

PHENIBUT

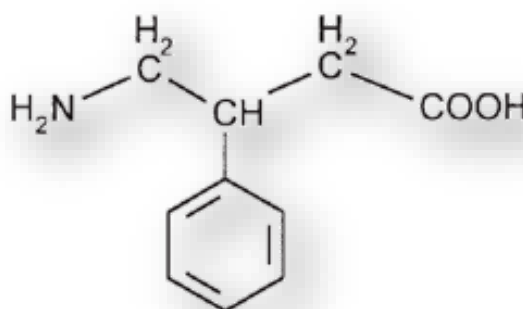
Auxílio na recuperação e crescimento muscular

DENOMINAÇÃO QUÍMICA: 4-amino-3-phenylbutanic acid hydrochloride **SINÔNIMOS:** Fenibut, Phenybut, PhGABA, Acide 4-Amino-3-Phenylbutyrique, Acide Beta-phenyl-gamma-aminobutyrique, Agente Gabaérgico, Beta-Phenyl-GABA, Beta-Phenyl-GABA, Beta-phenyl-gamma-aminobutyric acid, Phenyl-GABA

FORMULA MOLECULAR: C₁₀H₁₃NO₂.HCl

PESO MOLECULAR: 215,68 g/mol

CAS NUMBER: 1078-21-3



DESCRIÇÃO

Phenibut (ácido β-fenil-γ-aminobutírico, ou β-fenil-GABA) é um agonista do ácido γ-aminobutírico (GABA), desenvolvido na União Soviética nos anos de 1960 e usado como um ansiolítico, reduzindo os níveis de estresse e ansiedade. O grupo fenil adicionado permite ao Phenibut passar através da barreira hematoencefálica de maneira mais eficaz do que o GABA. Já vem sendo amplamente demonstrado que o GABA estimula a liberação de hormônio de crescimento nos estados de repouso e após a atividade física. O efeito do aumento nas concentrações de GH imunorreativo/ GH após a atividade física sobre a hipertrofia muscular ainda são desconhecidos, porém sabe-se que esse aumento pode melhorar as adaptações musculares ao treino de força.



Phenibut é um pó branco cristalino. É muito facilmente solúvel em água, e solúvel em álcool.

INTRODUÇÃO

A ansiedade social é provavelmente, dentre os problemas de ansiedade, o menos conhecido e o mais negligenciado. Ansiedade social refere-se ao nervosismo ou desconforto em situações sociais, habitualmente devido ao medo que a pessoa tem de poder fazer alguma coisa que possa ser embaraçoso ou ridículo, ou na qual possa causar má impressão, ou que possa ser julgada, criticada ou avaliada negativamente por outras pessoas. Para muitos, a ansiedade social está limitada a certas situações sociais. Por exemplo, algumas pessoas ficam muito desconfortáveis em situações formais relacionadas com o trabalho (fazer apresentações ou reuniões), mas ficam razoavelmente confortáveis em situações mais casuais, como por exemplo em festas ou na socialização com os amigos. Outras pessoas podem reagir exatamente ao contrário: estão mais confortáveis em situações formais de trabalho do que em situações não estruturadas de encontro social.

Phenibut é uma droga neuropsicotrópica com ação ansiolítica e nootrópica (aumenta a cognição).

Além disso, estimula os receptores de dopamina e antagoniza beta-feniletilamina.

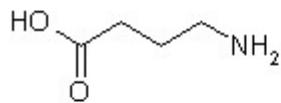
Phenibut é amplamente utilizado para aliviar a tensão, ansiedade e medo, para melhorar o sono em pacientes psicossomáticos ou neuróticos; bem como uma medicação pré ou pós-operatória. É também usado para fadiga, alcoolismo, batimentos cardíacos irregulares, na terapia de distúrbios caracterizados por astenia e depressão, e também em transtorno de estresse pós-traumático (PTSD), distúrbios vestibulares e gagueira. Além disso, Phenibut tem sido indicado para melhorar a memória e aprendizado.

No âmbito esportivo, o Phenibut possui efeitos sobre a indução do sono REM e na estimulação de GH, por ser semelhante ao GABA. Estudos demonstram que o GABA estimula a produção de GH no repouso e após a atividade física.

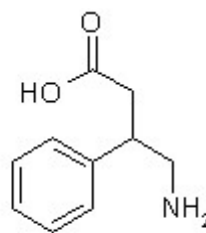
PROPRIEDADES

O GABA é um neurotransmissor muito importante, conhecido por ser o transmissor inibitório primário encontrado no cérebro e sistema nervoso central. Em geral, Phenibut é quase idêntico ao GABA, com a exceção do aumento da capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Há maior facilidade de penetração do Phenibut, porém o efeito farmacológico é o mesmo em comparação com o GABA.

Os seus efeitos são atribuídos à hiperpolarização (um potencial mais negativo de células) de neurônios GABA ou GABA receptores. Isto é conseguido mediante a ligação ao receptor, por ativação de um influxo de íons Cl^- ao neurônio ou através da abertura de canais de K^+ , o que resulta em um efeito líquido de ambos cessar ou tornar mais difícil a propagação do sinal.



GABA



Phenibut

Ação GABA-mimética: A liberação de GABA das terminações pré-sinápticas é aumentada pelo Phenibut. Phenibut e GABA tiveram efeitos eletrofisiológicos semelhantes sobre os canais iônicos dos neurônios isolados de *Planorbarius corneus*. Vários estudos relatam a ativação de receptores GABAB pelo Phenibut.

No que diz respeito ao seu efeito antidepressivo e antinociceptivo (alívio da dor), Phenibut parece funcionar agindo no receptor GABA.

Ativação do metabolismo de dopamina: Em um grupo de ratos administrados com 50 a 100 mg/kg i.p. de Phenibut, ocorreu o aumento dos níveis de dopamina e seus metabólitos: ácido homovanílico e ácido 3,4-dihidroxifenilacético. Sugeriu-se que Phenibut pode ativar processos dopaminérgicos, e que este efeito pode ser importante para os efeitos sedativos e tranquilizantes da droga.

Phenibut é muitas vezes usado para equilibrar os efeitos estimulantes de alguns nootrópicos (cafeína, ampaquinas, etc.), mas pode ser utilizado isoladamente para as suas propriedades ansiolíticas. Este produto tem o efeito de baixar o nível de estimulação do cérebro. Isso faz com que os neurônios muito ativos reduzam a sua taxa de disparo, tendo um efeito anti-ansiedade calmante não somente sobre o cérebro, mas como em todo o corpo.

Há alguns usuários que relatam que Phenibut ajudou a melhorar algumas habilidades cognitivas. Isso inclui a melhoria da memória e uma capacidade expandida de aprendizagem, juntamente com a capacidade para recordar memórias e detalhes mais fácil e mais rapidamente. As evidências indicam que este suplemento pode ser capaz de apoiar a melhoria da comunicação neuronal entre os dois hemisférios do cérebro. Em muitos casos, isso também pode levar à melhoria das habilidades de resolução de problemas, além de melhorar o pensamento criativo.



Outra vantagem interessante de Phenibut é a melhoria do sono. Muitas pessoas fazem uso de Phenibut como um sedativo, não só para relaxar, mas também para adormecer. Não só isso, mas também promove uma melhor qualidade de sono, permitindo ao usuário acordar sentindo-se mais descansado e revigorado.



ESTUDOS

Em estudos com ratos, sob condições de isquemia cerebral, Phenibut foi considerado superior ao piracetam na redução da amnésia, grau de queda de circulação, e melhorou o movimento espontâneo. Isso implica a possibilidade de Phenibut estar atuando em condições de baixo oxigênio na função vascular; uma vez que os neurônios têm um metabolismo muito alto, eles são muito propensos a lesões quando privados de oxigênio, mesmo que por um breve tempo.

Além disso, no que diz respeito a metabolismo, Phenibut mostrou-se capaz de reduzir os danos da mitocôndria neuronal, em ambientes de edema. Também foram encontrados indícios de que Phenibut possui efeitos interessantes relativos à doença de movimento. Em coelhos, um estudo mostrou que Phenibut altera o fluxo de sangue para as áreas do cérebro, que resultam num aumento da estabilidade vestibular.

Uma vez que a hipóxia é a causa habitual de morte de animais tratados com convulsivos, os efeitos anti-hipóxicos do Phenibut foram estudados. Phenibut mostrou ter atividade anti-hipóxica em vários modelos de hipóxia (falta de oxigenação). A demonstração dos efeitos anti-hipóxicos do Phenibut induz sua avaliação como uma potencial droga nootrópica.

Atividade nootrópica (aumento cognitivo): Em um estudo feito com camundongos que tomaram Phenibut em doses pequenas (5 a 10 mg/kg i.p.), mostrou que o Phenibut promoveu formação facilitada do reflexo condicionado (transformação das reações de resposta do organismo a estímulos externos). Em doses de 10 a 20 mg/kg i.p. Phenibut aprimorou o desempenho dos camundongos em testes de natação e haste rotativa.

Efeito tranquilizante: Em um estudo com ratos, com dose de 50 a 100 mg/kg i.p de Phenibut, foi suprimida a reação emocional para dor induzida por estimulação elétrica.

Efeito ansiolítico: O efeito ansiolítico do Phenibut parece ser dependente da reatividade emocional dos animais. Em gatos ansiosos e passivos, Phenibut aboliu ou suprimiu o medo e provocou uma reação agressiva a uma provocação. Em gatos agressivos, Phenibut não teve efeito sobre a agressão. Em gatos não-agressivos sem medo óbvio, Phenibut ampliou o escopo dos sintomas emocionais positivos. Em modelos experimentais de medo induzidos por estimulação elétrica do

hipotálamo ou pela estimulação aversiva periférica, Phenibut teve uma ação antifóbica seletiva e facilitou a fuga de situações estressantes. Essa ação não foi associada com efeitos de sedativos ou relaxantes musculares. Foi sugerido que o efeito antifóbico do Phenibut é mediado por uma ação de GABA-miméticos. Em camundongos, a agressividade induzida por estimulação elétrica foi antagonizada por Phenibut, mas apenas com doses muito elevadas (300 mg/kg i.p. e superior). A estas doses altas, Phenibut inibiu a coordenação motora.

Estudos clínicos com Phenibut e Baclofeno

Phenibut foi administrado oralmente à indivíduos saudáveis em um dose única de 250mg. 65% da dose foi recuperada intacta na urina. O tempo de meia-vida de Phenibut no plasma foi de 5,3h. O clearance renal foi muito próximo ao clearance de creatinina.

Estudos duplo-cedo, placebo controle foram realizados em pacientes neuróticos ou psicóticos com Phenibut administrado oralmente em 0,25 a 0,5g, três vezes por dia por um período de uma a duas semanas. Phenibut demonstrou ativar as funções intelectuais, melhorar a força física, e reduzir a fadiga e o cansaço.

Baclofeno (2,5 a 3,0 mg/dia) também foi avaliado em estudos controlados com placebo, e verificou-se a redução da frequência e a gravidade de ataques de pânico. Os efeitos foram semelhantes aos com benzodiazepinas, mas inferiores aos da imipramina. A combinação de baclofeno e imipramina foi muito eficaz. Em pessoas alcoólicas com transtornos afetivos secundários, baclofeno foi superior ao placebo e igualmente eficaz às benzodiazepinas ou amitriptilina.

A eficácia das drogas nesses estudos foi avaliada por meio de testes psicológicos clínicos (Spielberger, Zung, MMPI) e testes eletrofisiológicos. Não houveram efeitos colaterais ou complicações relatadas. Verificou-se que o baclofeno também foi eficaz no tratamento de manifestações afetivas de opiáceos e síndrome de abstinência de álcool.

Estudos da relação do GABA e do GH

Um estudo foi realizado com onze homens treinados em força (18-30 anos) para verificar os efeitos da suplementação de GABA ou placebo sobre as concentrações de hormônio de crescimento (GH) imunorreativo e imunofuncional. Os participantes ingeriram 3 g de GABA ou placebo (sacarose), seguido sessões de repouso ou sessões de exercício de força.

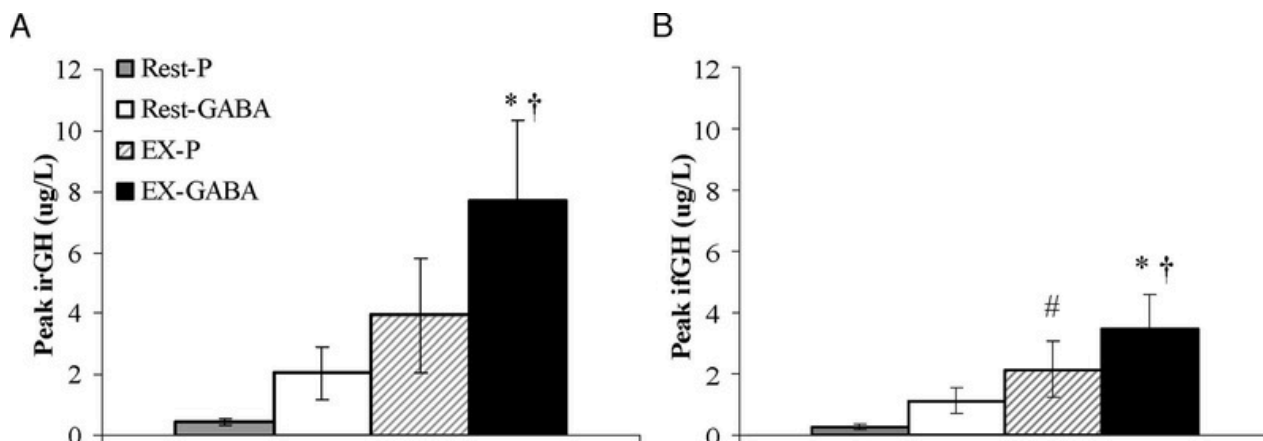


Figura 1- Pico de irGH e ifGH no repouso e após o exercício com a suplementação de GABA e placebo.

Os autores observaram que a ingestão de GABA eleva as concentrações tanto de irGH e IfGH em comparação com placebo. Especificamente, as concentrações máximas de ambos os hormônios foram elevados em cerca de 400%, e a área sob a curva (AUC) foi elevada cerca de 375% ($P < 0,05$).

Para os atletas que procuram a ganhar força, perder gordura e recuperar rapidamente, esta parece ser uma boa opção, para o mesmo grau de intensidade do exercício (lembre-se o GABA em si não melhora diretamente o desempenho do exercício), a magnitude da liberação de GH é quase o dobro. Além disso, existe a possibilidade intrigante de que também que o GABA poderia ser usado para aumentar o pico natural da produção de GH que ocorre durante as primeiras horas de sono.

MECANISMOS DE AÇÃO

PHENIBUT CARREGA A ESTRUTURA GABA COM ADIÇÃO DO ANEL FENÍLICO, QUE PERMITE ATRAVESSAR A BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA

O GABA por si não consegue atravessar esta barreira, e é totalmente sem eficácia quando administrado como suplemento. Em geral, o Phenibut compartilha efeitos farmacológicos similares ao GHB, baclofen e álcool.

Doses muito altas de Phenibut acima de 2000 mg, podem induzir um estado de intoxicação com inibição do sistema nervoso central. Doses menores de até 500 mg podem induzir controle de ansiedade e efeitos relaxantes. A mistura de Phenibut com outros agonistas GABA pode ter um efeito sinérgico e acumulativo, eventualmente associado a toxicidade.

EFEITO ANSIOLÍTICO

Funciona a partir do efeito agonista nos receptores GABA A e GABA B, estando associado com efeitos antidepressivos, uma vez que as vias estão conectadas.

As doses para redução de stress e ansiedade não produzem sonolência nem efeito hipnótico, variando de 65 a 500 mg, uma ou duas vezes por dia.

EFEITO NOOTRÓPICO DO PHENIBUT

Phenibut tem um efeito de incrementar a capacidade cognitiva por mecanismos nootrópicos que incluem: humor, atenção, aprendizado, memória. A dosagem para o efeito nootrópico varia de 65 a 500 mg, uma ou duas vezes por dia.

EFEITO NEUROPROTETOR

Phenibut possui um efeito neuroprotetor durante o stress. Durante os exercícios extremos, o Phenibut normaliza o metabolismo energético neuronal, aumenta o retorno venoso como mecanismo de desintoxicação e aumenta a resistência térmica dos neurônios. A dosagem para o efeito neuroprotetor varia de 100 a 1000 mg em até 2 doses.

EFEITO CARDIOPROTETOR

O uso de Phenibut aumenta a capacidade de contração do músculo cardíaco, e incrementa a relação com relaxamento. A dosagem como cardioprotetor varia de 100 a 500 mg.

OUTROS EFEITOS

O Phenibut tem sido empregado no tratamento de pacientes com labirintite, convulsões assim como no síndrome de abstinência na retirada de álcool e morfina. Alguns estudos tem mostrado que o Phenibut pode aumentar a resistência ao calor, stress e aumentar a capacidade produtiva em estudos feitos em humanos.

INDICAÇÕES

Phenibut é utilizado como tranquilizante e como agente nootrópico (aumenta o desempenho cognitivo). Por isso, é indicado para diminuir a tensão, o estresse e a insônia, e para aliviar a ansiedade

e o medo. Também pode ser indicado para potencializar medicamentos neurolépticos e medicamentos contra o mal de Parkinson. Além disso, é indicado para melhorar a memória e a função intelectual.

A maioria das informações estão disponíveis para o uso clínico de Phenibut em neuroses (transtornos mentais caracterizados por ansiedade, por exemplo). Em pacientes geriátricos, Phenibut parece ser superior como tranquilizante e neuroléptico. Também tem sido utilizado com sucesso em tratamentos de transtorno de estresse pós-traumático, gagueira, e até mesmo distúrbios vestibulares.

Em crianças, Phenibut tem sido reivindicado para ser eficaz em distúrbios neuróticos, “síndrome cerebral orgânica” (termo geral para a diminuição da função mental que não é causada por um distúrbio psiquiátrico), insônia e várias formas de hiperatividade. Em crianças na idade pré-escolar, Phenibut tem sido usado para tratar distúrbios de fala, particularmente a gagueira.

Devido principalmente à sua atividade tranquilizante, Phenibut também é útil em pacientes epiléticos.

No âmbito esportivo, o Phenibut pode ser indicado no auxílio como modulador dos níveis hormonais de GH e crescimento muscular.



Obs.: Para prescrição de Phenibut consulte seu médico.

CONCENTRAÇÃO RECOMENDADA

Uma dosagem típica de Phenibut pode variar de 65mg a 400 mg ao dia, conforme prescrição médica. Essa dosagem poderá variar de acordo com cada paciente e com a função desejada. Para crianças a dosagem recomendada é de 25-50 mg (duas vezes ao dia) a partir de 6 anos de idade. É sempre aconselhável começar pela sua menor dose eficaz, e, aos poucos, aumentar a dose se necessário, para verificar a tolerância do organismo de cada um. Também é aconselhável não tomar por um longo período de tempo.

Obs.: É muito importante controlar bem as doses, pois pode causar dependência se utilizá-lo em doses altas e por um longo período de tempo.

CONTRAINDICAÇÕES

Phenibut é gabaérgico e seus efeitos são drasticamente amplificados quando consumidos com álcool e certos medicamentos, incluindo benzodiazepínicos, tendo em conta os mecanismos farmacológicos semelhantes de ação sobre os receptores GABA para todas essas substâncias. Por isso, não é recomendado ingerir Phenibut com outras drogas gabaérgicas.

Pacientes que utilizam inibidores da MAO ou medicamentos para epilepsia como carbamazepina ou oxcarbazepina devem consultar o seu médico ou farmacêutico antes da suplementação com Phenibut. Algumas evidências sugerem que Phenibut pode modular a função de alguns medicamentos para epilepsia. Phenibut não deve ser administrado em pacientes com Parkinson

REAÇÕES ADVERSAS

Sonolência em pacientes geriátricos foi ocasionalmente observada como um efeito colateral. Uma desvantagem da terapia com o Phenibut é o desenvolvimento de tolerância. Em alguns pacientes, após duas semanas de tratamento, a dose teve que ser aumentada de um quarto para um terço. Alguns sintomas foram relatados com seu uso como náusea, tonturas, alterações gastrintestinais, alteração de memória, euforia, diminuição da inibição, letargia, cansaço.

INTERAÇÕES

O Phenibut quando combinado com outros fármacos ou substâncias podem ocasionar efeitos e reações. O uso de altas dosagens de Phenibut (acima de 2 g/dia) com GHB e benzodiazepínicos pode induzir

depressão respiratória, levando a perda de consciência e até mesmo a morte. O uso com o álcool aumenta a chance de amnésia temporária e perda de consciência.

TOXICIDADE

Poucas informações estão disponíveis sobre a farmacocinética ou toxicidade do Phenibut em animais. Após administração intravenosa tanto em coelhos quanto em ratos, Phenibut não foi metabolizado. Phenibut é largamente excretado na urina. Aos 15, 30, 60 ou 90 minutos após administração intravenosa, Phenibut foi encontrado no fígado, nos rins e na urina. Traços de Phenibut (~4mg%) foram encontrados no sangue e no cérebro. 180 minutos após injeção intravenosa somente vestígios da droga foram encontrados em todos os tecidos estudados. Estudos in vitro com tecidos indicaram que o Phenibut se liga fígado, rim e tecido cerebral. Em cães e gatos, Phenibut, após uma única dose de 50 mg/kg i.v., é excretado inalterado na urina.

A toxicidade aguda de Phenibut é baixa. Sua LD50 é de 900 mg/kg i.p. em camundongos, e de 700 mg/kg i.p. em ratos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

LAPIN, I. Phenibut (β -Phenyl-GABA): A Tranquilizer and Nootropic Drug. Department of Clinical and Experimental Psychopharmacology, Bekhterev's Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia. In: CNS Drug Reviews. vol. 7, n. 4, p. 471–481. 2001.

KHAUNINA, R.A., LAPIN, I.P. Use of phenibut in psychoneurology and its place among other psychotropic drugs. Zh Nevropatol Psikhiatrii 1989;89:142–151.

KOZLOVSHAYA, M.M., RAEVSKY, K.S., KOVALEV, G.I., KHARLAMOV, A.N. Comparison psychotropic and neurochemical action of phenibut. Neuropharmacology (New drugs in neurology). Leningrad: Izd. IEM, 1980;81–82.

POWERS, MICHAEL E.; YARROW, JOSHUA F.; MCCOY, SEAN C.; BORST, STEPHEN E. Growth Hormone Isoform Responses to GABA Ingestion at Rest and after Exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise, v.40, 2008.

CAVAGNINI, F., et al. "Effect of acute and repeated administration of gamma aminobutyric acid (GABA) on growth hormone and prolactin secretion in man." Acta Endocrinologica 93.2 (1980): 149-154.

<http://oficinadepsicologia.com/sobre-ansiedade/ansiedade-social>. Acesso em: 08/04/2015.

<http://nootriment.com/pt/phenibut-dosage/>. Acesso em: 17/04/2015.

LAPIN I. CNS Drug Rev. 2001 Winter;7(4):471-81. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug.

PAVLOV J Biol Sci. 1986 Oct-Dec;21(4):129-40. On neurotransmitter mechanisms of reinforcement and internal inhibition. Shulgina GI.

VACHER CM, BETTLER B. Curr Drug Target CNS Neurol Disord. 2003 Aug;2(4):248-59. GABA(B) receptors as potential therapeutic targets.

ONG J, KERR DI, DOOLETTE DJ, DUKE RK, MEWETT KN, ALLEN RD, JOHNSTON GA. Eur J Pharmacol. 1993 Mar 16;233(1):169-72. R-(-)-beta-phenyl-GABA is a full agonist at GABAB receptors in brain slices but a partial agonist in the ileum.

BLACKSHAW LA. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Aug;281(2):G311-5. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. IV. GABA(B) receptors in the brain-gastroesophageal axis.

MISGELD U, BIJAK M, JAROLIMEK W. PROG NEUROBIOL. 1995 Jul;46(4):423-62. A physiological role for GABAB receptors and the effects of baclofen in the mammalian central nervous system.

LAPIN IP. Farmakol Toksikol. 1985 Jul-Aug;48(4):50-4. [Differences and similarity in the interaction of fenibut, baclofen and diazepam with phenylethylamine] [Article in Russian].

NURMAND LB, OTTER MIA, VASAR EE. Farmakol Toksikol. 1980 May-Jun;43(3):288-91. [Effect of structural analogs of gamma-aminobutyric acid on serotonin- and dopaminergic mechanisms] [Article in Russian]

POSHIVALOV VP. Pharmacol Biochem Behav. 1981;14 Suppl 1:53-9. Pharmacological analysis of social behaviour of isolated mice.

KOVALEV GV, SPASOV AA, BOGACHEV NA, PETRIANIK VD, OSTROVSKII OV. Biull Eksp Biol Med. 1987 Nov;104(11):588-90. [Role of the GABAergic system in the mechanism of the stress-regulating action of phenibut] [Article in Russian].

RAGO L, KIIVET RA, ADOJAAN A, HARRO J, ALLIKMETS L. Pharmacol Toxicol. 1990 Jan;66(1):41-4. Stress-protection action of beta-phenyl(GABA): involvement of central and peripheral type benzodiazepine binding sites.

TALALAENKO AN, PANKRAT'EV DV, GONCHARENKO NV. Neurosci Behav Physiol. 2003 Mar;33(3):255-61. Neurochemical characteristics of the ventromedial hypothalamus in mediating the antiaversive effects of anxiolytics in different models of anxiety.