedade em que um indivíduo experimenta ansiedade excessiva devido à separação do lar ou de pessoas a quem o indivíduo tem forte vínculo emocional (ambos são mais comuns em crianças). Há ainda transtornos de ansiedade secundários: devido a uma condição médica ou induzido por substância química (droga de abuso ou medicação). Outra novidade dessa edição do DSM, foi a reclassificação do TOC em TOC e transtornos relacionados e do transtorno do estresse agudo e do estresse pós-traumático em transtornos relacionados a trauma e estresse, não fazendo mais parte dos transtornos de ansiedade.



Certas situações irão ativar circuitos cerebrais específicos que modulam as reações de defesa, sendo que a genética e as experiências prévias do indivíduo influenciam nesse processo, levando a percepção de uma ameaça potencial, e resultando em ansiedade que será acompanhada por alguns sinais como tremores, sudorese excessiva, taquicardia, que podem aumentar a sensação de ansiedade.



Assim, o tratamento dos transtornos de ansiedade geralmente envolve abordagens psicológicas assim como o tratamento com fármacos (que irão atenuar a ansiedade, ou os sinais resultantes de um estado aumentado de ansiedade).

Tratamento farmacológico da ansiedade

Histórico:

- Antiguidade - Álcool Etilíco
- Início séc. XX – **Barbitúricos**
- 1957 – **clordiazepóxido** (sintetizado por Sternbach): primeiro benzodiazepínico



Amansamento de macacos *Cynomolgus* pelo clordiazepóxido (Randall et al. 1960)



Sobre o tratamento farmacológico da ansiedade, a droga ansiolítica mais antiga, e ainda a mais utilizada, é o álcool etílico ou etanol, componente essencial de numerosas bebidas de consumo popular, como vinho, cerveja e diferentes destilados. Porém o uso do etanol se dá em contexto recreativo, raramente como medicamento.

O tratamento medicamentoso da ansiedade patológica iniciou-se no século XIX, com a introdução dos sais de bromo. Os brometos têm efeito sedativo moderado, além de diversos efeitos colaterais tóxicos, que caracterizam uma condição conhecida como bromismo.

No início do século XX foram descobertos os barbitúricos (como o fenobarbital). Tais compostos são muito potentes e, com o aumento da dose, causam sedação, hipnose, anestesia geral, coma e, finalmente, morte.

Em 1957, Sternbach, trabalhando nos laboratórios da companhia Roche, na Suíça, sintetizou o clordiazepóxido – o primeiro protótipo dos fármacos benzodiazepínicos.

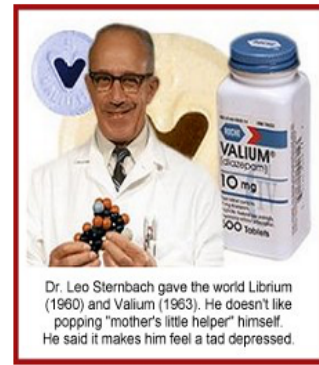
As propriedades farmacológicas do clordiazepóxido foram estudadas por Lowell

Randall, na divisão da Roche nos EUA. Sua atenção foi despertada para os efeitos sedativos e anticonvulsivantes do composto, bem como sobre o comportamento de macacos *Cynomolgus*. Estes animais bravios tornavam-se dóceis sob o efeito da droga. Sendo essa uma das primeiras evidências sugestivas das propriedades ansiolíticas do clordiazepóxido.

Tratamento farmacológico da ansiedade

Histórico:

- Antiguidade - Álcool Etílico
- Início séc. XX – **Barbitúricos**
- 1957 – **clordiazepóxido** (sintetizado por Sternbach): primeiro benzodiazepínico
- 1960 – Lançamento comercial do clordiazepóxido (Librium) e do **diazepam** (Valium; 1963)



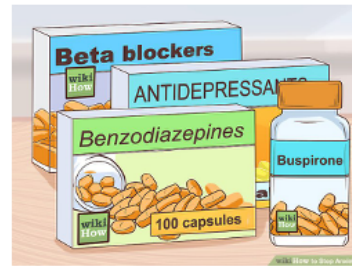
O clordiazepóxido foi introduzido na clínica nos anos 60. Pouco tempo depois foi introduzido o seu análogo diazepam, cinco vezes mais potente.

A descoberta dos BZD é um marco importante na história da Psicofarmacologia e a estratégia de testes em animal de laboratório para clínica foi um grande avanço, dado que a descoberta dos antipsicóticos e dos antidepressivos partiu de observações acidentais em humanos. E por causa da baixa capacidade de produzir depressão fatal do SNC, os BZD substituíram os barbitúricos como agentes ansiolíticos e hipnóticos-sedativos.

Tratamento farmacológico da ansiedade

Histórico:

- 1980-1990: buspirona e antidepressivos



Já em meados de 1980, foram introduzidos a buspirona, um agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A} e os antidepressivos, sendo estes últimos os medicamentos atualmente mais utilizados para o tratamento dos transtornos de ansiedade.

Farmacoterapia

Potencialização do GABA

Barbitúricos

Benzodiazepínicos

Aumento da neurotransmissão 5-HT

Agonistas 5-HT_{1A}

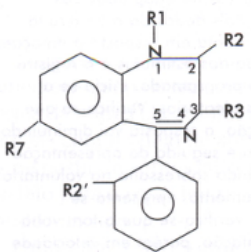
Antidepressivos

Assim, nós podemos classificar os fármacos atualmente utilizados no tratamento farmacológico da ansiedade em benzodiazepínicos ou não-benzodiazepínicos.

Embora o uso dos BZD venha declinando desde o início dos anos 1980, eles são ainda muito utilizados.

Tratamento farmacológico da ansiedade

Fármacos benzodiazepínicos



	R1	R2	R3	R7	R2'
Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
Clorazepato	-H	=O	-COO ⁻	-Cl	-H
Clordiazepóxido	-	-NHCH ₃	-H	-Cl	-H
Oxazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-H
Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-Cl
Alprazolam	Anel triazo		-H	-Cl	-H
Triazolam	Anel triazo		-H	-Cl	-Cl
Midazolam	Anel imidazo		-H	-Cl	-F
Flumazenil	Anel imidazo		-H	-F	= O em C5 e CH ₃ em N4 (sem anel benzênico)

Graeff & Guimarães, 1999.

Os benzodiazepínicos apresentam estrutura química característica com um anel benzeno fusionado a um anel diazepínico (de 7 membros). Grupos de substituição que podem ser modificados sem resultar em perda de atividade, sendo que várias modificações na estrutura do sistema de anéis resultaram em compostos com atividades similares (cerca de 20 estão disponíveis para uso clínico), e esses compostos diferem entre si principalmente em relação as propriedades farmacocinéticas.

Ansiolíticos benzodiazepínicos

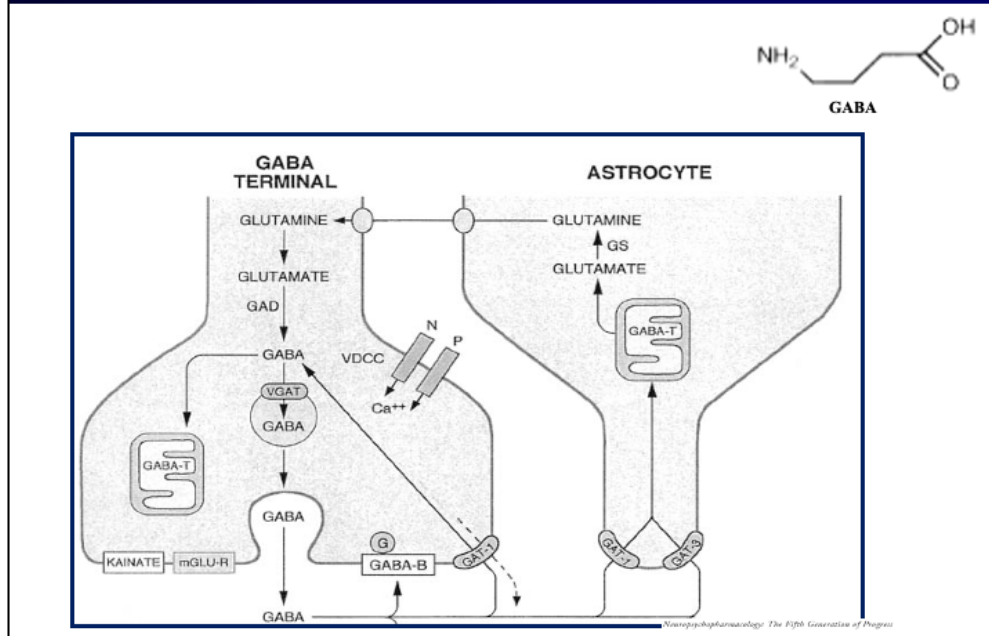
- 1974 – Polc et al.: hipótese da potencialização da transmissão GABAérgica pelos BDZs
- 1977 – Identificação dos receptores BZD no cérebro de ratos



Sítio de ligação – BDZ

O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos começou a ser elucidado na década de 70 ganhando impulso com a hipótese de Polc de que essas drogas atuariam potencializando a neurotransmissão GABAérgica.

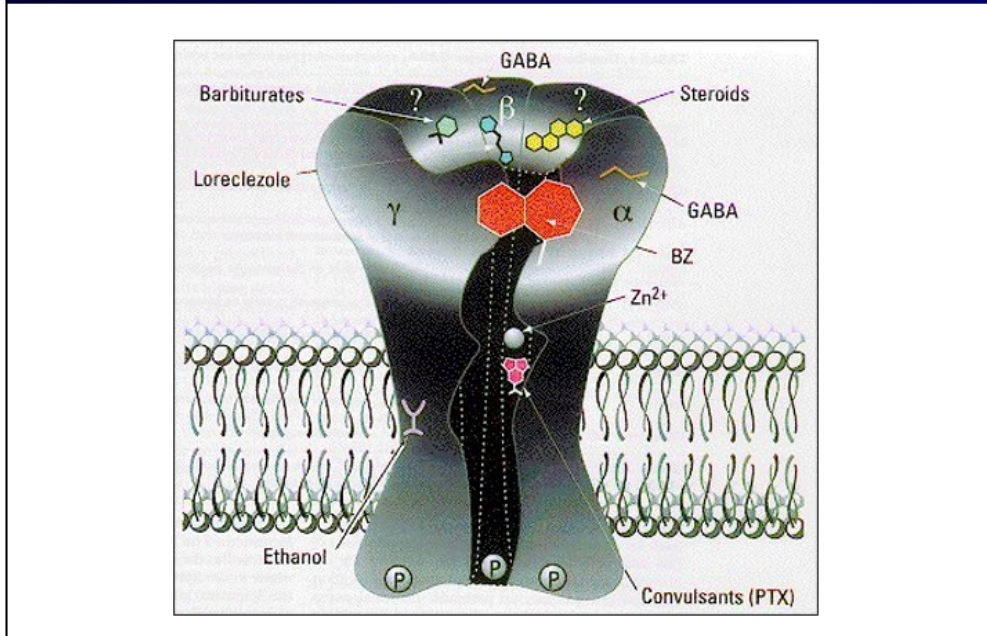
Neurotransmissão GABAérgica



O GABA é o principal neurotransmissor inibitório no SNC. O GABA é um aminoácido derivado de outro aminoácido, o glutamato (principal neurotransmissor excitatório no SNC), sendo produzido a partir da ação da enzima glutamato descarboxilase (GAD), que está presente somente em neurônios que sintetizam GABA (chamados então de neurônios GABAérgicos). Após ser sintetizado, GABA vai ser armazenado em vesículas pela ação de um transportador vesicular (VGAT). Em resposta a um potencial de ação e a elevação dos níveis de cálcio intracelular, o GABA é liberado na fenda sináptica pela fusão das vesículas contendo GABA com a membrana pré-sináptica. Na fenda sináptica, o GABA atua em receptores GABAérgicos.

O término da ação do GABA na fenda sináptica depende da sua captação por transportadores (GAT-1) presente em células da glia (como os astrocitos) e na membrana pré-sináptica. Dentro das células, a enzima mitocondrial GABA transaminase catalisa a conversão do GABA para regenerar glutamato.

Receptores GABA_A



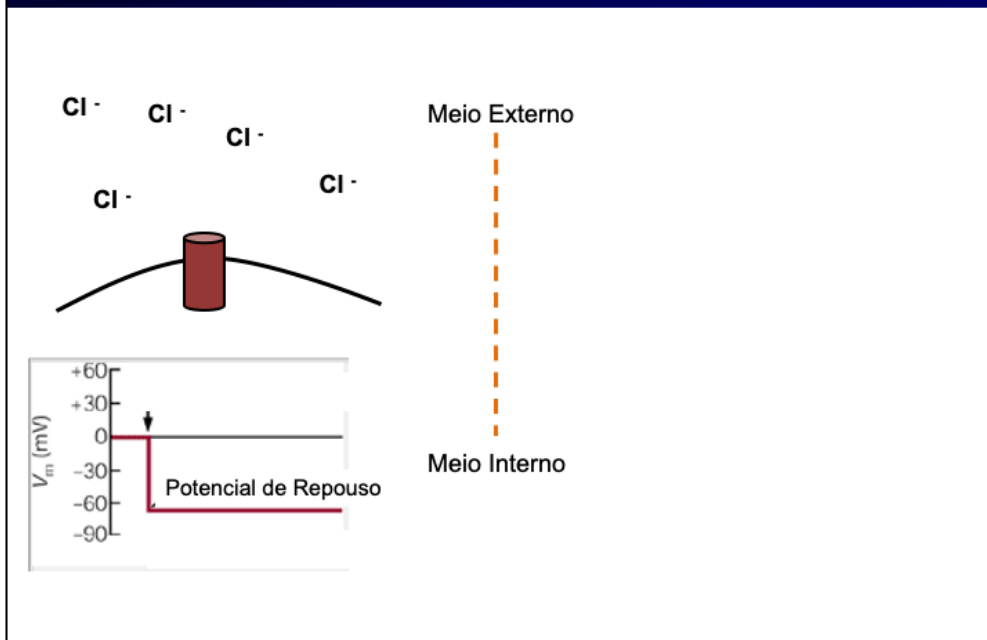
Os receptores GABAérgicos são divididos em 3 tipos principais – baseado na sua estrutura.

O receptor GABA-A é o mais conhecido. É um receptor ionotrópico, consistindo em um canal iônico regulado por ligante e permeável ao íon Cloreto, promovendo hiperpolarização.

O receptor GABA-A é o receptor GABAérgico mais abundante no SNC. O receptor GABA-A é formado por cinco subunidades que se unem para limitar o canal para cloreto. Além do sítio de ligação para o GABA, o receptor GABA-A possui outros sítios, chamados de sítios alostéricos, nos quais outras substâncias podem ligar e modular a atividade do receptor. Entre esses sítios alostéricos, estão o sítio de ligação para os benzodiazepínicos (também chamados de receptores de BZD), sítio de ligação para barbitúricos, etanol, esteroides, entre outros.

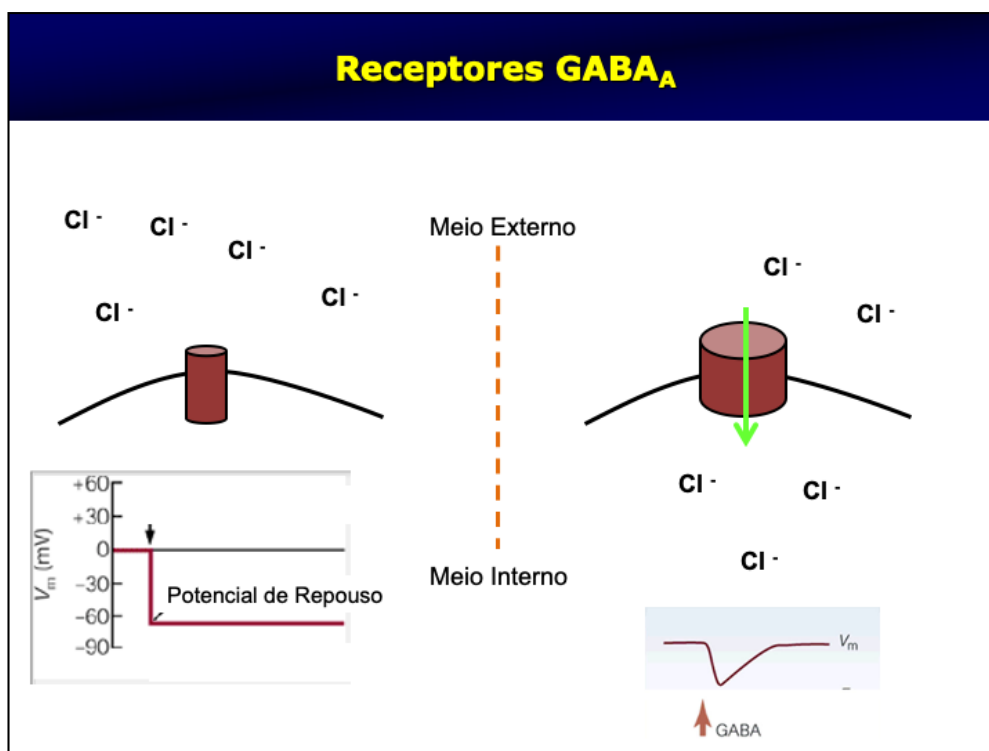
A combinação do GABA com o seu sítio no receptor determina a abertura do canal.

Receptores GABA_A



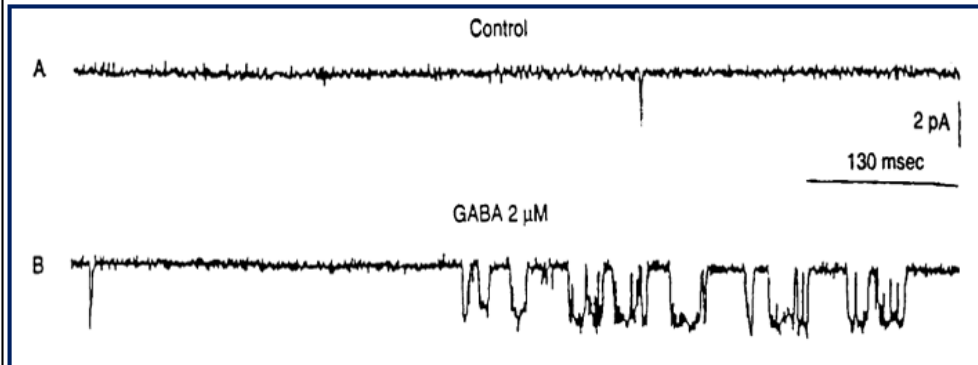
Mas como o GABA é um neurotransmissor inibitório?

Os íons cloreto estão presentes em maior concentração no meio extracelular. Lembrando que a o potencial de repouso da membrana celular é cerca de -60mV.



Então, a ativação do receptor GABA-A pelo GABA determina a abertura do poro do canal e, devido ao gradiente de concentração, forma-se uma corrente de íons cloreto dirigida para o interior da célula, hiperpolarizando a membrana, ou seja, devido a carga negativa dos íons cloreto, o potencial de membrana é reduzido a valores abaixo do potencial de membrana.

Receptores GABA_A

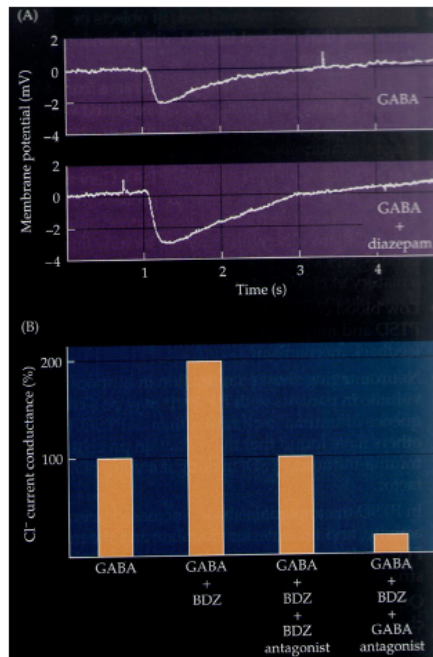


(Twyman et al., 1989)

- Principal neurotransmissor inibitório do SNC

Por registro de abertura de canais Cl, através de técnica de patch-clamp, é possível verificar a ação do GABA

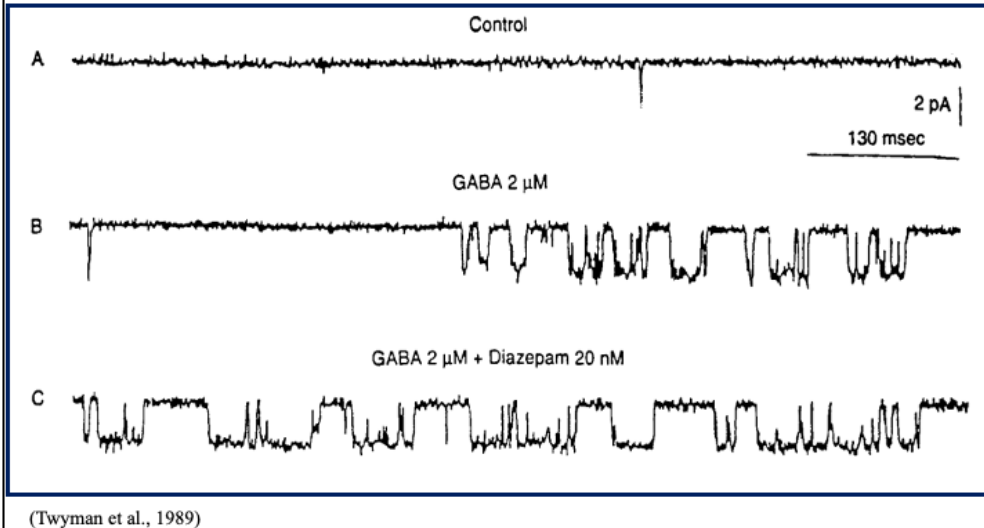
Quando comparado com o controle, é possível observar que após a administração de GABA, há abertura dos canais de Cl. E em uma situação normal, há influxo na célula de íons cloreto. Com isso há hiperpolarização da celular, e assim o GABA produz seu efeito inibitório, associado ao receptor GABA-A.



Os benzodiazepínicos potencializam o GABA

Mecanismo de ação dos benzodiazepínicos

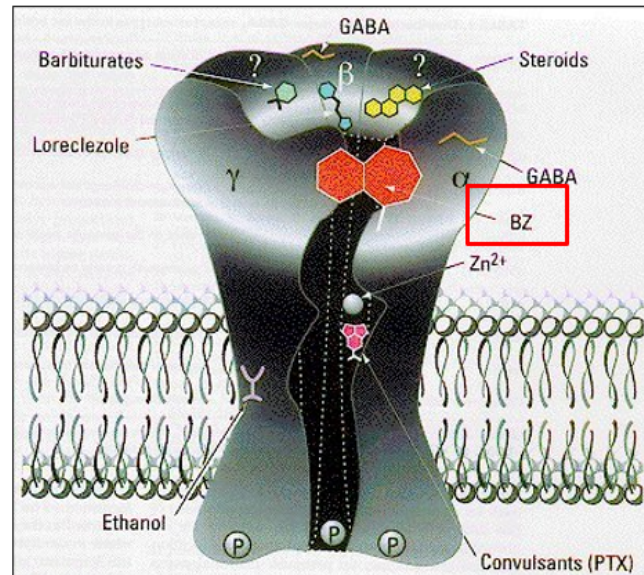
Aumento a frequência de abertura dos canais de cloreto promovida pelo GABA



E, estudos de patch-clamp demonstraram essa facilitação GABAérgica ocorre devido aos efeitos dos benzodiazepínicos, como o diazepam, em aumentar a frequência de abertura de canais para cloreto promovida pelo GABA. Vale destacar que, na ausência do GABA, os BZD não têm efeitos sobre a função do receptor GABA_A.

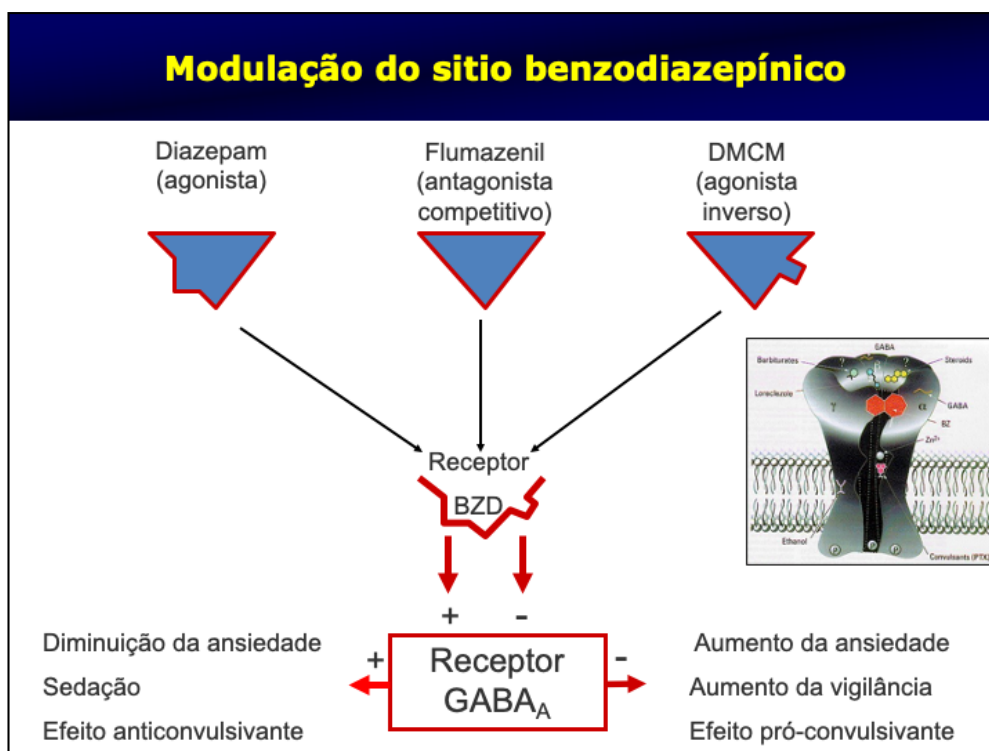
Esses achados são compatíveis com o modelo no qual os BZD exercem suas principais ações potencializando a neurotransmissão inibitória mediado pelos receptores GABA_A.

Receptor GABA_A



Como dito anteriormente, os receptores BZD fazem parte do complexo macromolecular que inclui o receptor GABA_A. Foi proposto então que a ação dos BZD se dá por meio de influências alostericas que resultam em cooperação positiva. Ao se combinarem com seus receptores, os BZD produziram modificações na estrutura do receptor GABA_A, que facilitariam a combinação do GABA com o receptor, amplificando assim a resposta farmacológica (atraves do aumento da frequência de abertura do canal para cloreto no receptor GABA_A).

A descoberta do receptor benzodiazepínico representa a primeira vez que se descobriu um receptor farmacológico que modula, em vez de mediar, o efeito de um neurotransmissor.



Atuando por um sítio modulador, os agonistas somente são eficazes na presença do neurotransmissor. Isso resulta em um efeito dependente da demanda funcional, portanto mais adaptado as circunstâncias. Sendo essas drogas úteis na diminuição da ansiedade, facilitam a sedação e produzem efeito anticonvulsivante. Além disso, a existência de sítios modulatórios abriu lugar para um novo tipo de agente, o agonista inverso. Logo foram identificados ligantes do receptor BZD, que em vez de produzirem efeitos ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes, aumentam a ansiedade, diminuem o sono e facilitam ou mesmo produzem convulsões. Assim, os BZD e os compostos a eles relacionados podem agir como agonistas, agonistas inversos ou ainda antagonistas no local de ligação sobre os receptores GABA_A. Os agonistas inversos do receptor BZD não são usados clinicamente.

Efeitos dos benzodiazepínicos



Ansiolíticos



Hipnóticos



Anticonvulsivantes

Relaxante muscular (Efeito central)

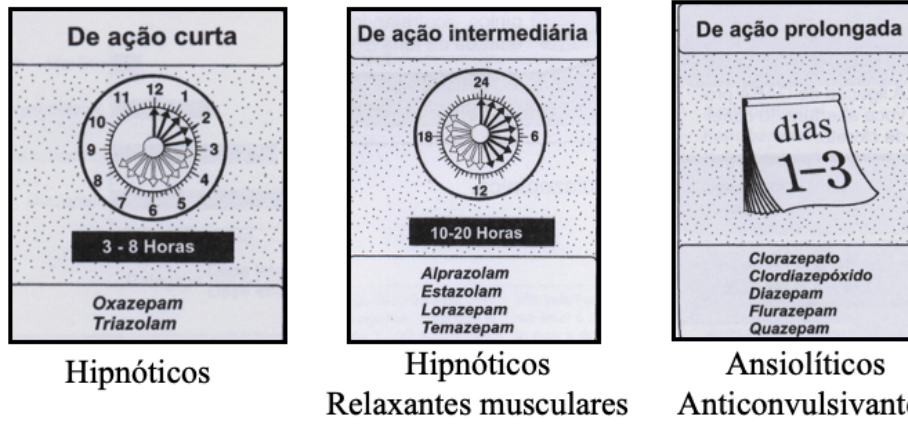
Os diversos derivados BZD, como atuam pelo mesmo mecanismo de ação, tem os mesmos efeitos farmacológicos. Além da eficácia em tratar a ansiedade, os BZD tem propriedades anticonvulsivantes, relaxante muscular e hipnótico-sedativos.

Contudo, diferenças estruturais e farmacocinéticas influenciam a potencia, o tempo do inicio do efeito terapêutico e sua duração, o tipo e a frequência dos efeitos colaterais.

Efeitos dos benzodiazepínicos

DURAÇÃO DOS EFEITOS: $t_{1/2}$ vida é de extrema importância clínica

Uso clínico depende da potência e de propriedades farmacocinéticas, principalmente o tempo de início e duração do efeito terapêutico.



Uma vez que os compostos BZD apresentam os mesmos efeitos farmacológicos, seu uso clínico depende da potência e de propriedades farmacocinéticas, sobretudo o tempo do início e a duração do efeito terapêutico.

Assim os BZD podem ser divididos em três categorias com base em suas meias-vidas de eliminação em BZDs de ação curta (com $t_{1/2}$ - 3-8h) ação intermediária ($t_{1/2}$ - 10-20 h) e de ação prolongada ($t_{1/2}$ - 1-3 dias). A duração da ação influencia seu uso: os compostos de curta duração são úteis como hipnóticos com poucos efeitos de ressaca ao acordar; os compostos de ação prolongada são úteis como fármacos ansiolíticos e anticonvulsivantes.

BZDs como ansiolíticos

Diagnóstico (DSM-IV-TR)	Terapia
Transtorno de pânico sem agorafobia	Antidepressivos tricíclicos SSRI SNRI Alprazolam Terapia cognitivo-comportamental
Transtorno de pânico com agorafobia	<i>Idem</i> , ênfase na exposição
Transtorno de ansiedade generalizada	Benzodiazepinas SSRI SNRI Antidepressivos tricíclicos Buspirona Manuseio da ansiedade (psicoterapia cognitiva, dinâmica, relaxamento etc.)
Fobia simples	Exposição
Transtorno de ansiedade social	SSRI SNRI
Ansiedade de desempenho	Terapia comportamental (<i>biofeedback</i>) β -bloqueadores
Transtorno obsessivo-compulsivo	SSRI SNRI Terapia comportamental (exposição + prevenção de resposta)
Transtorno de estresse agudo	BZDs
Transtorno de estresse pós-traumático	SSRI SNRI Terapia cognitivo-comportamental

Graeff e Guimarães, Fundamentos de Psicofarmacologia, 2012

Como ansiolíticos, os BZDs são utilizados principalmente no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada e em situações de estresse ou ansiedade aguda, uma vez que são ansiolíticos eficazes tanto como tratamento agudo quanto crônico.

BZDs como hipnóticos

- Efeito rápido
- Sono sustentado durante toda a noite
- Sem sonolência residual



↓ Latência para Início do sono

↓ Número de Despertares

↑ Duração total do sono

Melhoria da Qualidade do Sono

Mas, atualmente o uso mais comum dos BDZ é no tratamento da insônia. Os BZDs ideais para uso com hipnóticos são aqueles que possuem início de efeito rápido, induzem sono sustentado durante toda a noite e sem sonolência residual.

Os BZD são usados com essa finalidade pois diminuem a latência para o início do sono, diminuem o número de despertares durante a noite, e prolongam a duração total do sono, melhorando a qualidade do sono.

BZDs como hipnóticos

Droga	Dose Terapêutica Usual no Adulto (mg/dia)*	Latência para o Início do Efeito (min)	Meia-vida de Eliminação (h)
Clonazepam	0,5-2	20-60	19-60
Clorazepato	3,75-15	30-60	6-8 (48-96**)
Estazolam	1-2	15-30	8-24
Quazepam	7,5-15	20-45	15-40 (39-120*)
Temazepam	15-30	45-60	3-25
Triazolam	0,125-0,25	15-30	2-4
Hidrato de cloral	500-2.000	30-60	4-8
Zolpidem	5-10	30	1,5-4,5
Difenidramina	25-50	60-180	2,4-9,3
Doxilamina	25	60-120	10
Melatonina	1-2	60-120	0,5-1

*As doses para pacientes idosos são geralmente menores.
**Meia-vida do metabólito ativo.

Nessa tabela que mostra diferentes fármacos utilizados no tratamento da insônia, entre os benzodiazepínicos, o TRIAZOLAM é o que na teoria mais se aproxima de agente hipnótico ideal (com início de ação rápido, uma ação prolongada para facilitar o sono durante toda a noite e eliminado mais rapidamente, com a ausência de ação residual na manhã seguinte). Entretanto, o uso dos BDZ como hipnóticos-sedativos tem sido substituído pelos chamados “Compostos Z” (zolpidem, zopiclona), que também apresentam baixa latência para o início do efeito e meia-vida de eliminação que evita a ação residual na manhã seguinte.

BZDs como hipnóticos

	Benzodiazepínicos	Zopiclone	Zolpidem
Latência para indução do sono	↓	↓	↓
Número de Despertares	↓	↓	↓
Tempo Total de Sono	↑	↑	↑
Qualidade do Sono	Melhorada	Melhorada	Melhorada
Efeitos a longo prazo			
Rebote da insônia	+	+	0
Tolerância	+	0 (?)	0
Dependência	+	?	0

(Kales et al., 1995)

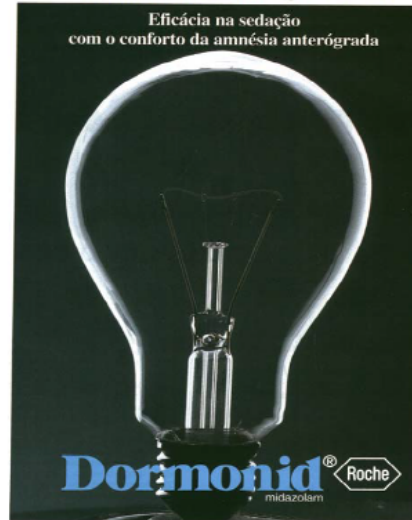
Os “Compostos Z” – zolpidem, zopiclona; não são estruturalmente relacionados aos outros BDZ, apresentam as mesmas características dos BZD no efeito sobre o sono uma vez que essas drogas também agem como agonistas no sítio BDZ no receptor GABA_A. Devido a relativa seletividade para os receptores que contem a subunidade alfa₁, esses compostos são menos eficazes como anticonvulsivantes, ansiolíticos e miorelaxante. Além disso, esses compostos parecem não induzir dependência e o efeito rebote observado com os BDZ

BZDs como hipnóticos

As lembranças traumáticas
de um procedimento cirúrgico
não se devem manter acesas.

Eficácia na sedação
com o conforto da amnésia anterógrada

**Medicação pré-operatório
ou antes de outros
procedimentos médicos**

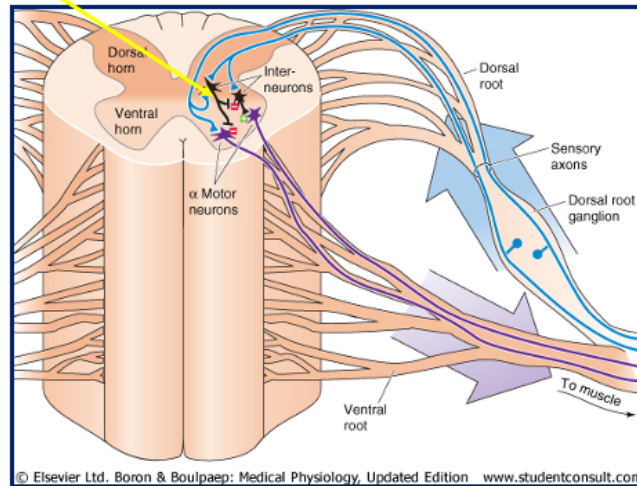


Os BZD são ainda eficazes no uso ocasional, como para viagens de avião de longa duração (triazolam, “compostos Z”, que lembrando não são BDZs) ou medicação pré-operatório (como o midazolam usado na indução de anestesia) e BDZs são também usados antes de outros procedimentos médicos (como endoscopia).

Administrados antes da cirurgia estes compostos não só aliviam a ansiedade antecipatória, mas também permitem diminuir a dose de anestésico geral necessária para atingir o nível de depressão do SNC requerido pela intervenção.

BZD como relaxante muscular

BDZ

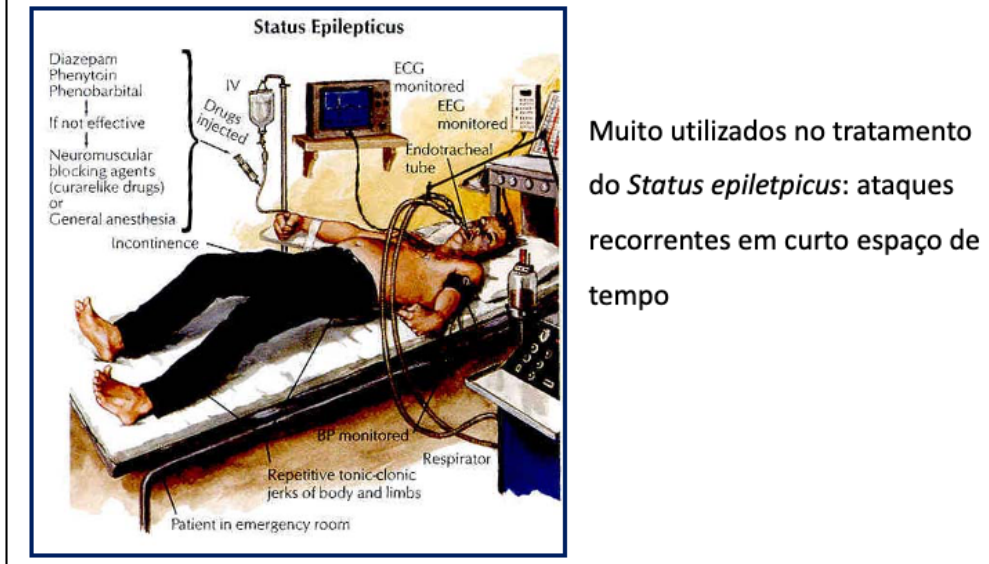


Indicações: quadros patológicos acompanhados de espasticidade (lesão de medula, esclerose múltipla, etc)

Em relação ao uso dos BZD como relaxante muscular, o efeito miorelaxante desses compostos ocorre devido a facilitação da neurotransmissão inibitória promovida pelos interneurônios GABAérgicos na medula espinhal. E, na clínica eles têm sido utilizados em quadros cirúrgicos e patologias com alterações do tônus muscular de várias naturezas: traumática (como lesão da medula), natureza neurológica (como esclerose múltipla), infecciosa ou tóxica (como no tétano).

BZD como anticonvulsivante

Diazepam, Lorazepam e Clonazepam

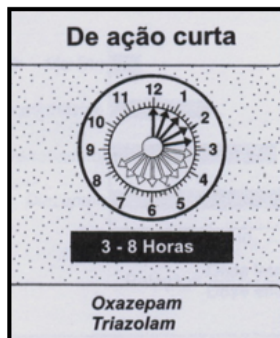


Além disso, os BDZ são também utilizados para o tratamento de convulsões agudas e do estado de mal epilético (potencialmente fatal, na qual ocorrem convulsões severas e persistentes que podem ameaçar a vida do indivíduo – Diazepam intravenoso é o tratamento de escolha; em crianças – o diazepam é geralmente administrado por via retal). Alguns BZD (como o clonazepam e lorazepam) são empregados no tratamento crônico de alguns tipos de epilepsia, entretanto essas drogas não são de primeira escolha principalmente devido à indução de efeitos sedativos.

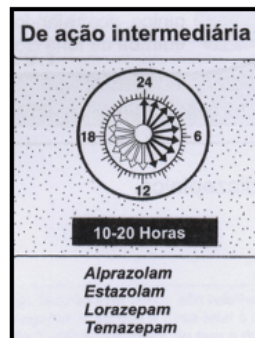
Farmacocinética

ABSORÇÃO E DISTRIBUIÇÃO: BZD são fármacos lipofílicos

DURAÇÃO DOS EFEITOS: $\frac{1}{2}$ vida é de extrema importância clínica

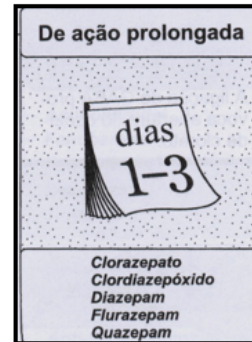


Hipnóticos



Hipnóticos

Relaxantes musculares



Ansiolíticos

Anticonvulsivantes

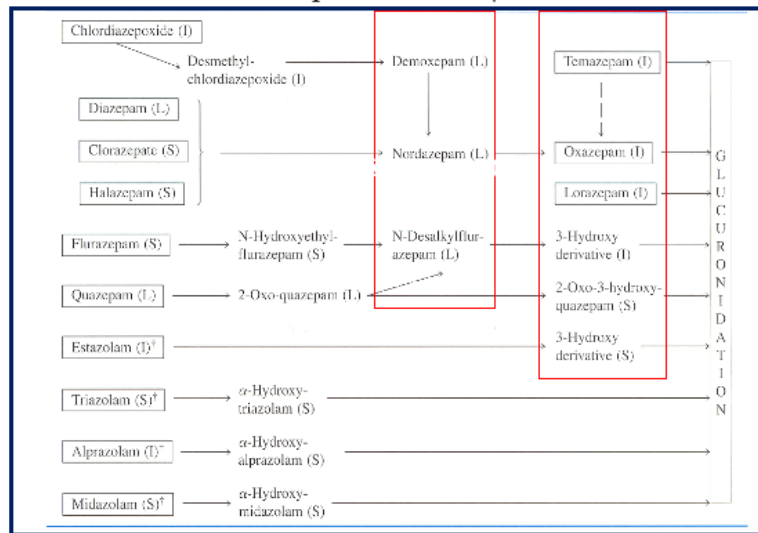
Em relação aos aspectos farmacocinéticos do BZDs. Em geral os BZD são muito lipossolúveis, sendo absorvidos rápida e completamente no TGI após administração oral, e atingem concentração plasmática máxima em curto período. Também cruzam com facilidade a barreira hematoencefalica, penetrando velozmente no SNC.

Como mostrado anteriormente, o uso clínico dos diferentes BZD depende, sobretudo da velocidade com que os diferentes compostos ou seus metabolitos são eliminados do organismo.

Farmacocinética

METABOLISMO: - maioria BZD são metabolizados no fígado

- compostos ativos: $\uparrow t_{1/2}$



Sobre o metabolismo dos BZD, a maioria é metabolizada no fígado. As vias metabólicas utilizadas pelos BZD são complexas. Alguns BZDs são metabolizados em 3 fases: uma fase inicial e mais rápida – com a modificação ou remoção de grupo substituinte (geralmente desmetilação; resulta em metabolito ativo); segunda fase – hidroxilação (resulta em metabolito ativo); terceira fase – conjugação (cujos produtos são invariavelmente inativos e serão eliminados majoritariamente na urina).

Muitos dos derivados metabólicos são compostos farmacologicamente ativos, podendo ser administrados diretamente, como é o caso do temazepam e oxazepam, que são diretamente conjugados e não são metabolizados pelas enzimas hepáticas.

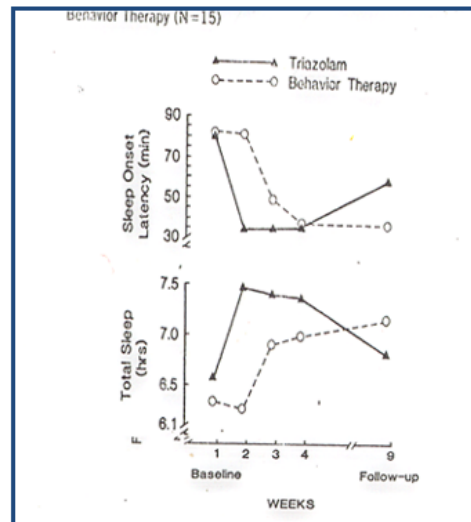
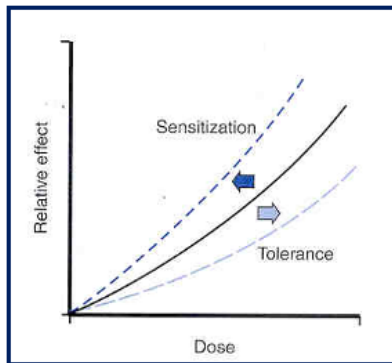
Um metabolito importante é o desmetildiazepam, comum a vários BZDs. O desmetildiazepam é farmacologicamente ativo e tem meia-vida de pelo menos 72h, bem maior que a do composto original diazepam (36h). Com a administração continuada, o desmetildiazepam tende a se acumular no organismo em maior proporção que seu precursor, sendo assim o principal responsável pelos efeitos farmacológicos. Portanto, os BZD que geram o desmetildiazepam tem ação prolongada, sendo mais indicados para o tratamento de estados crônicos de ansiedade. Uma consequência importante é que os níveis plasmáticos caem lentamente após a suspensão da medicação. Isso faz que compostos de longa duração causem menos sinais

de retirada do que os de meia-vida curta.

Compostos mais rapidamente eliminados com o triazolam e o midazolam (meia-vida menor que 4h) são usados como hipnóticos, pois deixam poucos efeitos residuais após o despertar.

Efeitos indesejáveis

Tolerância

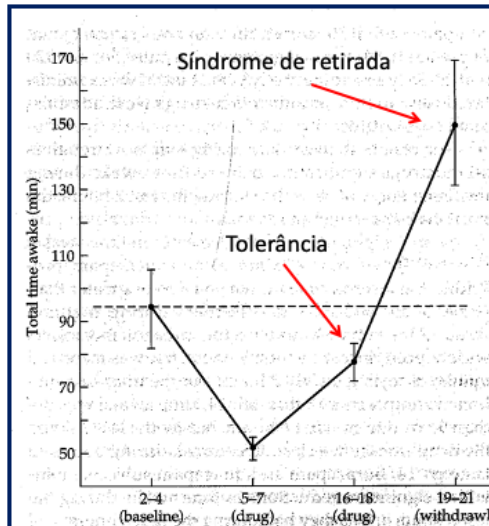


Um efeito indesejável que ocorre com todos os BZD é a indução de tolerância, ou seja, a necessidade de aumento gradual da dose requerida para produzir o efeito desejado (oposto de sensibilização). Como nós podemos observar nos gráficos que o efeito do tratamento com triazolam usado como hipnótico melhora a qualidade do sono (diminui a latência para dormir, aumenta o tempo total de sono) nas 3-4 semanas iniciais do tratamento, entretanto com 9 semanas de tratamento a qualidade do sono retorna para níveis próximos ao observado antes do tratamento. O mecanismo de tolerância dos BZDs não é bem compreendido, mas não está relacionada a indução de enzimas metabolizadores hepáticas.

A tolerância é um dos principais motivos pelos quais outros fármacos, como os compostos Z (zopiclone e zolpidem) são atualmente preferíveis no tratamento da insônia.

Efeitos indesejáveis

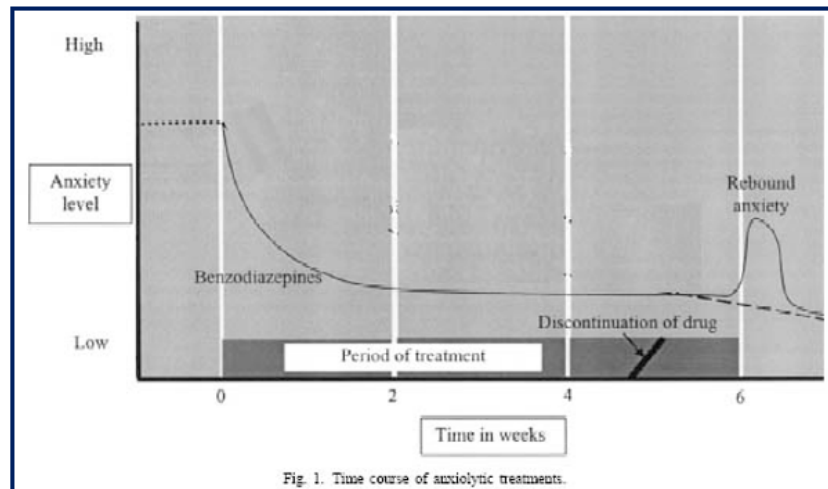
Síndrome de retirada



Além disso, os BDZ podem induzir síndrome de retirada. No caso do uso dos BDZ no tratamento da insônia, por exemplo, a síndrome de retirada vai ser caracterizada por um efeito rebote, ou seja, reaparecimento de insônia, algumas vezes severa, quando da parada do fármaco, particularmente se esta interrupção ocorrer de formar abrupta.

Efeitos indesejáveis

Dependência: Síndrome de retirada



Portanto: Redução gradativa da dose!

A síndrome de retirada dos BZD também ocorre após o uso desses fármacos no tratamento crônico da ansiedade. A ansiedade rebote pode durar semanas ou meses, com tremor, zumbidos, perda de peso/apetite e distúrbio do sono e, as vezes convulsões... Assim, é recomendado que os BZD sejam retirados gradualmente pela redução progressiva da dose.

Vale ressaltar que os BZD de ação prolongada, como o DZP, os sintomas de retirada podem demorar 3 semanas até se tornarem aparentes devido aos metabolitos ativos desse composto. Já os BZD de ação curta duração causam efeitos abruptos com a sua retirada.

Benzodiazepínicos

Usos Terapêuticos:

- Indução de hipnose: tratamento de insônias, procedimentos pré-cirúrgicos
- Redução da ansiedade: tratamento de transtornos de ansiedade, medicação adjuvante em procedimentos médicos/odontológicos
- Anticonvulsivante
- Relaxante muscular

Efeitos adversos:

- Sonolência/Sedação
 - Confusão
 - Amnésia anterógrada
 - Comprometimento da coordenação motora
- Dependência Farmacológica

Então, nós vimos que os BZD podem ser utilizados como hipnóticos/sedativos (no tratamento de insônias e procedimentos pré-cirúrgicos); para a redução da ansiedade: tratamento de transtornos de ansiedade (principalmente ansiedade generalizada), medicação adjuvante em procedimentos médicos/odontológicos (diminuir a percepção aversiva de alguns procedimentos, como na endoscopia), e ainda como anticonvulsivante e relaxante muscular.

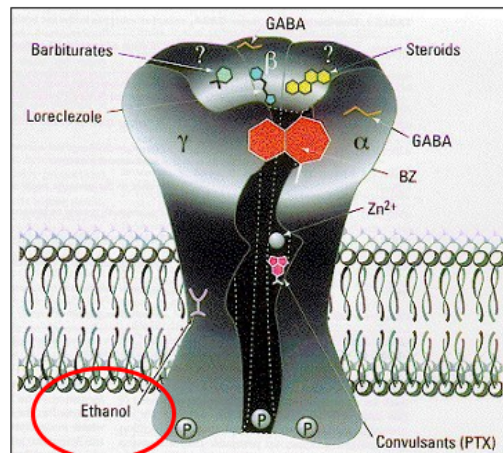
Entretanto, algumas das ações dos BZD podem ser consideradas efeitos adversos no tratamento ao longo prazo da ansiedade patológica. O efeito relaxante muscular, por exemplo, pode levar a ataxia, incoordenação motora e aumentar o tempo de reação, o que torna perigoso o ato de dirigir automóveis ou operar máquinas complexas.

Os BZD podem induzir amnésia anterógrada, pois afeta a consolidação da informação assimilada após a administração da droga (ou seja, amnésia para eventos que ocorrem sob influência da droga). Pequenas cirurgias ou procedimentos invasivos podem assim ser efetuados sem deixar memórias desagradáveis. Assim, idosos, já propensos a perda de memória, exigem cuidado especial – os BZD também aumentam o risco de quedas nesse grupo – Cabe lembrar que idosos são mais sensíveis aos efeitos dos BZDs, tanto por razões farmacocinéticas (menor volume de distribuição e menor

metabolização) quanto farmacodinâmicas (maior sensibilidade). Recomenda-se a redução das doses usuais nesses pacientes. Entretanto, o mais sério efeito adverso do tratamento crônico com BZD é o risco de dependência (caracterizado pela tolerância e a síndrome de retirada), o que pode limitar o seu uso clínico.

Efeitos indesejáveis

Precaução: Uso com bebida alcoólica

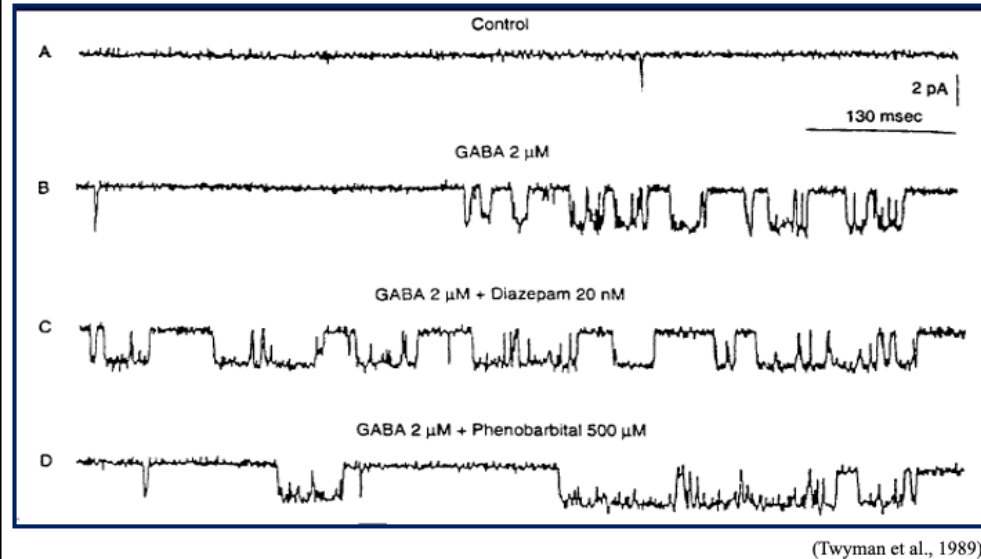


Devido a presença de sítios para outros compostos que modulam a atividade do receptor GABA_A (como para o etanol e barbitúricos); os BZD podem aumentar o efeito depressor do SNC induzido por esses compostos.

Como as bebidas alcoólicas são largamente consumidas, a associação de BZD resulta no aumento dos efeitos indesejáveis do etanol, como incoordenação motora, impulsividade e diminuição do tempo de reação e da atenção. Daí os BZD estarem envolvidos em numerosos casos de intoxicação acidental ou de suicídio, apesar de serem drogas seguras quando usadas isoladamente (diferentemente dos barbitúricos)

Benzodiazepínicos x Barbitúricos

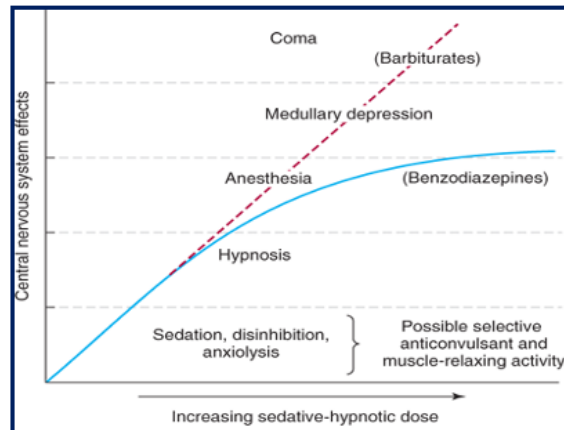
Barbitúricos: Aumento do tempo de abertura do canais



Mas, então, o que difere os BZDs dos barbitúricos? Enquanto os BZDs, na presença de GABA, aumentam a frequência de abertura do canal para cloreto do receptor GABA_A, os barbitúricos, como o fenobarbital, em doses baixas, aumentam o tempo de abertura do canal para cloreto produzida pelo GABA. Entretanto, em doses altas os barbitúricos abrem o canal independente do GABA.

Benzodiazepínicos x Barbitúricos

- Toxicidade aguda



Devido a esse efeito, altas doses de barbitúricos podem induzir anestesia geral, coma ou até mesmo morte. E por isso, embora em termos de eficácia, o fenobarbital se compara aos BZD, os barbitúricos não são mais empregados no tratamento da ansiedade patológica.

Assim, o fato de os BZD, ao contrário dos barbitúricos, não serem capazes de abrir canais para cloreto independentemente do GABA justifica a grande margem de segurança, com um maior índice terapêutico comparado aos barbitúricos. Apesar dos seus efeitos adversos, os BZD são relativamente seguros. Mesmo doses enormes raramente são fatais, a menos que outras drogas, como o álcool, sejam usadas concomitantemente.

Ansiolíticos Não-benzodiazepínicos

- **Azaspironas: buspirona, ipsapirona**

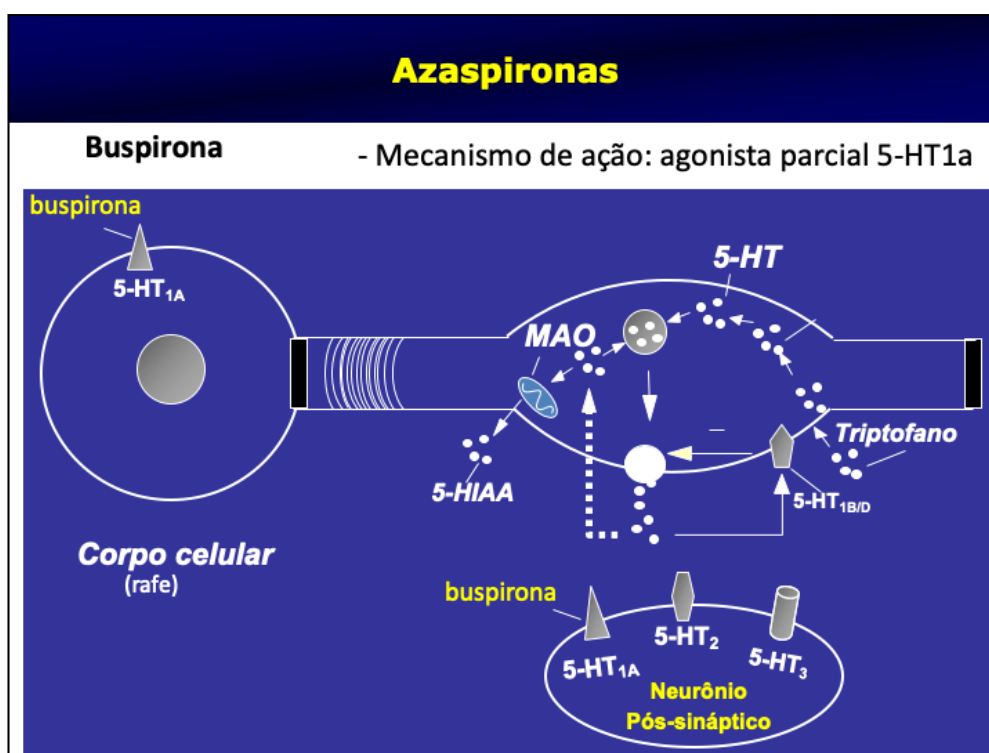
- **Antidepressivos!**

- **β -bloqueadores**

Efeito ansiolítico após uso crônico

Agora em relação aos ansiolíticos não BZD. Estes podem ser do grupo das azaspironas como a buspirona e ipsapirona (que atuam como agonistas parciais dos receptores 5-HT_{1A}), drogas antidepressivas, como os inibidores de recaptção de monoaminas, que são amplamente utilizadas no tratamento da ansiedade patológica. Esses dois grupos requerem tratamento crônico para indução do efeito ansiolítico. Outro grupo é o dos betabloqueadores (que atenuam os sinais da ansiedade, como tremor e taquicardia e são utilizados para atenuar a ansiedade de situação).

Diferente dos BZD, essas drogas não possuem efeito miorelaxantes, anticonvulsivantes, hipnóticos. E também não induzem sinais de retirada após interrupção do uso.



A bupirona atua, pelo menos em parte, através do sistema serotoninérgico, onde é agonista parcial dos receptores 5-HT_{1A}. Tais receptores concentram-se principalmente nos núcleos da rafe (localizam-se no corpo celular, atuando com autorreceptores inibitórios – Gi; Assim sua estimulação reduz a frequência de disparos desses neurônios, e conseqüentemente a quantidade de serotonina liberada) e no hipocampo (receptores pós-sinápticos, ativação tem efeito inibitório sobre a atividade elétrica do neurônio efetador).

No entanto, a bupirona demora dias ou semanas para produzir efeitos em seres humanos, o que sugere um mecanismo de ação mais complexo que a simples ativação dos receptores 5-HT_{1A}. Como por exemplo a dessensibilização dos autorreceptores somatodendrícos (o que também é sugerido para explicar os efeitos induzidos pelos antidepressivos inibidores de recaptação de serotonina)

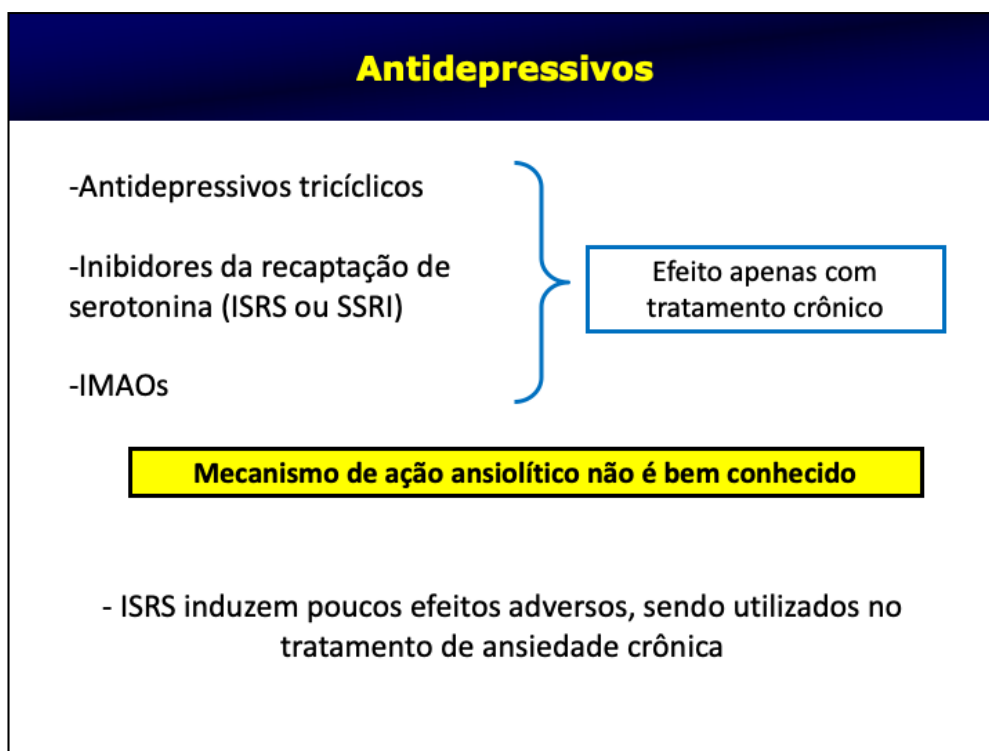
Buspirona x Benzodiazepínicos

Efeito	Buspirona	BZDs
Ansiolítico agudo	0 ^a	+
Ansiolítico crônico	+	+
Antipânico	0	+ ^b
Antidepressivo	+	0 ^c
Potencialização dos SSRI no TOC	+	0
Sedação	0	+
Potencialização do etanol	0	+
Euforia e desinibição	0 ^d	+
Alívio da síndrome de retirada dos BZDs	0	+
Síndrome de retirada	0	+

+ presente; 0 ausente; a. pode aumentar a ansiedade; b. alprazolam; c. o alprazolam pode ser exceção; d. doses iniciais elevadas podem causar disforia.

- Efeito ansiolítico dentro de 1-2 semanas de tratamento
- Não induz sedação, tolerância, dependência
- Principal indicação: TAG em indivíduos que nunca tomaram BDZ
- Elevam secreção de prolactina (atuação no sistema dopaminérgico)

Então, em contraste com a rápido efeito ansiolítico dos BZD, o efeito da buspirona somente aparece após uma ou duas semanas de uso continuado. Ela não pode, portanto ser utilizada para aliviar rapidamente estado de ansiedade intensa. A indicação principal da buspirona é no tratamento do TAG em pacientes que nunca tomaram BZD. Se o paciente já estiver sendo tratado com BZD, a substituição é dificultada pelo fato de a buspirona não aliviar a síndrome de retirada e também parece ter eficácia terapêutica menor em pacientes que já tomaram BZD. Além disso, a buspirona apresenta efeitos secundários muito diferentes dos BZD. Não causa sedação nem incoordenação motora, e não foram reportados tolerância e síndrome de retirada. Mas pode levar a secreção de prolactina, um efeito associado aos efeitos no sistema dopaminérgico.



Já os antidepressivos, como o próprio nome indica, foram introduzidos em terapêutica no tratamento da depressão maior. Entretanto, pouco a pouco o espectro de utilização destes medicamentos foi-se ampliando, sendo atualmente os mais utilizados para tratar os transtornos de ansiedade. Os antidepressivos atuam primariamente sobre a neurotransmissão mediada pelas monoaminas (principalmente serotonina e noradrenalina), intensificando suas ações quando administrados de modo crônico.

Entre os antidepressivos temos os antidepressivos tricíclicos, os inibidores de recaptção de serotonina e os inibidores da enzima monoamina oxidase que degrada monoaminas. O mecanismo de ação relacionado aos efeitos ansiolíticos induzidos por essas drogas não são completamente conhecidos. E, uma vez que os ISRS induzem poucos efeitos adversos, são os mais comumente utilizados no tratamento de ansiedade crônica. Cujas descrições detalhadas das propriedades farmacológicas dos antidepressivos seria discutida em aula sobre fármacos utilizados no tratamento da depressão.

Antidepressivos

Buspirona e antidepressivos não induzem síndrome de retirada

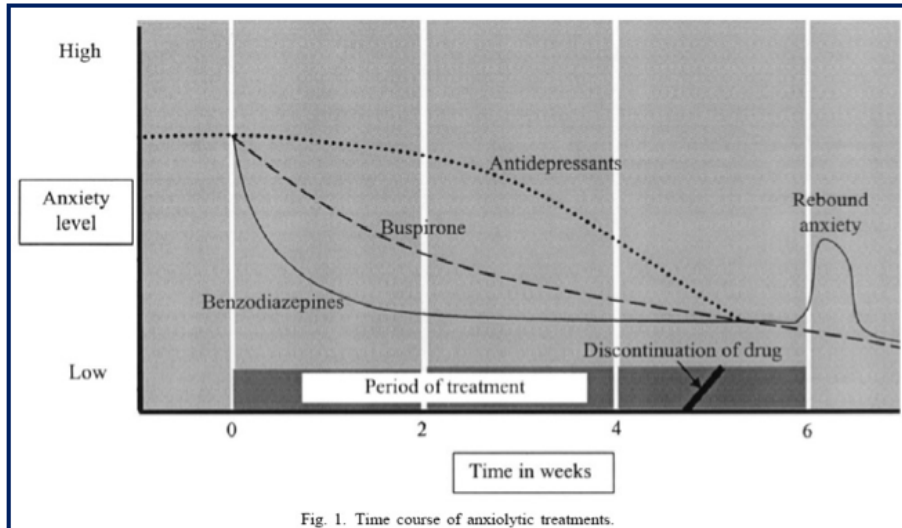


Fig. 1. Time course of anxiolytic treatments.

Argvropoulos SV & Nutt DJ (1999)

Além disso, diferente dos BZD, os antidepressivos bem como a buspirona não induzem síndrome de retirada com a interrupção do tratamento.

Antagonistas β -adrenérgicos

-Ex.: Propranolol

- Para tratamento da ansiedade social conhecida por ansiedade de desempenho

-Efeito periférico



Redução das manifestações periféricas da ansiedade



Melhor desempenho

Já em relação aos antagonistas beta-adrenérgicos ou betabloqueadores, seu uso é baseado no fato de que ao sentir palpitações, tremores, sudorese e outras manifestações periféricas de ansiedade, certas pessoas julgam estar perdendo o controle, o que gera muita ansiedade. Assim, os betabloqueadores previnem esses efeitos mas não tem efeito no componente afetivo. E por isso são úteis para tratamento da ansiedade social conhecida por ansiedade de desempenho ou de situação.

Tratamento dos Transtornos de Ansiedade

Diagnóstico (DSM-IV-TR)	Terapia
Transtorno de pânico sem agorafobia	Antidepressivos tricíclicos SSRI SNRI Alprazolam Terapia cognitivo-comportamental
Transtorno de pânico com agorafobia	<i>Idem</i> , ênfase na exposição
Transtorno de ansiedade generalizada	Benzodiazepinas SSRI SNRI Antidepressivos tricíclicos Buspirona Manuseio da ansiedade (psicoterapia cognitiva, dinâmica, relaxamento etc.)
Fobia simples	Exposição
Transtorno de ansiedade social	SSRI SNRI
Ansiedade de desempenho	Terapia comportamental (<i>biofeedback</i>) β -bloqueadores
Transtorno obsessivo-compulsivo	SSRI SNRI Terapia comportamental (exposição + prevenção de resposta)
Transtorno de estresse agudo	BZDs
Transtorno de estresse pós-traumático	SSRI SNRI Terapia cognitivo-comportamental

Graeff e Guimarães, Fundamentos de Psicofarmacologia, 2012

Então nessa aula, nos vimos que a ansiedade patológica costuma ser tratada por métodos farmacológicos. Adicionalmente, métodos comportamentais e psicoterapêuticos, isoladamente ou em combinação com a terapia farmacológica também são eficazes.

O tratamento medicamentoso de escolha para ansiedade é geralmente determinado pelo transtorno de ansiedade ou necessidade clínica de efeitos ansiolíticos agudos. Entre os ansiolíticos usados, apenas os BZD e os beta-bloqueadores são eficazes no tratamento agudo; mas o uso de beta-bloqueadores é limitado ao tratamento da ansiedade situacional. O tratamento crônico com ISRS, IRSN e buspirona é necessário para produzir e sustentar os efeitos ansiolíticos.

Os BZD são ansiolíticos indicados no TAG, geralmente por tempo limitado, pois induzem dependência farmacológica. Aqueles usados para tratar ansiedade tem um meia-vida biológica longa. O clonazepam pode também ser usado no transtorno do pânico. A buspirona é eficaz apenas no TAG. Já os antidepressivos, sobretudo os SSRI, são empregados para tratar todos os transtornos de ansiedade com exceção das fobias específicas. E também são utilizadas no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de

estresse pós-traumático.

Sumário

O tratamento dos transtornos de ansiedade se faz com medicamento e psicoterapia, aplicados isolada ou associadamente.

Os BZDs são ansiolíticos típicos indicados no TAG, porém por tempo limitado devido ao risco de dependência farmacológica. Atuam facilitando a neurotransmissão mediada pelo GABA.

Os antidepressivos são empregados para tratar todos os transtornos de ansiedade, com exceção das fobias específicas. Atuam sobre a neurotransmissão mediada pela serotonina (5-HT), produzindo modificações complexas quando administrados cronicamente.