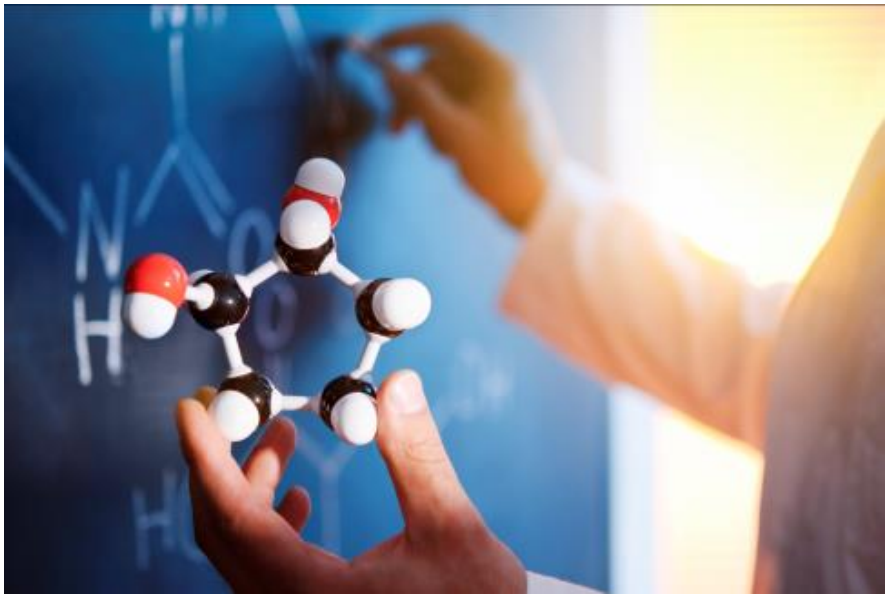
Interações Medicamentosas

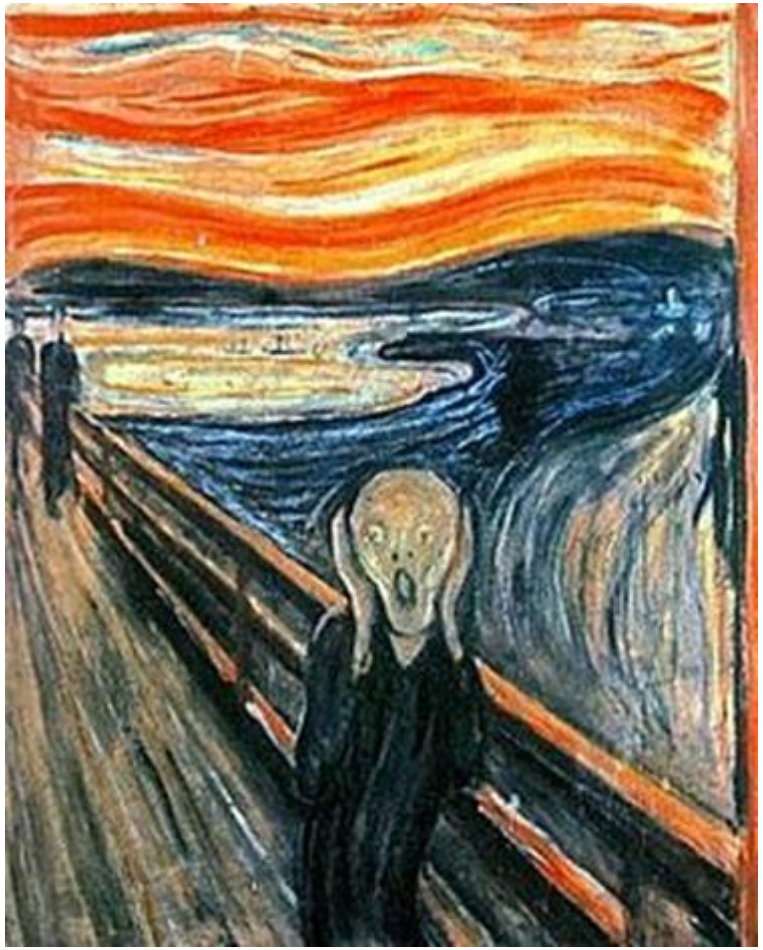
Psicofármacos

Interações Medicamentosas

- Desenvolvimento de fármacos



http://ictq.com.br/portal/colunas-materias/72



O Grito - Edvard Munch

Interações Medicamentosas

http://1.bp.blogspot.com/-IlVUP_IFi3g/TpL_Z9dcLoI/AAAAAAAAA1o/XRypb5M6xmU/s1600/medicamento+%25C3%25A1lcool+alimento+planta+medicinal+transito.jpg

- " É modificação que sofre a ação de um fármaco ou medicamento pela presença simultânea de outro ou outros medicamentos, substâncias fisiológicas ou substâncias exógenas não medicamentosas no organismo ".

LINARES BORGES et al. *Acta Farm. Bonaerense* 21 (2) : p. 139-48, 2002

Interação Medicamentosa

É um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental.

(HOEFLER, 2008)

Interação Medicamentosa

Medicamentos administrados concomitantemente:

- ✓ Podem agir de forma independente;
- ✓ Interagir entre si;
- ✓ Aumento ou diminuição do efeito terapêutico ou tóxico de um ou de ambos;

- ✓ Desfecho pode ser perigoso quando promove o aumento da toxicidade de um fármaco.

(HOEFLER, 2008)

Interações Medicamentosas

INTERAÇÃO

FÁRMACO-FÁRMACO

http://2.bp.blogspot.com/-sqWxS0tsKO4/UKT4i7bcrNI/AAAAAAAABAQ/BSXW3tG5dHw/s320/farmaco.jpg

Interações Medicamentosas

- VANTAGENS
  - ↑ EFEITOS TERAPÊUTICOS
  - ↓ TOXICIDADE DAS DROGAS
- DESVANTAGENS
  - → REAÇÕES ADVERSAS
  - ↓↑ AÇÕES DOS MEDICAMENTOS
  - → NOVAS DOENÇAS

Associação de Medicamentos

Principais Objetivos

- Potencialização dos efeitos terapêuticos;
- Diminuição dos efeitos colaterais;
- Diminuição de doses terapêuticas;
- Prevenção da resistência;
- Proporcionar maior comodidade ao paciente.

Causas de Interações Medicamentosas

- Introdução de fármacos cada vez mais ativos
- Prescrição de vários fármacos simultaneamente (Polifarmácia).
- Automedicação

Interações Medicamentosas

- Fatores relacionados com o paciente
  - Estados patológicos
  - Função renal
  - Função hepática
  - Nível sérico de proteínas
  - Ph URINÁRIO
  - Fatores alimentares
  - Idade
  - Alterações na microbiota intestinal

Interações Medicamentosas

- Fatores relacionados com administração dos fármacos
  - Sequência da administração
  - Via de administração
  - Duração da terapia
  - Dosagem

Tipos de Interações Medicamentosas

- FARMACÊUTICA
- FARMACOCINÉTICA
- FARMACODINÂMICA
- DE EFEITO

Interação Farmacêutica

- Incompatibilidade Farmacêutica

➢ Inativação

➢ Precipitação

http://upimagens.com/imagens/354180Prolongador.JPG

Reações químicas que inativa o medicamento e impede a absorção

Interação Farmacêutica

Incompatibilidade entre substâncias

- **DIAZEPAN + SOLUÇÕES FISIOLÓGICAS: PRECIPITAÇÃO**
- **FENITOINA + SOL. FISIOLÓGICAS : PRECIPITAÇÃO**
- **HEPARINA + HIDROCORTIZONA : INATIVA HEPARINA**
- **PENICILINA + HIDROCORTISONA : INATIVA PENICILINA**

Interação Farmacêutica

Incompatibilidade com material

- Seringas,
- Catéteres,
- Vidro,
- Plástico.

Interação Farmacêutica

Incompatibilidade

- Diluentes
- Estocagem
- Outros agentes

INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA

Interação Farmacocinética

ABSORÇÃO

DISTRIBUIÇÃO

METABOLISMO

ELIMINAÇÃO

Farmácia não é um simples comércio. Sua vida não tem preço.

Interação Farmacocinética

ABSORÇÃO

Absorção

- Envolvem mecanismos decorrentes de:
  - alterações no esvaziamento gástrico
  - modificações na motilidade gastrointestinal
  - formação de quelatos e precipitados, interferência com transporte ativo
  - ruptura de micelas lipídicas
  - alteração do fluxo sanguíneo portal
  - efeito de primeira passagem hepático e intestinal

Absorção

- efeito tóxico sobre a mucosa intestinal
- alteração de volume e composição (viscosidade das secreções digestivas: papel dos alimentos)
- efeitos diretos sobre a mucosa
- efeito sobre o metabolismo bacteriano do fármaco
- alteração na permeabilidade da membrana
- efeito do pH na dissolução e ionização de eletrólitos fracos
- efeito sobre a biodisponibilidade dos fármacos e efeitos sobre a circulação local

Interação Farmacocinética

FATORES QUE PODEM INFLUENCIAR OS PROCESSOS FARMACOCINÉTICOS	
Fatores relacionados ao paciente	Fatores fisiopatológicos
Idade	Anemias
Gênero	Disfunção hepática
Tabagismo	Doenças renais
Consumo de álcool	Insuficiência cardíaca
Uso de outros medicamentos	Infecção
	Queimaduras
	Febre

Fonte: adaptado de Castro, 2003, pg 68.

Interação Farmacocinética

DISTRIBUIÇÃO

Distribuição

- Após a absorção o fármaco distribui-se para os tecidos intersticiais e intracelulares, dependente de fatores fisiológicos e das propriedades físico-químicas dos fármacos.
- A distribuição do fármaco ocorre principalmente pelo sistema circulatório, enquanto o sistema linfático contribui com um componente menor.
- Os órgãos e os tecidos variam na sua capacidade de captar os diferentes fármacos, bem como na proporção de fluxo sanguíneo sistêmico que recebem.

(LAMATTINA; GOLAN, 2009; BUXTON; BENET, 2012)

Distribuição

- Pequenas alterações na fração ligada podem temporariamente dobrar ou triplicar a concentração de droga livre no sangue, aumentando a atividade farmacológica até que o reequilíbrio ocorra.

- A amplitude desta compensação vai depender da biotransformação da droga e/ou sua eliminação.

Interação Farmacocinética

METABOLISMO

Metabolismo

- Metabolismo - são processos enzimaticamente catalisados capazes de produzir modificações estruturais no fármaco, alterando atividade farmacológica e velocidade de excreção.

- Principal sistema enzimático envolvido no metabolismo dos fármacos compreende as enzimas microssomais hepáticas, se destaca uma hemoproteína oxidativa (citocromo P450) e uma flavoproteína (NADPH).

Metabolismo

- Objetivo - metabólitos mais hidrossolúveis - eliminação e cessação da atividade farmacológica, entretanto em alguns casos podem-se produzir metabólitos ativos e tóxicos. (BUXTON; BENET, 2012)
- Os sistemas enzimáticos, CYPS (isoformas do citocromo P450) envolvidos estão localizados principalmente no fígado. (BUXTON; BENET, 2012)

Metabolismo

- **Biotransformação** - primeira fase do metabolismo **(Fase 1)**
  - Convertem o fármaco original em um metabólito mais polar através de reações de :
    - oxidação
    - redução
    - hidrólise
- **Conjugação** - segunda fase do metabolismo **(Fase 2)**
  - formar conjugados ainda mais hidrossolúveis para serem excretados - reações de:
    - glicuronidação
    - sulfatação
    - acilação
    - metilação
    - formação de aductos com glutatião

Metabolismo

- Efeito de primeira passagem

Quando da administração oral de um fármaco, uma porcentagem significativa pode sofrer metabolismo no epitélio intestinal ou fígado, antes que o fármaco chegue à circulação sistêmica (efeito de primeira passagem), o que limita a disponibilidade desses fármacos (BUXTON; BENET, 2012).

Metabolismo

➢ **Inibição Enzimática**

- Diminui a velocidade de produção de metabólitos;
- Diminui a depuração total;
- Aumenta a meia vida do fármaco no soro;
- Aumenta as concentrações séricas do fármaco livre e total;
- Aumenta os efeitos farmacológicos se os metabólitos forem inativos

Metabolismo

- **Inibição Enzimática**

- Exposição aguda ao etanol
- Cloranfenicol e alguns outros antibióticos
- Cimetidina
- Dissulfiram
- Propoxifeno.

Metabolismo

- **Indução Enzimática:**

- Aumenta a velocidade de biotransformação hepática dos fármacos;
- Aumenta a velocidade de produção dos metabólitos;
- Aumenta a depuração hepática dos fármacos;
- Diminui a meia-vida sérica dos fármacos;
- Diminui as concentrações séricas do fármaco livre e total;
- Diminui os efeitos farmacológicos, se os metabólitos forem inativos.

Metabolismo

- Indução Enzimática:
  - barbitúricos (por exemplo, fenobarbital),
  - hidrocarbonetos da fumaça de cigarro,
  - carbamazepina,
  - ingestão crônica e excessiva de etanol,
  - rifampicina.

Metabolismo

- É consequente do aumento ou da diminuição da velocidade de biotransformação de um ou de ambos os fármacos.

- Estão ligadas aos processos de indução ou inibição enzimática de sistemas metabolizadores que podem acarretar alterações na meia-vida plasmática na sua concentração de equilíbrio no plasma.

Interação Farmacocinética

EXCREÇÃO

Excreção

- Os fármacos são eliminados sem alteração ou na forma polar, mais hidrossolúvel (metabolizado);
- O rim é o principal órgão de excreção ;
- As fezes eliminam fármacos ingeridos por via oral que não foram absorvidos ou metabólitos excretados pela bile ou secretados diretamente no trato gastrointestinal.

Excreção

- Alguns fármacos são excretados pelo leite materno em pequenas quantidades, mas possuem importância pelo efeito que pode provocar no lactente.
- A excreção pulmonar é importante para eliminar gases anestésicos.

Excreção

- Na excreção renal, um dos principais mecanismos de eliminação de 25 a 30% (BUXTON; BENET, 2012), os fármacos podem ser filtrados no glomérulo renal, secretados no túbulo proximal (ativa), reabsorvidos a partir da luz tubular e transportados de volta ao sangue, e excretados na urina. (LAMATTINA; GOLAN, 2009).

Mecanismos das Interações Farmacocinéticas

Na absorção

- Alteração no pH gastrintestinal.
- Adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos.
- Alteração na motilidade gastrintestinal.
- Má absorção causada por fármacos.

Na distribuição

- Competição na ligação a proteínas plasmáticas.
- Hemodiluição com diminuição de proteínas plasmáticas.

Na biotransformação

- Indução enzimática (por barbituratos, carbamazepina, glutetimida, fenitoína, primidona, rifampicina e tabaco).
- Inibição enzimática (alopurinol, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, dissulfiram, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, isoniazida, cetoconazol, metronidazol, fenilbutazona e verapamil).

Na excreção

- Alteração no pH urinário.
- Alteração na secreção tubular renal.
- Alteração no fluxo sanguíneo renal
- Alteração em excreção biliar e ciclo êntero-hepático.

(HOEFLER, 2008)

Exemplos de Interações Farmacocinéticas (Adaptado de MS,2012)

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Absorção	Sais de alumínio, cálcio, magnésio e ferro Sais de ferro Sais de zinco Metoclopramida Rifampicina, ampicilina, tetraciclina, sulfas, cefalotina e cefalexina	tetraciclina micofenolato mofetila vitamina A paracetamol contraceptivos orais	quelação, diminuição da ação antimicrobiana (não determinado) (não determinado) aceleração do esvaziamento gástrico alteração de flora e menor absorção, com falha na contracepção
Distribuição	Ácido acetilsalicílico Sulfonamidas Epinefrina	naproxeno tolbutamida anestésicos locais	competição pelas proteínas plasmáticas vasoconstrição, preservação anestésica

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Biotransformação	Barbitúricos	varfarina, antidepressivos	Indução Enzimática
	Suco de pomelo (*grapefruit)*	albendazol, antagonistas do cálcio, ciclosporina, hipolipemiantes, sildenafila, benzodiazepínicos	Indução Enzimática
	Carbamazepina	fenitoína	indução enzimática
	Tabaco	teofilina	indução enzimática
	Alopurinol	azatioprina	inibição enzimática
	Dissulfiram	álcool etílico, metadona, claritromicina	metabolismo diminuído
	Metronidazol	álcool	metabolismo diminuído
	Isoniazida	contraceptivos orais	indução enzimática
	Cimetidina	propranolol, quinidina, teofilina, fenobarbital, carbamazepina, varfarina imipramina, triptanas	indução enzimática

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Biotransformação	Propofol	alfentanila	retardo na depuração
	Ciprofloxacino	glibenclamida, teofilina	Inibição enzimática
	Nefazodona	loratadina	inibição enzimática
	Rifampicina, rifabutina	varfarina, contraceptivos orais, ciclosporina, teofilina, glicocorticoides, cetoconazol, itraconazol, quinidina, nifedipino, midazolam, digoxina, digitoxina, verapamil, inibidores de protease, zidovudina	indução enzimática (para todos)

Processo	Agente precipitante	Agente afetado	Mecanismo proposto
Excreção	Bicarbonato de sódio	barbitúricos, ácido acetilsalicílico	aumento de excreção por alcalinização urinária
	Diuréticos osmóticos	lítio	aumento de excreção
	Probenecida	penicilinas	retardo na excreção
	Tiazidas	lítio	redução de excreção
	Inibidores da ECA	lítio	aumento na reabsorção tubular

INTERAÇÃO FARMACODINÂMICA

Farmácia não é um simples comércio.
Sua vida não tem preço.

Interação Farmacodinâmica

- São as interações que ocorrem no sítio receptor, pré-receptor e pós-receptor, sendo conhecidas como interações agonistas e antagonistas, embora se desconheça o real mecanismo desencadeante da interação na maioria dos casos.

Interação Farmacodinâmica

Locais de ação

- Enzimas
- Moléculas transportadoras
- Canais iônicos
- Receptores
- DNA
- Matriz óssea

(PENILDON SILVA, 2010)

Interações Farmacodinâmicas

- Decorrem do efeito sinérgico ou antagônico entre fármacos no sítio de ação da atividade biológica (receptores, enzimas), alterando a ação de um ou ambos os medicamentos

Fármaco pode aumentar o efeito de um agonista:

✓ por estimular a ativação do seu receptor (sinergismo)

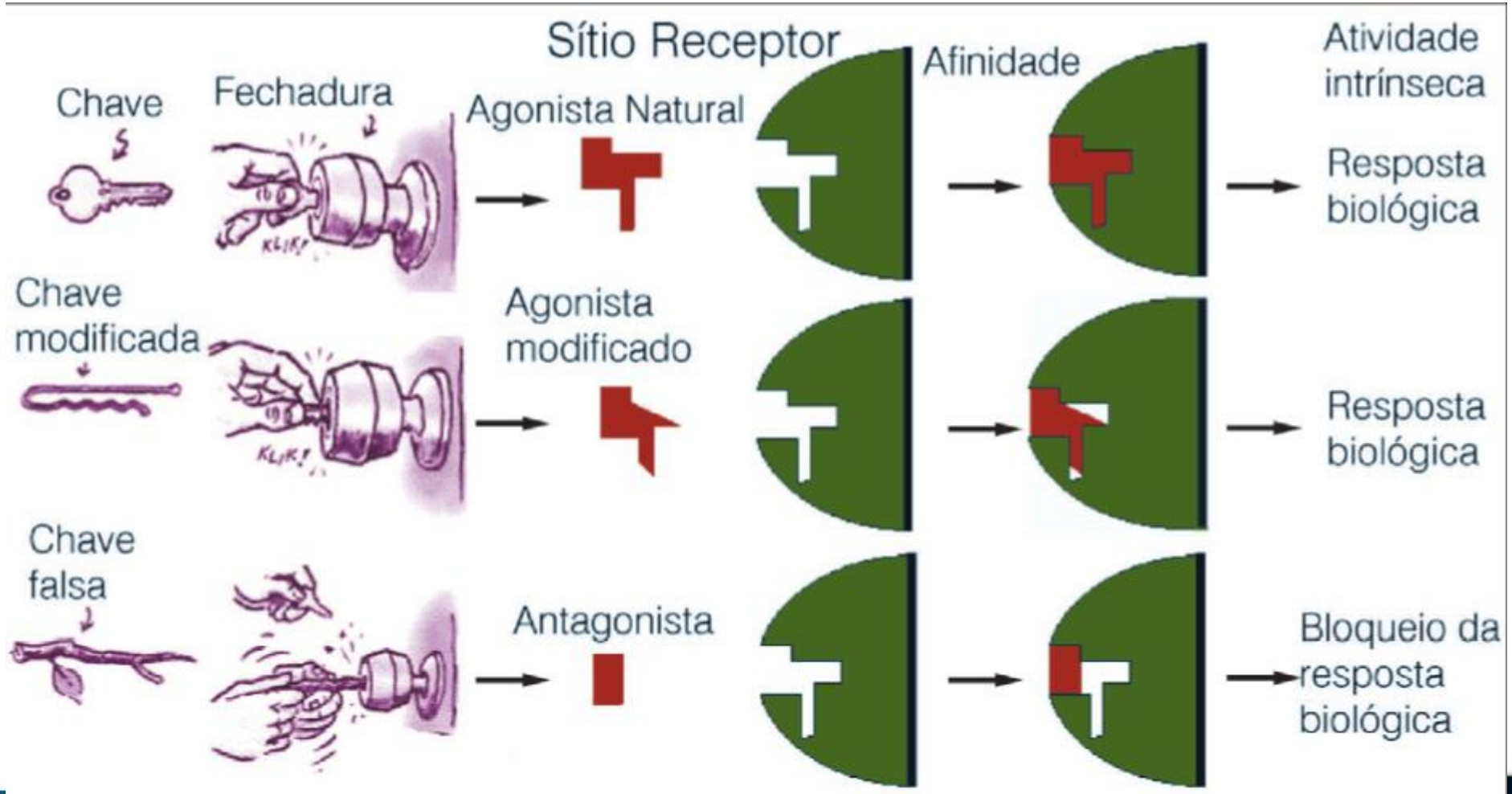
✓ por inibir enzimas que o inativam no seu local de ação

Fármaco pode diminuir o efeito (antagonismo)

✓ Competição e bloqueio do mesmo receptor, tendo o antagonista maior afinidade e nenhuma atividade intrínsica

Interação Farmacodinâmica

Modelo Chave-fechadura



Interação Farmacodinâmica

Antagonismo

- Interação sintópica
  - Compete pelo mesmo sitio de ligação do receptor
- Antagonismo alostérico
  - Interação com outros sítios do receptor
- Antagonismo químico
  - Combinação com o agonista
- Antagonismo funcional
  - Inibição indireta dos efeitos celulares ou fisiológicos do agonista

(BLUMENTHAL; GARRISON, 2012)

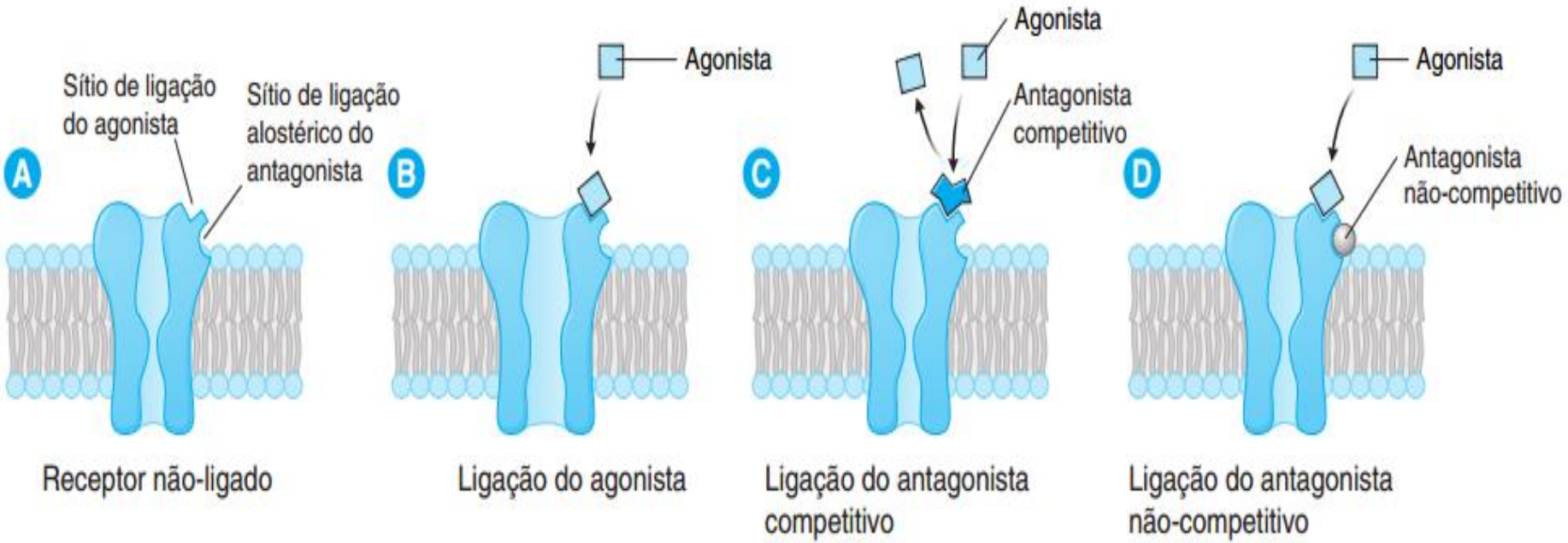
Interação Farmacodinâmica

Antagonismo

- Competitivo
  - Ligação fracas – reversíveis
- Não competitivo
  - Ligações fortes (covalente) - irreversíveis

Interação Farmacodinâmica

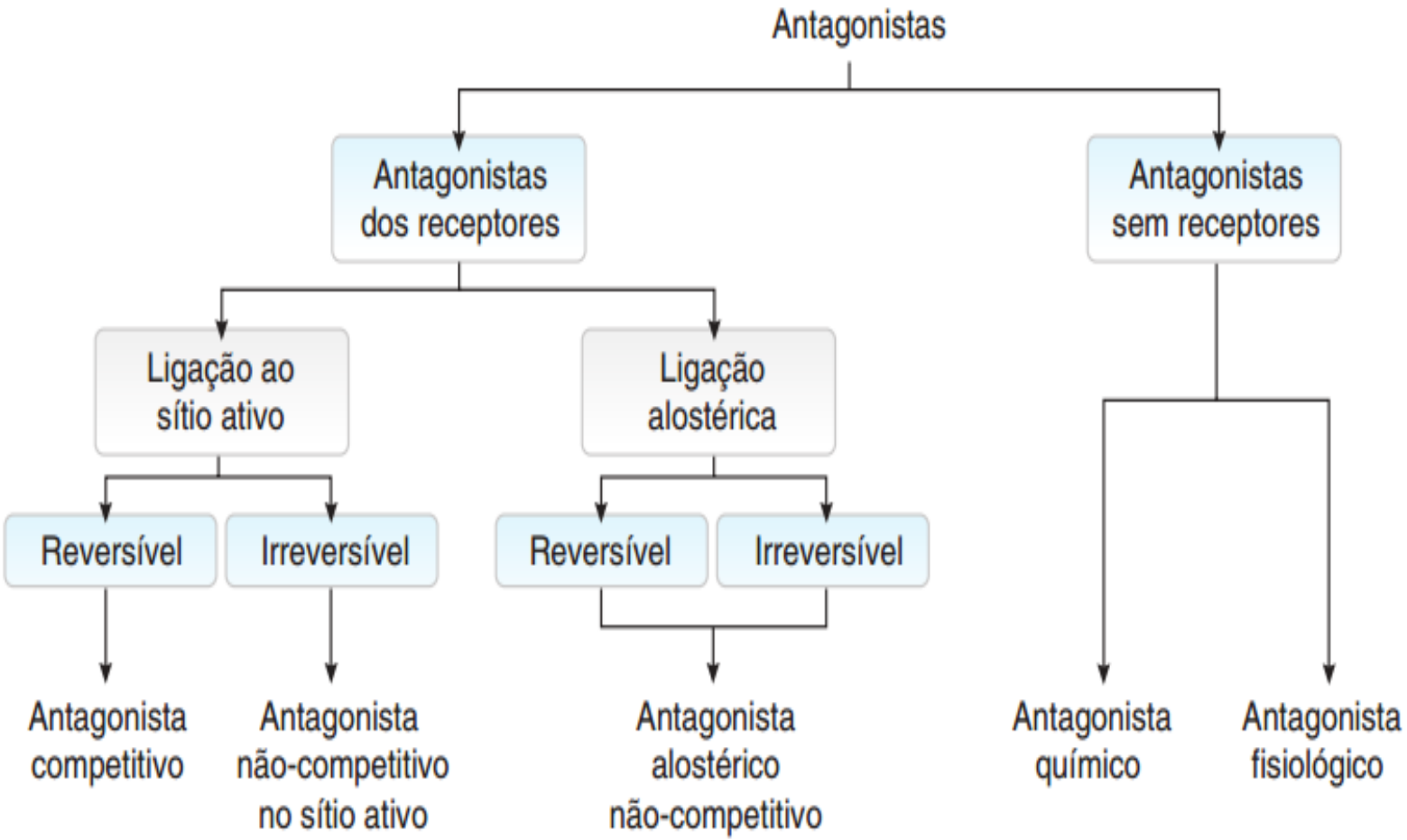
Interação Fármaco-Receptor



(ROSE; GOLAN, 2009)

Interação Farmacodinâmica

Resumindo



(ROSE, GOLAN, 2009)

Interação Farmacodinâmica

- Estas interações podem envolver:

1. Receptores;
2. Mecanismos celulares;
3. Alterações no meio celular;
4. Neutralizações químicas.

Farmácia não é um simples comércio.
Sua vida não tem preço.

Interação Farmacodinâmica

- Sinergismo
- Antagonismo

Interação Farmacodinâmica

SINERGISMO

Quando as ações e relações entre os membros de um mesmo grupo farmacológico ou entre grupos farmacológicos diferentes se processam na mesma direção.
(DIPIRONA + AAS)

Interação Farmacodinâmica

SINERGISMO

- **ADIÇÃO**
- ✓ **FÁRMACOS AGEM POR MECANISMOS SEMELHANTES. EX. DIPIRONA + AAS**

- **SOMAÇÃO**
- ✓ **FÁRMACOS AGEM POR MECANISMOS DIFERENTES.**
  EX. AAS + CODEÍNA

- **POTENCIAÇÃO**
- ✓ **O EFEITO FINAL É MAIOR QUE A SOMA DOS EFEITOS, GERALMENTE POR MECANISMOS DIFERENTES.**
  EX. IMAO + TIRAMINA

Interação Farmacodinâmica

ANTAGONISMO

Quando as ações e relações entre os membros de um mesmo grupo farmacológico ou entre grupos farmacológicos diferentes se processam em direções contrárias.

Interação Farmacodinâmica

- **ANTAGONISMO FARMACOLÓGICO: DOIS FÁRMAOCS AGEM NO MESMO LOCAL COM AÇÕES DIFERENTES (EX. EXPECTORANTE E ANTITUSSÍGENO)**

- **ANTAGONISMO FISIOLÓGICO: DOIS FÁRMACOS EXIBEM EFEITOS OPOSTOS POR MECANISMOS INDEPENDENTES (EX. VASODILATADORES E VASOCONSTRITORES)**

- **ANTAGONISMO QUÍMICO: SUBSTÂNCIAS REAGEM ENTRE SI (EX. VERSENATO DE SÓDIO + CHUMBO)**

- **ANTAGONISMO FÍSICO: DUAS SUBSTÂNCIAS INTERAGEM SEM REAGIR (EX. ESTRICNINA + CARVÃO ATIVO)**

Interações Farmacodinâmicas

- Ex. Interação sinérgica:

  ✓Sulfametoxazol + Trimetropima – aumento do espectro bacteriano.

- Antagonismo:

✓ Naloxone + opióides – bloqueio da toxicidade dos opióides (superdosagem de opióides – depressão respiratória fatal)

(HOEFLER, 2008)

Exemplos de Interações Farmacodinâmicas

Agente Precipitante	Agente Afetado	Interação Resultante	Mecanismo Proposto
Trimetoprima	Sulfametoxazol	Sinergismo	Atuação em etapas diferentes da mesma rota metabólica
Aminoglicosídeos	Pancurônio	Sinergismo	Sensibilização do Receptor
Neostigmina	Suxametônio	Sinergismo	Inibição de enzimas inativadoras
Naloxona	Morfina	Antagonismo	Competição por receptor
Flumazenil	Benzodiazepínicos	Antagonismo	Competição por receptor
Ondansetrona	Tramadol	Antagonismo	Bloqueio de receptor

INTERAÇÃO DE EFEITO

Interações de Efeito

- Ocorrem quando dois ou mais fármacos em uso concomitante tem ações farmacológicas similares ou opostas, atuando em sítios e por mecanismos diferentes.
- Podem produzir sinergismos ou antagonismos sem modificar a farmacocinética ou o mecanismo de ação.

Ex.

- ✓ *Potencialização do efeito sedativo dos hipnóticos e antihistamínicos pelo etanol.*
- ✓ *Fentolamina e as fenotiazinas (clorpromazina) bloqueiam a ação da noradrenalina sobre os receptores alfa-adrenérgicos nos vasos sanguíneos.*

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012)

Psicofármacos

Psicofármacos

Ocorrência de interações medicamentosas e suas implicações terapêuticas neste grupo de medicamentos despertam interesse por vários motivos:

- Utilização da polifarmácia ou associação de medicamentos;
- Uso prolongado;
- distúrbios neuropsíquicos não excluem o aparecimento de outras doenças intercorrentes agudas ou crônicas
- aumento do nº de prescrições de psicotrópicos.

Tratamento medicamentoso de distúrbios neurológicos e psiquiátricos pode ser:

-Crônico

-Preventivo ou de manutenção

Principal Objetivo:

-Garantia da continuidade do efeito terapêutico

-Bem estar do paciente

Tratamentos crônicos:

São poucos que, por tempo prolongado, conseguem manter constantes as condições terapêuticas.

Fatores responsáveis pela alteração da terapêutica crônica

A melhora ou piora do paciente, a modificação da dose, a posologia, e o tempo de uso, aparecimento de novos sintomas e exacerbação dos já existentes e a substituição ou inclusão de outros medicamentos.

Podem levar:

Uso abusivo e automedicação sem orientação

Interações medicamentosas

Graves reações adversas

Classificação

Psicofármacos :

Os principais grupos são classificados em grupos terapêuticos de acordo com seus efeitos neuropsíquicos principais. São eles:

- **Ansiolíticos**
- **Hipnóticos**
- **Neurolépticos (Antipsicóticos)**
- **Antidepressivos**
- **Anticonvulsivantes**

ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Fármacos utilizados para o tratamento da ansiedade e dos distúrbios do sono

ANSIEDADE E INSÔNIA

- *FARMACOTERAPIA:*
- benzodiazepínicos
- não benzodiazepínicos
- agonistas serotonérgicos
- barbitúricos
- antidepressivos
- Melatonina (sintetizada à partir do triptofano, hormônio que influencia a regulação do sono e que é produzida naturalmente pelo organismo quando anoitece em resposta ao escuro da noite, ou seja, em um ambiente escuro e calmo, os níveis de melatonina do organismo aumentam, causando o sono).

BENZODIAZEPÍNICOS

- 1961- Diazepam:

Benzodiazepínicos com ação predominante ansiolítica:

- Clordiazepóxido (Psicosedin®)
- diazepam (Dienpax®) (Valium®) (Kiatrium®)
- clonazepam (Rivotril®)
- bromazepam (Lexotan®)
- alprazolam (Frontal®)
- clobazam (Frisium®) (Urbanil®)
- lorazepam (Lorax®)

BENZODIAZEPÍNICOS

Benzodiazepínicos com ação predominante hipnótica:

- Flurazepam (Dalmadorm®)
- flunitrazepam (Rohypnol®)
- midazolam (Dormonid®)
- nitrazepam (Sonebon®) (Nitrazepol®) (Sonotrat®).
- O clordiazepóxido, por via oral, possui ação prolongada (um a três dias), é também usado como medicação pré-anestésica e no tratamento agudo da síndrome de abstinência do álcool.

EFEITOS FARMACOTERAPÊUTICOS

- Redução da ansiedade
- Redução da agressividade
- Sedação
- Indução do sono (manutenção)
- Redução do tônus muscular
- Efeito anticonvulsivante

Principais Reações Adversas (RAM) dos Ansiolíticos

- Sedação
- Letargia
- Cansaço
- Diminuição da disposição física e mental
- Tolerância
- Dependência
- Síndrome de abstinência

FARMACOCINÉTICA X CLASSIFICAÇÃO

- Bem absorvidos por via oral,
- Pico de concentração plasmática: 1 hora
- Duração do efeito variável em função do metabólito formado:
  - *curta duração* : (6 horas) - midazolam
  - *média duração* : (12 horas) – alprazolam
  - *longa duração :* (40 horas) - diazepam

FARMACOCINÉTICA

- Tempo de absorção médio: 30 minutos
  - depende da forma farmacêutica
- Ligação a proteinas plasmáticas: 90%
- Biotransformação hepática: CYP3A4

Clordiazepóxido

Diazepam

Prazepam

Clorazepato (inativo)

Desmetilclordiazepóxido*

Demoxepam*

Desmetildiazepam*

Alprazolam
Triazolam

Oxazepam

Hidroxietil-
flurazepam

Alfa-hidroxi metabólitos*

conjugação

Flurazepam

Lorazepam

Desalquil-
flurazepam

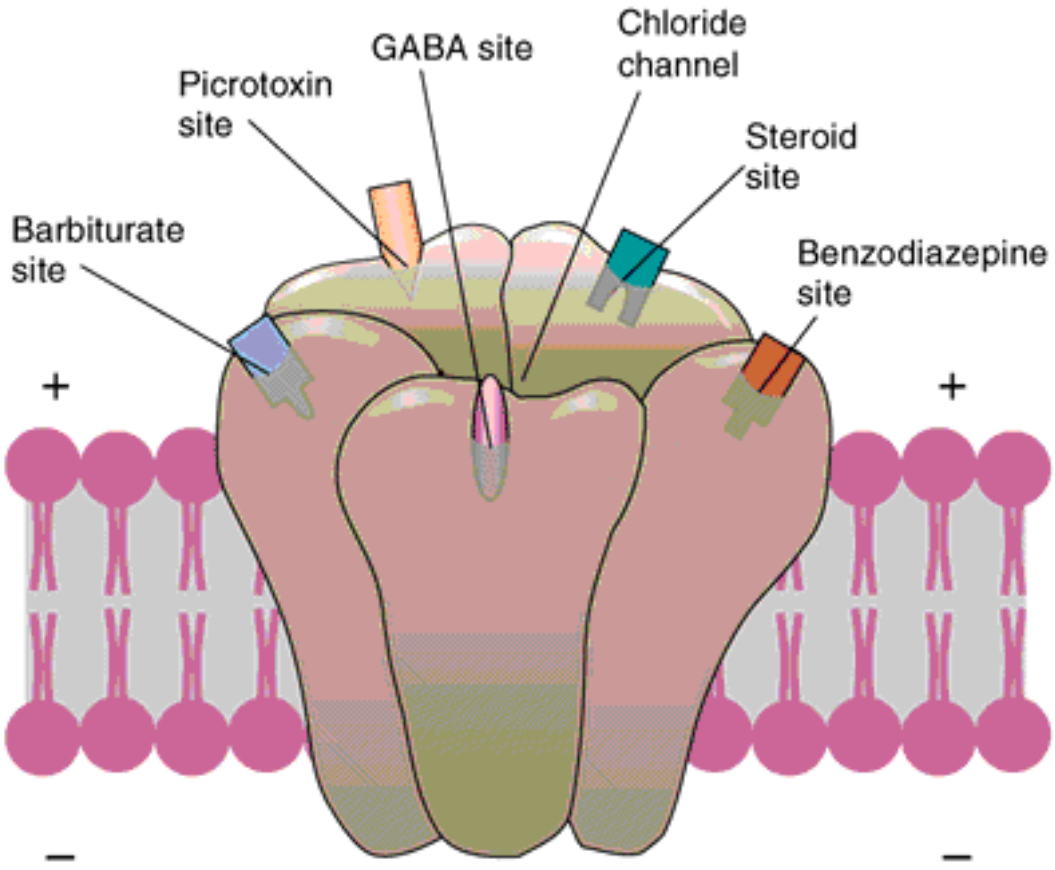
Excreção
urinária

(Verde - fármaco; * metabólito ativo)

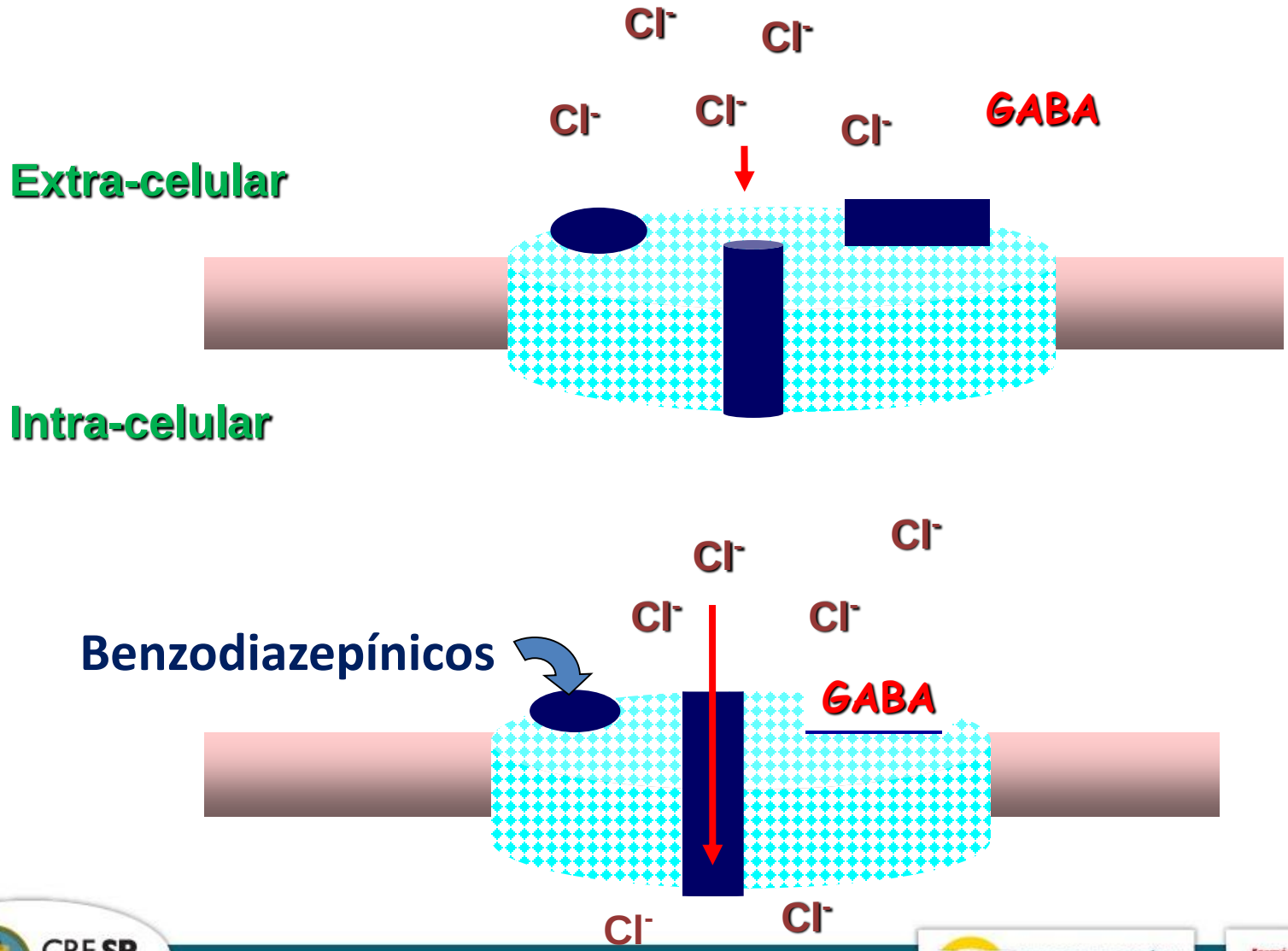
MECANISMO DE AÇÃO

- Atuam em sítios alostéricos (unidade alfa) dos receptores GABA-A no SNC, facilitando abertura de canais de íons Cl^- (inibitórios).
- Não atuam na ausência de GABA.
- Variantes da unidade alfa do receptor seriam responsáveis pelos diferentes efeitos dos BDZ (ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante,etc.).

▶ Schematic Illustration of a $GABA_A$ Receptor, with Its Binding Sites



Receptor GABAérgico



Não Benzodiazepínicos: Agonistas de receptores serotonérgicos

- Buspirona (Buspar®) tem grande afinidade por receptores 5 HT-1A localizados em regiões do cérebro que recebem projeções dos núcleos da rafe.
- Atuam em receptores pré-sinápticos, inibindo a liberação de 5HT.
- Efeito ansiolítico demoram alguns dias.
- Não produzem sedação ou incoordenação.

BUSPIRONA

- Não apresenta ações anti-epiléptica, nem dependência e tolerância cruzada com outros ansiolíticos.
- Não atuam na síndrome do pânico ou outras fobias.
- Úteis em pacientes com ansiedade fraca ou moderada.

Outras indicações terapêuticas dos BDZ

- Pré-anestésico : BDZ de curta duração
- Tratamento da ansiedade : BDZ de longa duração
- Indutor do sono: BDZ de curta duração
- Insônia matutina: BDZ de média duração
- Síndrome de abstinência : BDZ longa duração

PRINCIPAIS USOS

Midazolam	Pré-anestésico Intraoperativa	Rapidamente inativado
Clonazepam Diazepam	Convulsões de qualquer origem	Desenvolve tolerância
Clordiazepóxido Diazepam	Tratamento da ansiedade	Longa duração

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Ansiolíticos	Antiácidos (Al; Mg)	Diminuição da abs e [ ] sérica dos ansiolíticos; diminuição da eficácia dos ansiolíticos	Aumento do pH gástrico, diminuição da solubilidade
Diazepam	Digoxina	Aumento da [ ] sérica da digoxina; aumento do risco de arritmias cardíacas	Desconhecido
Ansiolíticos (BDZ)	AAS, fenilbutazona, heparina, tolbutamida, sulfonamidas bacterianas	Aumento da sedação e do risco e depressão respiratória	Deslocamento dos ansiolíticos do complexo protéico sérico, aumento da fração livre dos ansiolíticos

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Ansiolíticos (BDZ)	Cetoconazol, fluvoxamina, itraconazol, nefazodona	Aumento da sedação e risco de depressão central/disfasia	Inibição da velocidade de biotransformação (oxidação), aumento da [ ] sérica dos ansiolíticos que sofrem este tipo de biotransformção. Ex.: (bromazepam, clordiazepóxido, flurazepam)
Ansiolíticos (BDZ)	Cimetidina/ Ranitidina	Aumento do risco de depressão central	Inibição da velocidade de biotransformação (hidroxilação e desalquilação), diminuição da excreção dos ansiolíticos
Bromazepam/ clonazepam	Propranolol	Aumento da sedação e risco de ataxia/fraqueza	Diminuição da velocidade de biotransformação e aumento da $t^{1/2}$ dos ansiolíticos

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Clonazepam	Desipramina (ATC)	Diminuição da [ ] sérica da desipramina; diminuição da eficácia antidepressiva	Indução do CYP pelo clonazepam
Clonazepam	Fenitoína	Diminuição da [ ] sérica de ambos	Aumento da velocidade de biotransformação de ambos
Clonazepam	Fenobarbital	Diminuição da [ ] sérica, aumento da excreção renal e diminuição da $t^{1/2}$ do clonazepam	Indução do CYP pelo fenobarbital
Clonazepam/ nitrazepam	Anticoncepcio - nais orais	Aumento da sedação e do risco de depressão central/disfasia	Diminuição da velocidade de biotranformação dos ansiolíticos

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Clonazepam	amiodarona	Aumento do risco de RAM do clonazepam (disfasia, enurese, confusão)	Desconhecido
Lorazepam	Ácido Valpróico/ probenicida	Diminuição da excreção renal, aumento da $t^{1/2}$ e aumento do risco de RAM do lorazepam	Diminuição da velocidade de de biotransformação do lorazepam por inibição do CYP pelo ácido valpróico/probenicida
Diazepam	Fluvoxamina (ISRS)	Aumento da biodisponibilidade do diazepam	Diminuição da excreção renal do diazepam
Alprazolam	Kawa Kawa *Piper methysticum*	Aumento da sedação	Efeito aditivo

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Ansiolíticos (BDZ)	Buprenorfina (opióide)	Aumento do risco de colapso respiratório e cardiovascular	Efeito aditivo
Ansiolíticos (BDZ)	Fentanila	Diminuição da resistência vascular periférica, hipotensão	Diminuição da [ ] sérica dos neurotransmisssores do simpático (catecolaminas)
Ansiolíticos (BDZ)	Teofilina	Diminuição da sedação	Bloqueio de receptores adenosinérgicos (antagonismo farmacológico)

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Ansiolíticos BDZ	Amprenavir, efavirenz, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	Aumento do risco de sedação prolongada e confusão mental	Inibição do CYP pelos antivirais
Ansiolíticos BDZ	Antibacterianos macrolídeos	Aumento da [ ] sérica dos ansiolíticos; aumento do risco de ataxia, letargia e depressão central	Inibição do CYP pelos antibacterianos
Ansiolíticos BDZ	dissulfiram	Diminuição da excreção renal e aumento da $t^{1/2}$ dos ansiolíticos; aumento do risco de depressão central	Diminuição da velocidade de biotransformação dos ansiolíticos
Ansiolíticos BDZ	Verapamil/ diltiazem	Aumento da [ ] sérica e $t^{1/2}$ dos ansiolíticos; prolongamento do efeito dos ansiolíticos	Inibição do CYP pelo verapamil e diltiazem

Principais Interações com Ansiolíticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Ansiolíticos BDZ	fluoxetina	Diminuição da [ ] sérica dos ansiolíticos; diminuição da atividade psicomotora	Inibição do CYP pela fluoxetina
Ansiolíticos BDZ	Isoniazida (antituberculoso)	Aumento da $t^{1/2}$ dos ansiolíticos; prolongamento do efeito dos ansiolíticos	Inibição do CYP pela isoniazida
Ansiolíticos BDZ	omeprazol	Aumento do risco de ataxia/fraqueza	Inibição enzimática pelo omeprazol
Ansiolíticos BDZ	rifampicina	Diminuição da [ ] sérica dos ansiolíticos; diminuição da eficácia dos ansiolíticos	Inibição do CYP pelo antibacteriano

BARBITÚRICOS (Hipnóticos)

- Até 1960 eram os sedativos-hipnóticos mais utilizados.
- Profundos depressores do SNC inclusive do *centro respiratório* ; efeitos variam de : sedação, hipnose, anticonvulsivante, anestésico geral, coma farmacológico.

BARBITURICOS - CLASSIFICAÇÃO ESTRUTURA QUÍMICA

- *Ação prolongada* (metilação 1) : (24hs.) fenobarbital, mefobarbital

- *Ação intermediária* :(átomos Carbono em 5) (12hs.) pentobarbital, secobarbital

- *Ação curta :* (S) tiopental (3hs.)

BARBITÚRICOS: FARMACOCINÉTICA

- Administração oral (i.v. anestesia) .
- Ácidos fracos absorvidos no estômago .
- Ligação a proteínas (albumina) x AAS .
- Lipossolubilidade com redistribuição .
- Metabolismo hepático, rins e pulmões.
- Tolerância metabólica.

BARBITÚRICOS
MECANISMO DE AÇÃO

Promovem a hiperpolarização neuronal, ou seja, **potencializa a inibição sináptica, causando diminuição da liberação de neurotransmissores excitatórios.**

(norepenefrina, dopamina, acetilcolina e serotonina)

PRINCIPAIS EFEITOS

- Analgésico (abandonado)
- Anti-convulsivante
- Hipnótico
- Anestésico
- Sedativo

BARBITÚRICOS: EFEITOS ADVERSOS

- Efeito residual : “ressaca” (cansaço, sonolência, irritabilidade, amnésia).
- Efeitos paradoxais: agitação e confusão.
- Tolerância e dependência
- Síndrome de abstinência severa.
- Impotência
- Distúbios menstruais
- Hipersensibilidade (asmáticos)
- Depressão respiratória

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos barbitúricos e Hipnóticos benzodiazepínicos	Antiácidos (Al; Mg)	Diminuição da abs e [ ] sérica dos barbitúricos; diminuição da eficácia hipnótica	Aumento do pH gástrico, diminuição da solubilidade
Hipnóticos Barbitúricos	Carvão ativado	Diminuição da abs e [ ] sérica dos barbitúricos; diminuição da eficácia hipnótica	Adsorção (antagonismo físico)
Fenobarbital	Colestipol/ colestiramina	Diminuição da abs e [ ] sérica do fenobarbital. Diminuição da eficácia	Complexação
Hipnóticos benzodiazepínicos	AAS, fenilbutazona, heparina, tolbutamida, sulfonamidas bacterianas	Aumento da sedação e do risco e depressão respiratória	Deslocamento dos hipnóticos do complexo protéico sérico, aumento da fração livre dos hipnóticos

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Midazolam	Probenicida	Aumento da depressão central	Deslocamento do midazolam do complexo protéico sérico pela probenicida
Alprazolam/ midazolam	Carbamazepina	Diminuição da eficácia hipnótica	Aumento da velocidade de biotransformação; diminuição da [ ] sérica dos hipnóticos
Alprazolam/ midazolam	Delavirdina, fluconazol, fluvoxamina, itraconazol, nefazodona, propoxifeno, sertralina	Aumento da sedação e do risco de ataxia, depressão central, letargia, distúrbios psicomotores,, fadiga, disfasia	Inibição do sistema oxidase de função mista (CYP); aumento da [ ] sérica dos hipnóticos

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos Benzodiazepínicos	Cetoconazol, fluvoxamina, itraconazol, nefazodona	Aumento da sedação e risco de depressão central/disfasia	Inibicão da velocidade de biotransformação (oxidação), aumento da [ ] sérica dos hipnóticos que sofrem este tipo de biotransformção. Ex.: (bromazepam, cetazolam, clordiazepóxido, flurazepam)
Hipnóticos Benzodiazepínicos	Cimetidina/ Ranitidina	Aumento do risco de depressão central	Inibicão da velocidade de biotransformação (hidroxilação e desalquilação), diminuição da excreção dos hipnóticos

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos benzodiazepínicos	Amprenavir, efavirenz, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	Aumento do risco de sedação prolongada e confusão mental	Inibição do CYP pelos antivirais
Hipnóticos benzodiazepínicos	Antibacterianos macrolídeos	Aumento da [ ] sérica dos hipnóticos; aumento do risco de ataxia, letargia e depressão central	Inibição do CYP pelos antibacterianos
Hipnóticos benzodiazepínicos	dissulfiram	Diminuição da excreção renal e aumento da $t^{1/2}$ dos hipnóticos; aumento do risco de depressão central	Diminuição da velocidade de biotransformação dos hipnóticos
Hipnóticos benzodiazepínicos	Verapamil/ diltiazem	Aumento da [ ] sérica e $t^{1/2}$ dos hipnóticos; prolongamento do efeito dos hipnóticos	Inibição do CYP pelo verapamil e diltiazem

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Hipnóticos benzodiazepínicos	fenitoína	Diminuição da biodisponibilidade dos hipnóticos; diminuição da eficácia dos hipnóticos	Indução do CYP pela fenitoína
Hipnóticos benzodiazepínicos	fluoxetina	Diminuição da [ ] sérica dos hipnóticos; diminuição da atividade psicomotora	Inibição do CYP pela fluoxetina
Hipnóticos benzodiazepínicos	isoniazida	Aumento da $t^{1/2}$ dos hipnóticos; prolongamento do efeito dos hipnóticos	Inibição do CYP pela isoniazida
Hipnóticos benzodiazepínicos	omeprazol	Aumento do risco de ataxia/fraqueza	Inibição enzimática pelo omeprazol
Hipnóticos benzodiazepínicos	rifampicina	Diminuição da [ ] sérica dos hipnóticos; diminuição da eficácia dos hipnóticos	Inibição do CYP pelo antibacteriano

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos Barbitúricos	Beta bloquedores	Diminuição da eficácia dos beta bloqueadores	Aumento da velocidade de biotransformação dos beta bloqueadores por indução enzimática; diminuição da biodisponibilidade dos beta bloqueadores
Hipnóticos Barbitúricos	Anticoagulantes orais	Diminuição do efeito hipoprotrombinêmico; diminuição da eficácia dos anticoagulantes	Aumento da velocidade de biotranformação dos anticoagulantes por indução enzimática
Hipnóticos Barbitúricos	Anticoncepcio-nais orais	Diminuição da eficácia contraceptiva; aumento do risco de irregularidades menstruais	Aumento da velocidade de biotransformação dos anticoncepcionais por indução enzimática
Hipnóticos Barbitúricos	Antidepressivos tricíclicos	Diminuição da eficácia dos antidepressivos	Aumento da velocidade de biotransformação dos antidepressivos (indução enzimática), somação na RAM.

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos barbitúricos	Ácido Valpróico	Aumento do risco de RAM	Diminuição da velocidade de biotransformação dos hipnóticos por inibição enzimática; aumento da velocidade de biotransformação do ácido valpróico por indução enzimática
Hipnóticos barbitúricos	Corticosteróides	Diminuição da eficácia dos corticosteróides	Aumento da velocidade de biotransformação dos corticosteróides (indução enzimática); diminuição da [ ] sérica dos corticosteróides
Hipnóticos barbitúricos	Bupropiona (AD Atípico)	Diminuição da eficácia antidepressiva	Aumento da velocidade de biotransformação da bupropiona (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	ciclofosfamida	Diminuição da eficácia imunossupressora/anti neoplásica	Aumento da velocidade de biotransformação da ciclofosfamida (indução enzimática)

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos barbitúricos	cloranfenicol	Diminuição da [ ] sérica do cloranfenicol; aumento da [ ] sérica dos hipnóticos	Alteração na biotranformação de ambos
Hipnóticos barbitúricos	clorpromazina	Diminuição da eficácia antipsicótica	Aumento da velocidade de biotransformação da clorpromazina por indução do CYP
Hipnóticos barbitúricos	clonazepam	Aumento da excreção renal; diminuição da $t^{1/2}$ do clonazepam	Aumento da velocidade de biotransformação do clonazepam por indução enzimática
Hipnóticos barbitúricos	Clozapina (neuroléptico)	Descontrole da psicose; diminuição da [ ] sérica da clozapina	Indução do CYP pelos hipnóticos

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos barbitúricos	digitoxina	Diminuição da [ ] sérica da digitoxina	Aumento da velocidade de biotransformação da digitoxina (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	doxiciclina	diminuição da $t^{1/2}$ da doxiciclina; diminuição da eficácia antibacteriana	Aumento da velocidade de biotransformação da doxiciclina (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	etossuximida	diminuição da $t^{1/2}$ da doxiciclina	Aumento da velocidade de biotransformação da etossuximida (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	fenitoína	Aumento ou diminuição da [ ] sérica da fenitoína	Aumento ou diminuição da velocidade de biotransformação da fenitoína (indução ou inibição enzimática)

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos barbitúricos	fenilbutazona	diminuição da $t^{1/2}$ da fenilbutazona	Aumento da velocidade de biotransformação da fenilbutazona (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	Itraconazol/ metronidazol	Diminuição das [ ] séricas do itraconazol/metronidazol	Aumento da velocidade de biotransformação do itraconazol/metronidazol (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	Felodipino/ nemodipino	Diminuição das [ ] séricas do felodipino/nemodipino	Aumento da velocidade de biotransformação dos antihipertensivos (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	losartana	Diminuição das [ ] sérica da losartana	Aumento da velocidade de biotransformação do antihipertensivo (indução enzimática)

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Hipnóticos barbitúricos	Indinavir/nelfinavir	Diminuição das [ ] séricas dos antivirais	Aumento da velocidade de biotransformação dos antivirais (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	Metoxiflurano (anestésico inalante)	Aumento do risco de nefrotoxicidade	Aumento da velocidade de biotransformação do anestésico geral (indução enzimática); aumento da [ ] de metabólitos nefrotóxicos
Hipnóticos barbitúricos	prometazina	Diminuição da [ ] sérica da prometazina	Aumento da velocidade de biotransformação do anti-histamínico (indução enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	rifampicina	Diminuição da [ ] sérica dos hipnóticos	Aumento da velocidade de biotransformação dos hipnóticos (indução enzimática)

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	*Fármaco B*	*Efeito*	*Mecanismo*
Hipnóticos barbitúricos	sevoflurano	Aumento da [ ] sérica de fluoreto	Diminuição da velocidade de biotransformação do anestésico geral (inibição enzimática)
Hipnóticos barbitúricos	Teofilina (antiasmático)	Diminuição da [ ] sérica da teofilina	Aumento da velocidade de biotransformação do broncodilatador (indução enzimática);
Hipnóticos barbitúricos	Venlafaxina (ISRS e NE)	Diminuição da [ ] sérica da venlafaxina	Aumento da velocidade de biotransformação do antidepressivo (indução enzimática)

Principais Interações com Barbitúricos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Midazolam	Halotano/ sevoflurano	Aumento da eficácia da anestesia	desconhecido
Midazolam	tiopental	Aumento da depressão central	Efeito aditivo

Neurolépticos

Antipsicóticos

Esquizofrenia

•Origem Obscura
•Fatores genéticos: 10% parentes de 1º grau
•Fatores ambientais (precoces no desenvolvimento): Infecção por vírus maternos.

• Associada a um distúrbio do neurodesenvolvimento no córtex cerebral.

•Ocorre nos primeiros meses de desenvolvimento pré natal.

Teorias Neuroquímicas da Esquizofrenia

Teoria da Dopamina:
Aumento dos níveis de Dopamina no SNC

Teoria do Glutamato: (mais consistente hoje)
Esquizofrenia - Baixos níveis de Glutamato no SNC
Antagonistas NMDA (cetamina): efeitos psicóticos
Redução da [ ] de Glutamato e na densidade de seus receptores em cérebros de esquizofrênicos pós morte.

Outras Teorias: 5HT e NE

Sintomas positivos e negativos da esquizofrenia

A divisão dos sintomas psicóticos em positivos e negativos tem por finalidade dizer de maneira objetiva o estado do paciente.

Tendo como ponto de referência a normalidade, os **sintomas positivos são aqueles que não deveriam estar presentes** como as alucinações, e os **negativos aqueles que deveriam estar presentes mas estão ausentes**, como o estado de ânimo, a capacidade de planejamento e execução, por exemplo. Portanto sintomas positivos não são bons sinais, nem os sintomas negativos são piores que os positivos.

Sintomas positivos

- Alucinações,
- Delírios,
- Alteração da sensação do “eu”,
- Perturbações do pensamento.

Sintomas negativos

- Falta de motivação,
- Apatia,
- Embotamento afetivo,
- Isolamento social.

Não confundir com DEPRESSÃO!!

- Depressão: costuma responder bem à Farmacoterapia;

- Esquizofrenia: sintomas negativos não melhoram com antipsicóticos

A grande esperança dos novos antipsicóticos de atuarem sobre os sintomas negativos não se concretizou, contudo esses sintomas podem melhorar espontaneamente.

Fármacos Antipsicóticos

Propriedades Gerais

Principal determinate da ação Antipsicótica

Antagonismo da Dopamina

Neurolépticos Típicos (1ª Geração):

Bloqueadores de receptores dopaminérgicos centrais. Limitam a psicose, mas os baixos níveis de Dopamina causam efeitos colaterais motores. Estes efeitos colaterais comuns aos neurolépticos típicos são denominados extrapiramidais.

Neurolépticos Atípicos (2ª Geração):

Novos agentes com ação antipsicótica, sem os tradicionais efeitos colaterais

Efeitos Extrapiramidais

Compreendem ao conjunto de efeitos

Distonias agudas- Movimentos involuntários
- agitação,
- espasmos musculares,
- protusão da língua,
- Olhar fixo para cima
- Torcicolo

Ocorrem na primeira semana e diminuem com o decorrer do tempo.
Reversíveis com a suspensão do tratamento.

Efeitos Extrapiramidais

Compreendem ao conjunto de efeitos

Discinesia Tardia: Movimentos involuntários da face e da língua, e também do tronco e das extremidades.

- Desenvolve-se depois de meses ou anos
- 20% a 40% dos pacientes tratados com antipsicóticos de 1ª geração
- Incapacitante e geralmente é irreversível.
- Piora com a suspensão do tratamento.

Receptores de Dopamina:

Cinco Subtipos: D1 à D5

Duas Classes Funcionais:

- **D1 que corresponde ao D1 e D5**
- **D2 que corresponde ao D2, D3 e D4**

Antipsicóticos: Efeito Terapêutico :
Bloqueio dos receptores D2 – com cerca de 80% de ocupação destes receptores

Neurolépticos Típicos (1ª geração)

3 grupos: Butirofenonas, Fenotiazínicos, Tioxantenos

- **Butirofenonas:** Haloperidol, bromperidol, droperidol, trifluperidol, bemperidol, melperona, timiperona, etc

- **Fenotiazínicos:** Clorpromazina, flufenazina, tioridazina, acetofenazina, levomepromazina, fluorperazina, etc

- **Tioxantenos:** Flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, tiotixeno

Neurolépticos Atípicos (2ª Geração)

Clozapina
Risperidona
Olanzapina
Sulpirida
Amissulprida

Altamente seletivos para D2

Mecanismo de ação (Típicos)

- Bloqueio de receptores Dopaminérgicos D2 nas vias mesolímbicas e mesocorticais

- Bloqueio de receptores D2 nos gânglios da base (via nigroestriatal) *Efeitos colaterais extrapiramidais*

- Supersensibilidade de receptores D2 nas vias nigroestriatais. *Discinesia tardia*

- Bloqueio de receptores D2 na hipófise anterior. *Elevação da Prolactina (prolactinemia)*

Suposto Mecanismo de ação (atípicos)

- Bloqueio de receptores D2 e SHT2

- Bloqueio de receptores D4 em áreas corticais e límbicas.

- Todos os neurolépticos são igualmente efetivos no tratamento das psicoses, incluindo a esquizofrenia, mas diferem na sua tolerabilidade.

- Todos bloqueiam um ou mais tipos de receptores DOPAMINÉRGICOS mas diferem em seus efeitos neuroquímicos.

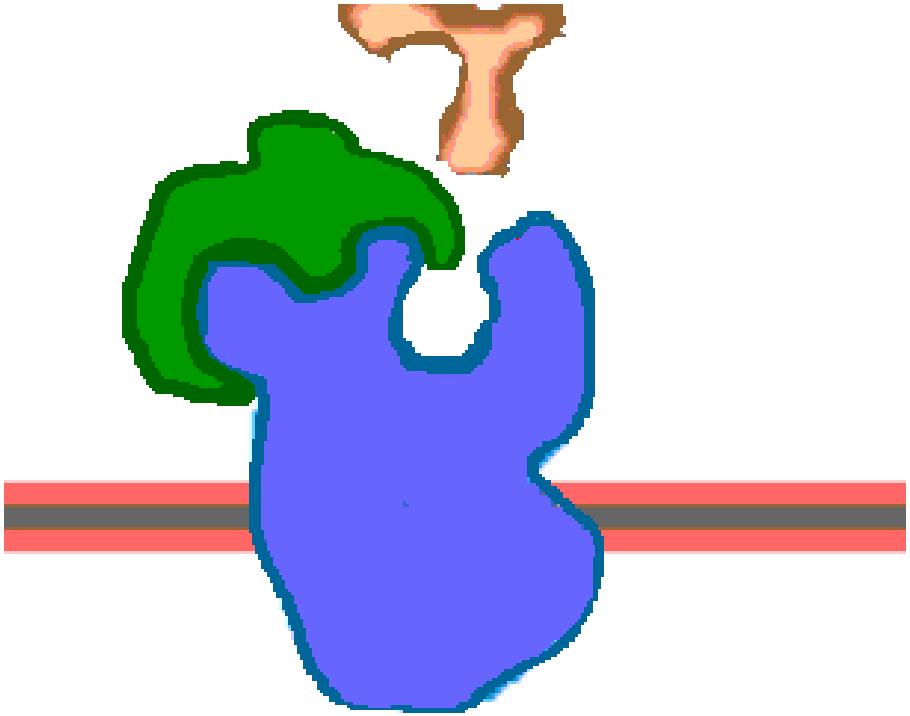
- Todos apresentam tempo de latência antes de serem efetivos.

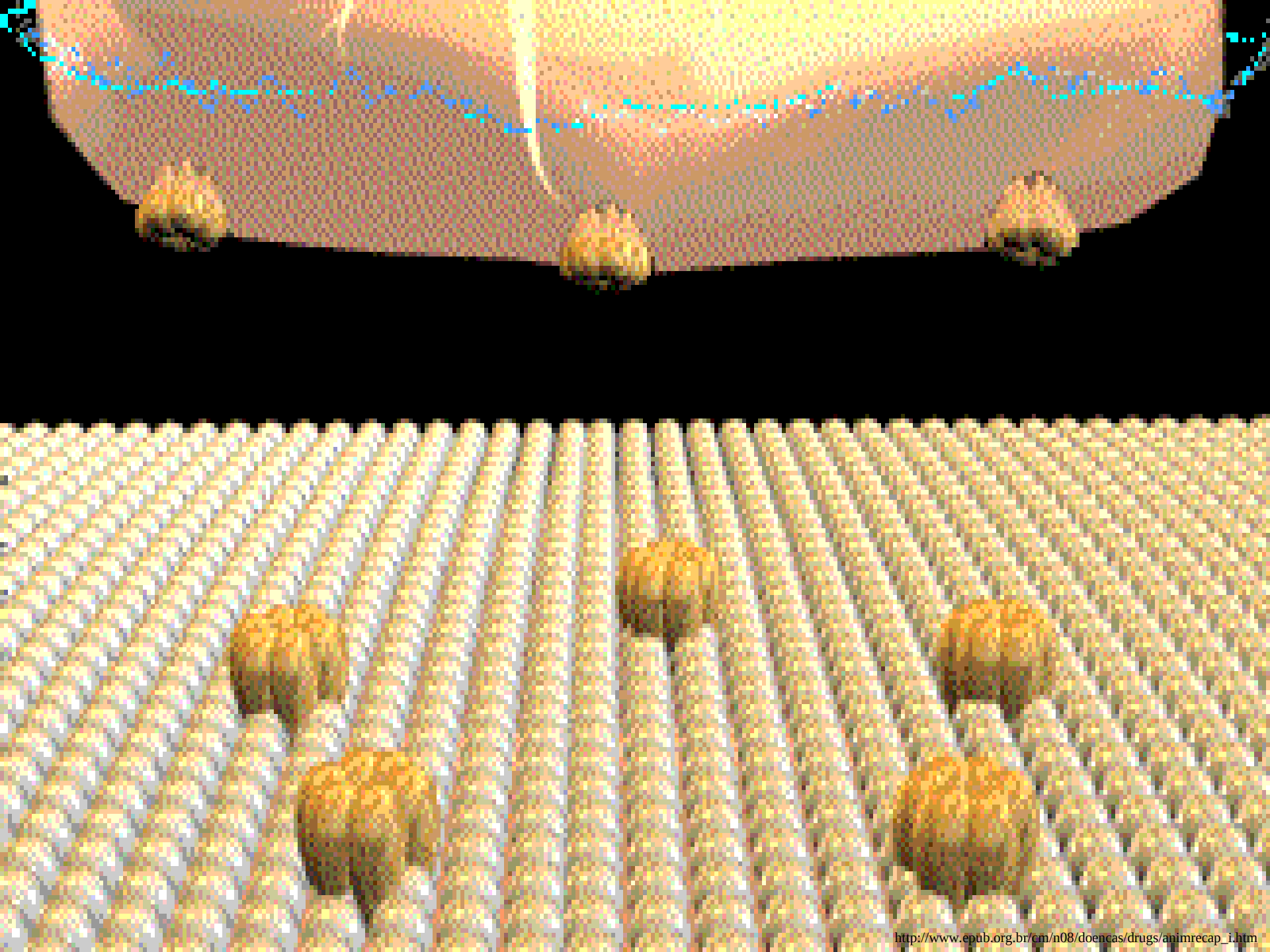
- Todos apresentam feitos colaterais significativos.

- Neurolépticos típicos não produzem depressão generalizada do Sistema Nervoso central.

- Neurolépticos típicos não desenvolvem dependência física, abuso ou drogadição

Bloqueio





http://www.epub.org.br/cm/n08/doencas/drugs/animrecap_i.htm

Efeitos Colaterais (Típicos)

Anticolinérgicos (*Antimuscarínicos)*

- Boca seca
- Visão borrada
- Taquicardia
- Constipação
- Retenção urinária
- Impotência

Efeitos Colaterais (Típicos)

Antiadrenérgicos (*Alfa 1)*

- Hipotensão ortostática
- Taquicardia

Antihistamínicos

- Sedação

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antipsicóticos (3 grupos)	Antiácidos (Al; Mg)	↓da abs e [ ] sérica dos antipsicóticos; diminuição da eficácia antipsicótica	Aumento do pH gástrico, diminuição da solubilidade
Antipsicóticos (3 grupos)	Carvão ativado	↓da abs e [ ] sérica dos antipsicóticos; diminuição da eficácia antipsicótica	Adsorção (antagonismo físico)
Antipsicóticos (3grupos)	Colestipol/ colestiramina	↓da abs e [ ] sérica dos antipsicóticos. Diminuição da eficácia	Complexação
Antipsicóticos (3grupos)	Antiparkinsonianos anticolinérgicos centrais	↓ da abs e [ ] sérica dos antipsicóticos; diminuição da eficácia antipsicótica; aumento dos efeitos anticolinérgicos (hipertermia, sedação, xerostomia) dos antiparkinsonianos	Retardo do esvaziamento gástrico, aumento da biotransformação intestinal dos antipsicóticos

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antipsicóticos fenotiazínicos	Beta bloqueadores	↑ do efeito de ambos	Diminuição da velocidade de biotransformação de ambos
Antipsicóticos fenotiazínicos	clorgilina	↑ do risco de RAM dos antipsicóticos	Inibição enzimática pela clorgilina
Antipsicóticos fenotiazínicos	fenitoína	Flutuação no efeito de ambos	Aumento/diminuição da velocidade de biotransformação da fenitoína, levando a um aumento/diminuição da [ ] sérica da fenitoína. Aumento da velocidade de biotransformação dos antipsicóticos; diminuição da [ ] sérica dos antipsicóticos

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Antipsicóticos fenotiazínicos	Fluoxetina, paroxetina, sertralina	↑ do risco de parkinsonismo agudo	Inibição do CYP pelos antidepressivos
Antipsicóticos fenotiazínicos	adrenérgicos	↓ do efeito pressor dos adrenérgicos; aumento do risco de hipotensão/ taquicardia	Antagonismo farmacológico adrenérgico
Antipsicóticos fenotiazínicos	Antibacterianos fluorquinolônicos, cisaprida, dofetilida, halofantrina, ibutilida, pimozida	Prolonga a arritmia cardíaca; aumento do risco de parada cardíaca	Efeito aditivo
Antipsicóticos fenotiazínicos	Anticoagulantes orais	↓ da eficácia dos anticoagulantes	desconhecido

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antipsicóticos fenotiazínicos	Anti-hipertensivos beta bloqueadores	↓ da eficácia dos anti-hipertensivos; descontrole da hipertensão	Somação, bloqueio dos receptores alfa e beta adrenérgicos
Antipsicóticos fenotiazínicos	cimetidina	↓da abs e velocidade de biotransformação dos antipsicóticos; diminuição da eficácia antipsicótica	desconhecido
Antipsicóticos fenotiazínicos	clonidina	↑ do risco de demência; aumento do risco de agressividade, agitação, ansiedade e alucinação	desconhecido
Antipsicóticos fenotiazínicos	diazóxido	hiperglicemia	Efeito aditivo

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antipsicóticos fenotiazínicos	Difenidramina	↑ dos efeitos anticolinérgicos (xerostomia, retenção urinária, alterações psíquicas)	Efeito aditivo
Antipsicóticos fenotiazínicos	guanetidina	↓ da eficácia anti-hipertensiva	Antagonismo farmacológico competitivo
Antipsicóticos fenotiazínicos	levodopa	↓da eficácia antiparkinsoniana	Antagonismo farmacológico dopaminérgico
Antipsicóticos fenotiazínicos	lítio	↑ do risco de discinesia, fraqueza, reações extrapiramidais, encefalopatia	desconhecido

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antipsicóticos fenotiazínicos	meperidina	↑ das depressões central e respiratória, hipotensão	Efeito aditivo
Antipsicóticos fenotiazínicos	tramadol	↑ do risco de convulsão e depressão respiratória	desconhecido
Antipsicóticos fenotiazínicos	trazodona	↑ do risco de hipotensão	Efeito aditivo
Antipsicóticos fenotiazínicos	zotepina	↑ do risco de convulsão	desconhecido

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antipsicóticos butirofenonas	adrenérgicos	↑ do risco de hipotensão e taquicardia	Antagonismo farmacológico competitivo; bloqueio de receptores alfa adrenérgicos
Antipsicóticos butirofenonas	Depressores do SNC	↑ do risco de o depressões central e respiratória; aumento do efeito hipotensivo	Efeito aditivo
Antipsicóticos butirofenonas	levodopa	↓da eficácia antiparkinsoniana	Antagonismo farmacológico dopaminérgico
Antipsicóticos butirofenonas	Lítio (altas doses)	↑ do risco de RAM irreversíveis e danos encefálicos; aumento do risco de reações extrapiramidais	Antagonismo farmacológico dopaminérgico

Principais Interações com Neurolépticos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Antipsicóticos tioxantenos	lítio	↑ do risco de discinesia, fraqueza, sintomas extrapiramidais, encefalopatia	desconhecido
Antipsicóticos tioxantenos	tramadol	↑ do risco de convulsão	Desconhecido

Principais Interações com Neurolépticos (ATÍPICOS)

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Risperidona	carbamazepina	↑ da excreção renal de risperidona	Indução da CYP pela carbamazepina
Risperidona	clozapina	↓ da excreção renal de risperidona	Inibição da CYP pela clozapina
Clozapina	Ansiolíticos, anticonvulsivantes, hipnóticos benzodiazepínicos, antipsicóticos	↑ do risco de hipotensão	Efeito aditivo
Clozapina	lítio	↑ do risco de convulsão, confusão mental, síndrome neuroléptica maligna, discinesia	desconhecido

Principais Interações com Neurolépticos (ATÍPICOS)

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Clozapina	Depressores do SNC	↑ da depressão central	Efeito aditivo
Clozapina	Depressores medulares	Potencialização da mielossupressão	Efeito aditivo
Olanzapina	anticolinérgicos	↑ dos efeitos anticolinérgicos	Efeito aditivo
Olanzapina	Depressores do SNC	↑ do risco de depressão central e hipotensão ortostática	Efeito aditivo
Olanzapina	Medicamentos hepatotóxicos	↑ da [ ] sérica de transferases	Somação na hepatotoxicidade

Principais Interações com Neurolépticos (ATÍPICOS)

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Risperidona	Anti-hipertensivos	↑ do efeito hipotensor	Efeito aditivo
Risperidona	Antiparkinsonianos (alcalóides do esporão do centeio)/ levodopa	↓ da eficácia antiparkinsoniana	Antagonismo farmacológico competitivo
Risperidona	Depresssores do SNC	↑ da depressão central	Efeito aditivo
Sulpirida	Tramadol/zopetina	↑ do risco de convulsão	desconhecido

ANTIDEPRESSIVOS

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DAS DIFERENTES FORMAS DE DEPRESSÃO

TIPOS DE DEPRESSÃO

- MAIOR OU PRINCIPAL
- MENOR OU SECUNDÁRIA
- CICLOTIMIA (Distúrbio do Humor)
- DISTIMIA (falta de prazer ou divertimento na vida e pelo constante sentimento de negatividade – Sintomas mais brandos)
- BIPOLAR (variação extrema do humor entre uma fase maníaca, que são estágios diferentes pela gradação dos seus sintomas, hiperatividade física e mental, e uma fase de depressão, inibição, lentidão para conceber e realizar ideias, e ansiedade ou tristeza. (cíclica).
- AGORAFOBIA (medo de ter medo – Ex. Medo de Multidão – não da multidão, mas de não conseguir sair se passar mal)

OUTRAS MANIFESTAÇÕES CORRELATAS

- TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO *(TOC)*

- *FOBIAS* (altura, insetos, clausura)
- *PÂNICO (*agorafobia a ambientes públicos)

HIPÓTESE MONOAMINÉRGICA DA DEPRESSÃO

- deficiência funcional - NE e 5-HT

  – *Evidências:*

    - Reserpina - ↓ NE e 5-HT - depressão

    - Anti-depressivos - tricíclicos e inibidores da MAO ↑ NE e 5-HT

FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

CLASSIFICAÇÃO

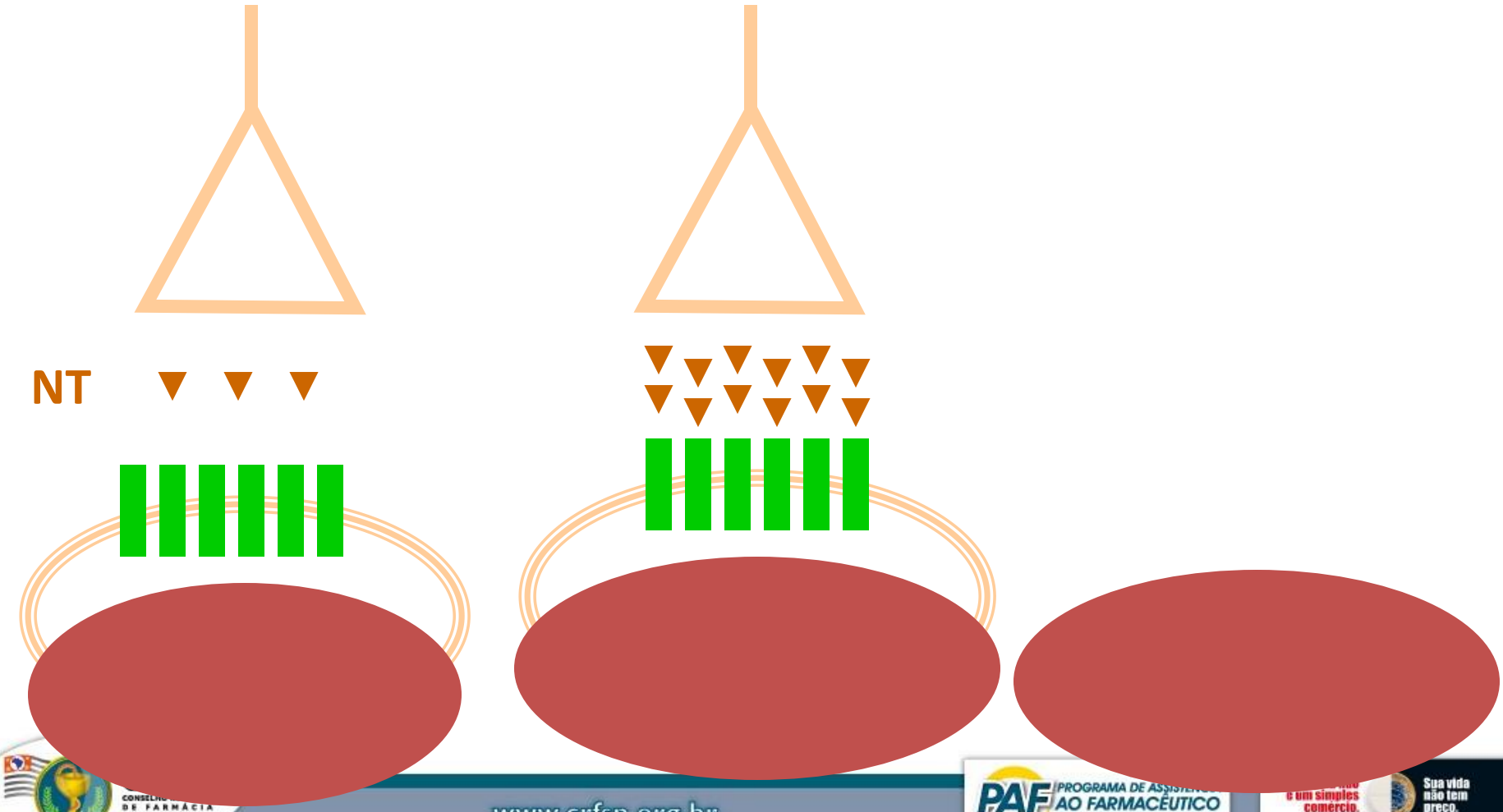
Farmácia não é um simples comércio.
Sua vida não tem preço.

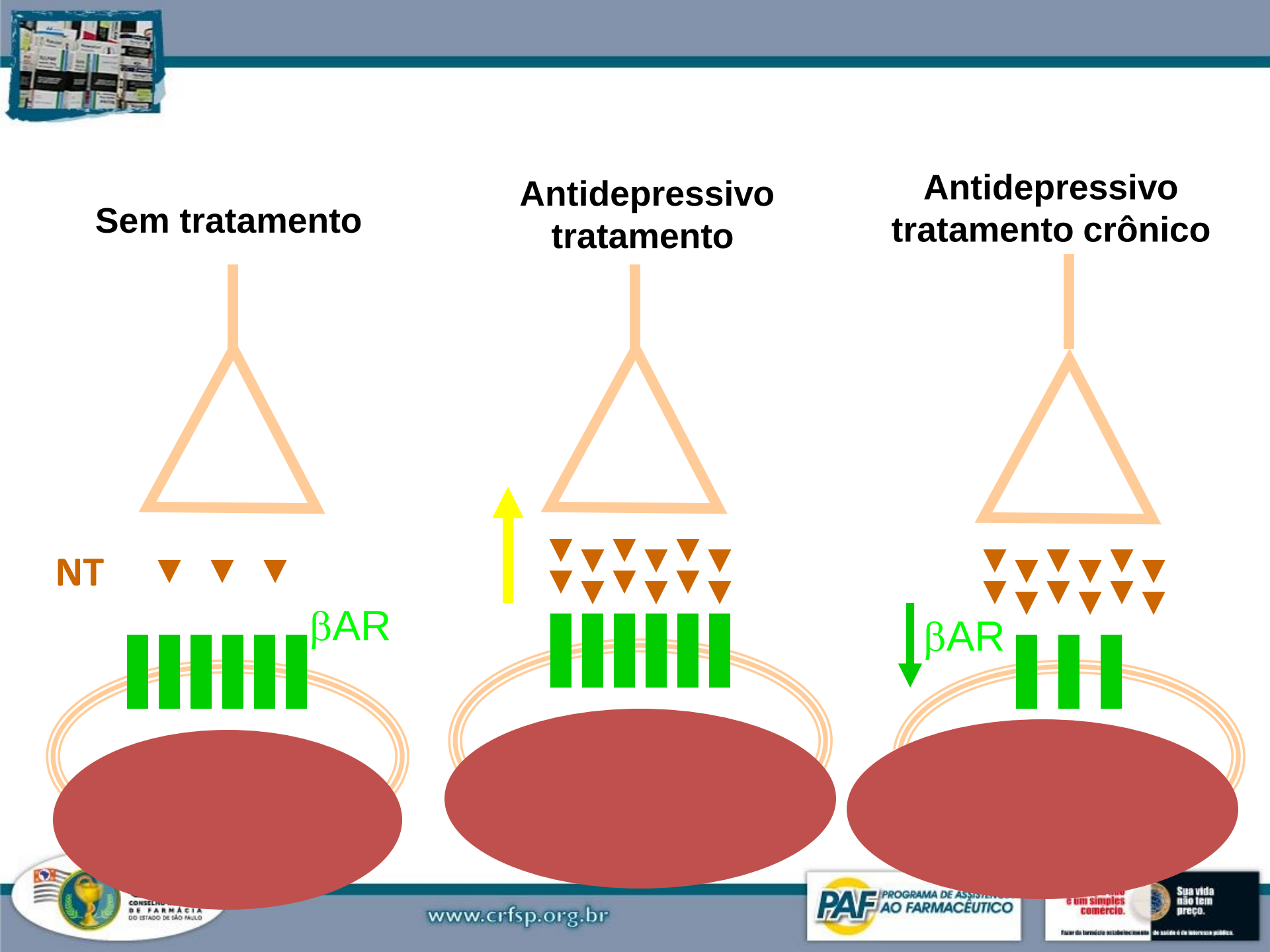
ANTIDEPRESSIVOS
Classificação

- antidepressivos tricíclicos (inibidores da recaptação de NE / 5-HT)
- inibidores da monoaminoxidase
- inibidores seletivos da recaptação de 5-HT
- inibidores da recaptação de NE
- antidepressivos com outros mecanismos

EFEITO AGUDO X CRÔNICO

- eficácia clínica tem uma latência de 2 a 3 semanas
- os efeitos bioquímicos ocorrem agudamente
- aumento das concentrações de NE e/ou 5-HT
- tratamento prolongado - diminuição dos receptores beta-adrenérgicos no sistema nervoso central


Sem tratamento
Tratamento c/
Antidepressivo
NT


Sem tratamento
Antidepressivo tratamento
Antidepressivo tratamento crônico
NT
βAR
βAR

antidepressivos tricíclicos

- amitriptilina - Limbitrol®, Triptanol®
- imipramina - Trofanil®
- clomipramina - Anafranil
- mapritrilina-ludiomil

ATCs - Usos Clínicos

- Depressão endógena
  - IMI - pacientes apáticos
  - AMI - pacientes agitados e ansiosos
- Ataques de pânico
- Estados fóbicos e obsessivos (por ex. CMI)
- Dor neuropática (bloqueia entrada de Sódio e Cálcio – Diminuindo a entrada de neurotrasmissores, impedindo a passagem do potencial de ação).
- Incontinência urinária infantil (AMI)
- Ejaculação precoce

Mecanismo de Ação

Bloqueio do transportadores membranares dos neurônios pré-sinapticos que recolhem monoaminas neurotransmissoras do exterior (ou seja, da sinapse) e, portanto, maximizam a duração da sua ação nos neurónios pós-sinápticos.

ATCs – Efeitos Adversos

- sedação (bloqueio H_1)
- hipotensão postural (bloqueio β)
- boca seca, visão embaraçada e constipação (bloqueio muscarínico)
- ganho de peso
- mania e convulsão
- superdosagem/suicídio: delírio + convulsão, coma, depressão respiratória, arritmias cardíacas

ATCs - Interações Medicamentosas

- aspirina e fenilbutazona - ↑ efeito ATCs (competição albumina plasmática)
- neurolépticos e alguns esteróides - inibem a metabolização hepática ATCs
- ATCs potencializa efeitos do álcool - interação pode induzir depressão respiratória fatal
- anti-hipertensivos + ATCs - excessivo ↑ ou ↓ PA

Inibidores da MAO

- Fenelzina - Nardil®
- Tranilcipromina - Parnate®
- Seleginina - Deprilan®
- Moclobemida - Aurorix®

IMAO – Usos Clínicos

- depressão: quando outros tratamentos são ineficientes
- depressão com características histéricas
- fobias
- pânico

Mecanismo de Ação

- Inibem a enzima monoamina oxidase (MAO), responsável por metabolizar monoaminas como a noradrenalina, dopamina e serotonina, aumentando assim a concentração sináptica destas e condicionando maior excitação dos neurónios que possuem receptores para estes mediadores.

IMAO - Efeitos Colaterais

- hipotensão postural
- ganho de peso
- efeitos anticolinérgicos, especialmente ATCs
- toxicidade hepática
- estimulação central - pode produzir tremores, excitação e insônia

Superdosagem: convulsões e mania

Interações Medicamentosas

- IMAO + tiramina - crises hipertensivas e hemorragia intracraniana.
- ATC + IMAO - episódios hipertensivos.
- Dolantina - hipertermia e hipotensão.

Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (ISRS)

– fluoxetina - Prozac®
– citalopram - Cipramil®
– sertralina - Zoloft®
– venlafaxina - Efexor®
– -paroxetina- Aropax

Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (ISRS)

- Usos clínicos
  - Depressão
  - Transtorno obsessivo compulsivo
  - Bulimia nervosa
  - Percepção alterada do corpo

Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (ISRS)

- Efeitos adversos
  - náusea
  - cefaléia
  - agitação e inquietação
  - distúrbios do sono
  - disfunção sexual
    - *inibição da ejaculação*
    - *inibição do orgasmo (mulheres)*

ANTIDEPRESSIVOS COM OUTROS MECANISMOS

- *Grupo quimicamente heterogêneo com mecanismo de ação variável*
  - **bupropiona** - inibe a recaptação de DA
  - **nafazodona** - antagonista 5-HT2A (pequena ação sobre a recaptação de 5-HT e NE)
  - **mirtazepina** - antagonista alfa2, 5-HT_{2A} e 5-HT_3

ABSORÇÃO,DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO

- Bem absorvidos por via oral.
- Ligados a proteinas plasmáticas.
- Metabolisados por enzimas microssomais hepáticos (sistema P450).
- Meia-vida de eliminação geralmente longa.
- Processos lentificados nos idosos

DESORDEM BIPOLAR

- CLASSIFICAÇÃO (SEGUNDO A REDOMINÂNCIA) :
  - MISTA
  - MANÍACA
  - DEPRESSIVA

- TRATAMENTO: LÍTIO

LÍTIO

- *Utilizado para controlar as oscilações de humor doença maníaco depressiva (bipolar).*
- *Reduzem as fases depressivas e maníaca da doença.*

LÍTIO : EFEITOS ADVERSOS

- ***Neuropsiquiátricos*** : tremor, confusão mental, ataxia .
- ***Tireóide*** : diminui função tireoideana
- ***Edema*** : retenção de sódio
- ***Cardíacos*** : inibe nódulo sinoatrial
- ***Gravidez*** : risco teratogênico baixo
- ***Sangue*** : leucocitose

LÍTIO

- ***Mec. de ação***:
- Substitui o Na+ na geração do PA.
- Diminui o *turnover* da NE
- Diminui os níveis dos segundos mensageiros DAG e IP3
- Inibe adenilciclase

Reações Adversas

- Náuseas, vômitos e diarréia
- Tremores
- Efeitos renais: poliúria

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antidepressivos IMAO/ Maprotilina/ Selegilina/triciclicos	Colestipol/ colestiramina (↓Colesterol)	↓ da absorção das [ ] sérica dos antidepressivos ↓ da eficácia antidepressiva	Complexação
Antidepressivos triciclicos/ maprotilina	antiparkinsonianos	↓ da absorção das [ ] séricas dos antidepressivos ↓ da eficácia antidepressiva ↑ efeitos colinérgicos dos antiparkinsonianos	Retardo do esvaziamento gástrico
Antidepressivos triciclicos/ maprotilina	Carvão ativado	↓ da absorção das [ ] séricas dos antidepressivos ↓ da eficácia antidepressiva	Adsorção
Lítio	Metoclopramida	↑ da absorção intestinal e [ ] séricas do lítio	Acelera o esvaziamento gástrico
Fluoxetina	Anticoagulantes orais/ cardiotônicos digitálicos	Aumento do risco de hemorragia ou arritmias cardíacas	Deslocamento do complexo protéico dos anticoagulantes pela fluoxetina

Farmácia não é comércio. Sua vida não tem preço.

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Sertralina	Anticoagulantes orais/ cardiotônicos digitálicos	Aumento do risco de hemorragia ou arritmias cardíacas	Deslocamento do complexo protéico dos anticoagulantes pela fluoxetina
Antidepressivos IMAO não seletivos	Entacapona/ tolcapona	Aumento dos efeitos adrenérgicos	Inibição da COMT e MAO ↓ [ ] catecolaminas
Antidepressivos (AD) tricíclicos	Amprenavir	↑da absorção das [ ] séricas dos amprenavir ↑ efeitos anticolinérgicos	↓ da velocidade de biotransformação das antidepressivos por inibição da CYP pelo amprenavir
Antidepressivos (AD) tricíclicos	Anticoagulantes orais	Aumento do risco de hemorragia	↑ da absorção e ↓ da velocidade de biotransformação dos anticoagulantes
Antidepressivos tricíclicos	Anticonvulsivos/ hipnóticos barbitúricos	↓ da absorção das [ ] séricas dos AD Descontrole das convulsões, risco de depressão respiratória	↑ da velocidade de biotransformação das AD por indução da CYP ↓ do limiar convulsivo

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antidepressivos tricíclicos	Carbamazepina	↓ da absorção das [ ] séricas dos AD ↓ da eficácia antidepressiva	↑ da velocidade de biotransformação das AD por indução da CYP
Antidepressivos tricíclicos	Cimetidina	↓ da absorção das [ ] séricas dos AD ↑ risco xerostomia/ ambliopia/ retenção urinária	↑ da velocidade de biotransformação das AD por indução da CYP
Antidepressivos tricíclicos	Fenitoína/ fosfenitoína	↑ risco ataxia/ hiperreflexia/ nistagmo/ tremor	↓ da velocidade de biotransformação da fenitoína
Antidepressivos tricíclicos	fluoxetina/ fluvoxamina/ paroxetina	↓ da absorção das [ ] séricas dos AD ↑ risco xerostomia/ sedação/ retenção urinária	desconhecido
Antidepressivos tricíclicos	Hormônios estrogênicos	↓ da eficácia antidepressiva ↑ risco hipotensão/ sonolência	↓ da velocidade de biotransformação doas AD

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antidepressivos tricíclicos	Oxibutinina	↓ da eficácia antidepressiva	↑ da velocidade de biotransformação das AD por indução da CYP
Antidepressivos tricíclicos	Propafenona	↑ do risco de xerostomia/ sedação	↓ da velocidade de biotransformação das AD
Antidepressivos tricíclicos	Quinidina	↑ do risco de xerostomia/ sedação/ arritmias cardíacas	↓ da velocidade de biotransformação das AD
Antidepressivos tricíclicos	Ritonavir	↑ da absorção das [ ] séricas dos AD ↑ do risco de confusão/ sedação/ arritmias cardíaca	↓ da velocidade de biotransformação das AD por indução enzimática
Antidepressivos tricíclicos	Venlafaxina	↑ do risco de xerostomia/ sedação/ sonolência / retenção urinária	↓ da velocidade de biotransformação de ambos

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Fluoxetina	Fenitoína	↑ da absorção das [ ] séricas dos AD ↑ risco de RAM	Inibição do CYP pela fluoxetina
Paroxetina	Antidepresivos tricíclicos	↑ da absorção das [ ] séricas dos AD ↑ risco de RAM	Inibição do CYP pela paroxetina
Paroxetina	Astemizol	↑ da absorção das [ ] séricas do astemizol ↑ risco de RAM	Inibição do CYP pela paroxetina
Lítio	Aminofilina/ cafeína/ teobromina/ teofilina	↓ da absorção das [ ] séricas ↓ t 1/2 vida do lítio	↑ excreção renal do lítio
Lítio	Anti-hipertensivos inibidores da ECA	↑ da [ ] séricas do lítio ↑ risco de fraqueza/ tremor/ confusão/ nefrotoxicidade	↓ excreção renal do lítio

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Lítio	Antinflamatórios não esteroidais	↑ da [ ] séricas do lítio	↓ síntese de Prostaglandinas
Lítio	Bicarbonato	↓ da eficácia antimania/ auxilia na detoxicação do lítio	↑ pH urinário ↑ excreção renal do lítio
Lítio	Calcitonina	↓ da absorção das [ ] séricas do lítio	↑ excreção renal do lítio
Lítio	Dipirona	↑ [ ] sérica do lítio	↓ excreção renal do lítio
Lítio	Diuréticos	↑ [ ] sérica do lítio	Reabsorção tubular renal do lítio

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Lítio	Antipsicóticos (3 grupos)	Aumento do risco de RAM dos antipsicóticos (reações extrapiramidais, discinesia, encefalopatia	desconhecido
Lítio	Bloqueadores neuromusculares	Aumento do bloqueio neuromuscular	Alteração na síntese e liberação de Ach na junção neuromuscular
Lítio	carbamazepina	Aumento do risco de neurotoxicidade	desconhecido
Lítio	Diltiazem/ verapamil	Aumento do risco de psicose (mania) e neurotoxicidade	Diminuição do transporte central de cálcio
Lítio	sibutramina	Aumento do risco de síndrome serotoninérgica	desconhecido

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Lítio	Fluoxetina/ fluvoxamina	↑ [ ] sérica do lítio ↑ risco de neurotoxicidade	Diminuição da excreção renal do lítio
Lítio	Losartana/ mazindol	↑ risco de fraqueza/ tremor/ confusão/ polidipsia	Reabsorção tubular renal do lítio
Lítio	Metildopa/ Metronidazol	↑ [ ] sérica do lítio ↑ risco de fraqueza/ tremor/ confusão/ polidipsia	Diminuição da excreção renal do lítio
Antidepressivos IRSC	Antidepressivos IMAO	↑ risco de crise hipertensiva/ irritabilidade/ confusão	Efeito aditivo
Antidepressivos IRSC	Medicamentos Depressores do SNA	Potencialização da depressão central	Efeito aditivo

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antidepressivos ISRS	Medicamentos serotoninérgicos	↑ risco de síndrome serotoninérgica	Efeito aditivo
Antidepressivos IMAO	Adrenérgicos/ cocaína/ psicoestimulante/ tirosina	↑ risco de crise hipertensiva/ cefaléia	Somação/ ↑ efeitos da noradrenalina/ inibição da biotransformação intraneural/ ↑ liberação de catecolaminas
Antidepressivos IMAO	Agosnistas beta-2-adrenérgicos	↑ risco de taquicardia/ agitação/hipomania	Potencialização dos efietos vasculares
Antidepressivos IMAO	Antidepressivos outros	↑ risco de crise hipertensiva	Efeito aditivo na inibição da MAO
Antidepressivos IMAO	Antidiabéticos orais	↑ risco de hipoglicemia/ depressão central/ convulsão	↑ secreção de insulina

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Antidepressivos IMAO	Betanidina/ debrisoquina/ guanadrel/ guanetidina	↓ da eficácia anti-hipertensiva ↑ risco de crise de hipertensão	Antagonismo farmacológico na depleção neuronal de noradrenalina
Antidepressivos IMAO	Carbamazepina	↑ risco de crise de hipertensão/ hipertermia/ convulsão	desconhecido
Antidepressivos IMAO	Ginseng	↑ risco de agitação/ insônia/ tremor/ cefaléia	Desconhecido
Antidepressivos IMAO	Isoproterenol	↑ risco de crise de hipertensão	↑ liberação de noradrenalina e/ou dopamina
Antidepressivos IMAO	Meperidina	↑ risco de instabilidade cardiovascular/ hipertensão	desconhecido

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	*Fármaco B*	*Efeito*	*Mecanismo*
Antidepressivos IMAO	Metildopa	↑ risco de crise de hipertensão	Desconhecido
Antidepressivos IMAO	Metoprolol/ nadolol	↑ risco de crise de bradicardia	Desconhecido
Antidepressivos IMAO	Morfina	↑ risco de crise de hipotensão/ depressão respiratória	Desconhecido
Antidepressivos IMAO	Reserpina	↑ [ ] sérica de catecolaminas/ ↑ risco de excitação/ hipertensão	somação
Antidepressivos IMAO	Tramadol	↑ risco de naúseas/ vômitos/ colapso cardiovascular	Efeito aditivo

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antidepressivos IMAO	Triptofano	↑ risco de síndrome serotoninérgica/ delírio	Efeito aditivo na estimulação central
Antidepressivos IMAO	Tiramina	↑ risco de hipertensão/ taquicardia/ arritmia cardíaca	Somação/ potencialização inibição da biotransformação intraneural
Antidepressivos triciclicos	Adrenérgicos	↑ risco de hipertensão/ taquicardia/ arritmia cardíaca	Somação/ inibição da recaptura intraneural da noradrenalina
Antidepressivos triciclicos	antibacterianos	↑ risco de cardiotoxicidade	Efeito aditivo cardíaco (arritmia e parada cardíaca)
Antidepressivos triciclicos	Antihipertensivos beta-bloqueadores	↑ risco de hipertensão	Antagonismo farmacológico competitivo/ inibição da recaptura intraneural

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo
Antidepressivos triciclicos	Inibidores da ECA	Aumento do risco de RAM dos tricíclicos (insônia, confusão mental e irritabilidade	desconhecido
Antidepressivos triciclicos	Antiparkinsonianos colinérgicos centrais	Aumento dos efeitos anticolinérgicos (xerostomia, constipação, palpitação, acatisia, discinesia)	Efeito aditivo anticolinérgico
Antidepressivos triciclicos	clonidina	Diminuição da eficácia anti-hipertensiva	Antagonismo farmacológico alfa 2 adrenérgico central
Antidepressivos triciclicos	difenidramina	Aumento dos efeitos anticolinérgicos (xerostomia, retenção urinária	Efeito aditivo anticolinérgico

Principais Interações com Antidepressivos

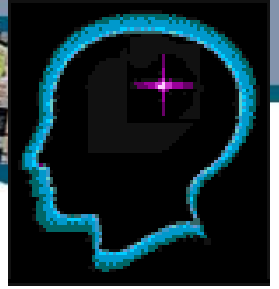
Fármaco A	***Fármaco B***	***Efeito***	***Mecanismo***
Antidepressivos triciclicos	Guanadrel/ guanetidina	Diminuição da eficácia anti-hipertensiva	Antagonismo farmacológico competitivo; inibição da recaptura intraneuronal do guanadrel/guanetidina
Antidepressivos triciclicos	TRH (hormônio liberador da tireotropina), T3 (triiodotironina)	Aumento da eficácia antidepressiva; diminuição da latência do efeito antidepressivo (no hipotiroidismo)	Aumento da reatividade de receptores adrenérgicos/ serotoninérgicos
Antidepressivos triciclicos	Psicoestimulantes anfetamínicos	Aumento do risco de estimulação central/hipertensão	Potencialização da neurotransmissão adrenérgica
Antidepressivos triciclicos	Tramadol	Aumento do risco de convulsão	desconhecido

Principais Interações com Antidepressivos

Fármaco A	Fármaco B	Efeito	Mecanismo

ANTICONVULSIVANTES

Farmácia não é um simples comércio.
Sua vida não tem preço.



Convulsão: Manifestação clínica de excitação neuronal excessiva, restrita a uma população limitada de células neurais da córtex.

Epilepsia: Síndrome convulsiva recorrente

Mecanismo celular da convulsão

- **Excitatório (muito alto)**
  - **Influxo iônico de Na^+, Ca^{++}**
  - **Neurotransmissores: glutamato, aspartato**
- **Inibitório (muito baixo)**
  - **Influxo iônico de Cl^- e K^+**
  - **Neurotransmissor: GABA**

TIPOS DE CONVULSÕES

- **generalizadas:** A atividade de excitação neuronal atinge todo o cérebro, com perda de consciência

  Ausência
  Convulsões Tônico Clônicas
  Atônicas
  Mioclônicas
  Tônicas
  Clônicas

- **parciais:** certas regiões

ANTICONVULSIVANTES

Medicamentos capazes de diminuir a frequência ou severidade das crises convulsivas em indivíduos portadores ou não de epilepsias

Tratam os sintomas da epilepsia, não são no entanto capazes de modificar a condição de doente.

Evolução histórica

- 1857 - Brometos
- 1912 - Fenobarbital
- 1937 - Fenitoína
- 1954 - Primidona
- 1960 - Etosuximida

- 1974 - Carbamazepina
- 1975 - Clonazepam
- 1978 - Valproato
- 1993 - Felbamato, Gabapentina
- 1995 - Lamotrigina
- 1997 - Topiramato, Tiagabina
- 1999 - Levetiracetam
- 2000 - Oxcarbazepina, Zonisamida

Mecanismos de ação

- **Fenitoína, Carbamazepina**
  - Bloqueadores dos canais de sódio
- **Barbitúricos**
  - Prolonga a abertura dos canais de cloro mediados por GABA
  - Algum bloqueio dos canais de sódio.
- **Benzodiazepínicos**
  - Aumenta a freqüência de abertura dos canais de Cloro

Mecanismos de ação

- **Felbamato**
  - Pode bloquear canais de sódio
  - Pode modular os receptores MNDA
- **Gabapentina**
  - Pode modular o transporte de aminoácidos para o interior do cérebro
  - Interferência na recaptação de GABA
- **Lamotrigina**
  - Bloqueador de canais de sódio
  - Interfere na liberação patológica de Glutamato

Mecanismos de ação

- **Etossuximida**
  - Bloqueio dos canais de Cálcio (tipo T) em neurônios Talâmicos
- **Valproato**
  - Aumento de GABA em circuitos específicos
  - Bloqueio de canais de Cálcio
- **Vigabatrina**
  - Inibição de Gaba T

Mecanismos de ação

- **Topiramato**
  - Bloqueio de canais de sódio
  - Aumento da frequencia de abertura de canais de Cloro (GABA) em sítios diferentes dos benzodiazepínicos
  - Antagoniza a ação do Glutamato nos receptores Kainato AMPA
  - Inibição de anidrase carbônica
- **Tiagabina**
  - Interfere na recaptação de GABA

Mecanismos de ação

- **Levetiracetam**
  - Mecanismo de ação desconhecido
- **Oxcarbazepina**
  - Bloqueio de canais de cálcio
  - Algum efeito sobre canais de Sódio
- **Zonisamida**
  - Bloqueio de canais de Sódio e canais de Cálcio tipo T

Interações Medicamentosas mais importantes

5. Interações com anticonvulsivantes.

- Associação entre anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valpróico, carbamazepina, alprazolan e fenitoína) com antipsicóticos (clorpromazina e haloperidol) pode causar a diminuição do efeito anticonvulsivante, além de aumentar a depressão do SNC. A associação da fenitoína e sulfas pode causar um aumento da toxicidade da primeira.

Interações Medicamentosas mais importantes

5. Interações com anticonvulsivantes.

- Anticonvulsivantes (fenobarbital, ácido valpróico, carbamazepina, alprazolan, fenitoína) quando associados a antipsicóticos (clorpromazina e haloperidol), pode haver uma diminuição do efeito anticonvulsivante, com risco de aparecimento de crises epilética.

- Um outro risco para esta associação é a depressão aditiva do SNC.

Interações Medicamentosas mais importantes

5. Interações com anticonvulsivantes.

- A fenitoína, quando associada a sulfas, pode apresentar um aumento do efeito da primeira com risco de toxicidade, tornando-se necessário ajustar a dose de fenitoína.
- Isto ocorre também com a cimetidina (ranitidina não causa esta reação).

Interações Medicamentosas mais importantes

6. Interações com agentes antipsicóticos

- A clorpromazina, flufenazina e o haloperidol quando associados com drogas agonistas adrenérgicas como a adrenalina, noradrenalina, dobutamina, podem apresentar severa hipotensão e taquicardia.
  - Se a hipotensão ocorrer, usar um simpatomimético alfa-adrenérgico.

- Clorpromazina, quando associada com cisaprida, pode ocasionar risco de vida ao paciente → arritmias graves.

Interações Medicamentosas mais importantes

6. Interações com agentes antipsicóticos

- Haloperidol com sais de lítio → encefalopatias, febre, leucocitose e alterações de consciência.
  - quando esta associação for estritamente necessária é importante fazer um acompanhamento próximo do paciente principalmente nas três primeiras semanas.
- Clorpromazina e flufenazina quando associadas a drogas anti-hipertensivas (clonidina, captopril, hidroclorotiazida, enalapril, espironolactona, furosemida, metildopa e propranolol) causam hipotensão aditiva;
  - haloperidol associado a metildopa → maior toxicidade

Interações Medicamentosas mais importantes

8. Interações com agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

- Diclofenaco sódico quando associado a aminoglicosídeos, pode aumentar a concentração plasmática em crianças prematuras, pela redução da taxa de filtração glomerular aumentando com isso o risco de nefropatia causada por estas drogas.
- Associado com o lítio → aumento do nível sério → risco de intoxicações por lítio.
- Piroxican associada a ciclosporina pode aumentar o potencial nefrotóxico de ambas as drogas, sendo importante a monitoração da função renal do paciente.
- A prescrição das drogas AINEs com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de hemorragias dos pacientes.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

E.P.P., 46 anos, sexo feminino, faz uso dos seguintes medicamentos:

Plamet® (bromoprida), levopromazina e haloperidol.

Quais são as possíveis interações e seus efeitos?

CASO 2

Paciente W.A.S., sexo masculino, 36 anos, faz uso dos seguintes medicamentos:

-Bromoprida;
- morfina;
- Hidantal® (fenitoina);
- clonidina;
- furosemida;
- hidroclorotiazida;
- insulina.

Quais são as possíveis interações e seus efeitos?

CASO 3

Paciente B.A.S., sexo masculino, 56 anos, faz uso dos seguintes medicamentos:

-omeprazol;
-bromoprida,
-Hidantal®(fenitoína),
-carbamazepina,
- fenobarbital,
-insulina,
- furosemida,
-dexametasona,
- furosemida;
- varfarina.

Quais são as possíveis interações e seus efeitos?

OBRIGADO!