

FARMACOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

- TRANQUILIZANTES / SEDATIVOS
- A. GERAIS PARENTERAIS
- A. GERAIS INALATÓRIOS

* aula revisada em 02/05/2018

Drogas que atuam no sistema nervoso central

- **Introdução:**

- Função: analgesia, sedação, anticonvulsivante e anestésico.
- Mecanismo de ação: envolvem diversos neurotransmissores liberados por neurônios pré sinápticos que se combinam com receptores na membrana no neurônio pós sináptico alterando seu potencial de ação ou aumentando a atividade de interneurônios e/ou mediadores químicos inibitórios .
- Neurotransmissores do SNC: conhecidos +/- 60 substâncias
perspectiva +/- 40 substâncias
Ex: dopamina, GABA, Ach, norepinefrina, epinefrina, serotonina, histamina, glutamato, glicina, histamina.

Sedativos e tranquilizantes

- Classificação: grupos onde as drogas tem semelhança química e farmacodinâmica

A. Benzodiazepínicos

- Denominados popularmente de “calmantes”, são drogas muito utilizadas com ansiolíticos, tranquilizantes, indutores do sono
- Apresentam maior eficácia em humanos que em animais*
- M. de ação: potencializam GABA (sist. límbico)
deprimem os reflexos cerebrais e espinhais
elevam o limiar para convulsão
- Efeitos: ansiolítico, tranquilizante, sedativo, anticonvulsivante na crise

A. Benzodiazepínicos

- Farmacocinética : T.I.G. - bem absorvidos
 - I.M. – absorção irregular (depósito)
 - I.V. – maior uso (pré-anestesia/convulsões)

Distribuição: alta taxa de ligação à ptn. Plasmáticas, alto Vd

Biotransformação: S.M.H= d-alquilação, hidroxilação, glicuronização. Obs. : metabólitos ativos prolongam o efeito

Eliminação: renal

Efeitos tóxicos: raros; efeitos extrapiramidais paradoxais
muitas intoxicações em humanos !!!!

Antagonista específico: flumazenil(lanexat)-0,05mg.kg⁻¹

A. Benzodiazepínicos

➤ Drogas :

ONSET OF ACTION			
Agent	Rapid	Slower	Half-life of active metabolites (hours)
Alprazolam		+	6-20
Chlordiazepoxide		+	30-100
Clonazepam		+	18-50
Clorazepate	+		30-100
Diazepam	+		30-100
Estazolam		+	10-24
Flurazepam	+		50-160
Halazepam		+	100
Lorazepam		+	10-20
Oxazepam		+	8-12
Prazepam		+	100
Quazepam	+		50-60
Temazepam		+	8-20
Triazolam		+	1-5

Figura 2 - BDZ usados na prática clínica com meia-vida das drogas e início da ação.

A. Benzodiazepínicos

➤ Drogas :

Tabela 3 - Principais agentes hipnóticos disponíveis no Brasil

Medicação	Grupofarmacológico	Meia-vida	Tempo para ação	Dose adultos	
Zolpidem	imidazopiridina	1,5 - 2,5 horas	20 - 30 minutos	5 - 10 mg	
Triazolam	BZD	0,5 - 2 horas	20 - 30 minutos	0,25 - 0,5 mg	
Midazolam	BZD	1,5 - 2,5 horas	30 - 90 minutos	7,5 - 15 mg	
Estazolam	BZD	10 - 24 horas	15 - 30 minutos	1 - 2 mg	
Flunitrazepam	BZD	10 - 20 horas	20 - 30 minutos	0,5 - 1,0 mg	
Flurazepam	BZD	70-10horas	15 – 30 minutos	7,5 -15 mg	
Diazepam	BZD	20 - 40 horas	20 - 30 minutos	5 - 10 mg	
Temazepam	BZD	10 - 24 horas	60 - 120 minutos	15 - 30 mg	
Nitrazepam	BZD	25-35horas	20 - 40 minutos	5 - 10 mg	
Alprazolam	BZD	6 - 20 horas	20 - 40 minutos	0,25 - 3 mg	
Bromazepam	BZD	10 - 12 horas	30 - 40 minutos	3 - 6 mg	
Cloxazolam	BZD	18 - 20 horas	20 - 30 minutos	18 - 20 mg	
Clonazepam	BZD	20 - 60 horas	20 - 30 minutos	0,5 - 2 mg	

Associação: Zolazepam + tiletamina - Zoletil®, telazol®







B. Agonistas α 2

- Classificação: tranquilizante, sedativo, analgésico, relaxante muscular de ação central
- M. de ação: agonista alfa 2 adrenérgico central e periférico, o que significa dizer.....
- Ppais efeitos: sedação com relaxamento muscular
depressão cardiovascular e respiratória
altera termorregulação
- Farmacocinética: só parenteral = I.V., I.M., S.C., curto período de latência, $t_{1/2}$ +/- 50min. (equinos).
Biotransf. = oxidação, hidrólise - metabólitos inativos
Eliminação = ppal// renal – Leite (5-21h pós)
- Uso clínico: sedação, relax. músc., analgesia (Lowe, 1982)
indução anestésica
êmese em carnívoros

B. Agonistas α 2

➤ Interações farmacológicas mais frequentes:

- . Acepromazina = ↓ hipotensão
- . Cetamina = associada ou não ?
- . Atropina = Qdo ?, Porque ?
- . Opióides = ↑ analgesia

➤ Precauções e contra-indicações:

. Disfunções cardíacas, hipotensão, dispnéias, fim de gestação, sem jejum, **não usar como anestésico**

➤ Antagonista : loimbina (específico), assistência cardio-respiratória

➤ Drogas: Cloridrato de xilazina – Detomidina – Romifidina – Medetomidina

➤ Espécies :

2. AGONISTA DO RECEPTOR ALFA 2: (sedativos)

- ✓ Xilazina
- ✓ Detomidina
- ✓ Romifidina
- ✓ Exmedetomidina
- ✓ Medetomidina

Reversão dos agonistas alpha 2 pela naloxona



Unsedated



Xylazine iv

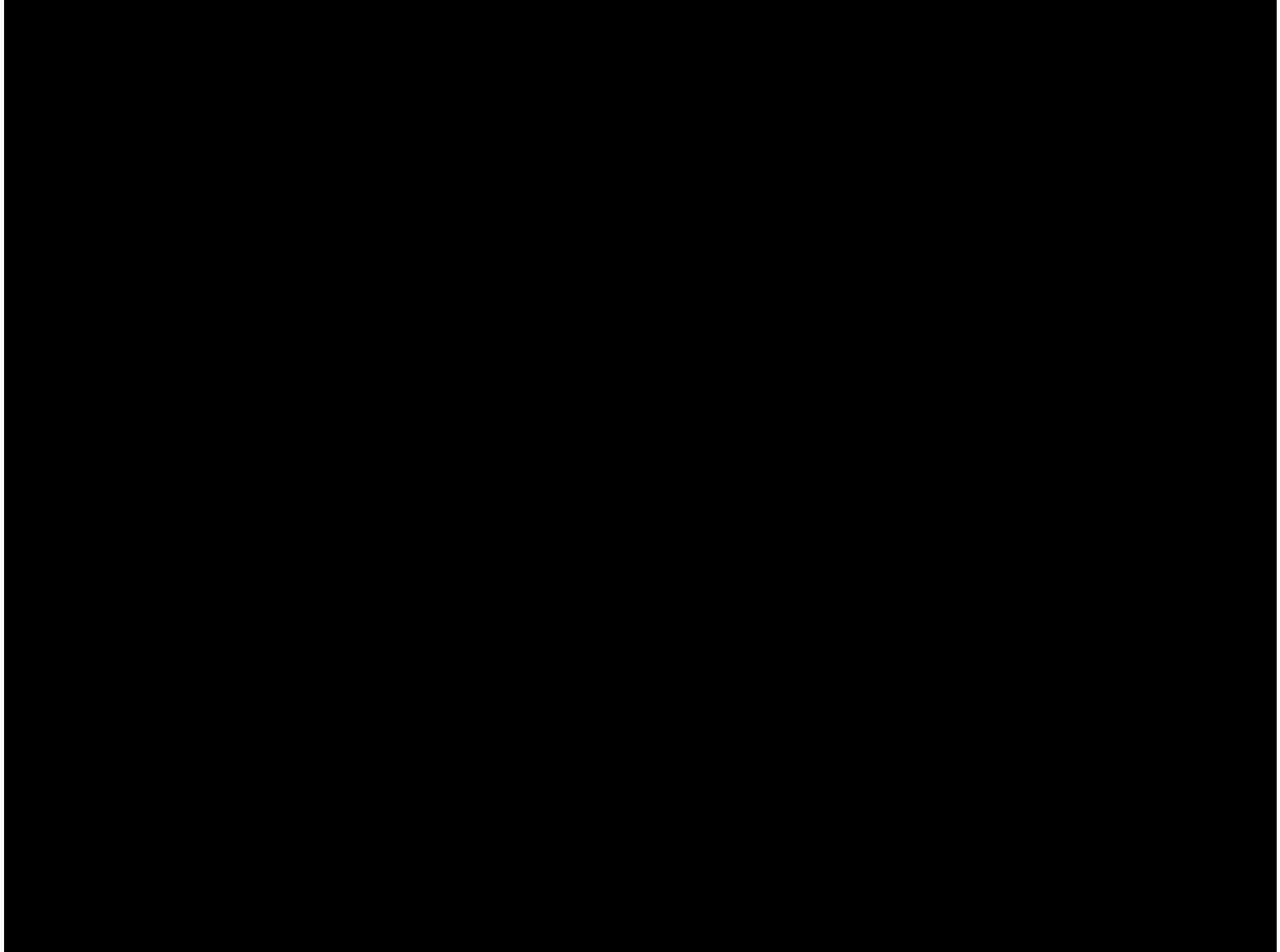


Sedation in horses: xylazine, detomidine, or romifidine

Moderate to heavy sedation
Head drops almost to ground
Weight shift to forelimbs
Ataxic but remain standing
**Sweating and urination during
recovery**



Efeito da sedação em equinos





C. Fenotiazínicos

- Classificação: tranquilizantes maiores
- M. da ação: bloqueio de receptores dopaminérgicos e noradrenérgicos deprimindo as conexões entre córtex e tronco cerebral
- Farmacocinética: absorção enteral e parenteral
bom Vd, $t_{1/2} \pm 6h$,
biotransf. = oxid., hidrox., conjugação
eliminação = renal / intestinal
- Efeitos: sono / sedação, anti-emético
- Efeitos indesejáveis: tremores, calafrios, excitação em equinos, hipotensão, relax// esfínteres e exposição do pênis

M.P.A.

- **FENOTIAZÍNICOS**

- **MECANISMO DE AÇÃO**

mecanismo competitivo com receptores dopaminérgicos e reduzem ação da serotonina (SNC- gânglios da base , hipotálamo, sistema límbico, tronco cerebral e sistema reticular ativador)

C. Fenotiazínicos

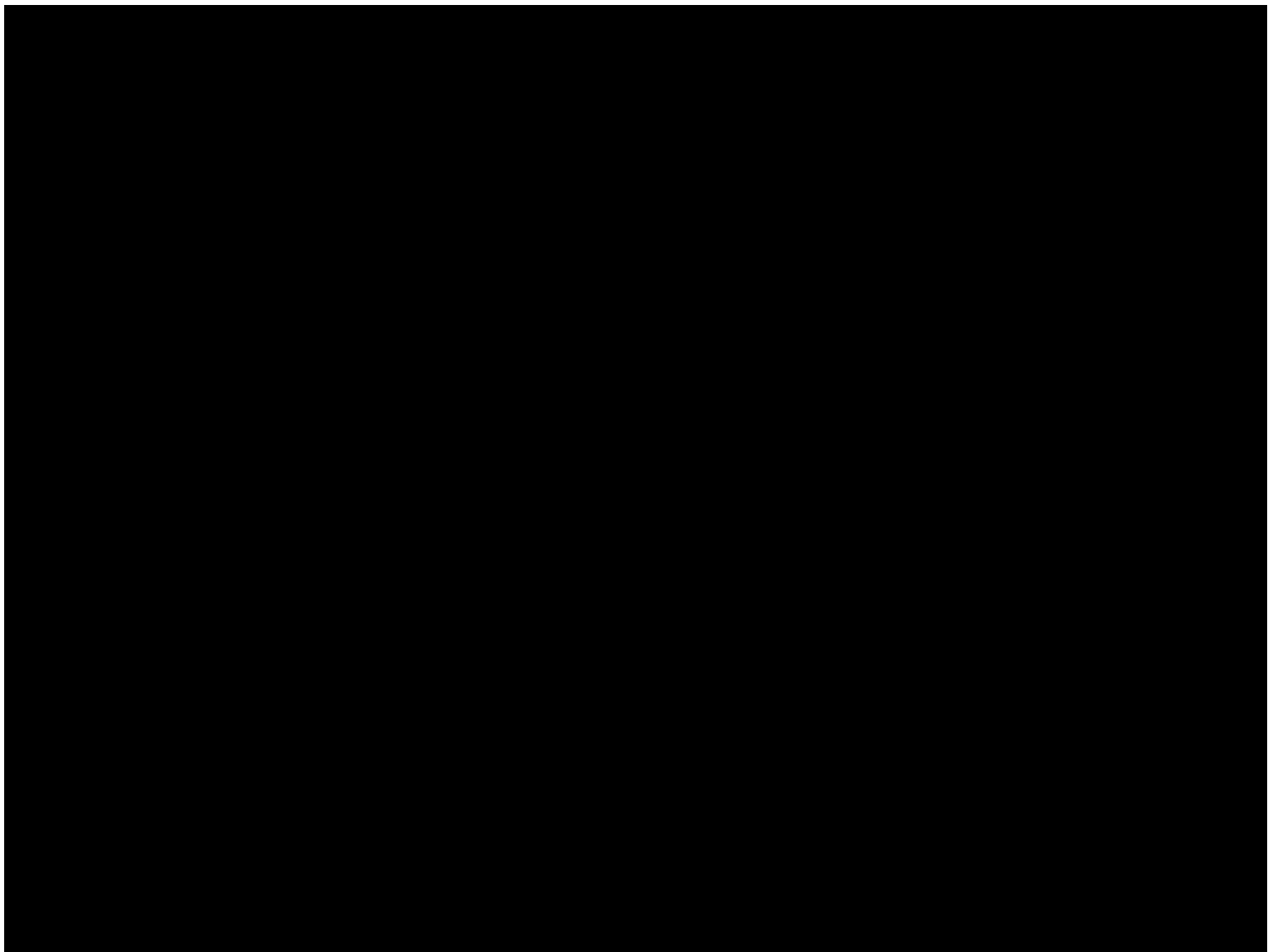
- uso clínico : pré- anestesia, contenção química de longa duração (deslocamentos p.e.)
- Espécies : carnívoros, equídeos, suínos



ACEPROMAZINA 0,2% (2,0mg/1ml)

- IM, IV OU SC.
- Carnívoros
- A dose deve ser estabelecida individualmente, dependendo do grau de tranquilização requerido.
- **Cães:** administrar 0,05 mg/Kg a 0,2 mg/Kg de peso corporal, ou seja, 0,025 a 0,1 ml/Kg





Acepromazina 1%(10mg/ml)

- 0,5 – 1,0 ml/100 kg
- IV preferencial
- efeitos sedativos iniciam-se em 10 a 15 minutos, proporcionando 60 a 120 minutos de sedação.
- IM : permite a realização de procedimentos superficiais como, por exemplo: exame clínico de animais em estação, transporte e redução do estresse



d. Neuroléptoanalgesia

- Classificação: assoc. de opióide(fentanyl)+neuroléptico derivado butirofenónico (droperidol)
- M. da ação: ↓ lib. Nor. e dopamina no S.N.C.(droperidol);
receptores opióides nas áreas receptoras da dor (fentanyl)
- Farmacocinética: I.V., I.M., S.C.(gatos)- duração: 40-90min
- Uso: neuroléptoanalgesia; assoc. a A. gerais
- Contra-indicações : animais de consumo; australian terrier.
- Efeitos adversos: nistagmo, ↓resp.; “woody chest”
- Antagonismo: naloxone + 4 aminopiridina



Anestesia

- Supressão temporária da dor => fins exploratórios ou cirúrgicos
- Com ou sem Narcose
- Analgesia X Anestesia

Anestesia Geral

É todo ato anestésico reversível que satisfaz os seguintes requisitos básicos:

- Perda da consciência ou sono artificial ou narcose
- Supressão temporária da percepção dolorosa
- Proteção neuro vegetativa
- Relaxamento muscular

Anestésicos Gerais

Produz:

Perda da consciência

Perda de todas as sensações

Amnésia do evento

Diferente de:

analgésicos; anestésicos locais; hipnóticos

Utilizado para procedimentos cirúrgicos ou outros que causem dor

Devem: alcançar anestesia suave e rápida, manutenção estável e durante tempo necessário além de rápida recuperação.

Efeitos da anestesia geral

•Baixas doses

- Amnésia
- Euforia
- Analgesia
- Hipnose
- Excitação
- Hiperreflexia

•Altas Doses

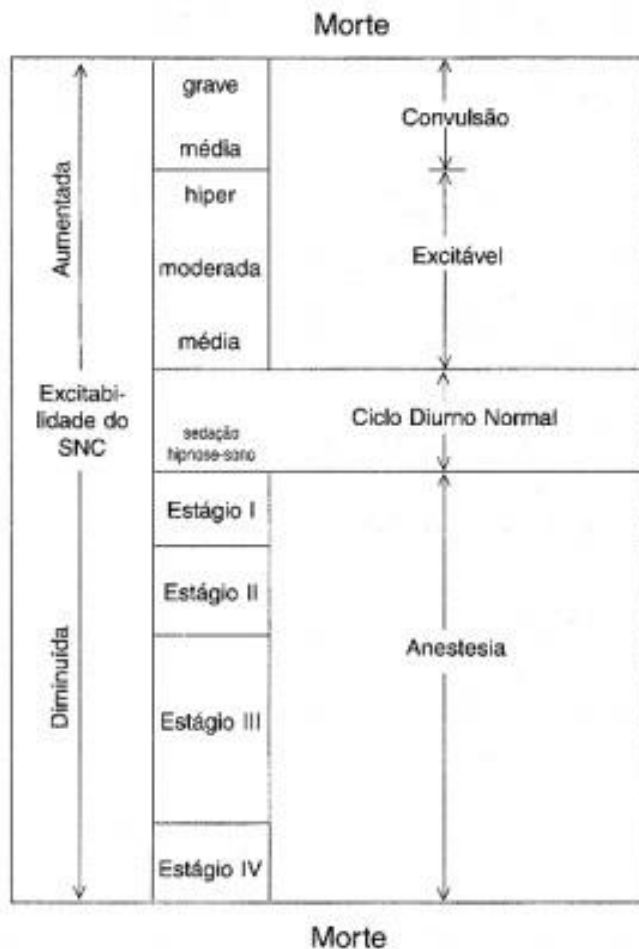
- Sedação profunda
- Relaxamento muscular
- Resposta motora diminuída
- Diminuição das respostas autônomas
- Proteção miocárdica contra isquemia
- Depressão Cardiovascular/respiratoria
- Hipotermia
- Nauseas, êmese
- Morte (1 por 250.000)

QUADRO 9.7 Objetivos da Medicação Pré-anestésica

1. Aliviar ou minimizar a dor
2. Suavizar a apreensão
3. Facilitar o manejo
4. Minimizar a atividade reflexa indesejável do sistema nervoso autônomo
 - a. Parassimpática
 - i. Nervo vago
 - ii. Secreções: salivar, bronquial
 - b. Simpática
 - i. Arritmica
 - ii. Alterações da pressão sangüínea arterial
5. Suplementar a anestesia geral
 - a. Contribuir com o nível de anestesia, sedação
 - b. Reduzir a necessidade anestésica
6. Minimizar complicações indesejáveis da recuperação pós-anestésica
7. Prevenir infecção
8. Continuar o tratamento de doença intercorrente

QUADRO 9.8 Complicações da Medicação Pré-anestésica

1. Função orgânica vital deprimida
 - a. Efeitos diretos
 - b. Interação com droga anestésica e outras adjuvantes
2. Antianalgesia
3. Sedação prolongada influenciando a recuperação da anestesia
 - a. Decúbito prolongado
 - b. Ataxia

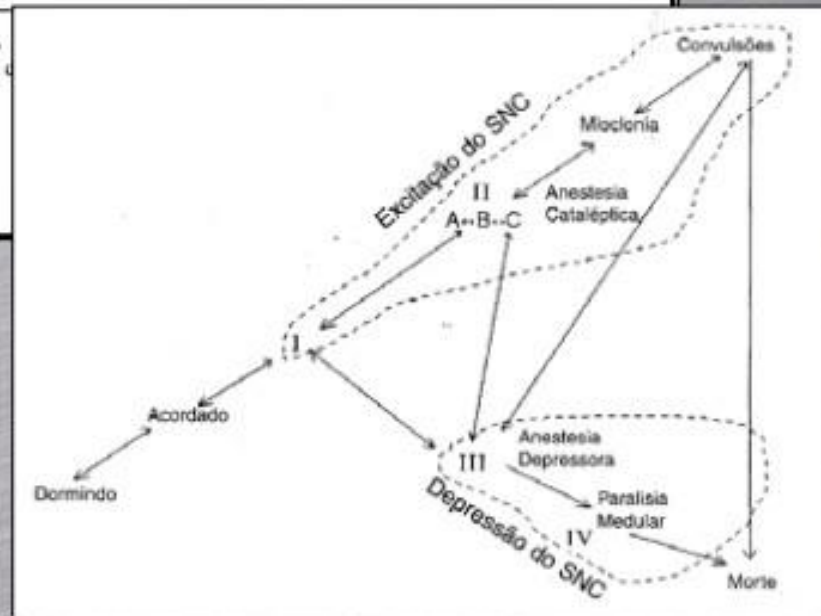


QUADRO 9.14 Respostas Comuns à Interação Dose do Anestésico-estímulo

1. Sinais de anestesia pré-cirúrgica
 - a. Bradicardia, taquicardia, arritmia
 - b. Hipertensão arterial
 - c. Dilatação pupilar, lacrimejamento, rotação do globo
 - d. Taquipnéia ou manutenção da respiração
 - e. Respiração profunda
 - f. PCO_2 alveolar/arterial reduzida
 - g. Movimento do membro/corpo
 - h. Salivação, vômito
 - i. Deglutição
 - j. Espasmo laríngeo
 - k. Fonação
2. Sinais de anestesia cirúrgica profunda
 - a. Bradicardia, taquicardia, arritmia, parada cardíaca
 - b. Hipotensão arterial
 - c. Dilatação pupilar, córnea ressecada, olho fixo centralmente
 - d. Respiração superficial, parada respiratória (*não mantém a respiração*)
 - e. PCO_2 alveolar/arterial elevada
 - f. Flacidez muscular

Fonte: Steffey, 1983.

Nota: A importância de



QUADRO 9.12 Resumo da Descrição Clássica dos Quatro Estágios da Anestesia Geral

1. Estágio I
 - a. Estágio de analgesia, indução e excitação voluntária ou de analgesia e amnésia
 - b. Período do começo da indução à perda da consciência
 - c. Resistência voluntária à contenção e aos vapores anestésicos
 - d. Em humanos: perda ou embotamento da sensação de dor; atividade mental controlável por todo esse estágio, mas progressivamente deprimida até a inconsciência
 2. Estágio II
 - a. Estágio de delírio, excitação involuntária ou ação desinibida
 - b. Período da perda da consciência até o começo da respiração automática
 - c. Nos humanos: estágio de sonho
 3. Estágio III
 - a. Estágio cirúrgico
 - b. Período do início da respiração automática até a parada respiratória
 - c. Subdividido nos quatro planos da anestesia:
 - i. Plano I: cirúrgico leve
 - ii. Plano II: cirúrgico moderado
 - iii. Plano III: cirúrgico profundo
 - iv. Plano IV: cirúrgico excessivo
 4. Estágio IV
 - a. Estágio de paralisia respiratória ou superdosagem
 - b. Intervalo entre a parada respiratória e cardíaca
-

Anestésicos gerais parenterais

1) Barbitúricos	1.1) Tiobarbitúricos	Tiaminal Tiopental
	1.2) Oxibarbitúricos	Meto-hexital Pentobarbital Fenobarbital Barbital
2) Compostos Imidazólicos	Etomidato	
3) Alquil-fenóis	Propofol	
4) Derivados da Fenciclidina	Quetamina Tiletamina	

Anestésicos gerais parenterais

- Barbitúricos: Tiobarbituratos(tiopental,tiamilal)
Oxibarbituratos(fenobarbital,barbital)*



➤ *Somente os barbitúricos de ação ultracurta se prestam a A. geral

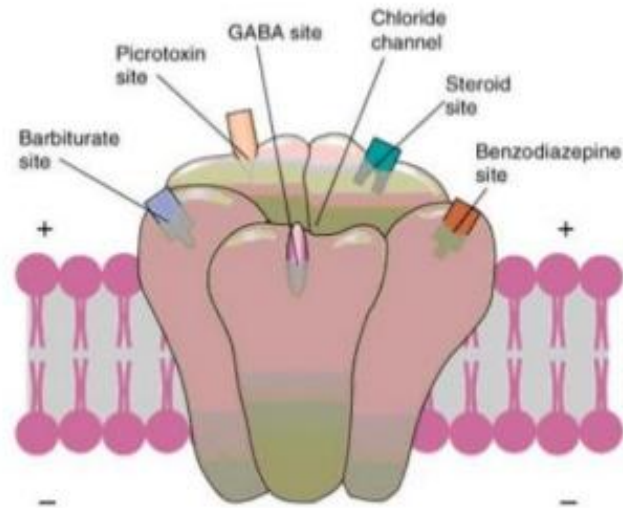
Classificação dos barbitúricos conforme o período de duração

Ação	Fármaco	Período de latência	Duração
Longa	Barbital	22 min.	6-12h
Longa	Fenobarbital	12 min.	6-12h
Curta	Pentobarbital	30-60 seg.	60-120 min.
Ultracurta	Tiopental	15-30 seg.	10-20 min.*
Ultracurta	Tiamilal	15-30 seg.	10-20 min.

BARBITÚRICOS

- Indicações atuais
 - Anestésicos gerais
 - Anticonvulsivantes

- Mecanismo de ação
 - Potencializam a ação do GABA, ligando-se a a um sitio específico na receptor GABA_A



- efeito dependente de dose, concentração e veloc. de administração

MECANISMO DE ACCIÓN

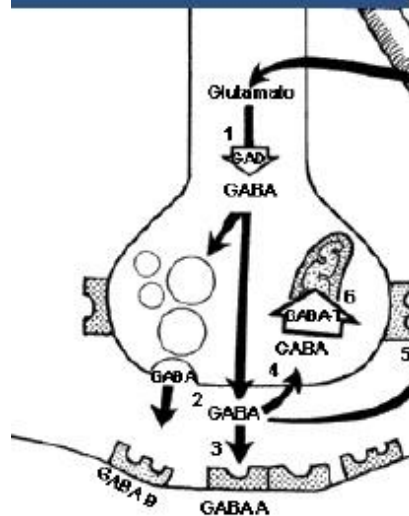
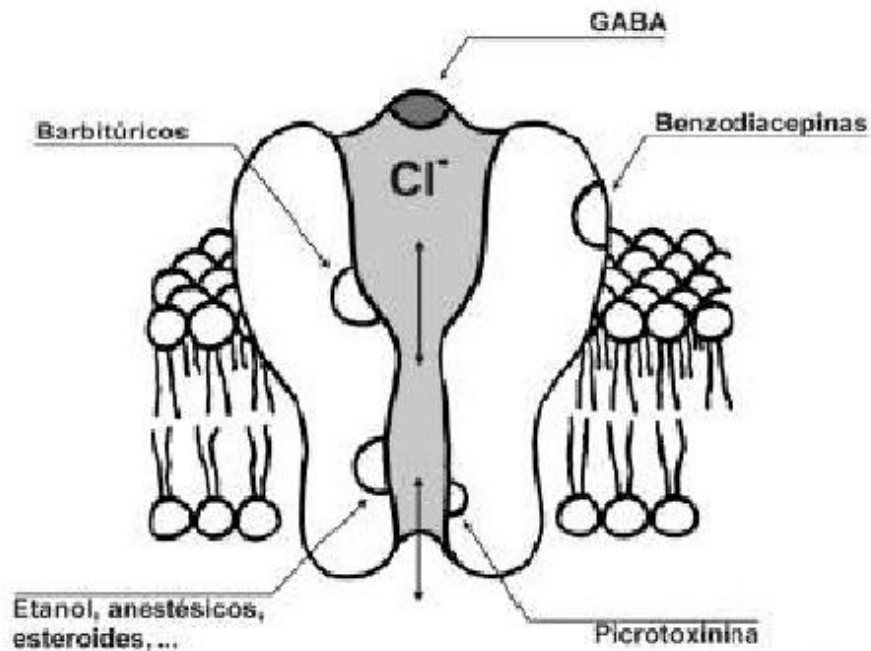


Figura 1. Representación esquemática del complejo receptor GABA_A ionóforo cloro (receptor GABA_A) y sus diversos lugares de fijación.



Farmacocinética dos tiobarbituratos

- Alta// liposs.
- $C_{\text{máx. cérebro}} = 1\text{min.}$
- Alta redistribuição= perda do estado anestésico
- Repiques= acúmulo no tec. Adiposo



Precauções e contra indicações

- Apnéia , espasmos de glote e musc. bronquiolar
- Depressão cardiovascular
- TGI – relaxamento de esfíncter
- Útero- redistribuição em 5 min.

Vantagens e desvantagens

- Indução rápida
 - Não aumenta secreções
 - Não predispõem a arritmias
 - Não aumenta a P. intracraniana
 - Analgesia limitada
 - Pouca duração do estado cirúrgico
 - Depressão respiratória
-
- Dose= $\text{sol.} \times 100 / \text{conc. desejada}$ (5% ou 2,5%)



Derivados da feniciclidina

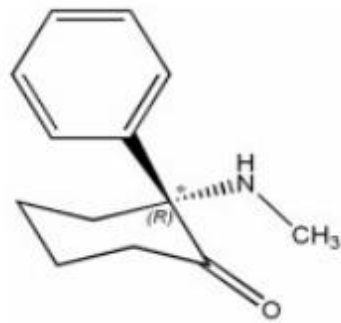
- Classificação: anestésico dissociativo
- tem um elevado volume de distribuição e um rápido clearance, o que a torna ideal para infusão contínua.
- pode ser administrada pelas vias intravenosa (IV), intramuscular (IM).
- As concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1 minuto após administração IV, 5 a 15 minutos após injeção IM.
- distribuída para os tecidos altamente irrigados, incluindo o cérebro, fígado e rins, onde atinge concentrações quatro a cinco vezes superiores à do plasma.

Derivados da fenciclidina – Cetamina / Tiletamina

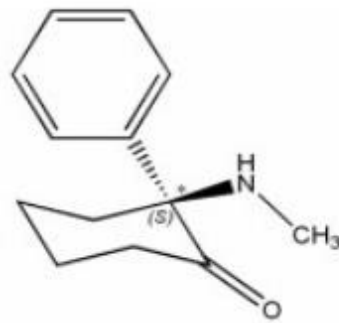
- São antagonistas não competitivos do receptor glutamatérgico do tipo NMDA (N-metil-D-aspartato).
- impedem as ações do glutamato sobre os NMDA.
- seus metabólitos podem se ligar em menor grau a receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e opioides e canais de sódio (Du Jardin et al, 2016[6]).
- A cetamina inibe o receptor NMDA ao se ligar no sítio PCP. O sítio PCP foi assim chamado devido ao fato de ser o local onde a fenciclidina (PCP) se liga para bloquear o receptor.

- Baixas concentrações de cetamina causam predominantemente o bloqueio do canal fechado, enquanto altas concentrações bloqueiam tanto o canal fechado como aberto.
- Este mecanismo de antagonismo do receptor do NMDA dependente da concentração de cetamina tem implicações clínicas, verificando-se propriedades analgésicas a baixos níveis de cetamina e os efeitos anestésicos a concentrações muito mais altas.

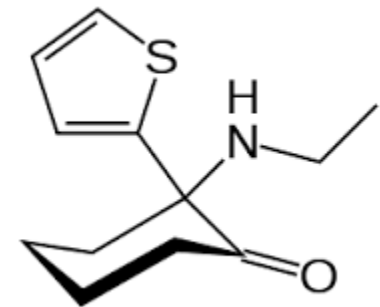
CETAMINA



(R)-Ketamine



(S)-Ketamine



tiletamina



Derivados da feniciclidina (cinética)

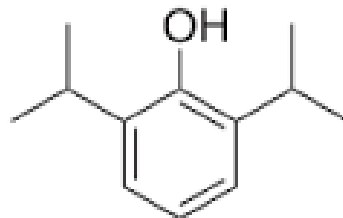
- biotransformação: N-desmetilação- citocromo P450 (principalmente CYP3A4) .
- norcetamina: potência anestésica 1/3 da cetamina, pode ser responsável pelos efeitos anestésicos de longa duração.
- Norcetamina: hidroxilada e conjugada com ácido glucorónico a compostos hidrossolúveis que são excretados na urina (90%) e bile.
- O tempo de meia-vida da distribuição é aproximadamente 7 a 11 minutos e o da eliminação 2 a 3 horas.

Alquilfenóis – Propofol

- Fármaco de ultracurta-duração da classe dos anestésicos parenterais.
- Uso IV induz a hipnose, com excitação mínima, usualmente em menos de 40”.
- O tempo de meia-vida de equilíbrio circulação-cérebro é aproximadamente de 1 a 3 min., dependendo da velocidade da indução da anestesia.
- O mecanismo de ação proposto é atividade agonista de receptores do tipo GABA.
- Sua ligação provocaria a abertura de canais de íons cloreto levando à hiperpolarização neuronal.

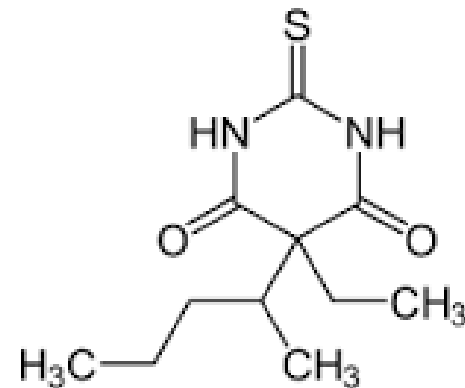
Alquilfenóis – Propofol

- Uso: indução e manutenção da anestesia geral
sedação para procedimentos médicos
- O propofol não produz boa analgesia, embora em estudos em humanos onde se administra propofol, em comparação com anestésicos inalatórios, os doentes reportam menos dor
- Metabolização 10x mais rápida q os barbitúricos
- Recuperação mais demorada em gatos
- Pouca ação cardiovascular



Imidazolínicos – Etomidato

- é um derivado de imidazol carboxilado, tendo propriedades anestésicas e amnésicas, porém pouco efeito analgésico.
- É um modulador do receptor GABA contendo subunidades β .
- Anestesia de 10-15 min. c/ relax. Musc.
- Pode causar dor, vômito, excitação x BZD+metoclopramida
- Mínimo de feitos cardiovasculares e respiratórios
- I.T. = 16



- Início de ação: 30–60 segundos
- Pico de efeito: 1 minuto
- Duração do efeito: 3–5 minutos; terminado por redistribuição
- Volume de distribuição: V_d : 2-4.5 L/kg
- Ligação protéica: 76%
- Metabolismo: Hepático e esterases plasmáticas
- Meia-vida de eliminação: Terminal: 2.6 horas

Anestésicos gerais inalatórios

- Líquidos que se volatilizam
- Gases (óxido nitroso)

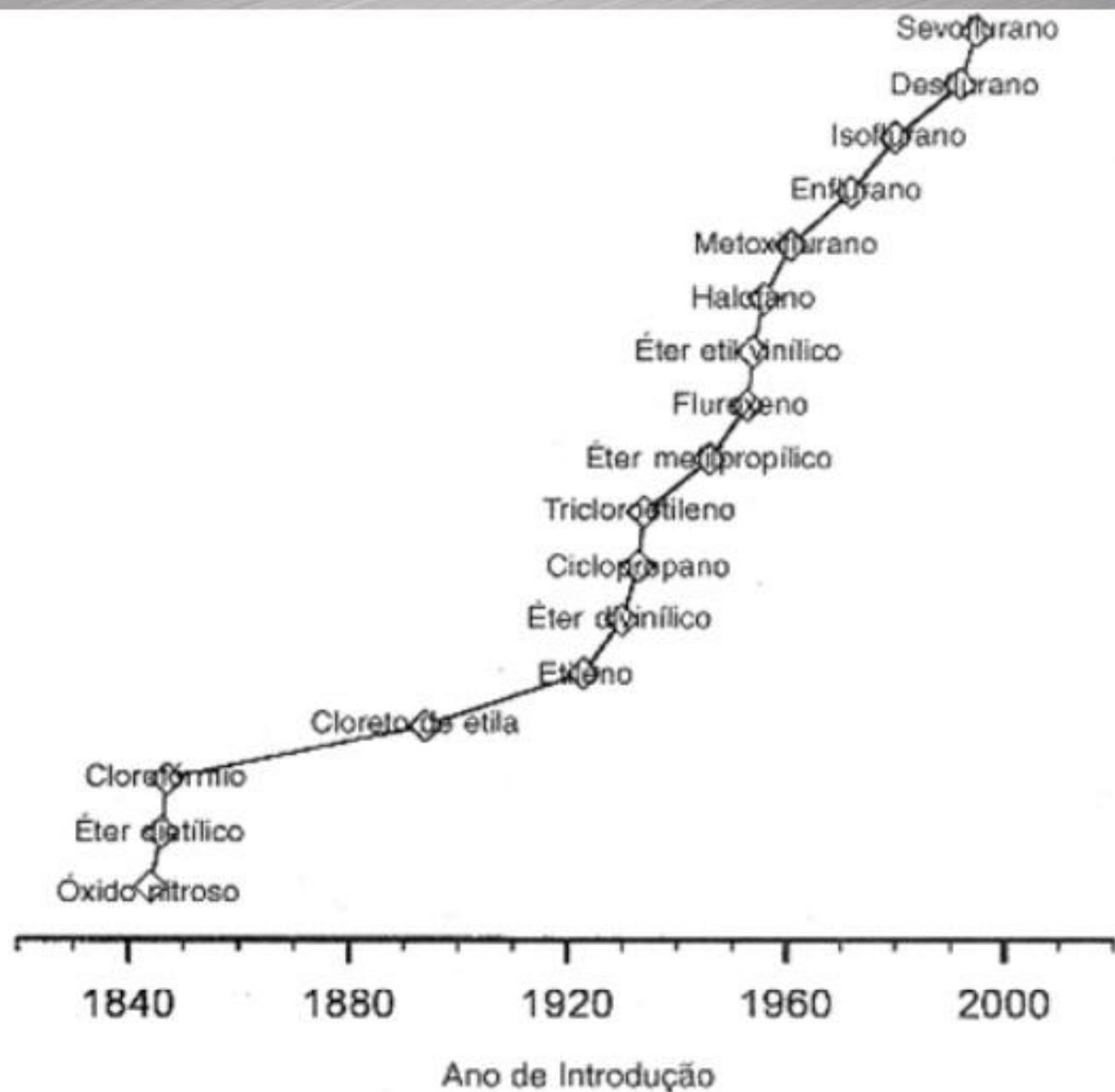
Anestésicos gerais inalatórios

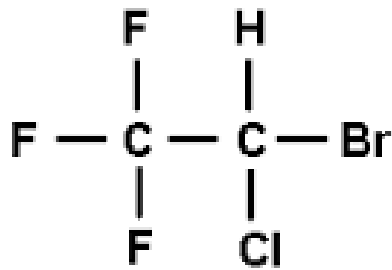
- Farmacodinâmica: ???
- Farmacocinética : exclusiva
- Características mais relevantes :
 - ❑ CAM
 - ❑ Coeficiente de partição

Farmacodinâmica:

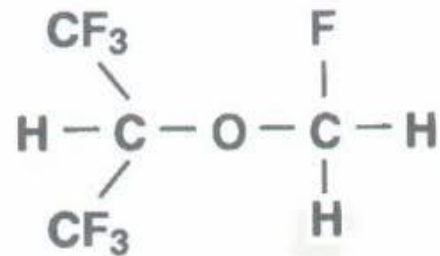
Os agentes anestésicos têm nas estruturas do SNC os seus locais de ação primária (principal). Há relatos de que estes fármacos atuam em diferentes sítios orgânicos do SNC. Tem sido difícil explicar de modo específico o local onde se inicia a descontinuidade da condução do impulso nervoso para produzir amnésia, inconsciência e imobilidade; no entanto, estudos experimentais recentes mostram evidências sobre este complexo processo.

Entendeu algo ?????

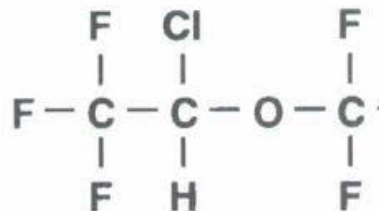




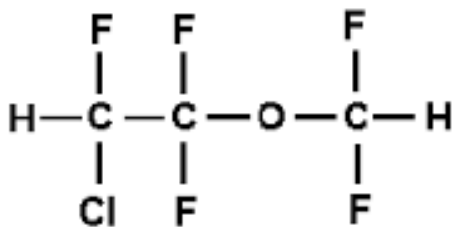
Halothane



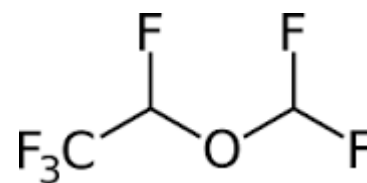
Sevoflurane



Isoflurane



Enflurane



desflurane



Quadro 10.7 Vantagens e desvantagens do emprego de alguns anestésicos inalatórios

Anestésico	Vantagens	Desvantagens
Óxido nitroso	Rápida indução e recuperação Analgesia moderada	Baixa potência, uso associado a outros compostos — anemia e leucopenia — distensão vísceras/cólica — hipoxemia
Halotano	Potente Não irritante	Hipotensão Pode causar arritmias Risco de lesão hepática
Metoxifluorano	Potente Analgesia	Toxicidade renal Indução e recuperação lentas
Isofluorano	Ausência de toxicidade hepática e renal Rápida indução e recuperação	Custo elevado
Enfluorano	Indução e recuperação rápidas	Mioclonias Depressão respiratória Insuficiência renal em pacientes predispostos
Sevofluorano	Indução e recuperação mais rápidas que os demais agentes Pouco metabolizado Preço acessível	Menor estabilidade na cal sodada
Desfluorano	Tempo de indução semelhante ao do isofluorano Recuperação mais rápida Pouco metabolizado	Custo elevado









Sevoflurano



Isoflurano



Halotano



Enflurano









