

# STAHL PSICOFARMACOLOGIA

BASES NEUROCIÊNCIAS  
E APLICAÇÕES PRÁTICAS

Quarta edição

STEPHEN M. **STAHL**

Revisão técnica da edição brasileira  
Irismar Reis de Oliveira



# Psicofarmacologia

---

Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas





---

O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

---

# Psicofarmacologia

---

## Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas

**Stephen M. Stahl**

Adjunct Professor of Psychiatry, University of California at San Diego, CA, USA;  
Honorary Visiting Senior Fellow in Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK

Ilustrações por

**Nancy Muntner**

Revisão Técnica

**Irismar Reis de Oliveira**

Professor Titular de Psiquiatria do Programa de Pós-Graduação do Departamento de  
Neurociências e Saúde Mental, Universidade Federal da Bahia, Brasil

Tradução

**Patricia Lydie Voeux**

**Quarta edição**



■ O autor deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelo autor até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em <http://gen-io.grupogen.com.br>.*

■ O autor e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

■ Traduzido de

STAHL'S ESSENTIAL PSYCHOPHARMACOLOGY, FOURTH EDITION

Copyright © Stephen M. Stahl 1996, 2000, 2008, 2013

All rights reserved.

Syndicate of the Press of the University of Cambridge, England.

■ Direitos exclusivos para a língua portuguesa

Copyright © 2014 by

**EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.**

**Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional**

Travessa do Ouvidor, 11

Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040

Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896

[www.editoraguanabara.com.br](http://www.editoraguanabara.com.br) | [www.grupogen.com.br](http://www.grupogen.com.br) | [editorial.saude@grupogen.com.br](mailto:editorial.saude@grupogen.com.br)

■ Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.

■ Capa: Paulo Vermelho

■ Produção digital: Geethik

■ Ficha catalográfica

---

S779p

4. ed.

Stahl, Stephen M.

Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas / Stephen M. Stahl; tradução Patricia Lydie Voeux; revisão técnica Irismar Reis de Oliveira. – 4. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.  
il.

Tradução de: Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical application

ISBN 978-85-277-2628-3

1. Doenças mentais – Quimioterapia. 2. Psicofarmacologia. 3. Sistema nervoso central – Drogas – Efeitos fisiológicos. 4. Psicotrópicos – Efeitos colaterais. I. Título.





Dedicado à memória de Daniel X. Freedman, mentor, colega e referência nos assuntos de ciência.

Para Cindy, Jennifer e Victoria.

# Material Suplementar

Este livro conta com o seguinte material suplementar:

- Ilustrações da obra em formato de apresentação (restrito a docentes).

O acesso ao material suplementar é gratuito, bastando que o docente se cadastre em: <http://genio.grupogen.com.br>.



GEN-IO (GEN | Informação Online) é o repositório de materiais suplementares e de serviços relacionados com livros publicados pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária. Os materiais suplementares ficam disponíveis para acesso durante a vigência das edições atuais dos livros a que eles correspondem.



# Apresentação

Nesta quarta edição totalmente revisada de *Psicofarmacologia | Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, o Dr. Stahl retorna às raízes da psicofarmacologia, orientando, de maneira brilhante, a seleção e a combinação de tratamentos individualizados na prática diária.

Abrangendo temas unificadores como “endofenótipos sintomáticos” – dimensões da psicopatologia que transpassam as síndromes estabelecidas – e “sintomas e circuitos”, o conteúdo desta edição foi totalmente atualizado com base nas mais recentes pesquisas na área, com a clareza que apenas o Dr. Stahl seria capaz de proporcionar.

A integração da neurociência básica aos capítulos clínicos, com os importantes acréscimos nas áreas de psicose, antipsicóticos, antidepressivos, impulsividade, compulsividade e adição, torna esta obra fonte de referência sobre doenças e mecanismos dos fármacos.

Essencial a todos os estudantes e profissionais da área da saúde mental, este livro é fundamental para a compreensão e a utilização da terapêutica atual, além de discutir sobre o futuro de medicamentos inovadores.

# Prefácio

A quarta edição de *Psicofarmacologia | Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas* apresenta formato e projeto gráfico novos, além de conteúdo revisto e atualizado. Pode-se destacar ainda nesta quarta edição:

- Integração de boa parte da neurociência básica aos capítulos clínicos, reduzindo-se assim os textos introdutórios que abordavam apenas esse tema
- Atualização significativa do capítulo sobre psicose, incluindo uma cobertura ainda mais detalhada dos neurocircuitos da esquizofrenia, das funções do glutamato, da genômica e das técnicas de neuroimagem
- Revisão detalhada do capítulo sobre antipsicóticos, que agora apresenta:
  - Novas ilustrações e discussões sobre como os antipsicóticos atípicos atuais agem nos circuitos da serotonina, da dopamina e do glutamato
  - Novo debate acerca das funções dos receptores de neurotransmissores nos mecanismos de ação dos antipsicóticos atípicos:
    - Receptores 5HT<sub>7</sub>
    - Receptores 5HT<sub>2C</sub>
    - Receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos
  - Imagens totalmente atualizadas para mostrar as propriedades de ligações relativas de 17 agentes antipsicóticos, baseadas em dados de ligação logarítmica (tornados qualitativos)
  - Reorganização dos antipsicóticos atípicos conhecidos como:
    - “Pinas”
    - “Donas”
    - 2 “pip”
    - 1 “rip”
  - Inclusão de novos antipsicóticos:
    - Iloperidona
    - Asenapina
    - Lurasidona
  - Descrição minuciosa da troca de um antipsicótico por outro
  - Novas ideias sobre o uso de doses altas de medicação, a resistência ao tratamento e a violência

- Novos antipsicóticos em desenvolvimento:
  - Bexpiprazol
  - Cariprazina
  - Inibidores seletivos da recaptação de glicina (ISRG, p. ex., bitopertina [RG1678], Org25935, SSR103800)
- Expansão do debate sobre estresse, neurocircuitos e genética no capítulo sobre humor
- Capítulos sobre antidepressivos e estabilizadores do humor, que apresentam:
  - Novas discussões e ilustrações sobre ritmos circadianos
  - Discussão a respeito das funções dos receptores de neurotransmissores nos mecanismos de ação de alguns antidepressivos:
    - Receptores de melatonina
    - Receptores 5HT<sub>1A</sub>
    - Receptores 5HT<sub>2C</sub>
    - Receptores 5HT<sub>3</sub>
    - Receptores 5HT<sub>7</sub>
    - Receptores de glutamato NMDA
  - Inclusão de alguns novos antidepressivos:
    - Agomelatina
    - Vilazodona
    - Vortioxetina
    - Quetamina (início rápido de resistência ao tratamento)
- No capítulo sobre ansiedade, uma nova abordagem dos conceitos de condicionamento pelo medo, extinção do medo e reconsolidação. O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) passa a ser debatido no capítulo sobre impulsividade
- No capítulo sobre dor, a atualização dos estados da dor neuropática
- No capítulo sobre sono/vigília, a apresentação de uma cobertura expandida sobre a melatonina e uma nova discussão das vias da orexina e dos receptores de orexina, assim como novos fármacos direcionados para os receptores de orexina (como antagonistas), a saber:
  - Suvorexante/MK-6096
  - Almorexante
  - SB-649868
- No capítulo sobre transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), a inclusão de uma nova análise sobre o tipo de modulação do córtex pré-frontal pela noradrenalina e pela dopamina, além da ampliação do debate sobre novos tratamentos, como:
  - Guanfacina de liberação prolongada



- Lisdexanfetamina
- Revisão substancial do capítulo sobre demência, de modo a se enfatizarem os novos critérios diagnósticos da doença de Alzheimer e a integração dos biomarcadores aos esquemas diagnósticos, incluindo:
  - Diagnóstico da doença de Alzheimer
    - Níveis líquóricos de A $\beta$  e tau
    - PET de amiloide, FDG-PET, RM estrutural
  - Desenvolvimento e direcionamento de diversos fármacos novos para as placas de amiloide, novos neurofibrilares e proteína tau
    - Vacinas/imunoterapia (p. ex., bapineuzumabe, solenezumabe, crenezumabe), imunoglobulina intravenosa
    - Inibidores da  $\gamma$ -secretase (IGS, p. ex., semagacestate)
    - Inibidores da  $\beta$ -secretase (p. ex., LY2886721, SCH 1381252, CTS21666, outros)
- Revisão igualmente meticulosa do capítulo sobre impulsividade-compulsividade e adição, que, nesta quarta edição, recebeu ampliação significativa do tema uso abusivo de substâncias psicoativas. Ele contempla agora numerosos transtornos “impulsivo-compulsivos” que hipoteticamente compartilham os mesmos circuitos cerebrais:
  - Neurocircuitos da impulsividade e da recompensa, envolvendo o estriado ventral
  - Neurocircuitos da compulsividade e dos hábitos, que incluem drogadição e adição comportamental envolvendo o estriado dorsal
  - Impulsos estriatais de “baixo para cima” e controles inibitórios de “cima para baixo” oriundos do córtex pré-frontal
  - Atualização da neurobiologia e dos tratamentos disponíveis para adição (estimulantes, nicotina, álcool etílico, opioides, alucinógenos e outros)
  - Adições comportamentais:
    - Nova seção sobre obesidade, transtornos alimentares e adição a alimentos, inclusive a função dos circuitos hipotalâmicos e novos tratamentos para obesidade
    - Lorcaserina
    - Fentermina/topiramato de liberação prolongada
    - Bupropiona/naltrexona
    - Zonisamida/naltrexona
    - Transtornos do espectro obsessivo-compulsivo
    - Jogos de azar, violência impulsiva, mania, TDAH e muitos outros.

Um dos principais temas enfatizados nesta nova edição é a noção de que os **endofenótipos sintomáticos** ou as dimensões da psicopatologia transpassam numerosas síndromes. Esse fenômeno é

observado, talvez mais acentuadamente, na organização de muitos transtornos de impulsividade e/ou compulsividade, nos quais tanto aquela quanto esta ocorrem em diversas condições psiquiátricas. Desse modo, impulsividade e/ou compulsividade não respeitam o DSM (*Diagnostic and Statistical Manual*) da American Psychiatric Association ou a CID (Classificação Internacional de Doenças). Este é o futuro da psiquiatria: a compatibilidade de endofenótipos sintomáticos com circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais, regulados por genes, pelo meio ambiente e por neurotransmissores. A proposição é que a ineficiência do processamento de informações nesses circuitos cerebrais crie a expressão sintomática em vários transtornos psiquiátricos, a qual pode ser modificada por agentes psicofarmacológicos. Até mesmo o DSM reconhece esse conceito e o denomina Critérios de Domínio da Pesquisa (*Research Domain Criteria*, RDoC). Assim, impulsividade e compulsividade podem ser consideradas domínios da psicopatologia, como também o são o humor, a cognição, a ansiedade e a motivação, entre outros. Cada capítulo desta edição discute “sintomas e circuitos” e como explorar os domínios da psicopatologia com o propósito de empoderar neurobiologicamente o psicofarmacologista. Além disso, tal abordagem possibilita a seleção e a combinação de tratamentos para os pacientes na prática psicofarmacológica.

O **estilo didático** adotado nas três primeiras publicações permanece nesta edição, apresentando os fundamentos da psicofarmacologia de modo **simplificado e acessível**. Foram enfatizadas as formulações atuais dos mecanismos das doenças e dos medicamentos. Como nas edições anteriores, há mais referências a livros-texto e revisões e poucas a artigos originais, com o intuito de preparar o leitor para consultar livros mais elaborados e literatura profissional.

A organização das informações continua seguindo os princípios de **aprendizado programado** do leitor, por meio da repetição e interação, o que comprovadamente reforça a retenção dos dados. Assim sendo, nossa sugestão é que, em primeiro lugar, os alunos observem apenas as ilustrações e suas legendas do início ao final do livro; praticamente tudo o que é descrito no texto é apresentado em figuras. Em seguida, recomendamos ao leitor que, somente após uma primeira análise de todas as imagens, inicie a leitura do texto em si, revendo as figuras ao mesmo tempo. Por fim, em um terceiro estágio, todo o livro pode ser revisado novamente somente olhando-se as ilustrações. Esse procedimento constitui um aprendizado programado, o qual incorpora os elementos da repetição, assim como a interação com aprendizado visual por meio das imagens. Com isso, nossa proposta é que os conceitos visuais aprendidos a partir das imagens reforcem os conceitos abstratos aprendidos a partir do texto escrito, sobretudo para os que são basicamente “estudantes visuais” (aqueles que retêm melhor as informações a partir da visualização dos conceitos, em vez da leitura propriamente dita). Para os já familiarizados com a psicofarmacologia, esta obra deve ser de leitura fácil. Esse “ir e vir” do texto para as figuras tem o intuito de propiciar interação, e, após a revisão de todo o conteúdo textual, rever todas as imagens torna-se algo simples.

Esperamos que o leitor aproveite essa estimulante experiência nos campos da neurociência e da

saúde mental, pois nosso propósito é criar oportunidades para o profissional utilizar as terapias atuais e discutir sobre o futuro dos fármacos que provavelmente transformarão o campo da psicofarmacologia.

Boa sorte na primeira etapa desta fascinante viagem!

**Stephen M. Stahl, MD, PhD**



# Sumário

- 1 Neurotransmissão Química
- 2 Transportadores, Receptores e Enzimas como Alvos da Ação de Psicofármacos
- 3 Canais Iônicos como Alvos da Ação de Substâncias Psicofarmacológicas
- 4 Psicose e Esquizofrenia
- 5 Agentes Antipsicóticos
- 6 Transtornos do Humor
- 7 Antidepressivos
- 8 Estabilizadores do Humor
- 9 Transtornos de Ansiedade e Ansiolíticos
- 10 Dor Crônica e seu Tratamento
- 11 Transtornos do Sono e da Vigília e seu Tratamento
- 12 Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e seu Tratamento
- 13 Demência e seu Tratamento
- 14 Impulsividade, Compulsividade e Adição

Leitura Sugerida e Referências Seleccionadas

# Psicofarmacologia

---

Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas

**Base anatômica versus química da neurotransmissão****Princípios de neurotransmissão química**

Neurotransmissores

Neurotransmissão | Clássica, retrógrada e de volume

Acoplamento excitação-secreção

**Cascatas de transdução de sinais**

Visão geral

Formação de um segundo mensageiro

Do segundo mensageiro aos mensageiros de fosfoproteína

Do segundo mensageiro à cascata de fosfoproteína que desencadeia a expressão gênica

Como a neurotransmissão desencadeia a expressão gênica

Mecanismo molecular da expressão gênica

**Epigenética**

Quais são os mecanismos moleculares da epigenética?

Como a epigenética mantém ou altera o status quo

**Resumo**

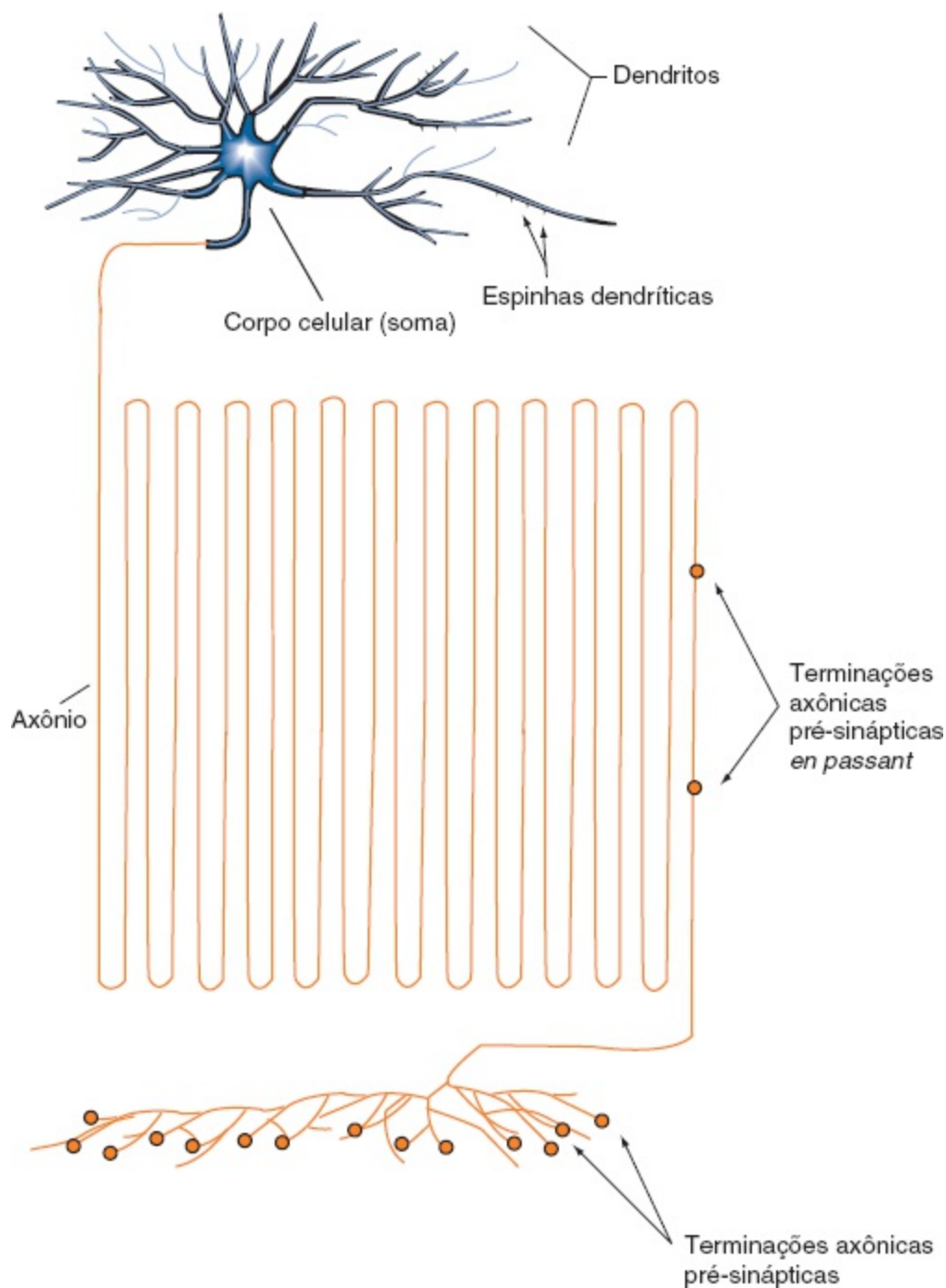
A psicofarmacologia moderna é, em grande parte, a própria história da neurotransmissão química. Para compreender as ações dos fármacos sobre o cérebro, o impacto das doenças sobre o sistema nervoso central e as consequências dos medicamentos psiquiátricos, é fundamental conhecer bem a linguagem e os princípios da neurotransmissão química. Nunca é demais ressaltar a importância desse fato ao estudante de psicofarmacologia. Este capítulo oferece os fundamentos necessários para se compreender todo o livro e o caminho para empreender uma jornada por um dos mais fascinantes tópicos da ciência atual: a neurociência, que aborda como os transtornos e os fármacos atuam sobre o sistema nervoso central.

## Base anatômica versus química da neurotransmissão

O que é neurotransmissão? A neurotransmissão pode ser descrita de muitas maneiras: em termos anatômicos, do ponto de vista químico ou eletricamente. A base *anatômica* da neurotransmissão é

constituída pelos neurônios (Figuras 1.1 a 1.3) e as conexões entre eles, as sinapses (Figura 1.4), algumas vezes também conhecida como *enfoque anatômico* do sistema nervoso, um complexo de conexões “em cabos elétricos” entre os neurônios. As sinapses não são muito diferentes dos milhões de fios telefônicos reunidos dentro de milhares e milhares de cabos. Assim, o cérebro em seu enfoque anatômico é um complexo diagrama de “fios”. Isso porque transporta impulsos elétricos para onde o “fio” é inserido na tomada (*i. e.*, em uma sinapse). As sinapses podem surgir em muitas partes de um neurônio, não apenas nos dendritos, sob a forma de sinapses axodendríticas, mas também no corpo celular ou soma, como sinapses axossomáticas, e, até mesmo, no início e na extremidade dos axônios (sinapses axoaxônicas) (Figura 1.2). Essas sinapses são descritas como “assimétricas”, visto que a comunicação é estruturalmente programada para ocorrer em uma única direção, isto é, anterógrada, do axônio do primeiro neurônio para o dendrito, o corpo celular ou o axônio do segundo neurônio (Figuras 1.2 e 1.3). Isso significa que existem elementos pré-sinápticos que diferem dos elementos pós-sinápticos (Figura 1.4). Especificamente, o neurotransmissor é acondicionado no terminal nervoso pré-sináptico, como a munição em uma arma de fogo, e, em seguida, disparado no neurônio pós-sináptico para atingir seus receptores.

Os neurônios são as células da comunicação química do cérebro. O cérebro humano é constituído por dezenas de bilhões de neurônios, cada um dos quais ligado a milhares de outros neurônios. Assim, o cérebro tem trilhões de conexões especializadas, as sinapses. Os neurônios têm muitos tamanhos, comprimentos e formatos que determinam suas funções. Sua localização no cérebro também determina a função desempenhada. Quando os neurônios não funcionam adequadamente, podem surgir sintomas comportamentais. Quando a função neuronal é alterada por fármacos, os sintomas comportamentais podem ser aliviados, agravados ou produzidos.

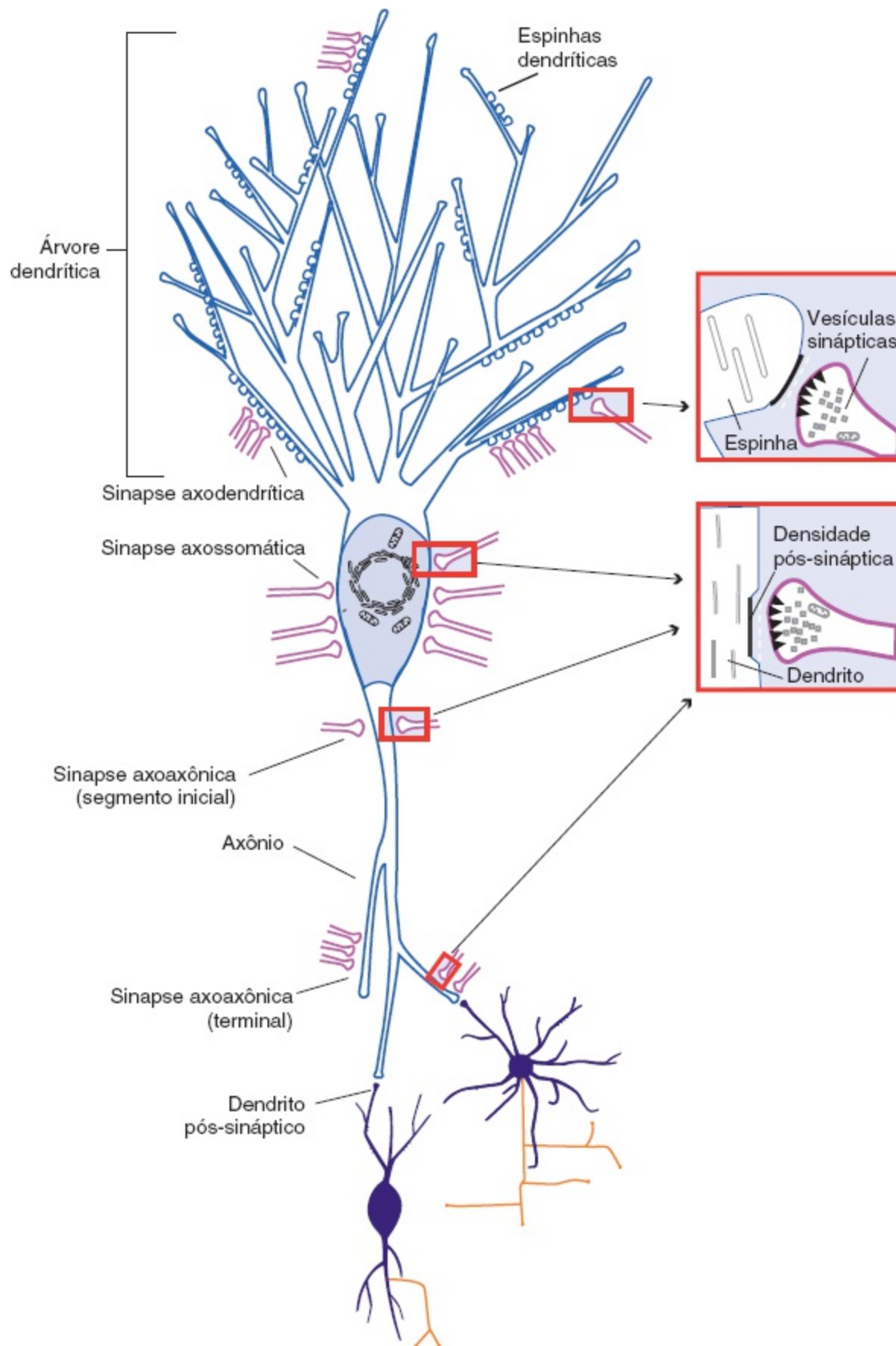


**Figura 1.1 Estrutura geral de um neurônio.** Esta é uma concepção artística da estrutura geral de um neurônio. Todos os neurônios têm um corpo celular, conhecido como soma, que constitui o centro de comando do nervo e que contém o núcleo da célula. Também são organizados estruturalmente para enviar e receber informações. Os neurônios enviam as informações por meio de um axônio que forma terminações pré-sinápticas durante o percurso do axônio (*en passant*) ou no local onde o axônio termina.

**Estrutura geral de um neurônio.** Embora este livro frequentemente represente os neurônios como uma estrutura geral (conforme ilustrado nas Figuras 1.1 a 1.3), na verdade muitos neurônios têm estruturas singulares, dependendo de sua localização no cérebro e da função que desempenham. Todos os neurônios têm um corpo celular e são organizados estruturalmente para receber informações de outros neurônios por meio de dendritos, às vezes por meio de espinhas dendríticas e, com frequência, por meio de uma “árvore” elaboradamente ramificada de dendritos (Figura 1.2). Os neurônios também são organizados estruturalmente para enviar informações a outros neurônios por

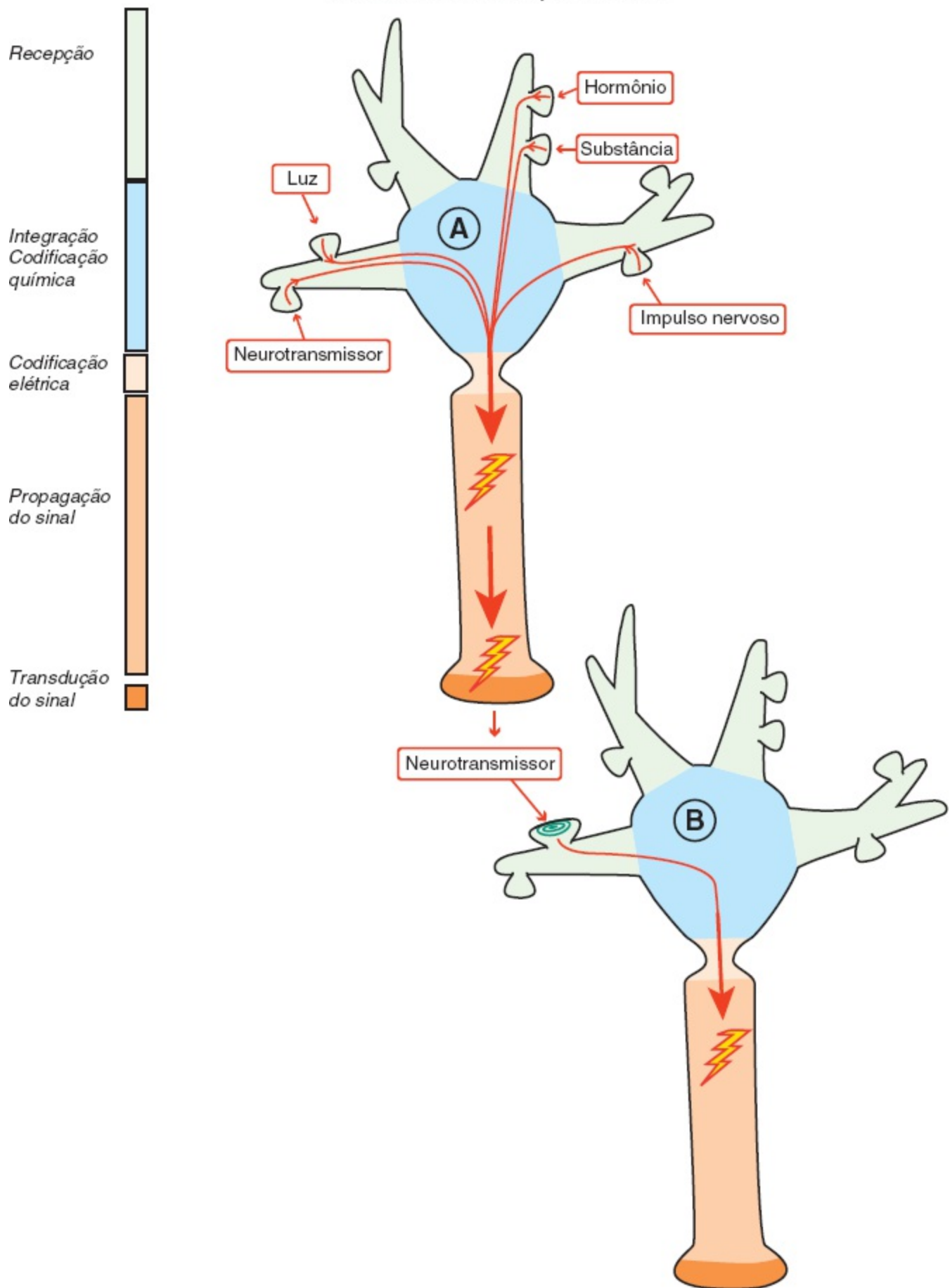
meio de um axônio que forma terminações pré-sinápticas durante o percurso do axônio (*en passant*, Figura 1.1) ou onde o axônio termina (terminações axônicas pré-sinápticas, Figuras 1.1 a 1.4).

A neurotransmissão tem uma infraestrutura *anatômica*, porém se trata, fundamentalmente, de uma operação *química* muito sofisticada.



**Figura 1.2 Conexões axodendríticas, axossomáticas e axoaxônicas.** Após a migração dos neurônios, eles formam sinapses. Conforme mostrado nesta figura, podem ser formadas conexões sinápticas não apenas entre o axônio e os dendritos de dois neurônios (sinapse axodendrítica), mas também entre o axônio e o corpo celular (sinapse axossomática) ou entre os axônios de dois neurônios (axoaxônica). A comunicação é anterógrada, do axônio do primeiro neurônio para o dendrito, o corpo celular ou o axônio do segundo neurônio.

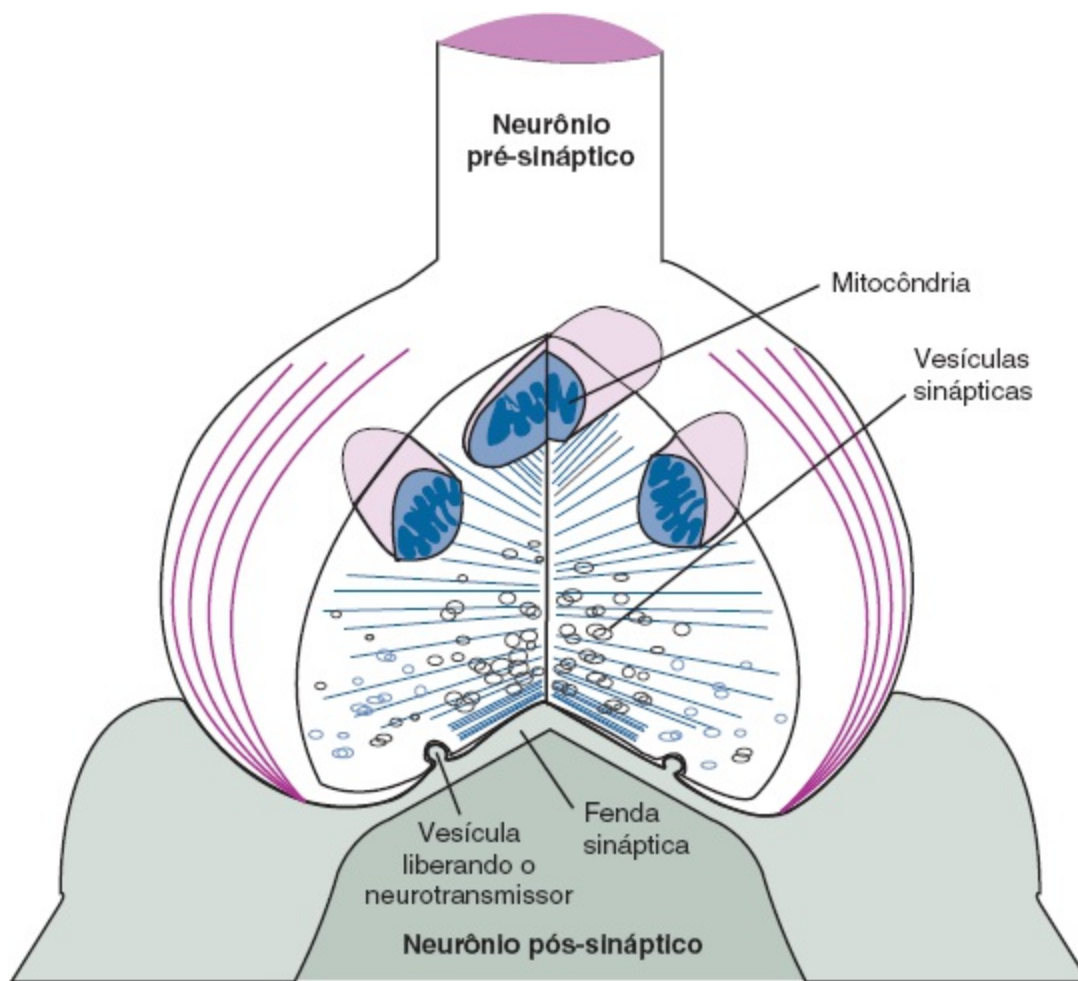
## Neurotransmissão sináptica clássica



**Figura 1.3 Neurotransmissão sináptica clássica.** Na neurotransmissão sináptica clássica, a estimulação de um neurônio pré-sináptico (p. ex., por neurotransmissores, luz, substâncias, hormônios, impulsos nervosos) faz com que impulsos elétricos sejam enviados a seu terminal axônico. Esses impulsos elétricos convertem-se em mensageiros químicos, que são liberados para estimular os receptores de um neurônio pós-sináptico. Assim, embora a comunicação *dentro* de um



neurônio possa ser elétrica, a comunicação *entre* neurônios é química.



**Figura 1.4 Sinapse ampliada.** A sinapse foi conceitualmente ampliada aqui para mostrar as estruturas especializadas que possibilitam a ocorrência da neurotransmissão química. Especificamente, um neurônio pré-sináptico forma, por meio de seu terminal axônico, uma sinapse com um neurônio pós-sináptico. A energia para a neurotransmissão a partir do neurônio pré-sináptico é fornecida pelas mitocôndrias. Os neurotransmissores químicos são armazenados em pequenas vesículas, prontas para a liberação em resposta à descarga do neurônio pré-sináptico. A fenda sináptica é o espaço entre o neurônio pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico; ela contém proteínas, elementos de sustentação e formas moleculares de “cola sináptica” para reforçar a conexão entre os neurônios. Os receptores, elementos essenciais à neurotransmissão química, estão presentes em ambos os lados dessa fenda.

De modo complementar ao enfoque anatômico do sistema nervoso, existe o *enfoque químico*, que forma a base *química* da neurotransmissão: isto é, como sinais químicos são codificados, decodificados, transduzidos e enviados ao longo da via. A compreensão dos princípios da neurotransmissão química é fundamental para entender como os agentes psicofarmacológicos atuam, visto que são direcionados para moléculas essenciais envolvidas nesse processo. O direcionamento de fármacos para locais químicos específicos que induzem a neurotransmissão é discutido nos Capítulos 2 e 3.

Compreender o enfoque químico do sistema nervoso também é um pré-requisito para se tornar um clínico “neurobiologicamente informado”, isto é, capaz de traduzir as novas e fascinantes descobertas sobre circuitos cerebrais, neuroimagens funcionais e genética para sua prática clínica e melhorar o modo de diagnosticar e tratar os transtornos psiquiátricos e seus sintomas. A química da

neurotransmissão em regiões específicas do cérebro e a aplicação desses princípios a vários transtornos psiquiátricos e seu tratamento com diversos agentes psicotrópicos são discutidos em todo o restante deste livro.

## Princípios de neurotransmissão química

### Neurotransmissores

Há pouco mais de uma dúzia de neurotransmissores conhecidos ou de existência suposta no cérebro. Para os psicofarmacologistas, é particularmente importante conhecer os seis principais sistemas de neurotransmissores que são alvos das substâncias psicotrópicas:

- serotonina
- noradrenalina
- dopamina
- acetilcolina
- glutamato
- GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico).

Cada um deles será discutido detalhadamente nos capítulos sobre os transtornos clínicos relacionados com os fármacos específicos direcionados para esses neurotransmissores. Outros neurotransmissores e neuromoduladores importantes, como a histamina e vários neuropeptídeos e hormônios, são mencionados de modo sucinto nos capítulos sobre transtornos relevantes ao longo deste livro.

Alguns neurotransmissores são muito semelhantes aos fármacos e foram chamados “farmacopeia de Deus”. Por exemplo, sabe-se muito bem que o cérebro produz sua própria morfina (*i. e.*,  $\beta$ -endorfina) e sua própria maconha (*i. e.*, anandamida). O cérebro pode produzir até mesmo seus próprios antidepressivos, ansiolíticos e alucinógenos. Os fármacos frequentemente imitam os neurotransmissores naturais do cérebro, e alguns deles foram até mesmo descobertos antes do neurotransmissor natural. Assim, a morfina era usada na prática clínica antes da descoberta da  $\beta$ -endorfina; fumava-se maconha antes da descoberta dos receptores canabinoides e da anandamida; os benzodiazepínicos diazepam e alprazolam eram prescritos antes da descoberta dos receptores de benzodiazepínicos; e os antidepressivos amitriptilina e fluoxetina passaram a ser usados na prática clínica antes da elucidação molecular do sítio transportador da serotonina. Isso ressalta o fato de que a maioria das substâncias que atuam no sistema nervoso central exerce sua ação no processo de neurotransmissão. Com efeito, isso aparentemente ocorre, às vezes, de modo a imitar as ações do próprio cérebro, quando este utiliza suas próprias substâncias químicas.

O estímulo que chega a qualquer neurônio pode envolver vários neurotransmissores diferentes

provenientes de numerosos circuitos neuronais diversos. Compreender esses impulsos para os neurônios dentro de circuitos funcionais pode ser a base de raciocínio para a seleção e a combinação de agentes terapêuticos. Esse tema é discutido extensamente nos capítulos referentes aos diversos transtornos psiquiátricos. A ideia é que, para que os psicofarmacologistas modernos possam influenciar a neurotransmissão anormal em pacientes com transtornos psiquiátricos, pode ser necessário ter como alvos neurônios em circuitos específicos. Como essas redes de neurônios enviam e recebem informações por meio de uma série de neurotransmissores, pode ser também necessário usar diversas substâncias ativas sobre os neurotransmissores nos pacientes com transtornos psiquiátricos. Isso particularmente quando agentes isolados com mecanismos relacionados com um único neurotransmissor não são efetivos no alívio dos sintomas.

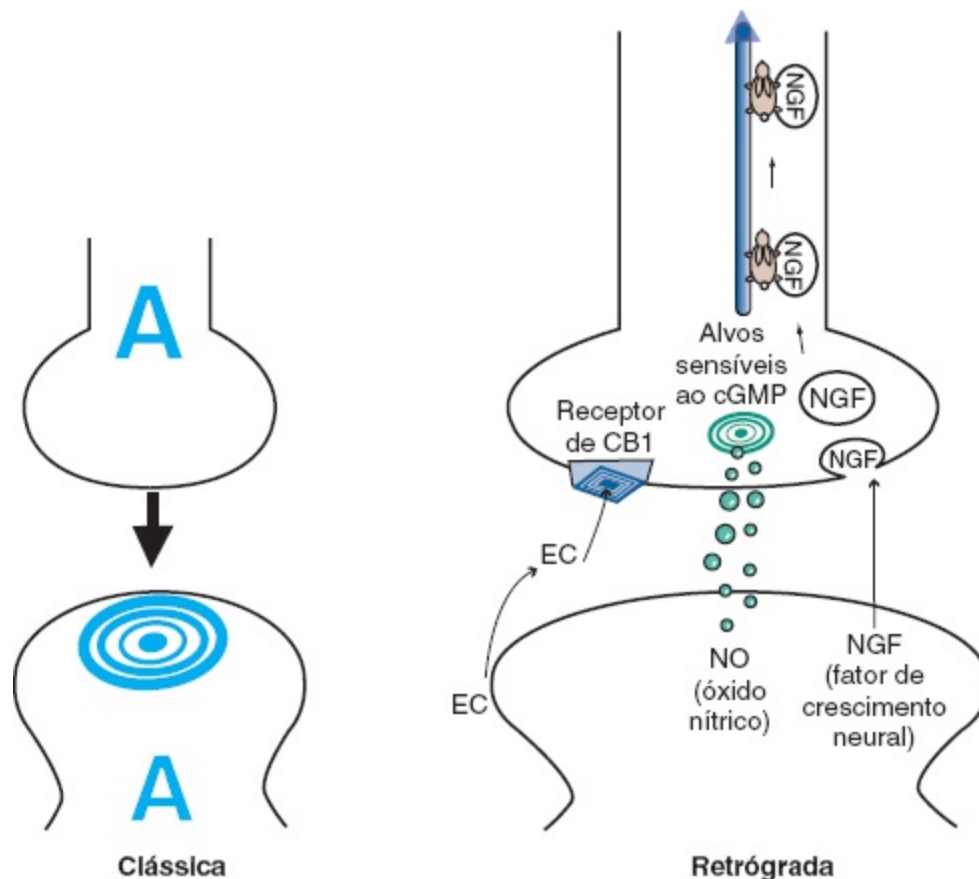
## Neurotransmissão | Clássica, retrógrada e de volume

A neurotransmissão clássica começa por um processo elétrico, por meio do qual os neurônios enviam impulsos elétricos de uma parte da célula a outra parte dessa mesma célula através de seus axônios (ver o neurônio A na Figura 1.3). Todavia, esses impulsos elétricos não saltam diretamente para outros neurônios. A neurotransmissão clássica entre neurônios envolve um que envia um mensageiro químico ou neurotransmissor aos receptores de um segundo neurônio (ver a sinapse entre o neurônio A e o neurônio B na Figura 1.3). Isso ocorre com frequência, mas não exclusivamente, nas áreas de conexões sinápticas. No cérebro humano, 100 bilhões de neurônios fazem milhares de sinapses com outros neurônios para algo em torno de 1 trilhão de sinapses de neurotransmissão química.

A comunicação *entre* todos esses neurônios nas sinapses é química, e não elétrica. Ou seja, um impulso elétrico no primeiro neurônio converte-se em um sinal químico na sinapse entre tal neurônio e um segundo neurônio, em um processo conhecido como acoplamento excitação-secreção, que é o primeiro estágio da neurotransmissão química. Esse processo ocorre predominantemente, mas não de maneira exclusiva, em uma direção: do terminal axônico *pré-sináptico* para um segundo neurônio *pós-sináptico* (Figuras 1.2 e 1.3). Por fim, a neurotransmissão prossegue no segundo neurônio, que converte a informação química do primeiro neurônio novamente em um impulso elétrico ou, talvez, de modo mais refinado, por meio da informação química proveniente do primeiro neurônio. Essa desencadeia uma série de outras mensagens químicas no segundo neurônio, a fim de mudar seu funcionamento molecular e genético (Figura 1.3).

Uma peculiaridade interessante relativa à neurotransmissão química foi a descoberta de que os neurônios pós-sinápticos também podem “responder” aos seus pré-sinápticos. Essa resposta pode ser emitida por meio de *neurotransmissão retrógrada* do segundo neurônio ao primeiro na sinapse entre eles (Figura 1.5, ilustração à direita). As substâncias químicas produzidas especificamente como neurotransmissores retrógrados em algumas sinapses são os endocanabinoides (EC, também conhecidos como “maconha endógena”), sintetizados no neurônio pós-sináptico. Em seguida, são

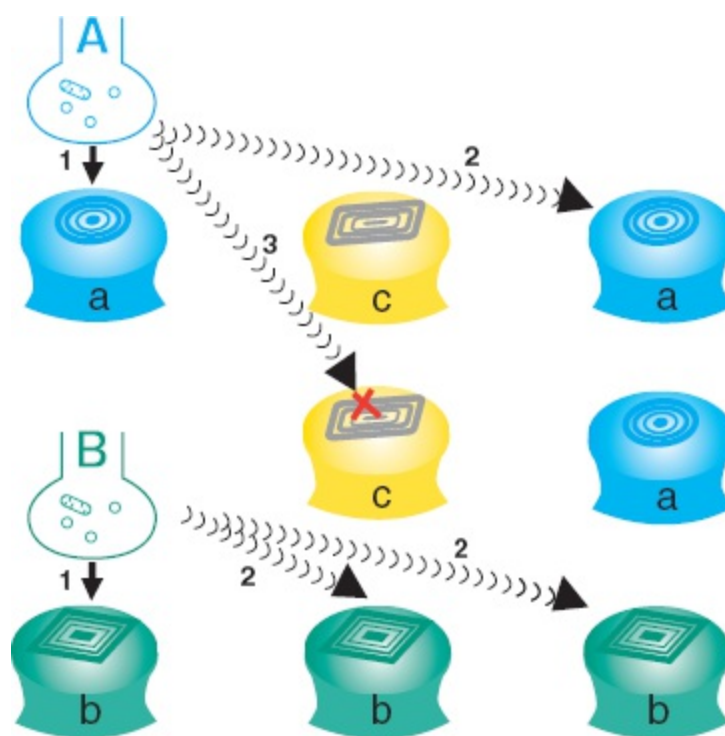
liberados e sofrem difusão para receptores canabinoides pré-sinápticos, como o CB1 ou o receptor de canabinoide 1 (Figura 1.5, ilustração à direita). Outro neurotransmissor retrógrado é o neurotransmissor gasoso NO, ou óxido nítrico, sintetizado pós-sinápticamente e que, em seguida, sofre difusão pela membrana pós-sináptica para a membrana pré-sináptica, onde interage com alvos sensíveis ao monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) (Figura 1.5, ilustração à direita). Um terceiro grupo de transmissores retrógrados constitui-se de fatores neurotróficos, como o NGF (fator de crescimento neural), que é liberado de locais pós-sinápticos e, em seguida, sofre difusão para o neurônio pré-sináptico. Neste é captado em vesículas e transportado de volta ao núcleo da célula por sistemas de transporte retrógrados, a fim de interagir com o genoma (Figura 1.5, ilustração à direita). A mensagem transmitida por esses neurotransmissores retrógrados no neurônio pré-sináptico e como isso modifica ou regula a comunicação entre o neurônio pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico constituem temas de intensa pesquisa ativa.



**Figura 1.5 Neurotransmissão retrógrada.** Nem toda neurotransmissão é clássica ou anterógrada ou de cima para baixo – isto é, de neurônios pré-sinápticos para neurônios pós-sinápticos (à esquerda). Os neurônios pós-sinápticos também podem se comunicar com neurônios pré-sinápticos de baixo para cima por meio de neurotransmissão retrógrada, do neurônio pós-sináptico para o neurônio pré-sináptico (à direita). Alguns neurotransmissores produzidos especificamente como neurotransmissores retrógrados em algumas sinapses são os endocanabinoides (EC ou “maconha endógena”), que são sintetizados no neurônio pós-sináptico e liberados difundindo-se para os receptores de canabinoides pré-sinápticos, como o receptor de canabinoide 1 (CB1); o neurotransmissor gasoso, óxido nítrico (NO), o qual é sintetizado em nível pós-sináptico e que, em seguida, sofre difusão para fora da membrana pós-sináptica e entra na membrana pré-sináptica, onde interage com alvos sensíveis ao monofosfato de guanosina cíclico (cGMP); e fatores neurotróficos, como o fator de crescimento neural (NGF), que é liberado de locais pós-sinápticos e sofre difusão para o neurônio pré-sináptico, onde é captado em vesículas e transportado de volta ao núcleo celular por meio de sistemas de transporte retrógrados para

interagir com o genoma.

Além da neurotransmissão “reversa” ou retrógrada nas sinapses, um tipo de neurotransmissão não necessita de nenhuma sinapse! A neurotransmissão sem sinapse é denominada *neurotransmissão de volume* ou neurotransmissão por difusão não sináptica (são apresentados exemplos nas Figuras 1.6 a 1.8). Os mensageiros químicos enviados por um neurônio a outro podem se espalhar até locais distantes da sinapse por difusão (Figura 1.6). Por isso, a neurotransmissão pode ocorrer em qualquer receptor compatível dentro do raio de difusão do neurotransmissor, tal como a moderna comunicação com telefones celulares, que funcionam dentro do raio de transmissão de determinada torre (Figura 1.6). Esse conceito faz parte do enfoque químico do sistema nervoso, e a neurotransmissão aqui ocorre em “jatos” químicos (Figuras 1.6 a 1.8). Consequentemente, o cérebro não é apenas um conjunto de fios, mas também uma sofisticada “sopa química”. O enfoque químico do sistema nervoso é particularmente importante na mediação das ações de fármacos que atuam em vários receptores de neurotransmissores. Isso porque esses fármacos irão atuar sempre que houver receptores relevantes, e não apenas onde esses receptores são inervados com sinapses pelo sistema nervoso de acordo com o enfoque anatômico. A modificação da neurotransmissão de volume pode representar, na verdade, uma importante via pela qual vários agentes psicotrópicos atuam no cérebro.



**Figura 1.6 Neurotransmissão de volume.** A neurotransmissão também pode ocorrer sem sinapse. Ela é chamada de neurotransmissão de volume ou difusão não sináptica. Nesta figura, duas sinapses de acordo com o enfoque anatômico (neurônios A e B) são mostradas se comunicando com seus receptores pós-sinápticos correspondentes (a e b, setas 1). Entretanto, existem também receptores para o neurotransmissor A, o neurotransmissor B e o neurotransmissor C, que estão distantes das conexões sinápticas do sistema nervoso de acordo com o enfoque anatômico. Caso o neurotransmissor A ou B possa se difundir a partir de sua sinapse antes de ser destruído, ele conseguirá interagir com outros sítios receptores equivalentes, porém distantes da própria sinapse (setas 2). Se o neurotransmissor A ou B encontrar um receptor diferente incapaz de reconhecê-lo (receptor c), o neurotransmissor não irá interagir com esse receptor, mesmo que sofra difusão (seta 3). Consequentemente, um mensageiro químico enviado por um neurônio a outro

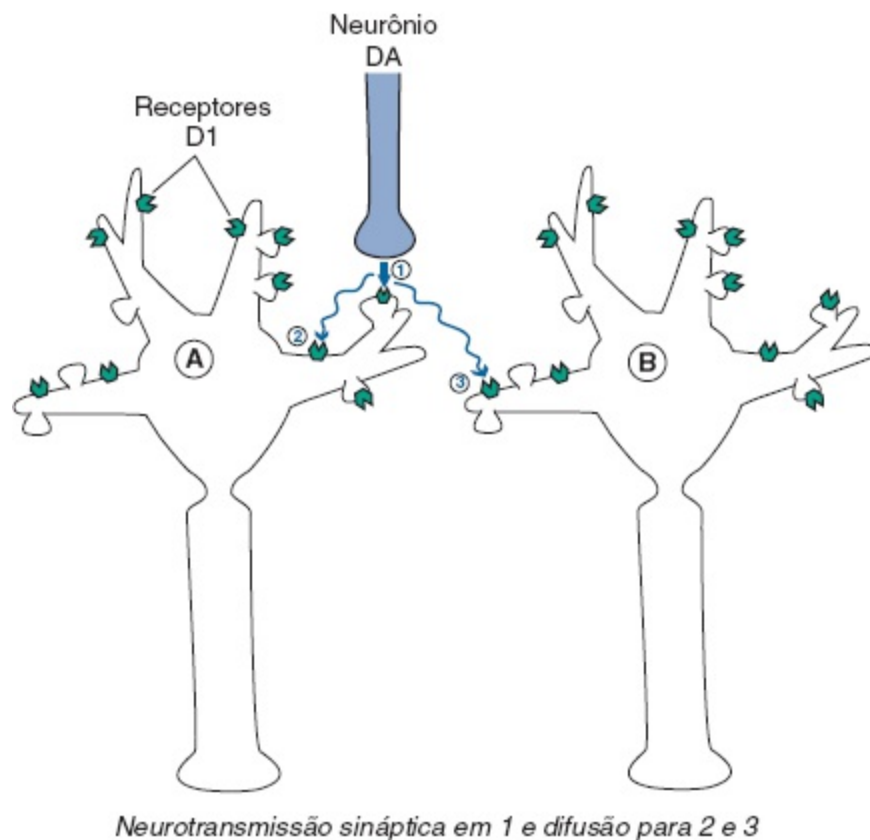
neurônio pode se espalhar por difusão até locais distantes de sua própria sinapse. A neurotransmissão pode ocorrer em um receptor compatível dentro do raio de difusão do neurotransmissor equivalente. Isso é análogo à moderna comunicação com telefones celulares, que funcionam dentro do raio de transmissão de determinada torre. Esse conceito é denominado enfoque químico do sistema nervoso, e a neurotransmissão ocorre em “jatos” químicos. Por isso, o cérebro não é apenas um conjunto de fios, mas também uma sofisticada “sopa química”.

Um bom exemplo de neurotransmissão de volume é fornecido pela ação da dopamina no córtex pré-frontal. Nessa região, existem poucas bombas de transporte de recaptação de dopamina (transportadores de dopamina ou DAT) para interromper a ação da dopamina liberada no córtex pré-frontal durante a neurotransmissão. Isso difere muito de outras áreas do cérebro, como o estriado, onde as bombas de recaptação de dopamina estão presentes em abundância. Por isso, quando a neurotransmissão dopaminérgica ocorre em uma sinapse no córtex pré-frontal, a dopamina está livre para se espalhar a partir dessa sinapse e difundir-se para receptores dopaminérgicos adjacentes, estimulando-os, embora não haja nenhuma sinapse nesses locais de “extravasamento” (Figura 1.7).

Outro exemplo importante de neurotransmissão de volume é encontrado nos locais de autorreceptores dos neurônios monoaminérgicos (Figura 1.8). Na extremidade somatodendrítica do neurônio (parte superior dos neurônios, na Figura 1.8), existem autorreceptores que inibem a liberação do neurotransmissor da extremidade axônica do neurônio (parte inferior dos neurônios na Figura 1.8). Embora alguns colaterais axônicos recorrentes e outros neurônios monoaminérgicos inervem diretamente receptores somatodendríticos, os denominados autorreceptores somatodendríticos também recebem o neurotransmissor da liberação dendrítica (Figura 1.8, painéis do meio e da direita). Não há nenhuma sinapse aqui, apenas o extravasamento do neurotransmissor do neurônio para o seu próprio receptor. A natureza da regulação de um neurônio pelos seus autorreceptores somatodendríticos é um assunto de grande interesse, que teoricamente está ligado ao mecanismo de ação de muitos antidepressivos, como será explicado no Capítulo 7. A conclusão final, aqui, é que nem toda neurotransmissão química ocorre em sinapses.

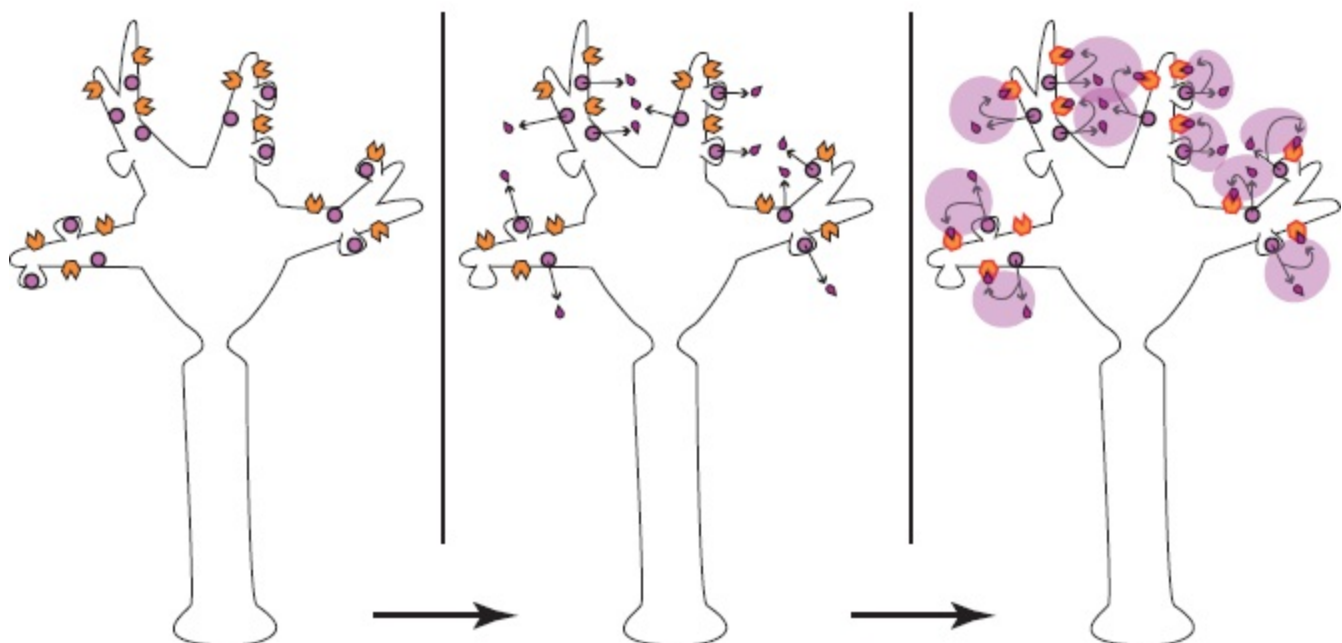


## Neurotransmissão de volume



**Figura 1.7 Neurotransmissão de volume: dopamina.** Um exemplo de neurotransmissão de volume seria o da dopamina no córtex pré-frontal. Como existem poucas bombas de recaptação de dopamina no córtex pré-frontal, ela está disponível para se difundir até sítios receptores próximos. Desse modo, a dopamina liberada de uma sinapse (*seta 1*) tendo como alvo o neurônio pós-sináptico A está livre para se difundir ainda mais sem uma bomba de recaptação, podendo alcançar receptores de dopamina no mesmo neurônio, porém fora da sinapse a partir da qual foi liberada, em dendritos vizinhos (*seta 2*). A figura mostra a dopamina que também alcança receptores extrassinápticos em um neurônio vizinho (*seta 3*).

- 🔥 Autorreceptor
- 🟪 Vesículas sinápticas
- 🟪 Monoamina dendrítica



**Figura 1.8 Neurotransmissão de volume: autorreceptores de monoaminas.** Outro exemplo de neurotransmissão de

volume pode envolver autorreceptores nos neurônios monoaminérgicos. Os autorreceptores localizados nos dendritos e no corpo celular de um neurônio (na parte superior do neurônio da ilustração à esquerda) costumam inibir a liberação do neurotransmissor do axônio desse neurônio (na parte inferior do neurônio da ilustração à esquerda) e, portanto, inibem o fluxo de impulsos através desse neurônio de cima para baixo. As monoaminas liberadas pelos dendritos desse neurônio (na parte superior do neurônio na ilustração ao centro) ligam-se, em seguida, a esses autorreceptores (na parte superior do neurônio na ilustração à direita) e inibem o fluxo de impulsos neuronais nesse neurônio (da parte inferior do neurônio na ilustração à direita). Essa ação deve-se à neurotransmissão de volume e apesar da ausência de neurotransmissão sináptica nas áreas somatodendríticas desses neurônios.

## Acoplamento excitação-secreção

Um impulso elétrico no primeiro neurônio – ou pré-sináptico – é convertido em sinal químico em uma sinapse por um processo conhecido como *acoplamento excitação-secreção*. Quando invade o terminal axônico pré-sináptico, o impulso elétrico causa a liberação do neurotransmissor químico armazenado nessa região (Figuras 1.3 e 1.4). Os impulsos elétricos abrem canais iônicos – tanto *canais de sódio sensíveis à voltagem* (VSSC) quanto *canais de cálcio sensíveis à voltagem* (VSCC) – ao modificarem a carga iônica através das membranas neuronais. Conforme o sódio flui para dentro do neurônio pré-sináptico através dos canais de sódio na membrana do axônio, a carga elétrica do potencial de ação move-se ao longo do axônio até alcançar o terminal axônico pré-sináptico, onde ela também abre os canais de cálcio. À medida que o cálcio flui no terminal pré-sináptico do neurônio, ele induz as vesículas sinápticas ancoradas à membrana interna a derramar seu conteúdo químico na sinapse. O caminho para a comunicação química é preparado pela síntese prévia de neurotransmissor e seu armazenamento no terminal axônico pré-sináptico do primeiro neurônio.

Dessa maneira, o acoplamento excitação-secreção constitui a via pela qual o neurônio transduz um estímulo elétrico em um evento químico. Isso ocorre com muita rapidez após a entrada do impulso elétrico no neurônio pré-sináptico. É também possível que o neurônio transduza uma mensagem química de um neurônio pré-sináptico de volta em mensagem química elétrica no neurônio pós-sináptico ao abrir canais iônicos ligados a neurotransmissores. Isso também ocorre com muita rapidez quando neurotransmissores químicos abrem canais iônicos que alteram o fluxo de cargas no neurônio e, por fim, os potenciais de ação no neurônio pós-sináptico. Assim, o processo de neurotransmissão transduz constantemente sinais químicos em sinais elétricos, e sinais elétricos de volta em sinais químicos.

## Cascatas de transdução de sinais

### Visão geral

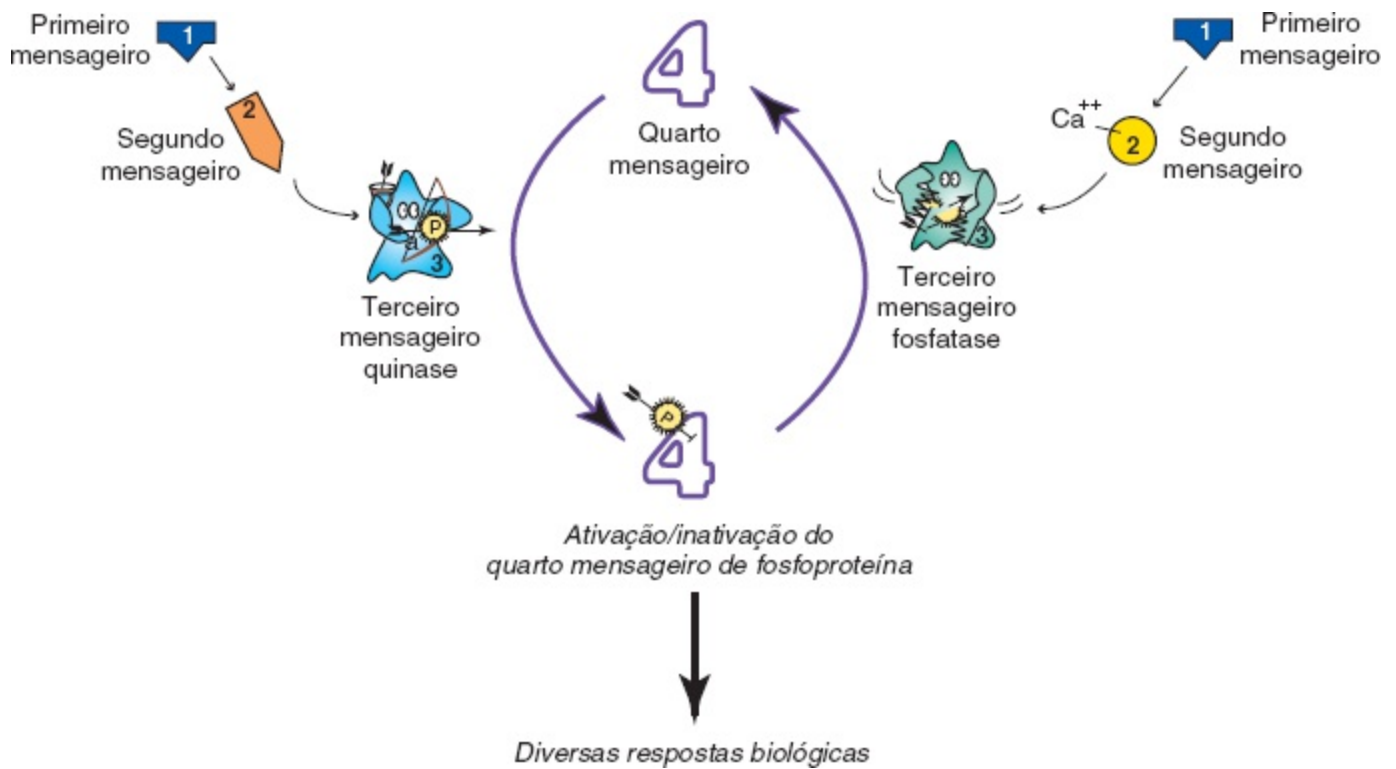
A neurotransmissão pode ser considerada parte de um processo muito mais complexo do que simplesmente a comunicação de um axônio pré-sináptico com um neurônio pós-sináptico na sinapse entre eles. Ela também pode ser considerada como uma comunicação do genoma do neurônio pré-



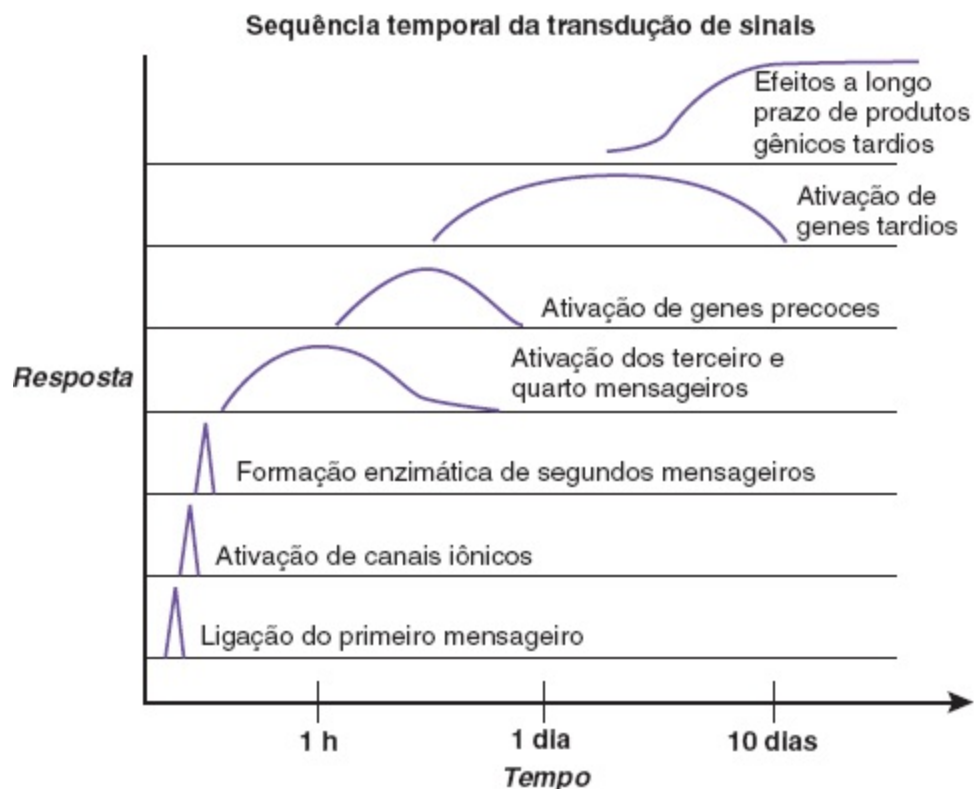
sináptico (neurônio A na Figura 1.3) para o genoma do neurônio pós-sináptico (neurônio B na Figura 1.3) e, em seguida, do genoma do neurônio pós-sináptico de volta ao genoma do neurônio pré-sináptico por neurotransmissão retrógrada (ilustração à direita na Figura 1.5). Esse processo envolve longas fileiras de mensagens químicas dentro dos neurônios tanto pré-sináptico quanto pós-sinápticos, denominadas cascatas de transdução de sinais.

Dessa maneira, as cascatas de transdução de sinais desencadeadas por neurotransmissão química envolvem numerosas moléculas, que começam com o neurotransmissor como primeiro mensageiro e prosseguem para os segundo, terceiro, quarto e outros mensageiros (Figuras 1.9 a 1.30). Os eventos iniciais ocorrem em menos de um segundo, porém as consequências a longo prazo são medidas por mensageiros distais, cuja ativação leva de várias horas a dias, mas que pode durar muitos dias ou, até mesmo, durante toda a vida de uma sinapse ou um neurônio (Figura 1.10). As cascatas de transdução de sinais são um tanto semelhantes a um “correio expresso de revezamento” (que antigamente empregava pôneis), em que moléculas especializadas atuam como uma sequência de cavaleiros, transferindo a mensagem para a próxima molécula especializada até a mensagem alcançar um destino funcional, como a expressão gênica ou a ativação de moléculas inativas ou “dormentes” (ver, por exemplo, as Figuras 1.9 a 1.19).

A Figura 1.9 oferece uma visão geral desse “correio expresso de revezamento” molecular do neurotransmissor primeiro mensageiro passando por vários “transportadores moleculares” até a produção de diversas respostas biológicas. Especificamente, um neurotransmissor como primeiro mensageiro à esquerda ativa a produção de um segundo mensageiro químico que, por sua vez, ativa um terceiro mensageiro, isto é, uma enzima conhecida como quinase. Esta acrescenta grupos fosfato em proteínas como quartos mensageiros para produzir fosfoproteínas (Figura 1.9, à esquerda). Outra cascata de transdução de sinais é mostrada à direita, em que o primeiro mensageiro ou neurotransmissor abre um canal iônico, o que possibilita a entrada de cálcio no neurônio, atuando como segundo mensageiro nesse sistema de cascata (Figura 1.9, à direita). Em seguida, o cálcio ativa um terceiro mensageiro diferente, isto é, uma enzima conhecida como fosfatase, que remove grupos fosfato de fosfoproteínas como quartos mensageiros, revertendo, assim, as ações do terceiro mensageiro à esquerda. O equilíbrio entre as atividades da quinase e da fosfatase, assinalado pelo equilíbrio entre os dois neurotransmissores que se ativam mutuamente, determina o grau de atividade química corrente abaixo que é traduzida em quartos mensageiros ativos, capazes de desencadear diversas respostas biológicas, como expressão gênica e sinaptogênese (Figura 1.9). Cada sítio molecular dentro da cascata de transdução de mensagens químicas e elétricas é um local potencial de disfunção associada a uma doença mental, além de ser possível alvo de uma substância psicotrópica. Assim, os vários elementos de múltiplas cascatas de transdução de sinais desempenham papéis muito importantes na psicofarmacologia.



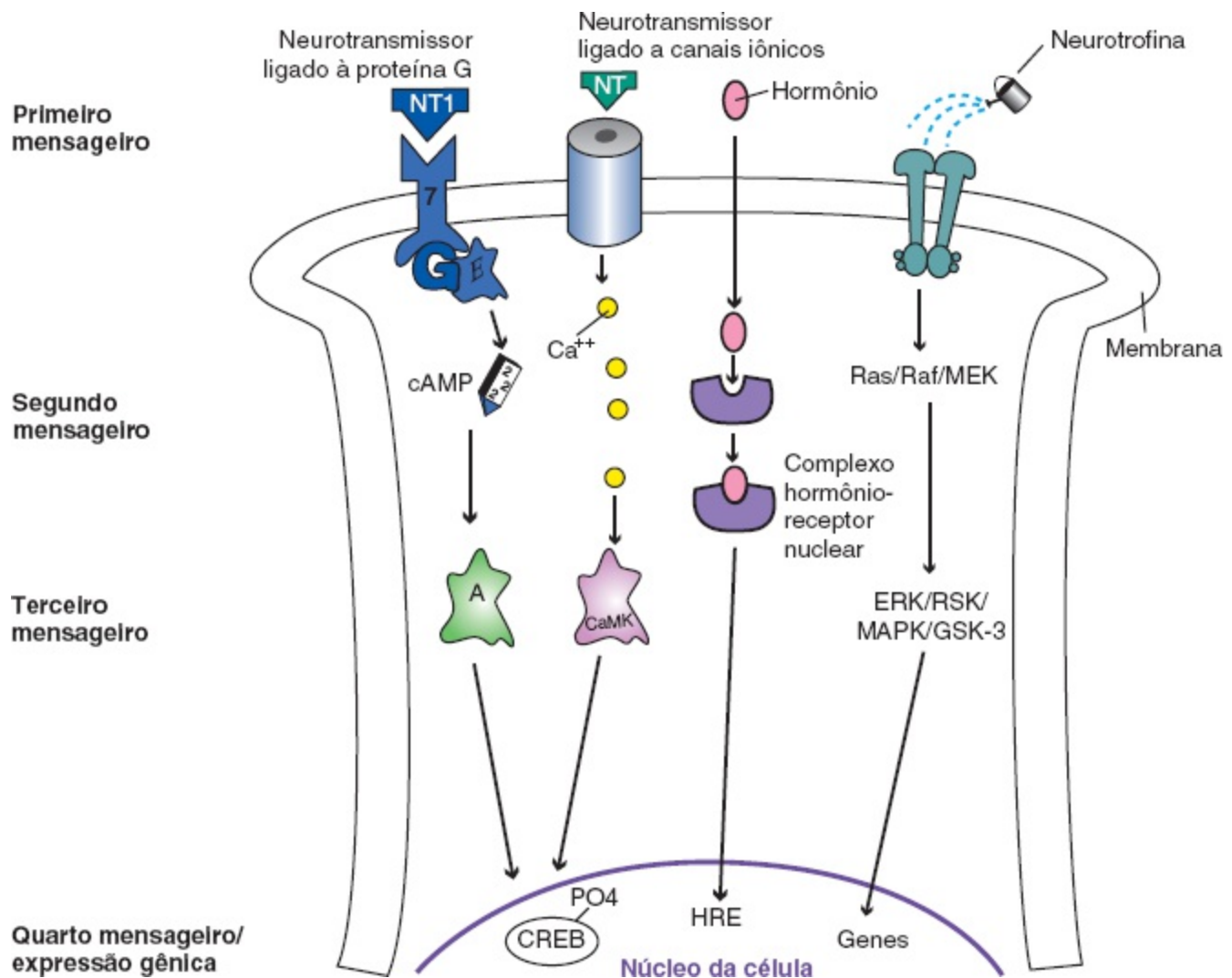
**Figura 1.9 Cascata de transdução de sinais.** A cascata de eventos que ocorre após a estimulação de um receptor pós-sináptico é conhecida como transdução de sinais. As cascatas de transdução de sinais podem ativar enzimas como terceiros mensageiros, conhecidas como quinases, que acrescentam grupos fosfato em proteínas, produzindo fosfoproteínas (*à esquerda*). Outras cascatas de transdução de sinais podem ativar enzimas como terceiros mensageiros, conhecidas como fosfatases, que removem fosfatos de fosfoproteínas (*à direita*). O equilíbrio entre a atividade das quinases e das fosfatases, assinalado pelo equilíbrio entre os dois neurotransmissores que ativam cada uma delas, determina o grau de atividade química corrente abaixo (*downstream*) que é traduzida em diversas respostas biológicas, como expressão gênica e sinaptogênese.



**Figura 1.10 Sequência temporal da transdução de sinais.** A sequência temporal de transdução de sinais é mostrada aqui. O processo começa com a ligação de um primeiro mensageiro (parte inferior), que leva à ativação de canais iônicos

ou à formação enzimática de segundos mensageiros. Isso, por sua vez, pode causar a ativação de terceiros e quartos mensageiros, que costumam ser fosfoproteínas. Se houver ativação subsequente de genes, isso leva à síntese de novas proteínas, que podem alterar as funções do neurônio. Uma vez iniciadas, as alterações funcionais em consequência da ativação de proteínas ou de síntese de novas proteínas talvez durem muitos dias e, possivelmente, por muito mais tempo. Desse modo, os efeitos finais das cascatas de transdução de sinais desencadeadas pela neurotransmissão química não são apenas tardios, como também de longa duração.

Quatro das mais importantes cascatas de transdução de sinais no cérebro são mostradas na Figura 1.11. Essas cascatas envolvem sistemas ligados às proteínas G, sistemas ligados a canais iônicos, sistemas ligados a hormônios e sistemas ligados às neurotrofinas. Existem numerosos mensageiros químicos para cada uma dessas quatro cascatas de transdução de sinais de fundamental importância. Já as cascatas ligadas às proteínas G e aos canais iônicos são desencadeadas por neurotransmissores (Figura 1.11). Muitas das substâncias psicotrópicas usadas atualmente na prática clínica são direcionadas para uma dessas duas cascatas de transdução de sinais. Os fármacos voltados para o sistema ligado às proteínas G são discutidos no Capítulo 2; aqueles que têm como alvo o sistema ligado a canais iônicos são discutidos no Capítulo 3.



**Figura 1.11 Diferentes cascatas de transdução de sinais.** São mostradas aqui quatro das mais importantes cascatas de transdução de sinais no cérebro. São elas: os sistemas ligados às proteínas G, os sistemas ligados a canais iônicos, os sistemas ligados a hormônios e os sistemas ligados às neurotrofinas. Cada um deles começa por um primeiro mensageiro distinto, que se liga a um receptor específico, levando à ativação de segundos, terceiros e subsequentes mensageiros

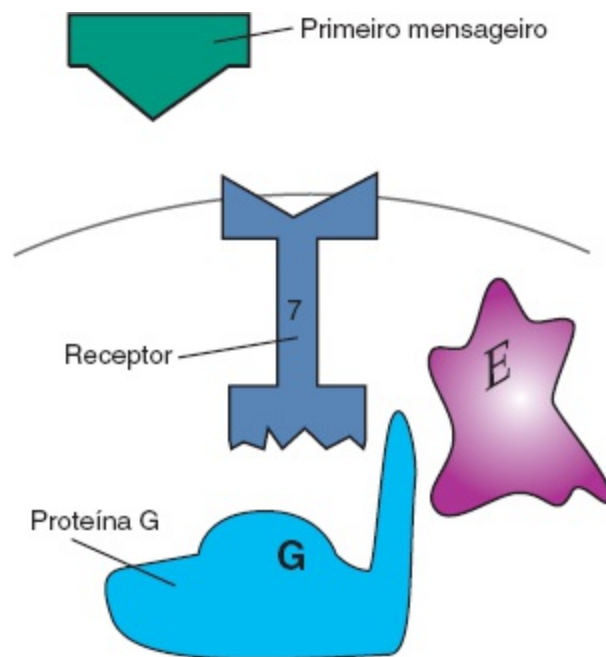
químicos corrente abaixo bem diferentes. A disponibilidade de muitas cascatas diferentes de transdução de sinais possibilita aos neurônios produzirem respostas biológicas surpreendentemente diversas a toda uma gama de sistemas de mensagens químicas. Os neurotransmissores (NT) ativam tanto o sistema ligado às proteínas G quanto o sistema ligado a canais iônicos à esquerda. Ambos os sistemas ativam genes no núcleo da célula pela fosforilação de uma proteína, denominada proteína de ligação do elemento de resposta ao cAMP (CREB). O sistema ligado à proteína G atua por meio de uma cascata que envolve o cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) e a proteinoquinase A, enquanto o sistema ligado a canais iônicos atua por meio do cálcio e sua capacidade de ativar uma quinase diferente, denominada proteinoquinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMK). Certos hormônios, como o estrogênio e outros esteroides, podem penetrar no neurônio, entrar em contato com seus receptores no citoplasma e ligar-se a eles, formando um complexo hormônio-receptor nuclear. Em seguida, esse complexo pode entrar no núcleo da célula para interagir com elementos de resposta hormonal (HRE), desencadeando a ativação de genes específicos. Por fim, o sistema das neurotrofinas, ilustrado à direita, ativa uma série de enzimas quinases, para desencadear a expressão gênica, que pode controlar determinadas funções, como sinaptogênese e sobrevivência neuronal. A Ras é uma proteína G, a Raf é uma quinase e os outros elementos dessa cascata também são proteínas (a MEK refere-se à proteinoquinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinais extracelulares; a ERK refere-se à própria quinase regulada por sinais extracelulares; a RSK é a quinase ribossômica S6; a MAPK é a própria MAP quinase; e a GSK-3 é a glicogênio sintase quinase 3).

## Formação de um segundo mensageiro

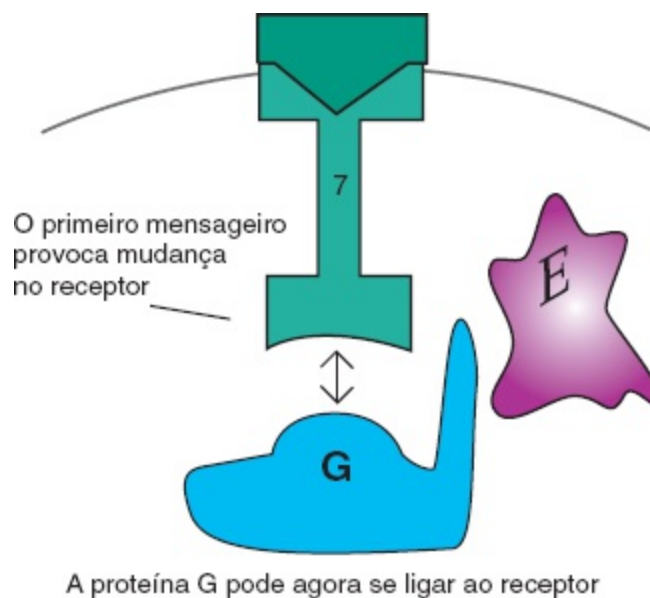
Cada uma das quatro cascatas de transdução de sinais (Figura 1.11) passa a sua mensagem de um primeiro mensageiro extracelular a um segundo mensageiro intracelular. No caso dos sistemas ligados às proteínas G, o segundo mensageiro é uma substância química; todavia, no caso de um sistema ligado a canais iônicos, o segundo mensageiro pode ser um íon, como o cálcio (Figura 1.11). Para alguns sistemas ligados a hormônios, um segundo mensageiro é formado quando o hormônio encontra seu receptor no citoplasma e liga-se a ele para formar um complexo hormônio-receptor nuclear (Figura 1.11). No caso das neurotrofinas, existe um complexo conjunto de vários segundos mensageiros (Figura 1.11), como as diversas proteínas que são enzimas quinases de nomes complicados.

A transdução de um primeiro neurotransmissor extracelular do neurônio pré-sináptico para um segundo mensageiro intracelular no neurônio pós-sináptico é conhecida detalhadamente no caso de alguns sistemas de segundos mensageiros, como aqueles que estão ligados às proteínas G (Figuras 1.12 a 1.15). Existem quatro elementos-chave nesse sistema de segundos mensageiros:

- o primeiro mensageiro neurotransmissor
- um receptor para o neurotransmissor, que pertence à superfamília de receptores em que todos apresentam a estrutura de sete regiões transmembrânicas (designadas pelo número 7 no receptor nas Figuras 1.12 a 1.15)
- uma proteína G capaz de se ligar a determinadas conformações do receptor do neurotransmissor (7) e a um sistema enzimático (E) capaz de sintetizar o segundo mensageiro
- e, por fim, o próprio sistema enzimático para o segundo mensageiro.



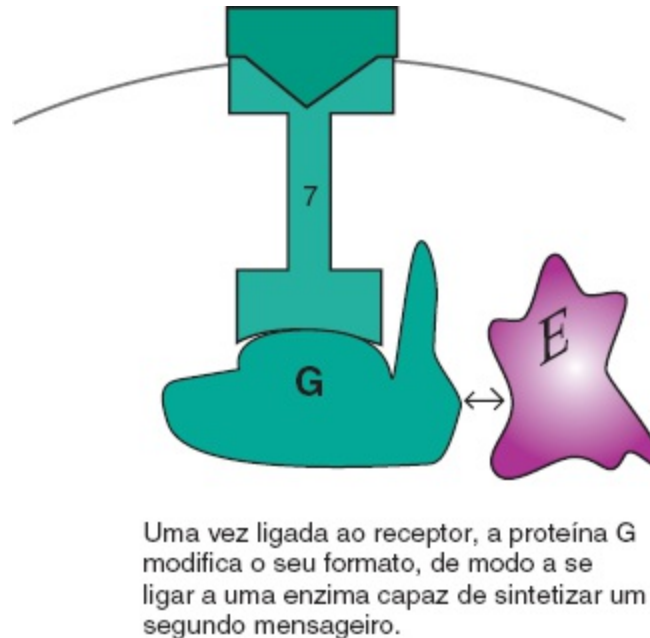
**Figura 1.12 Elementos do sistema ligado à proteína G.** São mostrados aqui os quatro elementos de um sistema de segundo mensageiro ligado à proteína G. O primeiro elemento é o próprio neurotransmissor, às vezes também designado como primeiro mensageiro. O segundo elemento é o receptor do neurotransmissor ligado à proteína G, com sete regiões transmembrânicas. O terceiro elemento, uma proteína G, é uma proteína de conexão. O quarto elemento do sistema de segundo mensageiro é uma enzima (E), que pode sintetizar um segundo mensageiro quando ativada.



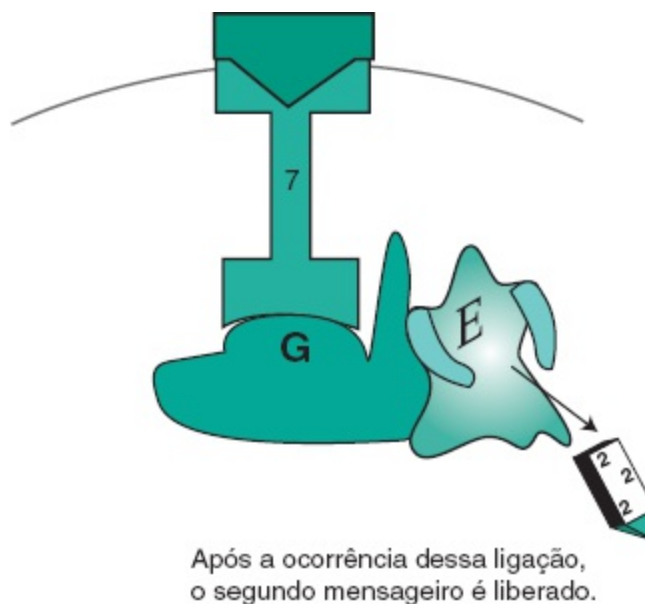
**Figura 1.13 Primeiro mensageiro.** Nesta figura, o neurotransmissor está fixado em seu receptor. O primeiro mensageiro realiza sua tarefa ao transformar a conformação do receptor, de modo que este possa se ligar à proteína G, sendo o processo indicado aqui pela mudança de cor do receptor, o qual passa a ter a mesma cor do neurotransmissor, e pela mudança de seu formato em sua parte inferior, para que possa se ligar à proteína G.

A primeira etapa consiste na ligação do neurotransmissor a seu receptor (Figura 1.13). Essa ligação altera a conformação do receptor, de modo que ele, nesse estágio, pode se ajustar à proteína G, conforme indicado pela mudança do receptor (7) para a cor verde e a modificação de seu formato em sua parte inferior. Em seguida, ocorre ligação da proteína G a essa nova conformação do complexo receptor-neurotransmissor (Figura 1.14). Os dois receptores cooperam entre si: isto é, o próprio receptor do neurotransmissor e a proteína G, que pode ser considerada como outro tipo de receptor

associado à membrana interna da célula. Essa cooperação está indicada na Figura 1.14 pela mudança de cor da proteína G para a cor verde e a alteração de sua conformação à direita, de modo a torná-la capaz de se ligar a uma enzima (E) que sintetiza o segundo mensageiro. Por fim, a enzima, que nesse caso é a adenilato ciclase, liga-se à proteína G e sintetiza o cAMP (monofosfato de adenosina cíclico), o qual atua como segundo mensageiro (Figura 1.15). Isso está indicado na Figura 1.15 pela mudança de cor da enzima para verde e pela produção de cAMP (ícone com o número 2).



**Figura 1.14 Proteína G.** O próximo estágio na produção de um segundo mensageiro consiste na ligação do receptor do neurotransmissor transformado em proteína G, mostrado aqui pela proteína G, que adquire a mesma cor do neurotransmissor e de seu receptor. A ligação do complexo binário neurotransmissor-receptor à proteína G produz, ainda, outra mudança de conformação, que ocorre dessa vez na proteína G, representada aqui como mudança no formato do lado direito da proteína. Esse processo prepara a proteína G para a sua ligação à enzima capaz de sintetizar o segundo mensageiro.



**Figura 1.15 Segundo mensageiro.** A etapa final na formação do segundo mensageiro consiste na ligação do complexo ternário, neurotransmissor-receptor-proteína G, a uma enzima envolvida na síntese de mensageiros, mostrada aqui pela

enzima que adquire a mesma cor do complexo ternário. Uma vez ligada a esse complexo ternário, a enzima torna-se ativada e adquire a capacidade de sintetizar o segundo mensageiro. Dessa maneira, é a cooperação de todos os quatro elementos, reunidos como complexo quaternário, que leva à produção do segundo mensageiro. A informação do primeiro mensageiro é, portanto, transmitida ao segundo mensageiro pelo uso de intermediários: receptor-proteína G-enzima.

## Do segundo mensageiro aos mensageiros de fosfoproteína

As pesquisas recentes começaram a esclarecer as complexas ligações moleculares entre o segundo mensageiro e seus efeitos finais sobre as funções celulares. Essas ligações são constituídas, especificamente, pelos terceiro, quarto e subsequentes mensageiros químicos nas cascatas de transdução de sinais mostradas nas Figuras 1.9, 1.11 e 1.16 a 1.30. Cada uma das quatro classes de cascatas de transdução de sinais mostradas na Figura 1.11 não apenas começa com um primeiro mensageiro diferente ligado a um receptor específico, mas também leva à ativação de segundos, terceiros e subsequentes mensageiros químicos corrente abaixo muito diferentes. A disponibilidade de muitas cascatas diferentes de transdução de sinais possibilita aos neurônios produzir respostas biológicas surpreendentemente diversas a toda uma gama de sistemas de mensageiros químicos.

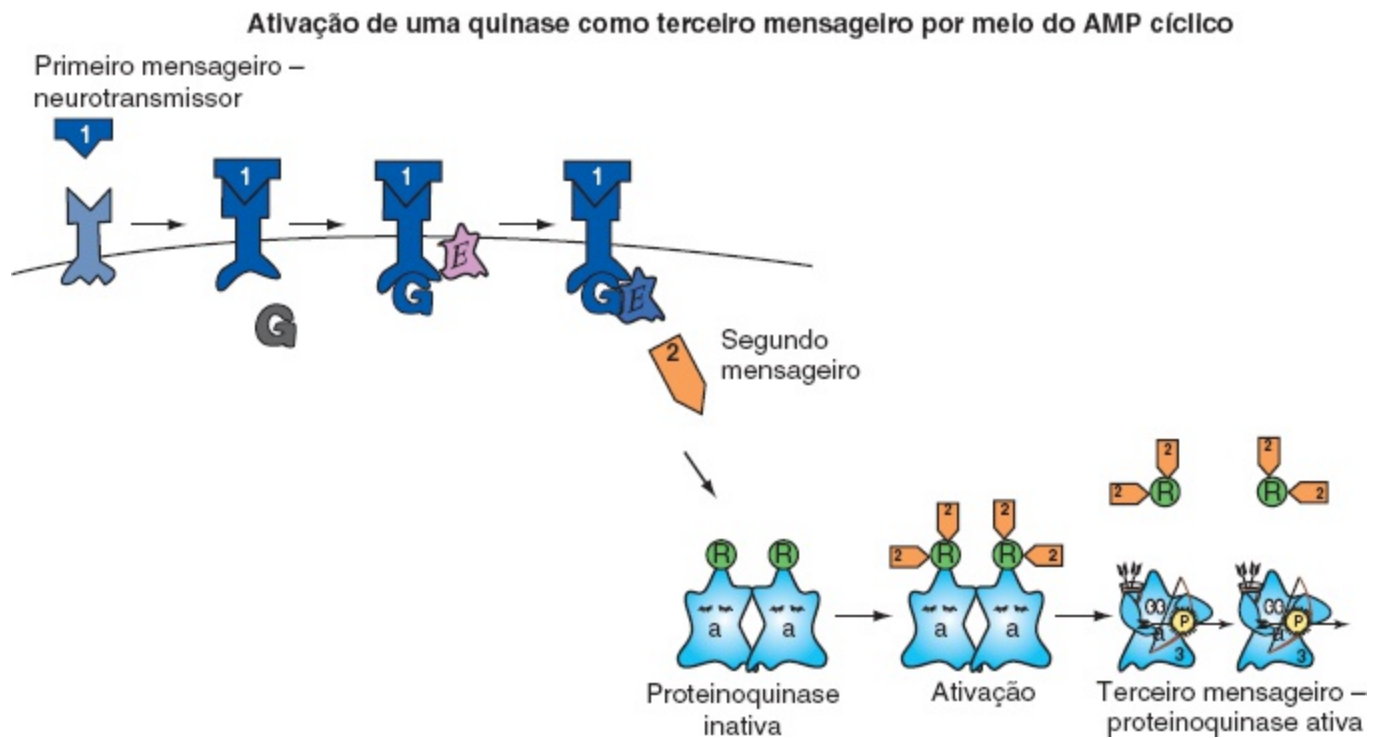
Qual o alvo final da transdução de sinais? Existem dois alvos principais da transdução de sinais: as fosfoproteínas e os genes. Muitos dos alvos intermediários ao longo da via até os genes consistem em fosfoproteínas que atuam como quartos mensageiros, mostradas nas Figuras 1.18 e 1.19, que permanecem dormentes no neurônio até serem ativadas pela transdução de sinais, de modo a entrarem em ação.

As ações mostradas na Figura 1.9 sobre as fosfoproteínas como quartos mensageiros e como alvos da transdução de sinal podem ser examinadas de modo mais detalhado nas Figuras 1.16 a 1.19. Assim, uma via de transdução de sinais pode ativar uma quinase como terceiro mensageiro por meio do segundo mensageiro, o cAMP (Figura 1.16), enquanto outra via de transdução de sinais ativa uma fosfatase como terceiro mensageiro por meio de um segundo mensageiro, o cálcio (Figura 1.17). No caso da ativação da quinase, duas cópias do segundo mensageiro são direcionadas para cada unidade reguladora da proteinoquinase dormente (Figura 1.16). Quando algumas proteinoquinasas são inativas, elas existem na forma de dímeros (duas cópias da enzima), enquanto estão ligadas a uma unidade reguladora, restituindo sua conformação no estado não ativo. Nesse exemplo, quando duas cópias de cAMP ligam-se a cada unidade reguladora, esta se dissocia da enzima, o dímero dissocia-se em duas cópias da enzima, e a proteinoquinase é então ativada, como se fosse um arco e flecha, pronta para atirar grupos fosfato nos quartos mensageiros que não desconfiam de nada, representados pelas fosfoproteínas (Figura 1.16).

Nesse meio-tempo, a resposta da proteinoquinase também está sendo preparada na forma de proteína fosfatase (Figura 1.17). Outro primeiro mensageiro abre um canal iônico nesse estágio, possibilitando a entrada do cálcio como segundo mensageiro, que ativa a enzima fosfatase, a



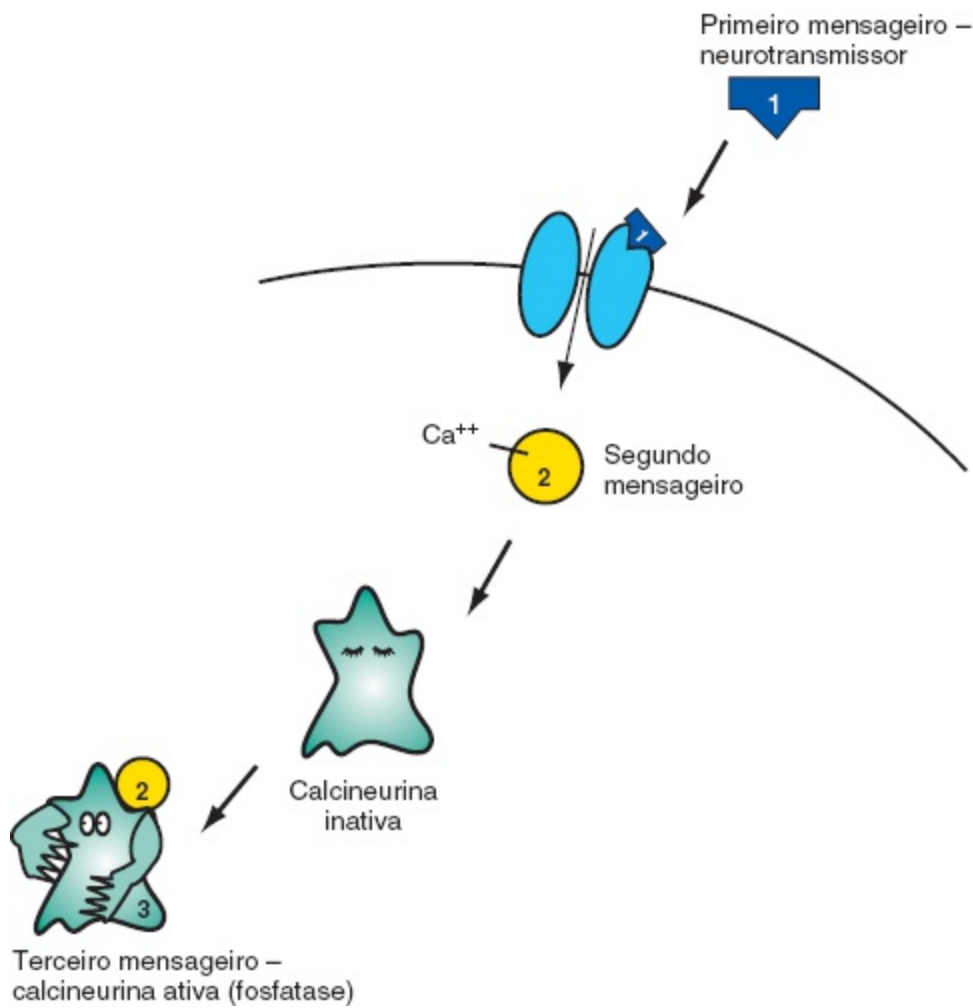
calcineurina. Na presença de cálcio, a calcineurina é ativada; ela está ilustrada como se fosse “dedos em tesoura”, pronta para “cortar” grupos fosfato das fosfoproteínas que atuam como quartos mensageiros (Figura 1.17).



**Figura 1.16 Proteína quinase como terceiro mensageiro.** Esta figura ilustra a ativação da proteína quinase como terceiro mensageiro por meio do segundo mensageiro, o cAMP. Os neurotransmissores começam o processo de ativação dos genes pela produção de um segundo mensageiro (cAMP), conforme ilustrado nas Figuras 1.12 a 1.15. Alguns segundos mensageiros ativam enzimas intracelulares, conhecidas como proteínas quinases. Essa enzima é mostrada aqui na forma inativa, quando associada a outra cópia da enzima, mais duas unidades reguladoras (R). Neste caso, duas cópias do segundo mensageiro interagem com as unidades reguladoras, dissociando-as do dímero de proteína quinase. Essa dissociação ativa cada proteína quinase, tornando essa enzima pronta para fosforilar outras proteínas.



# Ativação da fosfatase como terceiro mensageiro por meio do cálcio



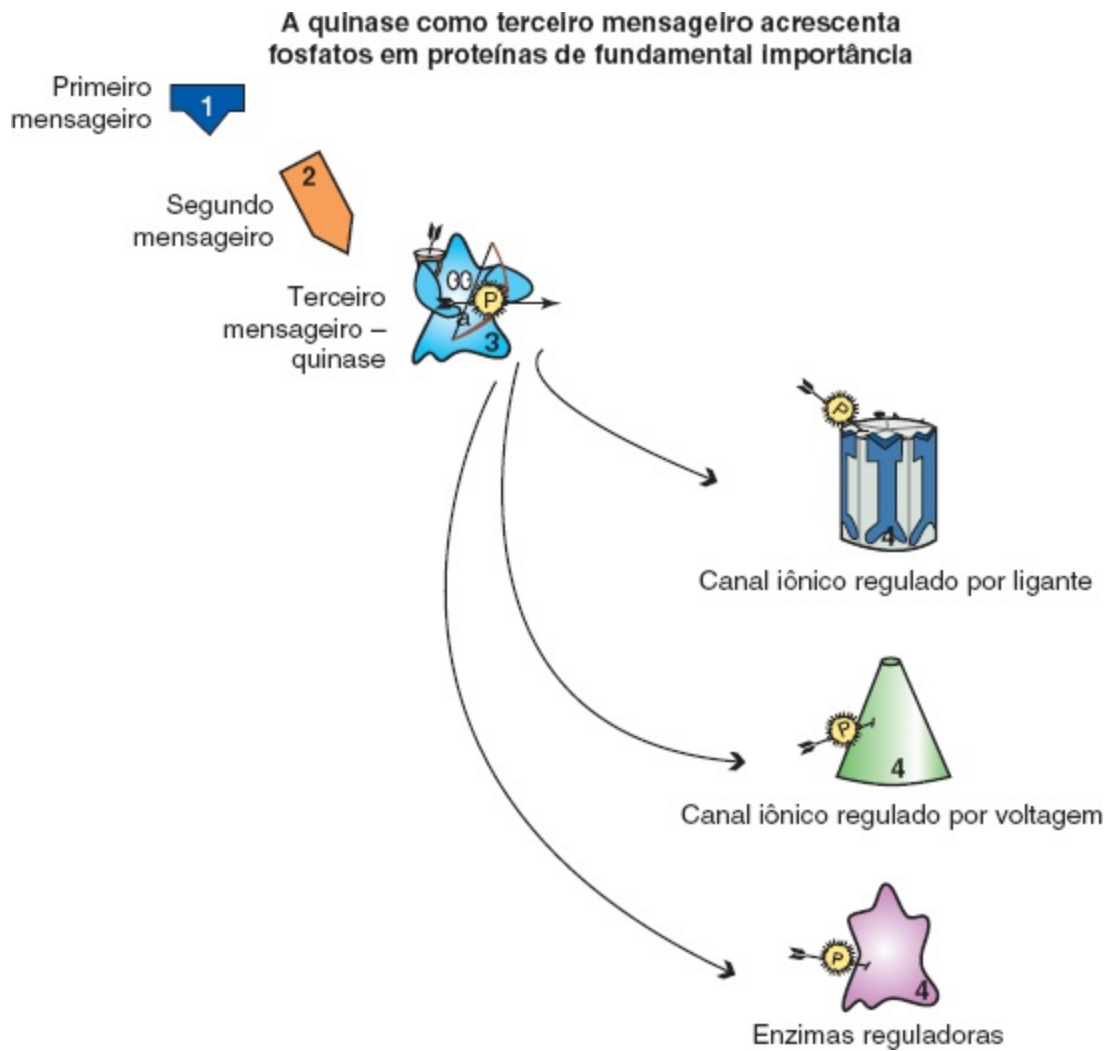
**Figura 1.17 Fosfatase como terceiro mensageiro.** Esta figura ilustra a ativação de um terceiro mensageiro, a fosfatase, por meio do segundo mensageiro, o cálcio. Mostra-se aqui a ligação do cálcio a uma fosfatase inativa, conhecida como calcineurina, que a induz preparando-a para remover fosfatos de quartos mensageiros: as fosfoproteínas.

O embate entre a quinase e a fosfatase pode ser visto comparando-se os acontecimentos ilustrados nas Figuras 1.18 e 1.19. Na Figura 1.18, a quinase, que atua como terceiro mensageiro, está acrescentando fosfatos em várias fosfoproteínas como quartos mensageiros, como canais iônicos regulados por ligantes, canais iônicos regulados por voltagem e enzimas. Na Figura 1.19, a fosfatase, como terceiro mensageiro, retira esses fosfatos. Às vezes, a fosforilação ativa uma fosfoproteína dormente; para outras fosfoproteínas, a desfosforilação pode ser ativadora. A ativação das fosfoproteínas, que atuam como quartos mensageiros, pode alterar a síntese de neurotransmissores, a liberação de neurotransmissores e a condutância de íons, além de manter, geralmente, o aparelho de neurotransmissão química em um estado de prontidão ou de dormência. O equilíbrio entre a fosforilação e a desfosforilação das quinases e fosfatases como quartos mensageiros tem um papel essencial na regulação de numerosas e importantes moléculas no processo de neurotransmissão química.

Do segundo mensageiro à cascata de fosfoproteína que desencadeia a expressão gênica

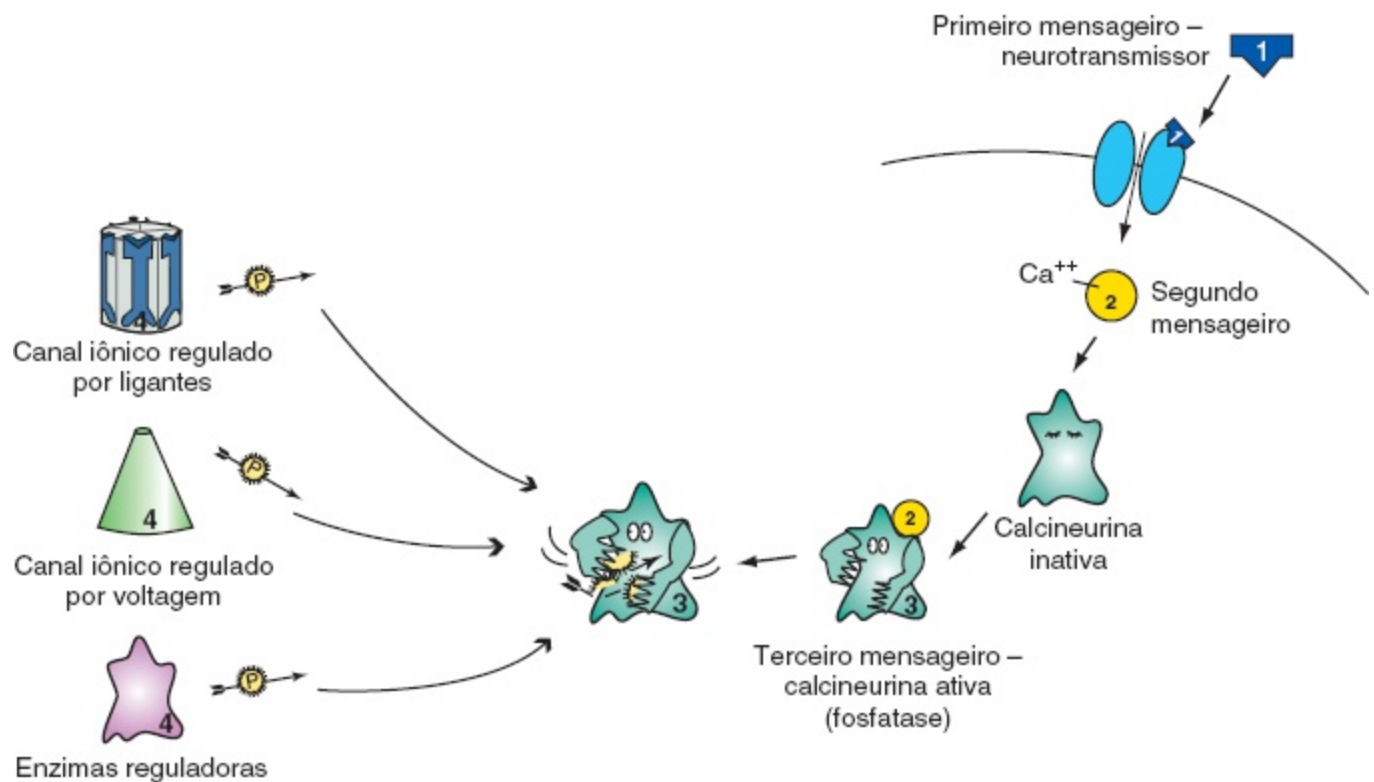
A função celular final que a neurotransmissão costuma tentar modificar é a expressão gênica, seja ativando ou desativando o gene. Todas as quatro cascatas de transdução de sinais ilustradas na Figura 1.11 finalizam com uma última molécula que induz a transcrição gênica. Ambas as cascatas desencadeadas por neurotransmissores atuam sobre o sistema de CREB, que responde à fosforilação de suas unidades reguladoras (Figura 1.11, à esquerda). A CREB é uma proteína de ligação do elemento de resposta ao cAMP, um fator de transcrição no núcleo da célula, capaz de ativar a expressão gênica, particularmente um tipo de genes conhecidos como imediatos ou imediatos precoces. Quando os receptores ligados à proteína G ativam a proteinoquinase A, essa enzima ativada pode ser translocada ou migrar para o núcleo da célula e aderir a um grupo fosfato na CREB, acionando, assim, esse fator de transcrição e causando a ativação do gene adjacente. Isso leva à expressão gênica, inicialmente na forma de RNA e, em seguida, como proteína codificada pelo gene.

Convém assinalar que também é possível que os receptores ligados a canais iônicos, que aumentam os níveis intracelulares de cálcio como segundo mensageiro, ativem a CREB ao fosforilá-la. Uma proteína conhecida como calmodulina, que interage com o cálcio, pode levar à ativação de determinadas quinases, denominadas proteinoquinases dependentes de cálcio/calmodulina (Figura 1.11). Essa quinase é uma enzima totalmente diferente da fosfatase mostrada nas Figuras 1.9, 1.17 e 1.19. Aqui, ocorre ativação de uma quinase, e não de uma fosfatase. Quando ativada, essa quinase pode ser transferida para o núcleo da célula e, exatamente como a quinase ativada pelo sistema da proteína G, acrescentar um grupo fosfato à CREB e ativar esse fator de transcrição, de modo a ser desencadeada a expressão gênica.



**Figura 1.18 A quinase como terceiro mensageiro acrescenta fosfatos em proteínas fundamentais.** Aqui, a ativação de um terceiro mensageiro, a quinase, acrescenta fosfatos a uma variedade de fosfoproteínas, como canais iônicos regulados por ligantes, canais iônicos regulados por voltagem e várias enzimas reguladoras. A adição de um grupo fosfato em algumas fosfoproteínas as ativa. No caso de outras proteínas, esse grupo fosfato as inativa.

As fosfatases como terceiros mensageiros desfazem o que as quinases criam – removem fosfatos de proteínas de fundamental importância



**Figura 1.19 A fosfatase como terceiro mensageiro remove fosfatos de proteínas de fundamental importância.** Diferentemente da figura anterior, o terceiro mensageiro aqui é uma fosfatase; essa enzima remove grupos fosfato de fosfoproteínas, como canais iônicos regulados por ligantes, canais iônicos regulados por voltagem e várias enzimas reguladoras. A remoção de um grupo fosfato de algumas fosfoproteínas as ativa, enquanto, para outras, essa remoção as inativa.

É importante ter em mente que o cálcio, portanto, é capaz de ativar tanto quinases quanto fosfatases. Há uma série muito rica e, às vezes confusa, de quinases e fosfatases, e o resultado final da ação do cálcio depende dos substratos que são ativados, pois diferentes fosfatases e quinases têm como alvo substratos bastante diferentes. Por esse motivo, convém conhecer a cascata específica de transdução de sinais discutida, bem como as fosfoproteínas específicas que atuam como mensageiros na cascata, para compreender o efeito final de várias cascatas de transdução de sinais. No caso ilustrado na Figura 1.11, o sistema das proteínas G e o sistema de canais iônicos atuam em conjunto para produzir quinases mais ativadas e, portanto, maior ativação da CREB. Por outro lado, nas Figuras 1.9 e 1.16 a 1.19, esses mesmos sistemas agem de modo antagônico.

Os genes também constituem o alvo final da cascata de transdução de sinais hormonais na Figura 1.11. Alguns hormônios, como o estrogênio, o hormônio tireoidiano e o cortisol, atuam em receptores citoplasmáticos, ligam-se a eles e produzem um complexo hormônio-receptor nuclear. Este migra para o núcleo da célula, entra em contato com elementos no gene que ele pode induzir (denominados elementos de resposta hormonal ou HRE) e, em seguida, atua como fator de transcrição para desencadear a ativação de genes adjacentes (Figura 1.11).

Por fim, um sistema de transdução de sinais bem complexo, direcionados para seus mensageiros na cascata de transdução de sinais “corrente abaixo”, é ativado por neurotrofinas e moléculas

relacionadas. A ativação desse sistema pelas neurotrofinas como primeiros mensageiros leva à ativação de enzimas que consistem, em sua maior parte, em quinases. Cada quinase ativa outra até finalmente uma delas fosforilar um fator de transcrição no núcleo da célula e desencadear a transcrição de genes (Figura 1.11). A Ras é uma proteína G que ativa uma cascata de quinases com nomes complicados. Para aqueles que têm interesse por peculiaridades, essa cascata começa com a Ras ativando a Raf, que, por sua vez, fosforila e ativa a MEK (MAP quinase/ERK quinase ou proteinoquinase ativada por mitógeno/quinase regulada por sinais extracelulares), que aciona a ERK (a própria quinase regulada por sinais extracelulares), a quinase ribossômica S6 (RSK), a MAPK (a própria MAP quinase) ou a GSK-3 (glicogênio sintase quinase), resultando em alterações na expressão gênica. Um pouco confuso, não é? Na verdade, não é importante conhecer esses nomes, mas sim lembrar o ponto essencial segundo o qual as neurotrofinas desencadeiam uma importante via de transdução de sinais, que ativa uma enzima quinase após outra, levando a mudança na expressão gênica. É importante saber isso, pois essa via de transdução de sinais pode ser responsável pela expressão de genes que regulam várias funções essenciais do neurônio, como a sinaptogênese e a sobrevivência da célula, assim como pelas mudanças plásticas necessárias para a aprendizagem, a memória e, até mesmo, a expressão de doenças em diversos circuitos cerebrais. Tanto os fármacos quanto o meio ambiente têm como alvo a expressão gênica, a qual somente agora está começando a ser desvendada, e como essas ações contribuem para a causa de doenças mentais e o mecanismo de ação de tratamentos efetivos para as doenças mentais.

Nesse meio-tempo, é de suma importância saber que uma variedade muito grande de genes constitui o alvo de todas essas quatro vias de transdução de sinais. Envolve desde os genes que levam à síntese de enzimas para neurotransmissores até os fatores de crescimento, as proteínas citoesqueléticas, as proteínas de adesão celular, os canais iônicos, os receptores e as próprias proteínas de sinalização intracelular, entre muitos outros. Quando genes são expressos por qualquer das vias de transdução de sinais ilustradas na Figura 1.11, isso pode levar à produção de mais ou de menos cópias de qualquer dessas proteínas. Evidentemente, a síntese dessas proteínas é fundamental para que o neurônio desempenhe suas numerosas e variadas funções. Diversas ações biológicas, que ocorrem dentro dos neurônios, alteram o comportamento de indivíduos, devido à expressão gênica desencadeada pelas quatro principais cascatas de transdução de sinais. Essas funções são sinaptogênese, fortalecimento da sinapse, neurogênese, apoptose, aumento ou redução da eficiência do processo da informação nos circuitos corticais até respostas comportamentais, como aprendizagem e memória, respostas antidepressivas à administração de antidepressivos, redução dos sintomas com psicoterapia e, possivelmente, produção de doença mental.

## Como a neurotransmissão desencadeia a expressão gênica

Como o gene expressa a proteína que ele codifica? A discussão anterior mostrou como o “correio

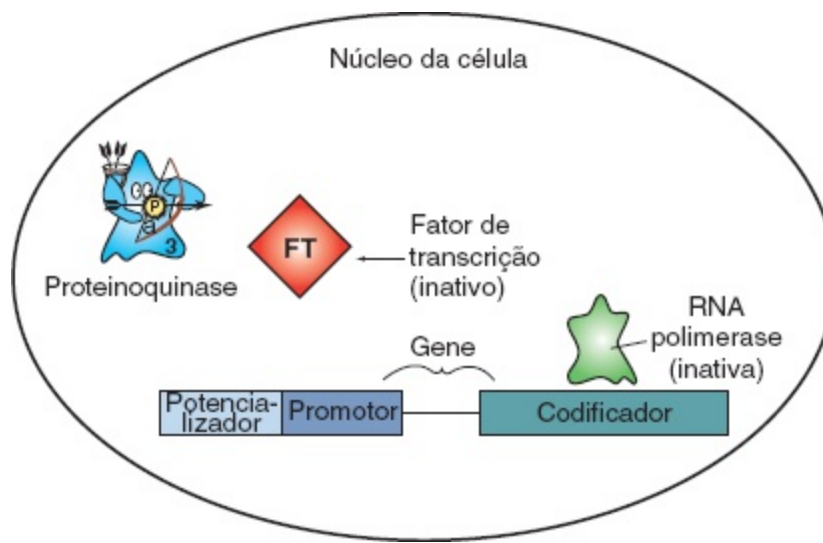
expresso de revezamento” molecular de transdução de sinal tem uma mensagem codificada com informação química do complexo neurotransmissor-receptor que é transferida de um transportador molecular para outro até que a mensagem seja entregue na “caixa de correio” apropriada de fosfoproteína (Figuras 1.9 e 1.16 a 1.19) ou na “caixa de correio” do DNA no genoma do neurônio pós-sináptico (Figuras 1.11 e 1.20 a 1.30). Como a maneira mais poderosa que um neurônio tem para alterar a sua função consiste em modificar os genes que estão sendo ativados ou reprimidos, é importante entender os mecanismos moleculares pelos quais a neurotransmissão regula a expressão gênica.

Quantos genes potenciais podem ser alvos da neurotransmissão? Estima-se que o genoma humano contenha, aproximadamente, *20.000 a 30.000 genes* localizados dentro de *3 milhões de pares de bases* de DNA em 23 cromossomos. Entretanto, de modo inacreditável, os genes ocupam apenas uma pequena porcentagem desse DNA. Os outros 97% costumavam ser designados como “lixo”, visto que esse DNA não codifica proteínas. Todavia, hoje em dia, sabe-se que esses segmentos de DNA são essenciais para determinar se um gene se expressa ou se é silencioso. O fator importante na regulação da função neuronal não parece ser apenas o número de genes que temos, mas se, quando, com que frequência e em que circunstâncias eles são expressos. Atualmente, acredita-se também que esses mesmos fatores da expressão gênica estejam na base das ações dos agentes psicofarmacológicos e dos mecanismos dos transtornos psiquiátricos dentro do sistema nervoso central.

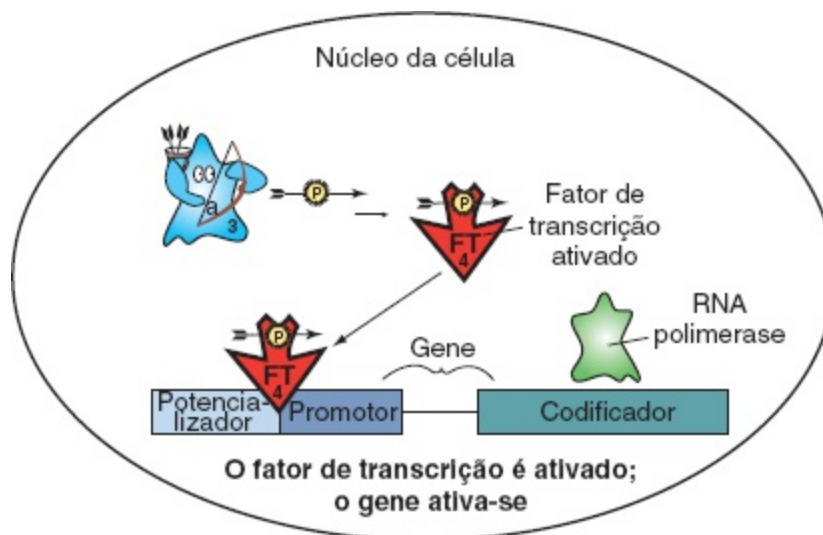
## Mecanismo molecular da expressão gênica

A neurotransmissão química converte a ocupação de um receptor por um neurotransmissor na produção de um terceiro, quarto e subsequente mensageiros, que irão ativar fatores de transcrição para a ativação de genes (Figuras 1.20 a 1.30). A maioria dos genes apresenta duas regiões: uma *região de codificação* e uma *região reguladora* com potencializadores e promotores da transcrição gênica (Figura 1.20). A região de codificação é o modelo direto para a síntese de seu RNA correspondente. Esse DNA pode ser transcrito em RNA com o auxílio de uma enzima denominada *RNA polimerase*. Entretanto, a RNA polimerase precisa ser ativada, já que, do contrário, não irá atuar.

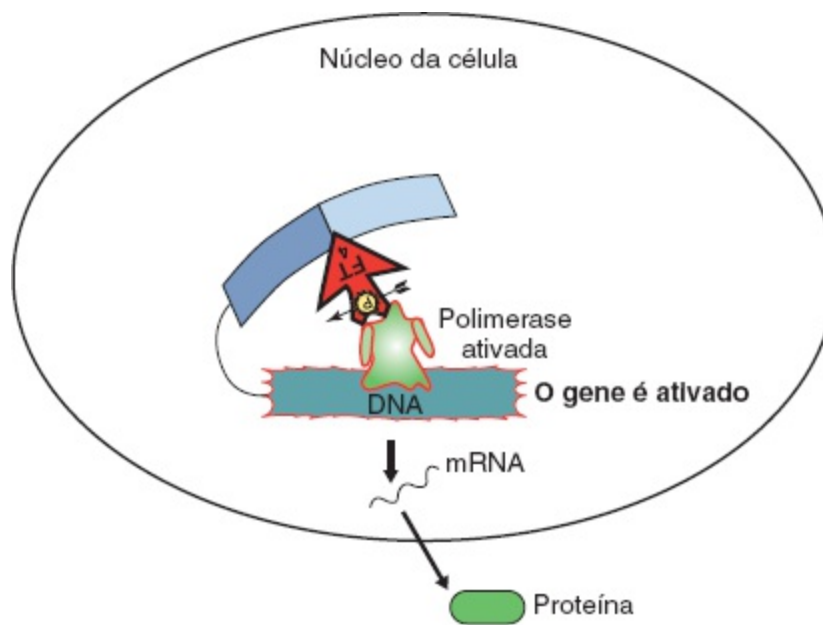
Felizmente, a região reguladora do gene pode fazer com que isso ocorra. Essa região tem um *elemento potencializador* e um *elemento promotor* (Figura 1.20), que podem iniciar a expressão gênica com o auxílio de fatores de transcrição (Figura 1.21). Os próprios fatores de transcrição podem ser ativados quando são fosforilados, possibilitando sua ligação à região reguladora do gene (Figura 1.21). Isso, por sua vez, ativa a RNA polimerase, que continua com a parte codificadora do gene sendo *transcrita* em seu mRNA (Figura 1.22). Naturalmente, uma vez transcrito, o RNA passa a ser *traduzido* na proteína correspondente (Figura 1.22).



**Figura 1.20 Ativação do gene, parte 1: o gene está desativado.** Os elementos de ativação do gene mostrado aqui são a enzima proteinoquinase; um fator de transcrição, um tipo de proteína capaz de ativar um gene; a RNA polimerase, a enzima que sintetiza RNA a partir do DNA quando o gene é transcrito; as regiões reguladoras do DNA, como a região potencializadora e a região promotora; e, por fim, o próprio gene. Esse gene específico está desativado, já que o fator de transcrição ainda não foi ativado. O DNA para esse gene contém tanto uma região reguladora quanto uma região de codificação. A região reguladora apresenta um elemento potencializador e um elemento promotor, que podem dar início à expressão do gene quando interagem com fatores de transcrição ativados. A região de codificação é diretamente transcrita em seu RNA correspondente uma vez ativado o gene.

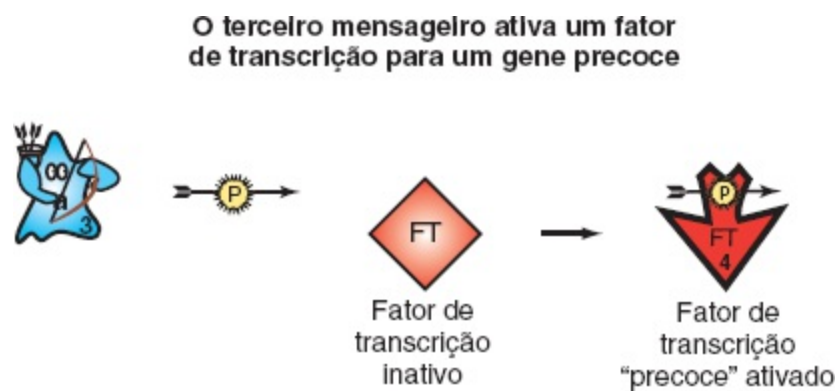


**Figura 1.21 Ativação do gene, parte 2: o gene torna-se ativado.** O fator de transcrição está agora ativado, devido à sua fosforilação pela proteinoquinase, o que possibilita a ligação à região reguladora do gene.



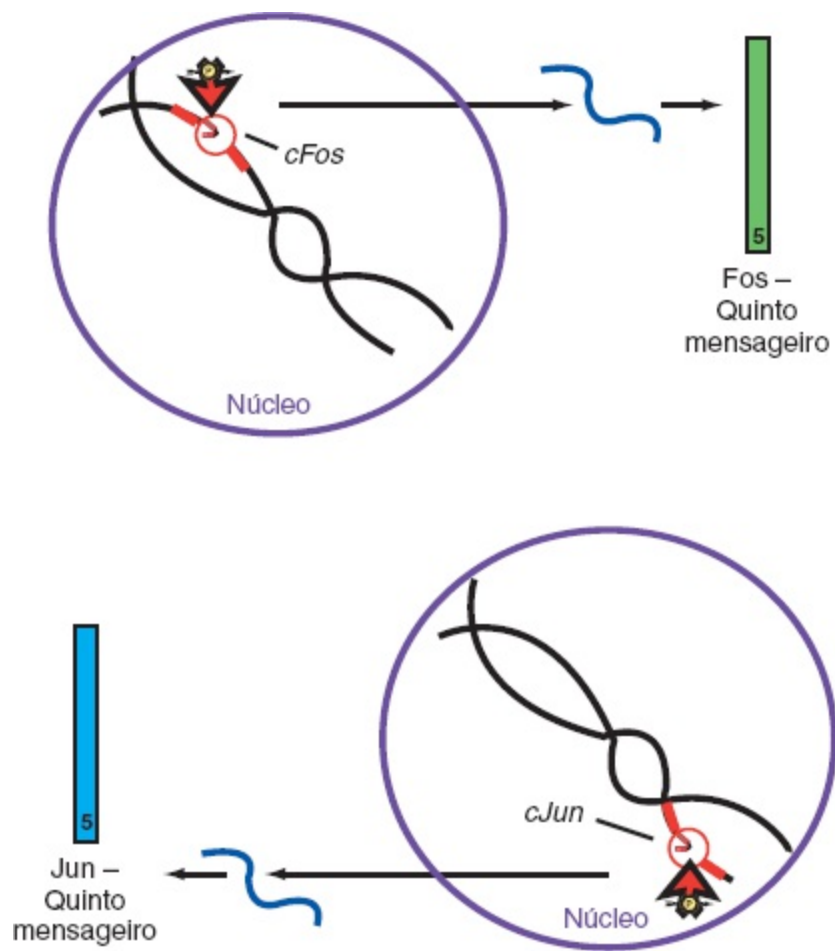
**Figura 1.22 Ativação do gene, parte 3: produto gênico.** O próprio gene está agora ativado, devido à ligação do fator de transcrição à região reguladora do gene, acionando, por sua vez, a enzima RNA polimerase. O gene é transcrito em RNA mensageiro (mRNA) que, por sua vez, é traduzido em sua proteína correspondente. Dessa maneira, essa proteína é o produto da ativação desse gene específico.

Alguns genes são conhecidos como genes imediatos precoces (Figura 1.23). Têm nomes diferentes, como *cJun* e *cFos* (Figuras 1.24 e 1.25) e pertencem a uma família denominada “zíperes de leucina” (Figura 1.25). Esses genes imediatos precoces atuam como genes de resposta rápida ao estímulo do neurotransmissor, como forças de operações especiais selecionadas para combate rápido, à frente de todo o “exército”. Esses genes imediatos precoces são, assim, os primeiros a responder ao sinal de neurotransmissão, produzindo as proteínas que eles codificam. Nesse exemplo, são as proteínas Jun e Fos sintetizadas a partir dos genes *cJun* e *cFos* (Figura 1.24). São proteínas nucleares, isto é, residem e atuam no núcleo. Começam a ação dentro de 15 min após receber uma neurotransmissão, porém a atuação pode durar apenas de 30 min a 1 h (Figura 1.10).



**Figura 1.23 Gene imediato precoce.** Alguns genes são conhecidos como genes imediatos precoces. A figura mostra aqui uma enzima proteinoquinase como terceiro mensageiro, que ativa um fator de transcrição ou quarto mensageiro, capaz de ativar, por sua vez, um gene precoce.



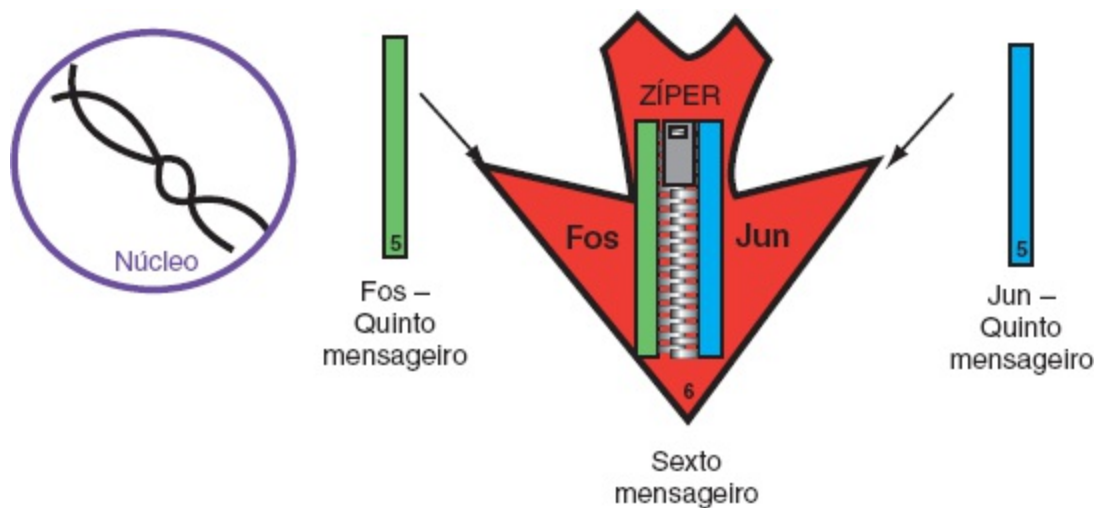


**Figura 1.24 Genes precoces ativam genes tardios, parte 1.** Na ilustração superior, um fator de transcrição ativa o gene imediato precoce *cFos* e gera o produto proteico Fos. Enquanto o gene *cFos* está sendo ativado, outro gene imediato precoce, *cJun*, está sendo simultaneamente ativado, produzindo a sua proteína, Jun, conforme demonstrado na ilustração inferior. As proteínas Fos e Jun podem ser consideradas como quintos mensageiros.

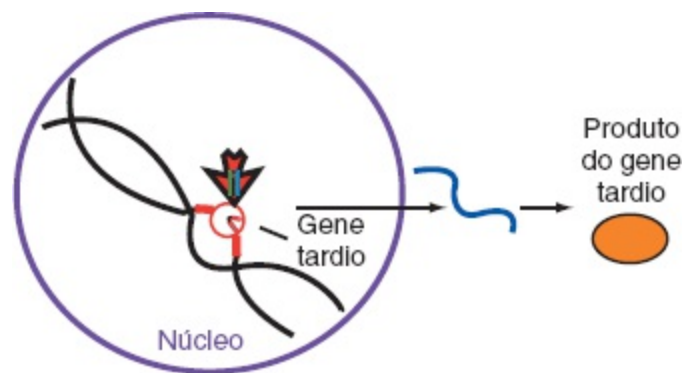
Quando a Jun e a Fos se associam, elas formam um tipo de fator de transcrição em “zíper” de leucina (Figura 1.25), que, por sua vez, ativa muitos tipos de genes de início mais tardio (Figuras 1.26, 1.27, 1.29). Assim, a Jun e a Fos atuam para despertar um “exército” bem maior de genes inativos. Os genes “tardios” individuais convocados como “soldados” para esse serviço ativo dependem de diversos fatores, entre os quais o tipo de neurotransmissor que está mandando a mensagem, a frequência com que ele a envia e se está atuando em associação ou opondo-se a outros neurotransmissores ao mesmo tempo em outras partes do mesmo neurônio. Quando a Jun e a Fos se unem como parceiros para formar um tipo de fator de transcrição em “zíper” de leucina, isso pode levar à ativação de genes para produzir qualquer coisa que se possa imaginar, ou de enzimas para receptores de proteínas estruturais (Figura 1.27).

Em resumo, pode-se acompanhar o curso dos eventos desde o neurotransmissor como primeiro mensageiro até a transcrição gênica (Figuras 1.9, 1.11, 1.28, 1.29). Formado o segundo mensageiro cAMP a partir de seu primeiro mensageiro, o neurotransmissor (Figura 1.28) pode interagir com o terceiro mensageiro, uma proteinoquinase. O cAMP liga-se à versão inativa ou dormiente dessa enzima, a desperta e, portanto, ativa a proteinoquinase. Uma vez ativada, a tarefa da proteinoquinase como terceiro mensageiro consiste em ativar fatores de transcrição por meio de sua fosforilação

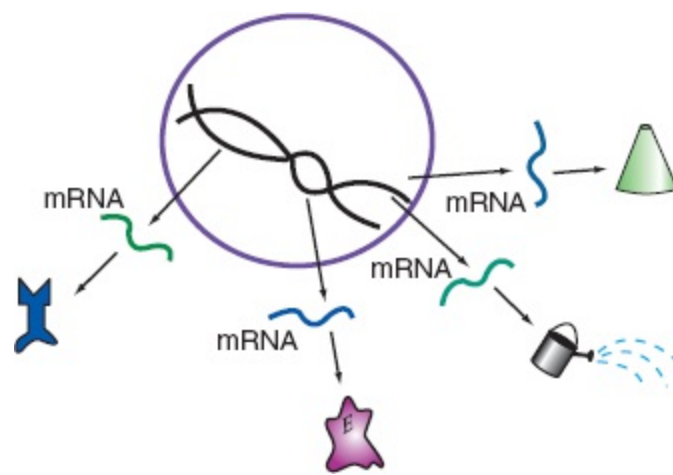
(Figura 1.28). Para isso, essa enzima dirige-se diretamente até o núcleo da célula e entra em contato com um fator de transcrição dormente. Ao acrescentar um fosfato ao fator de transcrição, a proteínquinase é capaz de “ativar” esse fator de transcrição, formando um quarto mensageiro (Figura 1.28). Ativado, o fator de transcrição liga-se a genes e induz a síntese de proteína; neste caso, o produto de um gene imediato precoce, que atua como quinto mensageiro. Dois desses produtos gênicos unem-se para formar outro fator de transcrição ativado, constituindo o sexto mensageiro (Figura 1.29). Por fim, o sexto mensageiro induz a expressão de um produto gênico tardio, considerado um sétimo mensageiro, um produto proteico do gene ativado. Em seguida, esse produto do gene tardio medeia alguma resposta biológica importante para o funcionamento do neurônio.



**Figura 1.25 Os genes precoces ativam genes tardios, parte 2.** Uma vez sintetizadas, as proteínas Fos e Jun podem colaborar entre si e produzir uma proteína de combinação Fos-Jun, que passa a ter a função de fator de transcrição como sexto mensageiro para genes tardios.

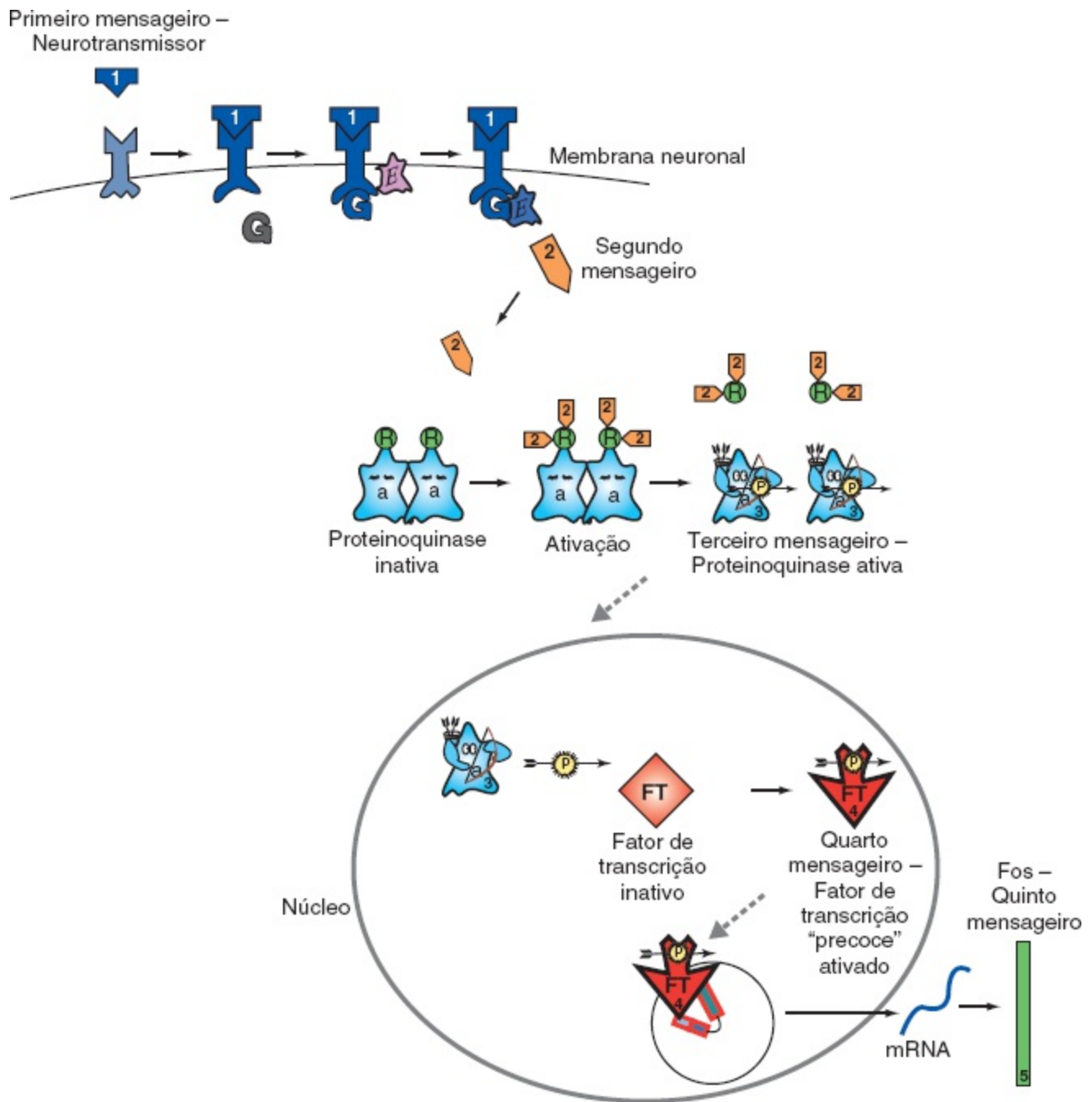


**Figura 1.26 Os genes precoces ativam os genes tardios, parte 3.** O fator de transcrição Fos-Jun pertence a uma família de proteínas, denominadas zíperes de leucina. O fator de transcrição em zíper de leucina, formado pelos produtos dos genes precoces ativados *cFos* e *cJun*, retorna ao genoma e encontra outro gene. Como esse gene está sendo ativado posteriormente aos outros, é denominado gene tardio. Assim, os genes precoces ativam genes tardios quando os produtos dos primeiros são fatores de transcrição. O produto do gene tardio pode ser qualquer proteína necessária para o neurônio, como uma enzima, um fator de transporte ou um fator de crescimento.

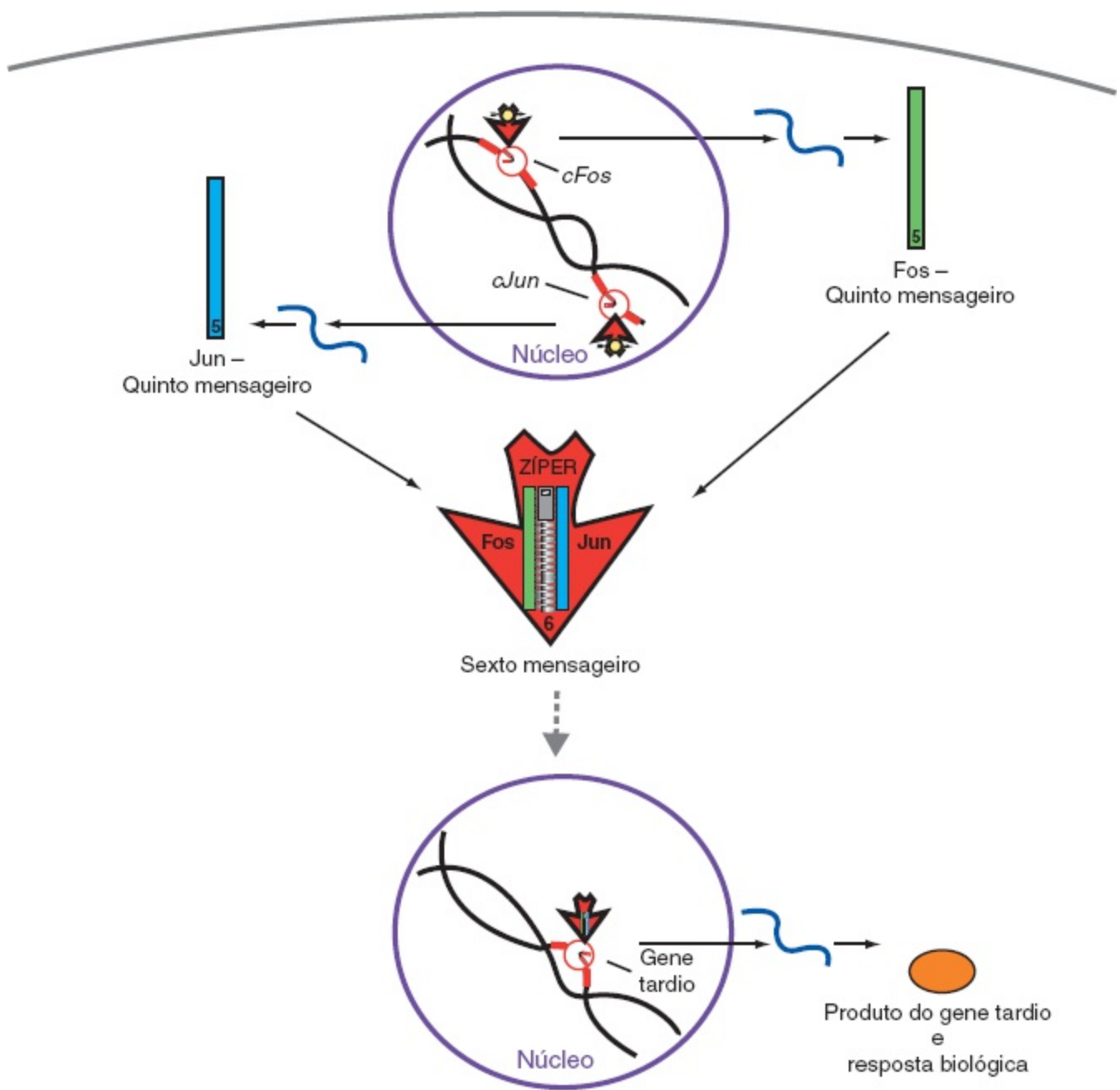


**Figura 1.27 Exemplos de ativação do gene tardio.** Um receptor, uma enzima, um fator de crescimento neurotrópico e um canal iônico são expressos em consequência da ativação de seus respectivos genes. Esses produtos gênicos alteram a função neuronal durante muitas horas ou dias.

Naturalmente, as cascatas moleculares induzidas por neurotransmissores dentro do núcleo da célula levam a mudanças não apenas na síntese de seus próprios receptores, como também naquela de muitas outras proteínas pós-sinápticas importantes, como enzimas e receptores para outros neurotransmissores. Se essas alterações na expressão genética levam a mudanças em conexões e nas funções que essas conexões desempenham, é fácil compreender como os genes podem *modificar o comportamento*. Os detalhes do funcionamento nervoso – e, portanto, o comportamento derivado desse funcionamento – são controlados por genes e pelos produtos que eles produzem. Como os processos mentais e os comportamentos que causam originam-se das conexões entre neurônios no cérebro, os genes exercem, portanto, um controle significativo sobre o comportamento. No entanto, o comportamento pode modificar os genes? A aprendizagem e as experiências do meio ambiente podem, de fato, alterar os tipos de genes que serão expressos e, assim, produzir mudanças nas conexões neuronais. Dessa maneira, as experiências humanas, a educação e, até mesmo, a psicoterapia podem modificar a expressão de genes que alteram a distribuição e a “força” de conexões sinápticas específicas. Isso, por sua vez, produz mudanças a longo prazo no comportamento, causadas pela experiência original e mediadas pelas alterações genéticas desencadeadas por essa experiência original. Por isso, os genes modificam o comportamento, e o comportamento altera os genes. Os genes não regulam diretamente o funcionamento neuronal. Na verdade, eles regulam diretamente as proteínas que criam o funcionamento neuronal. A ocorrência de mudanças na função deve aguardar as alterações na síntese de proteínas e nos eventos que causam seu início.



**Figura 1.28 Regulação gênica pelos neurotransmissores.** Esta figura apresenta um resumo da regulação gênica pelos neurotransmissores, desde o primeiro mensageiro, o neurotransmissor extracelular, ao segundo mensageiro intracelular, à proteinoquinase como terceiro mensageiro, ao fator de transcrição como quarto mensageiro, até a proteína como quinto mensageiro, que é o produto gênico do gene precoce.



**Figura 1.29 Ativação de um gene tardio.** Esta figura oferece um resumo do processo de ativação de um gene tardio. Na parte superior, os genes imediatos precoces *cFos* e *cJun* são expressos e seus produtos proteicos, Fos e Jun, são formados como quintos mensageiros. Em seguida, um fator de transcrição, ou seja, um "zíper" de leucina, é criado pela cooperação entre Fos e Jun, que se combinam para formar o sexto mensageiro. Por fim, esse fator de transcrição ativa um gene tardio. Isso resulta na expressão de seu próprio produto gênico e na resposta biológica desencadeada por esse produto do gene tardio.

## Epigenética

A genética refere-se ao código do DNA pelo qual uma célula pode transcrever tipos específicos de RNA ou traduzir proteínas específicas. Entretanto, o fato de existirem mais de 20.000 genes no genoma humano não significa que todo gene seja expresso, mesmo no cérebro. A epigenética é um sistema paralelo que determina se um gene é, na realidade, expresso em seu RNA e em sua proteína específica, ou se é ignorado ou silenciado. Se o genoma é um léxico de todas as "palavras" formadas pelas proteínas, então o epigenoma é uma "história" que resulta da combinação das "palavras" em

uma história coerente. O léxico genômico de todas as proteínas potenciais é o mesmo em cada um dos mais de 10 bilhões de neurônios no cérebro e, na verdade, é o mesmo em todos os mais de 200 tipos de células no corpo. Assim, o plano de como um neurônio normal se transforma em um neurônio disfuncional em determinado transtorno psiquiátrico e de como um neurônio passa a ser um neurônio em vez de uma célula hepática depende da seleção dos genes específicos que são expressos ou silenciados. Além disso, os neurônios disfuncionais são induzidos por genes herdados que apresentam sequências anormais de nucleotídeos que, se forem expressos, contribuem para transtornos mentais. Desse modo, a história do cérebro depende não apenas de quais genes são herdados, mas também de quaisquer genes anormais serem ou não expressos, ou, até mesmo, de genes normais serem expressos quando deveriam permanecer silenciosos, ou serem silenciados, quando deveriam ser expressos. A neurotransmissão, os próprios genes, os fármacos e o ambiente regulam quais genes são expressos ou silenciados e, portanto, afetam a história do cérebro: se ela é uma narrativa interessante (como no caso da aprendizagem e das recordações), uma tragédia lamentável (como nos casos de uso abusivo de substâncias, reações ao estresse e transtornos psiquiátricos), ou a melhora terapêutica de um transtorno psiquiátrico com medicação ou psicoterapia.

## Quais são os mecanismos moleculares da epigenética?

Os mecanismos epigenéticos ativam e desativam os genes ao modificarem a estrutura da cromatina no núcleo da célula (Figura 1.30). O caráter de uma célula é determinado fundamentalmente por sua cromatina, uma substância composta de nucleossomos (Figura 1.30). Os nucleossomos consistem em um octeto de proteínas, denominadas histonas, em torno das quais o DNA está envolvido (Figura 1.30). Obtém-se o controle epigenético sobre a leitura de um gene (*i. e.*, gene expresso) ou não (*i. e.*, gene silenciado) pela modificação da estrutura da cromatina. As alterações químicas que podem realizar esse controle não são apenas a metilação, mas também a acetilação, a fosforilação e outros processos regulados pela neurotransmissão, por fármacos e pelo ambiente (Figura 1.30). Por exemplo, a metilação do DNA ou das histonas torna a cromatina compacta e atua fechando o acesso dos fatores de transcrição moleculares às regiões promotoras do DNA, e, em consequência, o gene nessa região não é expresso, porém silenciado, de modo a não haver síntese de nenhum RNA ou proteína (Figura 1.30). O DNA silenciado implica características moleculares que não fazem parte da personalidade de determinada célula.

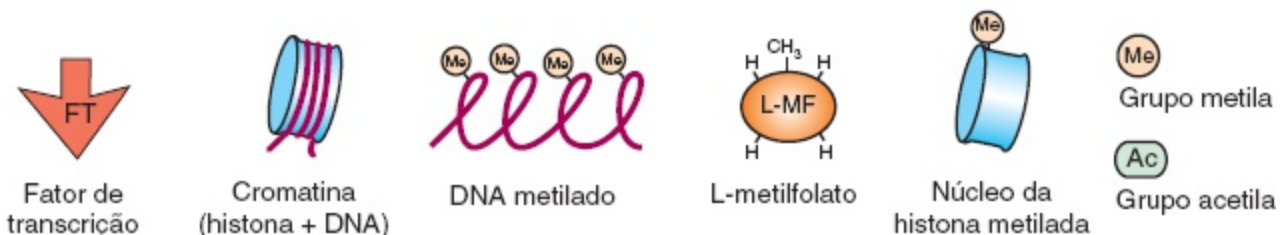
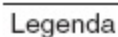
As histonas são metiladas por enzimas denominadas histona-metiltransferases, sendo esse processo revertido por enzimas denominadas histona-desmetilases (Figura 1.30). A metilação das histonas pode silenciar os genes, enquanto a desmetilação das histonas pode ativá-los. O DNA também pode ser metilado, o que também silencia determinados genes. A desmetilação do DNA reverte esse processo. A metilação do DNA é regulada por enzimas conhecidas como DNA metiltransferases (DNMT), enquanto sua desmetilação é regulada por DNA desmetilases (Figura

1.30). Existem muitas formas de metiltransferases e todas essas enzimas acrescentam grupos metila a seus substratos, que são doados do L-metilfolato pela S-adenosil-metionina (SAME) (Figura 1.30). Quando a metilação é afetada pela neurotransmissão, por substâncias ou pelo ambiente, isso determina se os genes são epigeneticamente silenciados ou expressos.

Eventualmente, a metilação do DNA pode levar à desacetilação das histonas, ativando enzimas denominadas histona-desacetilases (HDAC). A desacetilação das histonas também exerce ação de silenciamento sobre a expressão gênica (Figura 1.30). A metilação e a desacetilação comprimem a cromatina, como se uma comporta molecular fosse fechada. Isso impede o acesso dos fatores de transcrição às regiões promotoras que ativam os genes. Desse modo, os genes são silenciados e não são transcritos em RNA nem traduzidos em proteínas (Figura 1.30). Por outro lado, a desmetilação e a acetilação exercem o efeito oposto: elas descomprimem a cromatina, como se uma comporta molecular fosse aberta, e, em consequência, os fatores de transcrição podem ter acesso às regiões promotoras dos genes e ativá-los (Figura 1.30). Assim, os genes ativados tornam-se parte da personalidade molecular de determinada célula.



Ativação dos genes  
histona acetiltransferase  
DNA desmetilase  
histona-desmetilase



## Como a epigenética mantém ou altera o status quo

Algumas enzimas procuram manter o *status quo* de uma célula, como a DNMT1 (DNA metiltransferase 1), que mantém a metilação de áreas específicas do DNA e assegura que vários genes permaneçam estáveis durante toda a vida. Isto é, esse processo faz com que um neurônio se

mantenha como neurônio, e uma célula hepática, como célula hepática, inclusive quando uma célula se divide em duas outras. Presumivelmente, a metilação é mantida em genes que não são necessários para determinada célula, embora outro tipo de célula possa necessitar deles.

Acreditava-se que, após a diferenciação da célula, o padrão epigenético de ativação e de silenciamento dos genes se mantivesse estável durante toda a vida dessa célula. Todavia, atualmente, sabe-se que existem várias circunstâncias nas quais a epigenética pode modificar-se em neurônios maduros diferenciados. Embora o padrão epigenético inicial de um neurônio seja estabelecido durante o neurodesenvolvimento para dar a cada neurônio sua própria “personalidade”, hoje em dia, parece que o curso da história de alguns neurônios é responder a suas experiências narrativas com uma mudança em seu caráter. Assim, isso causaria novas alterações em seu epigenoma. Dependendo do que possa acontecer a um neurônio (como abuso na infância, estresse na vida adulta, deficiência nutricional, novos encontros produtivos, psicoterapia, uso abusivo de substâncias ou medicações psicotrópicas terapêuticas), parece, hoje em dia, que genes previamente silenciados podem ser ativados. Enquanto isso, genes antes ativos poderiam também ser silenciados (Figura 1.30). Quando esses eventos acontecem, ocorrem mudanças tanto favoráveis quanto desfavoráveis no caráter dos neurônios. Mecanismos epigenéticos favoráveis podem ser desencadeados para que um indivíduo aprenda (p. ex., formação de memória espacial) ou experimente as ações terapêuticas de agentes psicofarmacológicos. Por outro lado, mecanismos epigenéticos desfavoráveis podem ser desencadeados para um indivíduo se tornar dependente de fármacos ou experimentar várias formas de “aprendizagem anormal”, como nos casos em que um indivíduo desenvolve medo por condicionamento, transtorno de ansiedade ou dor crônica.

Como esses mecanismos epigenéticos chegam à “cena do crime” é uma questão que continua sendo um incontestável mistério neurobiológico e psiquiátrico. Entretanto, uma legião de “detetives” cientistas está trabalhando com esses casos e está começando a descobrir como esses mecanismos epigenéticos são mediadores dos transtornos psiquiátricos. Existe também a possibilidade de os mecanismos epigenéticos serem usados para tratar adições, extinguir o medo e prevenir o desenvolvimento de estados de dor crônica. Talvez seja possível até impedir a progressão da doença em transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia, pela identificação de indivíduos de alto risco antes que a “conspiração aumente” e o problema se estabeleça e progrida irreversivelmente.

Um dos mecanismos para modificar o *status quo* dos padrões epigenômicos em uma célula madura consiste na metilação *de novo* do DNA por um tipo de enzima DNMT, conhecida como DNMT2 ou DNMT3 (Figura 1.30). Essas enzimas têm como alvo o silenciamento de genes neuronais que estavam previamente ativos em um neurônio maduro. Naturalmente, a desacetilação das histonas próximas a genes previamente ativos pode ter o mesmo efeito, isto é, silenciar esses genes, e esse processo é mediado por enzimas denominadas histona-desacetilases (HDAC). Em contrapartida, tanto a desmetilação quanto a acetilação ativam genes que eram previamente silenciosos. A

verdadeira pergunta a ser formulada é: como um neurônio sabe, entre os milhares de genes, aquele que deve ser silenciado ou ativado em resposta ao meio ambiente, como estresse, fármacos e dieta? Como isso pode seguir um caminho errado quando surge um transtorno psiquiátrico? Essa parte da história continua sendo um enigma, porém alguns trabalhos muito interessantes para decifrá-lo já foram realizados por diversos investigadores que esperam compreender como algumas histórias neuronais evoluem para tragédias psiquiátricas. Essas investigações podem criar as condições para reescrever a narrativa de vários transtornos psiquiátricos, alterando terapêuticamente a epigenética de aspectos caracterológicos essenciais do neurônio, de modo que a história tenha um final feliz.

## Resumo

O leitor já pode agora perceber que a neurotransmissão química constitui o fundamento da psicofarmacologia. Existem muitos neurotransmissores, e todos os neurônios recebem impulsos de uma série de neurotransmissores na neurotransmissão pré-sináptica clássica para a neurotransmissão assimétrica pós-sináptica. A neurotransmissão pré-sináptica para a pós-sináptica no trilhão de sinapses do cérebro constitui a base da neurotransmissão química, porém algumas neurotransmissões são retrógradas, do neurônio pós-sináptico para o neurônio pré-sináptico, enquanto outros tipos de neurotransmissão, como a de volume, não necessitam de sinapse.

Além disso, o leitor já sabe sobre as primorosas cascatas moleculares, porém complexas, precipitadas por um neurotransmissor, em que a mensagem transmitida é transferida de molécula a molécula dentro do neurônio que está recebendo essa informação, alterando, por fim, os mecanismos bioquímicos dessa célula, a fim de atuar de acordo com a mensagem que lhe foi enviada. Assim, a função da neurotransmissão química não é tanto ter um neurotransmissor pré-sináptico que se comunique com seus receptores pós-sinápticos, mas sim haver uma comunicação do *genoma pré-sináptico com o genoma pós-sináptico*: do DNA com o DNA, do “centro de comando” pré-sináptico com o “centro de comando” pós-sináptico e de volta.

A mensagem da neurotransmissão química é transferida por três vias sequenciais de “correio expresso molecular”: (1) uma via de síntese de neurotransmissores pré-sinápticos do genoma pré-sináptico até a síntese e o acondicionamento do neurotransmissor e de enzimas e receptores de sustentação; (2) uma via pós-sináptica que se estende desde a ocupação dos receptores, por meio de segundos mensageiros, até o genoma, que ativam genes pós-sinápticos; e (3) outra via pós-sináptica que começa nos genes pós-sinápticos recentemente expressos, que transferem a informação na forma de uma cascata molecular de consequências bioquímicas em todo o neurônio pós-sináptico.

Nesse estágio, deve ficar bem claro que a neurotransmissão não termina quando um neurotransmissor se liga a um receptor ou, até mesmo, quando fluxos de íons foram alterados ou houve formação de segundos mensageiros. Todos esses tipos de eventos começam e terminam em milissegundos a segundos após a liberação do neurotransmissor pré-sináptico. A meta final da

neurotransmissão consiste em alterar as atividades bioquímicas do neurônio-alvo pós-sináptico de maneira profunda e duradoura. Como o DNA pós-sináptico deve aguardar os mensageiros moleculares seguirem percurso desde os receptores pós-sinápticos, comumente localizados nos dendritos, até as fosfoproteínas dentro do neurônio, ou até fatores de transcrição e genes no núcleo do neurônio pós-sináptico, pode levar certo tempo para que a neurotransmissão comece a induzir os processos bioquímicos do neurônio-alvo pós-sináptico. O tempo levado desde a ocupação dos receptores pelo neurotransmissor até a expressão gênica costuma ser de horas. Além disso, como o último mensageiro desencadeado pela neurotransmissão – denominado fator de transcrição – costuma iniciar as primeiras etapas de ação gênica, é necessário um tempo ainda maior para que a ativação gênica seja totalmente implementada pela série de eventos bioquímicos por ela desencadeada. Esses eventos bioquímicos podem começar dentro de muitas horas a vários dias, após a ocorrência da neurotransmissão, e perdurar dias ou semanas, uma vez desencadeados.

Assim, um breve impulso de neurotransmissão química de um neurônio pré-sináptico desencadeia uma profunda reação pós-sináptica cujo desenvolvimento leva várias horas ou dias, podendo se alongar por dias a semanas ou mesmo a vida inteira. Cada um dos componentes concebíveis de todo esse processo de neurotransmissão química é candidato à alteração por fármacos. Os psicofármacos atuam, em sua maioria, sobre os processos que controlam a neurotransmissão química nos próprios neurotransmissores, em suas enzimas e, particularmente, em seus receptores. Sem dúvida alguma, os futuros psicofármacos atuarão diretamente sobre as cascatas bioquímicas, principalmente nos elementos que controlam a expressão dos genes pré e pós-sinápticos. Além disso, sabe-se ou suspeita-se de que as doenças mentais e neurológicas afetem esses mesmos aspectos da neurotransmissão química. O neurônio altera dinamicamente suas conexões sinápticas durante toda sua vida, em resposta à aprendizagem, às experiências do dia a dia, à programação genética, a mudanças epigenéticas, a fármacos e a doenças, além de a neurotransmissão química constituir o aspecto fundamental subjacente à regulação de todos esses importantes processos.

# Transportadores, Receptores e Enzimas como Alvos da Ação de Psicofármacos

## Transportadores de neurotransmissores como alvos da ação de psicofármacos

Classificação e estrutura

Transportadores de monoaminas (família do gene SLC6) como alvos de psicofármacos

Outros transportadores de neurotransmissores (família dos genes SLC6 e SLC1) como alvos de psicofármacos

Onde se encontram os transportadores de histamina e de neuropeptídeos?

Transportadores vesiculares | Subtipos e função

Transportadores vesiculares (família do gene SLC18) como alvos de psicofármacos

## Receptores ligados às proteínas G

Estrutura e função

Receptores ligados às proteínas G como alvos de psicofármacos

## Enzimas como alvos de psicofármacos

Enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de substâncias como alvos de agentes psicotrópicos

Resumo

Os psicofármacos têm diversos mecanismos de ação, porém todos se dirigem a sítios moleculares específicos que exercem efeitos profundos sobre a neurotransmissão. Desse modo, é necessário conhecer a infraestrutura anatômica e os substratos químicos da neurotransmissão (Capítulo 1) para entender como os psicofármacos funcionam. Embora mais de 100 psicofármacos essenciais sejam utilizados, hoje em dia, na prática clínica (ver *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*), existem apenas alguns locais de ação para todos esses agentes terapêuticos (Figura 2.1). Especificamente, cerca de um terço dos psicofármacos tem como alvo um dos transportadores de neurotransmissores; outro terço se direciona aos receptores acoplados às proteínas G; e talvez apenas 10% sejam direcionados a enzimas. Todos esses três locais de ação serão discutidos neste capítulo. O restante dos psicofármacos tem como alvo vários tipos de canais iônicos, a serem discutidos no Capítulo 3. Assim, conhecer bem como apenas alguns sítios moleculares regulam a neurotransmissão possibilita aos psicofarmacologistas compreender as teorias sobre os mecanismos de ação de praticamente todos os agentes psicofarmacológicos.

## Transportadores de neurotransmissores como alvos da ação de psicofármacos

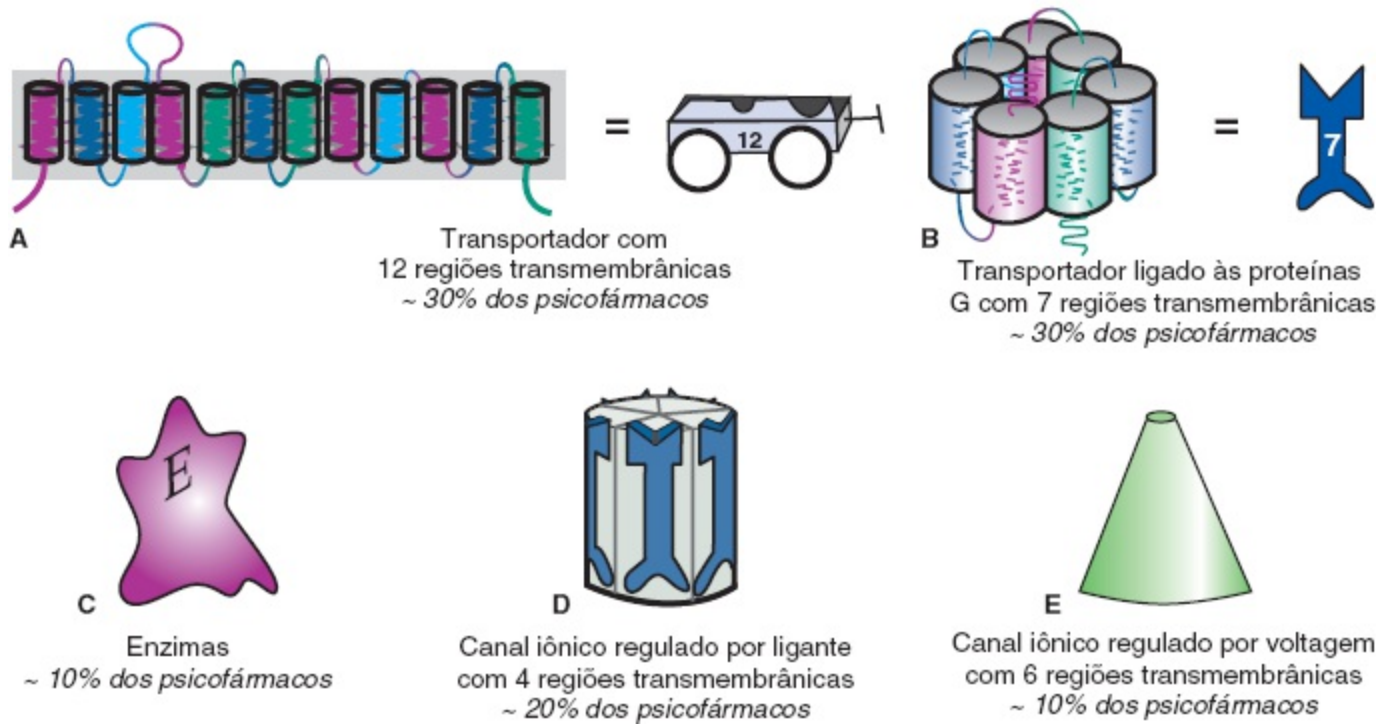
## Classificação e estrutura

Normalmente, as membranas neuronais servem para manter o meio interno do neurônio constante, atuando como barreiras à intrusão de moléculas externas e à saída de moléculas internas. Entretanto, convém à membrana ter uma permeabilidade seletiva, a fim de possibilitar a liberação, bem como a captação, de moléculas específicas em resposta às necessidades do funcionamento celular. Um bom exemplo disso são os neurotransmissores, liberados dos neurônios durante a neurotransmissão e, em muitos casos, também transportados de volta aos neurônios pré-sinápticos como mecanismo de recaptação após a sua liberação. Essa recaptação é efetuada para que o neurotransmissor seja reutilizado em uma neurotransmissão subsequente. Além disso, uma vez dentro do neurônio, os neurotransmissores são, em sua maioria, transportados novamente para dentro das vesículas sinápticas para armazenamento, proteção contra o metabolismo e uso imediato durante uma descarga de neurotransmissão futura.

Ambos os tipos de transporte de neurotransmissores – recaptação pré-sináptica e armazenamento vesicular – utilizam um transportador molecular que pertence a uma superfamília de proteínas de 12 regiões transmembrânicas (Figuras 2.1A e 2.2). Isto é, os transportadores de neurotransmissores têm em comum a estrutura que possibilita sua entrada e sua saída da membrana 12 vezes (Figura 2.1A). Esses transportadores constituem um tipo de receptor que se liga ao neurotransmissor antes de transportá-lo pela membrana.

Recentemente, foram determinados os detalhes das estruturas dos transportadores de neurotransmissores, o que levou à subclassificação destes. Ou seja, existem duas subclasses principais de *transportadores de membrana plasmática* para os neurotransmissores. Alguns desses transportadores são pré-sinápticos, enquanto outros estão nas membranas gliais. A primeira subclasse consiste em transportadores acoplados ao sódio/cloreto, denominados família do gene SLC6 de carreadores de solutos. Nessa subclasse, estão incluídos transportadores para as monoaminas serotonina, noradrenalina e dopamina (Tabela 2.1 e Figura 2.2A), bem como para o neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico) e o aminoácido glicina (Tabela 2.2 e Figura 2.2A). A segunda subclasse consiste em transportadores de glutamato de grande afinidade, também conhecida como família do gene SLC1 carreador de solutos (Tabela 2.2 e Figura 2.2A).





**Figura 2.1 Alvos moleculares dos psicofármacos.** Existem apenas alguns locais importantes de ação para a série de agentes psicotrópicos utilizados na prática clínica. Aproximadamente um terço dos psicofármacos tem como alvo um dos transportadores de 12 regiões transmembrânicas para um neurotransmissor (**A**), enquanto outro terço direciona-se aos receptores de sete regiões transmembrânicas acoplados às proteínas G (**B**). Os locais de ação para o terço restante de psicofármacos são enzimas (**C**), canais iônicos regulados por ligantes com quatro regiões transmembrânicas (**D**) e canais iônicos sensíveis à voltagem com seis regiões transmembrânicas (**E**).

Além disso, existem três subclasses de *transportadores de vesículas sinápticas intracelulares* para neurotransmissores. A família do gene SLC18 compreende os transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT) para a serotonina, a noradrenalina, a dopamina e a histamina, além do transportador vesicular de acetilcolina (VACHT). A família do gene SLC32 consiste em transportadores vesiculares de aminoácidos inibitórios (VIAAT). Por fim, a família do gene SLC17 consiste em transportadores vesiculares de glutamato, como o VGluT1-3 (Tabela 2.3 e Figura 2.2B).

## Transportadores de monoaminas (família do gene SLC6) como alvos de psicofármacos

Os mecanismos de recaptação para monoaminas utilizam transportadores pré-sinápticos únicos (Figura 2.2A), porém o mesmo transportador vesicular em todos os três neurônios monoaminérgicos (os neurônios histaminérgicos também utilizam o mesmo transportador vesicular) (Figura 2.2B). Ou seja, o transportador pré-sináptico exclusivo para a serotonina é conhecido como SERT; o da noradrenalina, como NAT; e o da dopamina, DAT (Tabela 2.1 e Figura 2.2A). Todas essas três monoaminas são, então, transportadas em vesículas sinápticas de seus respectivos neurônios pelo mesmo transportador vesicular, denominado VMAT2 (transportador vesicular de monoaminas 2) (Figura 2.2B e Tabela 2.3).



Embora os três transportadores pré-sinápticos (SERT, NAT e DAT) sejam únicos nas suas sequências de aminoácidos e afinidades de ligação para as monoaminas, cada transportador pré-sináptico de monoamina apresenta considerável afinidade por aminas diferentes daquela correspondente a seu próprio neurônio (Tabela 2.1). Assim, se outros neurotransmissores ou substâncias passíveis de transporte estiverem nas proximidades de determinado transportador de monoaminas, eles também podem ser transportados para o neurônio pré-sináptico. Ou seja, eles “pegam carona” com certos transportadores, que os conduzem para dentro do neurônio.

**Tabela 2.1** Transportadores pré-sinápticos de monoaminas.

Transportador	Abreviatura comum	Família de genes	Substrato endógeno	Substrato falso
Transportador de serotonina	SERT	SLC6	Serotonina	<i>Ecstasy</i> (MDMA)
Transportador de noradrenalina	NAT	SLC6	Noradrenalina	Dopamina Adrenalina Anfetamina
Transportador de dopamina	DAT	SLC6	Dopamina	Noradrenalina Adrenalina Anfetamina

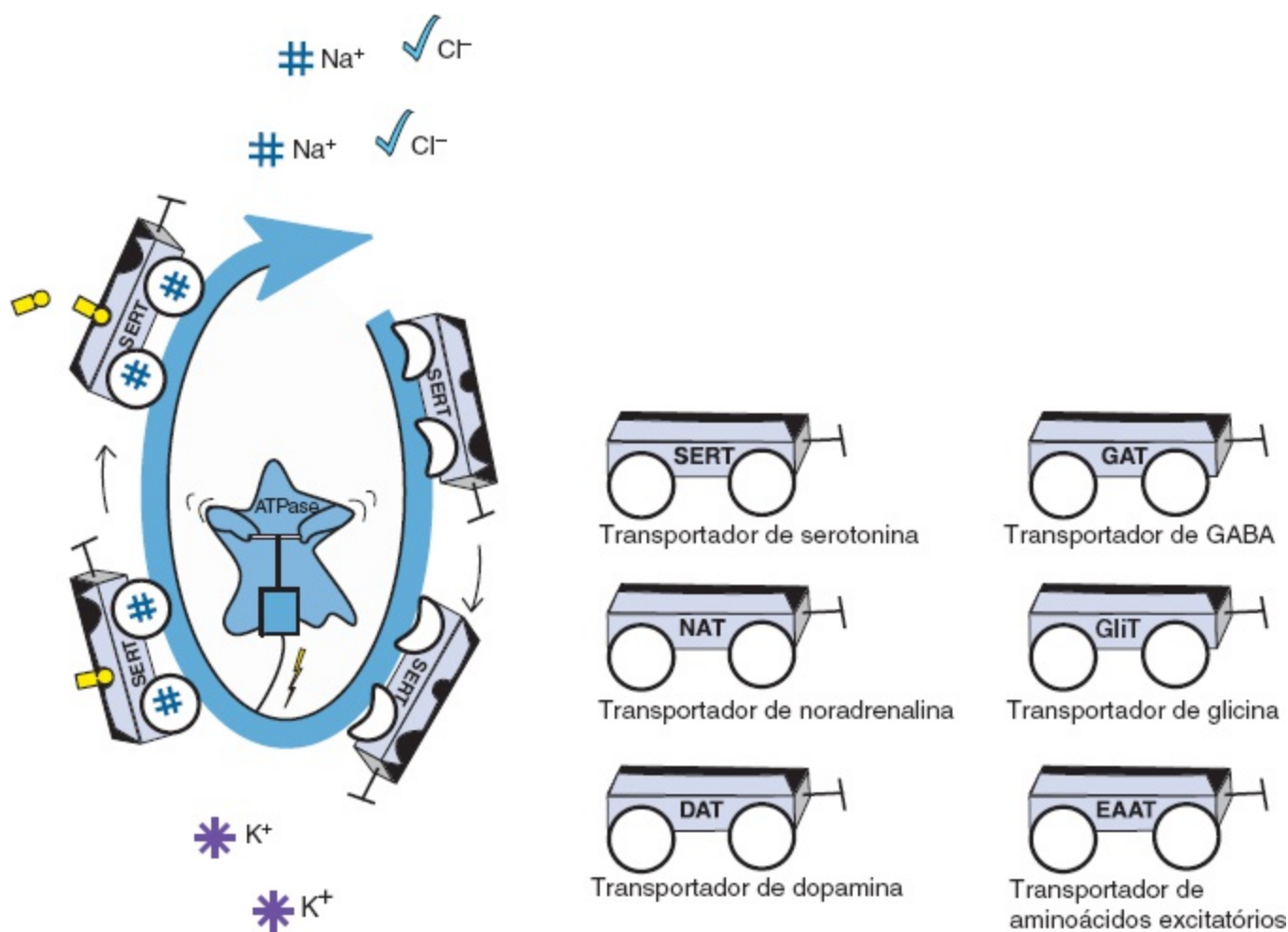
MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina.

**Tabela 2.2** Transportadores neuronais e gliais de GABA e aminoácidos.

Transportador	Abreviatura comum	Família de genes	Substrato endógeno
Transportador de GABA 1 (neuronal e glial)	GAT1	SLC6	GABA
Transportador de GABA 2 (neuronal e glial)	GAT2	SLC6	GABA β-alanina
Transportador de GABA 3 (principalmente glial)	GAT3	SLC6	GABA β-alanina
Transportador de GABA 4, também denominado transportador de betaína (neuronal e glial)	GAT4 BGT1	SLC6	GABA betaína
Transportador de glicina 1 (principalmente glial)	GliT1	SLC6	Glicina
Transportador de glicina 2 (neuronal)	GliT2	SLC6	Glicina
Transportadores de aminoácidos excitatórios 1 a 5	EAAT1-5	SLC1	L-glutamato L-aspartato

Por exemplo, o transportador de noradrenalina (NAT) tem grande afinidade pelo transporte de dopamina, bem como pelo de noradrenalina; o transportador de dopamina (DAT) tem grande afinidade pelo transporte de anfetaminas, assim como pelo de dopamina; e, por fim, o transportador de serotonina (SERT) apresenta grande afinidade pelo transporte de *ecstasy* (a substância MDMA ou 3,4-metilenodioximetanfetamina, que leva ao uso abusivo), assim como o da serotonina (Tabela 2.1).

Como os neurotransmissores são transportados? As monoaminas não são transportadas passivamente no neurônio pré-sináptico, já que é necessário usar energia para concentrar as monoaminas em um neurônio pré-sináptico. Essa energia é fornecida por transportadores da família do gene SLC6 que acoplam o transporte de sódio “corrente abaixo” (a favor de um gradiente de concentração) com o transporte da monoamina “corrente acima” (contra um gradiente de concentração) (Figura 2.2A). Dessa maneira, os transportadores de monoaminas são, na realidade, cotransportadores dependentes de sódio; na maioria dos casos, isso envolve o cotransporte adicional de cloreto e, em alguns casos, o de potássio. Todo esse processo torna-se possível pelo acoplamento do transporte de monoaminas com atividade de sódio-potássio ATPase (adenosina trifosfatase), enzima às vezes denominada “bomba de sódio”, que cria o gradiente favorável para o sódio por meio de seu bombeamento contínuo para fora do neurônio (Figura 2.2A).



**Figura 2.2A Sódio-potássio ATPase.** O transporte de muitos neurotransmissores no neurônio pré-sináptico não é passivo; com efeito, necessita de energia. Esta é fornecida pela sódio-potássio ATPase (adenosina trifosfatase), uma enzima que também é denominada bomba de sódio. A sódio-potássio ATPase bombeia continuamente sódio para fora do neurônio, criando um gradiente favorável. O transporte de sódio “corrente abaixo” é acoplado com o transporte do neurotransmissor “corrente acima”. Em muitos casos, isso também envolve o cotransporte de cloreto e, em alguns casos, o contratransporte de potássio. São exemplos de transportadores de neurotransmissores o transportador de serotonina (SERT), o de noradrenalina (NAT), o de dopamina (DAT), o de GABA (GAT), o de glicina (GliT) e o de aminoácidos excitatórios (EAAT).

Recentemente, foi proposto que a estrutura de um transportador de monoaminas da família SLC6

apresenta sítios de ligação não apenas para as monoaminas, mas também para dois íons sódio (Figura 2.2A). Além disso, esses transportadores podem existir como dímeros ou duas cópias que atuam em conjunto. Entretanto, o modo pelo qual eles cooperam ainda não está bem elucidado e, por isso, não é mostrado nas figuras. Existem outros sítios nesse transportador – que ainda não estão bem definidos – para fármacos como os antidepressivos, que se ligam ao transportador e inibem a recaptação de monoaminas, mas que não se ligam ao sítio do substrato e não são transportados para dentro do neurônio (assim, são *alostéricos*, um termo que significa “outros locais”).

Na ausência de sódio, o transportador de monoaminas exibe pouca afinidade pelo seu substrato monoamínico e, portanto, não há ligação nem de sódio nem de monoamina. Um exemplo disso é o transportador de serotonina, o SERT, na Figura 2.2A, em que alguns dos “vagões” de transporte apresentam pneus vazios, indicando não haver ligação de sódio, assim como ausência de ligação da serotonina a seu sítio de ligação do substrato. Isso porque o transportador tem pouca afinidade pela serotonina na ausência de sódio. O sítio alostérico para a ligação do antidepressivo também está vazio (o compartimento à frente na Figura 2.2A). Entretanto, na presença de íons sódio, os pneus são “inflados” pela ligação do sódio, e a serotonina também pode se ligar a seu sítio do substrato no SERT. A situação agora está pronta para o transporte de serotonina de volta ao neurônio serotoninérgico, junto ao cotransporte de sódio e de cloreto ao longo do gradiente e para o neurônio, e o cotransporte de potássio para fora do neurônio (Figura 2.2A). Entretanto, se houver ligação de um fármaco a um sítio alostérico inibitório no SERT, isso reduzirá a afinidade do transportador de serotonina SERT pelo seu substrato serotonina, impedindo a ligação desta.

Por que isso é importante? Porque o bloqueio do transportador pré-sináptico de monoaminas tem enorme impacto sobre a neurotransmissão em qualquer sinapse que utilize esse neurotransmissor. A recaptação normal do neurotransmissor pelo transportador pré-sináptico na Figura 2.2A impede que os níveis desse neurotransmissor se acumulem na sinapse. Normalmente, após a liberação pelo neurônio pré-sináptico, os neurotransmissores têm apenas tempo para uma breve “dança” com os seus receptores sinápticos, pois a “festa” é logo encerrada, já que as monoaminas voltam a subir em seus transportadores para retornar ao neurônio pré-sináptico (Figura 2.2A). Se desejarmos aumentar a atividade sináptica normal desses neurotransmissores ou restaurar sua atividade sináptica diminuída, é possível fazê-lo ao bloquear esses mesmos transportadores. Embora tal fato possa não parecer uma intervenção muito grande, o fato é que se considera essa alteração da neurotransmissão química – ou seja, a intensificação da ação das monoaminas sinápticas – a base dos efeitos clínicos de todos os agentes que bloqueiam os transportadores de monoaminas, como a maioria dos antidepressivos e estimulantes conhecidos. Especificamente, muitos antidepressivos aumentam a serotonina, a noradrenalina ou ambas, em virtude de suas ações sobre o SERT e/ou o NAT. Alguns antidepressivos, assim como os estimulantes, atuam sobre o DAT. Além disso, convém lembrar que muitos antidepressivos que bloqueiam os transportadores de monoaminas também são ansiolíticos efetivos, reduzem a dor neuropática e têm outras ações terapêuticas. Desse modo, não surpreende que

os fármacos que bloqueiam os transportadores de monoaminas estejam entre os agentes psicotrópicos mais frequentemente prescritos. De fato, cerca de um terço dos psicofármacos essenciais atualmente prescritos atua tendo como alvo um ou mais dos três transportadores de monoaminas.

## Outros transportadores de neurotransmissores (família dos genes SLC6 e SLC1) como alvos de psicofármacos

Além dos três transportadores de monoaminas discutidos anteriormente de modo detalhado, existem vários outros para muitos neurotransmissores diferentes ou seus precursores. Embora isso envolva uma dúzia de outros transportadores, existe apenas um psicofármaco de uso clínico que se liga a qualquer um desses transportadores. Assim, existe um transportador pré-sináptico para a colina, o precursor do neurotransmissor acetilcolina, porém nenhum fármaco conhecido direcionado para esse transportador. Há também vários transportadores para o neurotransmissor inibitório onipresente GABA, conhecidos como GAT1–4 (Tabela 2.2). Embora continue havendo controvérsias acerca da localização exata desses subtipos nos neurônios pré-sinápticos, nas células gliais circundantes ou, até mesmo, nos neurônios pós-sinápticos, é evidente que um transportador pré-sináptico essencial do GABA seja o transportador GAT1, seletivamente bloqueado pelo anticonvulsivante tiagabina. Ele aumenta, assim, as concentrações sinápticas de GABA. Além das ações anticonvulsivantes, esse aumento do GABA sináptico pode ter ações terapêuticas na ansiedade, nos transtornos do sono e na dor. Não se dispõe de nenhum outro inibidor desse transportador para uso clínico.

Por fim, existem vários transportadores para dois neurotransmissores de aminoácidos, a glicina e o glutamato (Tabela 2.2). Não há nenhum fármaco usado na prática clínica que seja capaz de bloquear os transportadores de glicina, embora novos agentes estejam em fase de estudos clínicos para o tratamento da esquizofrenia. Os transportadores de glicina, junto aos de colina e de GABA, são da mesma família à qual pertencem os de monoamina, apresentando estrutura semelhante (Figura 2.2A, Tabelas 2.1 e 2.2). Todavia, os transportadores de glutamato pertencem a apenas uma família, a SLC1, com estrutura típica e funções ligeiramente diferentes em comparação com aquelas dos transportadores da família SLC6 (Tabela 2.2).

Especificamente, o glutamato apresenta vários transportadores, conhecidos como transportadores de aminoácidos excitatórios 1–5, ou EAAT1–5 (Tabela 2.2). A localização exata desses vários transportadores nos neurônios pré-sinápticos, nos neurônios pós-sinápticos ou nas células gliais ainda está em fase de investigação, porém se sabe que a captação de glutamato nas células gliais constitui um sistema-chave para a recaptação de glutamato para reutilização após a sua liberação. O transporte na glia resulta em conversão do glutamato em glutamina; em seguida, a glutamina entra no neurônio pré-sináptico para reconversão em glutamato. Nenhum fármaco utilizado na prática clínica tem a propriedade de bloquear os transportadores de glutamato.

Uma diferença entre o transporte de neurotransmissores pela família do gene SLC6 e o do glutamato pela família do gene SLC1 é o fato de que o glutamato não parece efetuar o cotransporte de cloreto com sódio quando ele também cotransporta glutamato. Além disso, o transporte de glutamato quase sempre se caracteriza pelo contratransporte de potássio, enquanto nem sempre é esse o caso dos transportadores da família do gene SLC6. Os transportadores de glutamato podem atuar juntos como trímeros, em lugar de dímeros, da mesma maneira que os transportadores de SLC6. O significado funcional dessas diferenças permanece obscuro; entretanto, pode tornar-se mais aparente se forem descobertos agentes psicofarmacológicos clinicamente úteis que tenham como alvo os transportadores de glutamato. Como pode ser frequentemente desejável diminuir a neurotransmissão do glutamato, em lugar de intensificá-la, a futura utilidade dos transportadores de glutamato como alvos terapêuticos também não está bem definida.

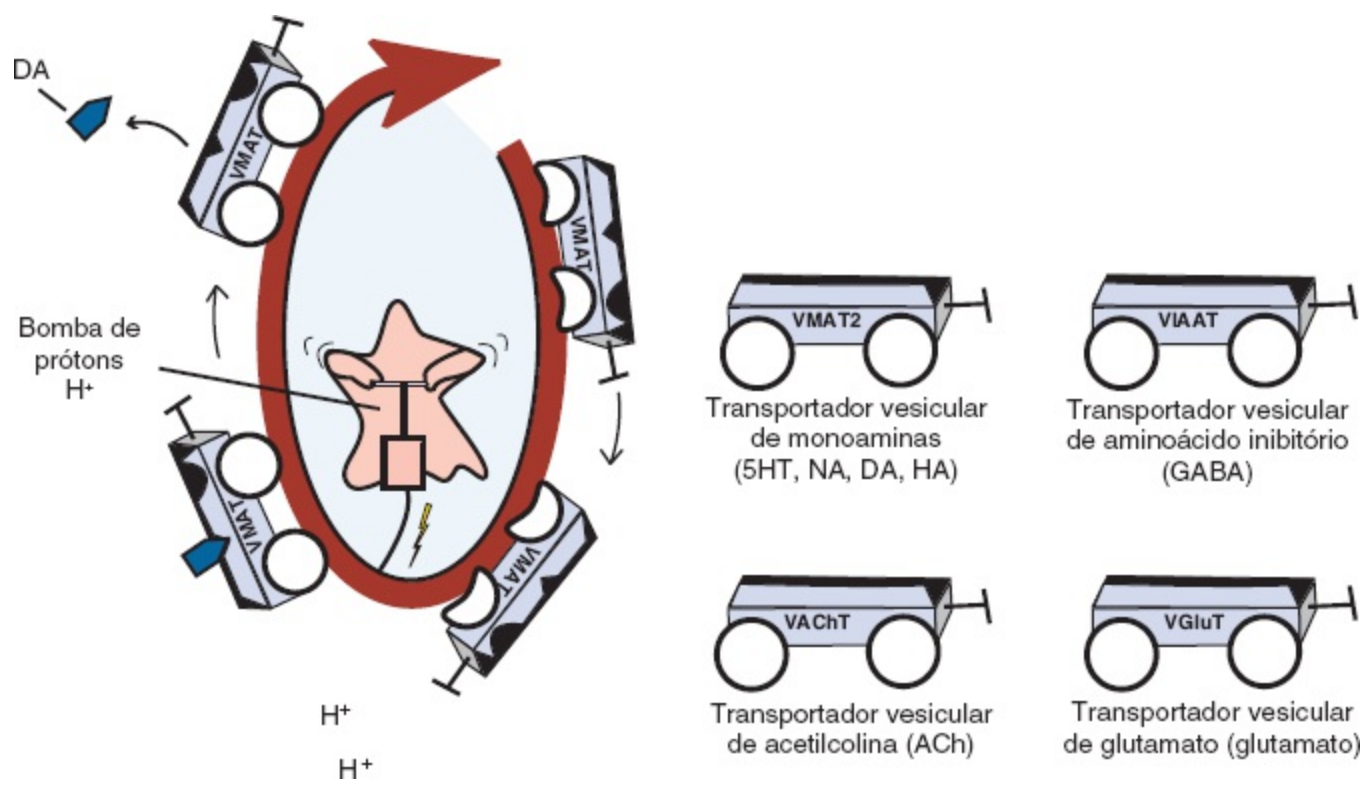
## Onde se encontram os transportadores de histamina e de neuropeptídeos?

Convém observar que, aparentemente, nem todos os neurotransmissores são regulados por transportadores de recaptação. O neurotransmissor central, a histamina, parece não ter nenhum transportador pré-sináptico (embora seja transportada em vesículas sinápticas pelo VMAT2, o mesmo transportador empregado pelas monoaminas – ver Figura 2.2B). Desse modo, acredita-se que a inativação da histamina seja totalmente enzimática. O mesmo pode ser aplicado aos neuropeptídeos, visto que não foram encontradas bombas de recaptação, nem transportadores pré-sinápticos para eles. Portanto, acredita-se que estejam ausentes para essa classe de neurotransmissores. A inativação dos neuropeptídeos ocorre, aparentemente, por difusão, sequestro e destruição enzimática, mas não por transporte pré-sináptico. É também possível que um transportador seja descoberto futuramente para algum desses neurotransmissores, porém, hoje em dia, não existe nenhum transportador pré-sináptico conhecido para a histamina ou para os neuropeptídeos.

## Transportadores vesiculares | Subtipos e função

Os transportadores vesiculares de monoaminas (VMAT) integram a família do gene SLC18 e já foram discutidos. Eles são mostrados na Figura 2.2B e listados na Tabela 2.3, assim como o transportador vesicular da acetilcolina, também membro da família do gene SLC18, porém conhecido como VACHT. Já o transportador vesicular de GABA é um membro da família do gene SLC32, denominado VIAAT (transportador vesicular de aminoácido inibitório; Figura 2.2B e Tabela 2.3). Por fim, os transportadores vesiculares do glutamato, chamados VGluT1–3 (transportadores vesiculares de glutamato 1, 2 e 3), são membros da família do gene SLC17 e também estão ilustrados na Figura 2.2B e relacionados na Tabela 2.3. O transportador SV2A é um novo transportador de vesículas sinápticas com 12 regiões transmembrânicas de mecanismo incerto e com substratos ainda

não definidos. Localiza-se dentro da membrana da vesícula sináptica e liga-se ao anticonvulsivante levetiracetam, interferindo, talvez, na liberação de neurotransmissores e reduzindo, talvez, as convulsões.



**Figura 2.2B Transportadores vesiculares.** Os transportadores vesiculares acondicionam os neurotransmissores em vesículas sinápticas por meio do uso de uma ATPase de prótons ou bomba de prótons. A bomba de prótons utiliza energia para bombear prótons de carga positiva continuamente para fora da vesícula sináptica. Em seguida, o neurotransmissor pode ser transportado para dentro da vesícula sináptica, mantendo constante a carga no interior da vesícula. São exemplos de transportadores vesiculares o transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), que transporta serotonina, noradrenalina, dopamina e histamina; o transportador vesicular de acetilcolina (VACHT), que transporta a acetilcolina; o transportador vesicular de aminoácido inibitório (VIAAT), que transporta o GABA; e o transportador vesicular de glutamato (VGluT), que transporta o glutamato.

**Tabela 2.3** Transportadores vesiculares de neurotransmissores.

Transportador	Abreviação comum	Família de genes	Substrato endógeno
Transportadores vesiculares de monoaminas 1 e 2	VMAT1 VMAT2	SLC18	Serotonina Noradrenalina Dopamina
Transportador vesicular de acetilcolina	VACHT	SLC18	Acetilcolina
Transportador vesicular de aminoácidos inibitórios	VIAAT	SLC32	GABA
Transportadores vesiculares de glutamato 1 a 3	VGluT1–3	SLC17	Glutamato

Como os neurotransmissores penetram nas vesículas sinápticas? No caso dos transportadores vesiculares, o armazenamento dos neurotransmissores é facilitado por uma ATPase de prótons,

conhecida como “bomba de prótons”, que utiliza a energia para bombear continuamente prótons de carga positiva para fora da vesícula sináptica (Figura 2.2B). Em seguida, os neurotransmissores podem ser secretados contra um gradiente ao substituir a carga positiva do próton bombeado para fora pela sua própria carga positiva dentro da vesícula. Dessa maneira, os neurotransmissores não são tanto transportados quanto “antiportados” – isto é, entram enquanto os prótons são ativamente transportados para fora, mantendo a carga constante dentro da vesícula. Esse conceito é mostrado na Figura 2.2B para o VMAT, que transporta dopamina em troca de prótons. Compare esse tipo de transporte com o da Figura 2.2A, em que um transportador de monoaminas na membrana pré-sináptica está realizando o cotransporte de uma monoamina, junto com sódio e cloreto, porém com a ajuda de uma sódio-potássio ATPase (bomba de sódio), em lugar de uma bomba de prótons.

## Transportadores vesiculares (família do gene SLC18) como alvos de psicofármacos

Os transportadores vesiculares da acetilcolina (família do gene SLC18), do GABA (família do gene SLC32) e do glutamato (família do gene SLC17) não constituem alvos de nenhum fármaco usado nos seres humanos. Por outro lado, os transportadores vesiculares de monoaminas pertencentes à família do gene SLC18 ou VMAT, particularmente os dos neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos, constituem alvos potenciais de vários fármacos, como anfetamina, tetrabenazina e reserpina. Dessa maneira, a anfetamina tem dois alvos: os transportadores de monoaminas e os VMAT. Em contrapartida, outros estimulantes, como o metilfenidato e a cocaína, são apenas direcionados para os transportadores de monoaminas, de modo muito semelhante ao descrito para os antidepressivos (Capítulo 7).

## Receptores ligados às proteínas G

### Estrutura e função

Outro alvo importante de psicofármacos é a classe de receptores ligados às proteínas G. Todos esses receptores têm a estrutura de sete regiões transmembrânicas, o que significa que eles atravessam sete vezes a membrana (Figura 2.1). Cada uma das sete regiões transmembrânicas agrupa-se em torno de um núcleo central que contém um sítio de ligação para um neurotransmissor. Os fármacos podem interagir nesse sítio de ligação de neurotransmissor ou em outros sítios (sítios alostéricos) do receptor. Isso pode desencadear uma série de alterações nas ações do receptor, visto que essa interação simula ou bloqueia, parcial ou totalmente, a função do neurotransmissor que costuma ocorrer nesse receptor. Assim, as ações desses fármacos podem modificar eventos moleculares distais, como, por exemplo, quais as fosfoproteínas ativadas ou inativadas e, portanto, quais as enzimas, os receptores ou os canais iônicos modificados pela neurotransmissão. Essas ações farmacológicas também podem modificar os genes expressos e, portanto, as proteínas que são



sintetizadas e as funções amplificadas, desde a sinaptogênese até a síntese de receptores e enzimas e comunicação com neurônios distais inervados pelo neurônio com o receptor ligado à proteína G.

Essas ações sobre a neurotransmissão por receptores ligados às proteínas G são descritas detalhadamente no Capítulo 1 sobre a transdução de sinais e a neurotransmissão química. O leitor deve ter um bom domínio sobre a função dos receptores ligados às proteínas G e seu papel na transdução de sinais de neurotransmissores específicos, conforme descrito no Capítulo 1, para compreender como os fármacos que atuam nos receptores ligados às proteínas G alteram a transdução de sinais que surgem desses receptores. Convém entender isso, já que as modificações induzidas por fármacos na transdução de sinais de receptores ligados às proteínas G podem ter efeitos profundos sobre os sintomas psiquiátricos. Com efeito, a ação mais comum dos psicofármacos utilizados na prática clínica consiste em modificar as ações dos receptores ligados às proteínas G, o que resulta em ações terapêuticas ou efeitos colaterais. Aqui, iremos descrever como vários fármacos estimulam ou bloqueiam esses receptores e, ao longo de todo o livro, iremos mostrar como fármacos específicos, que atuam em receptores específicos ligados às proteínas G, exercem ações específicas sobre determinados transtornos psiquiátricos.

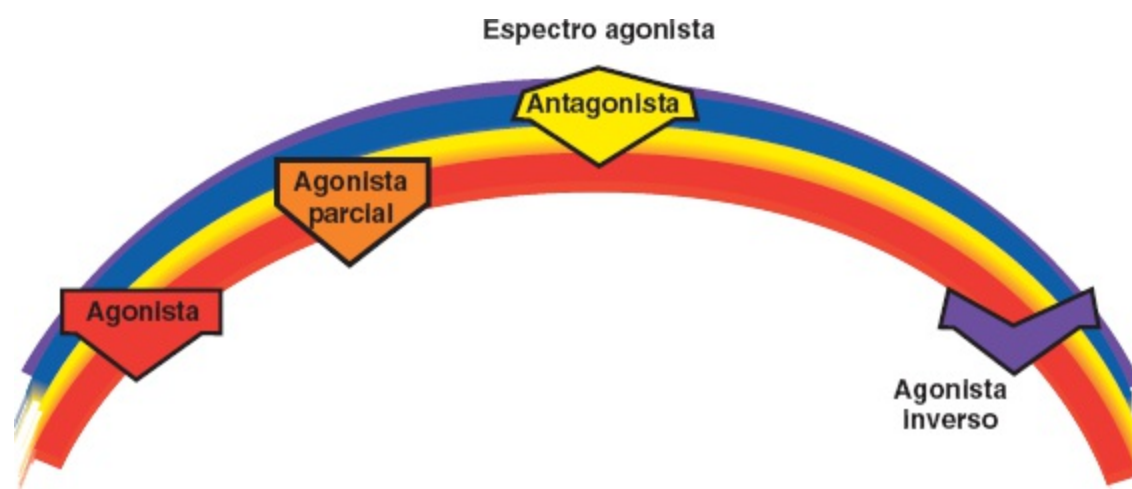
## Receptores ligados às proteínas G como alvos de psicofármacos

Os receptores ligados às proteínas G constituem uma grande superfamília de receptores que interagem com muitos neurotransmissores e com numerosos psicofármacos (Figura 2.1B). Existem diversas maneiras de classificar esses receptores em subtipos, porém os subtipos farmacológicos são, talvez, os mais importantes para os clínicos que desejam agir sobre receptores específicos com psicofármacos utilizados na prática clínica. Isto é, o neurotransmissor natural interage com todos os subtipos de seu receptor, porém muitos fármacos são mais seletivos do que o próprio neurotransmissor para determinados subtipos de receptores e, portanto, definem um subtipo farmacológico de receptor com o qual interagem especificamente. Isso não difere do conceito do neurotransmissor como uma chave mestra que abre todas as portas, tampouco de substâncias que interagem com subtipos de receptores farmacologicamente específicos, que funcionam como uma chave específica que só abre uma única porta. Aqui, iremos desenvolver o conceito de que as substâncias têm muitas maneiras de interagir com os subtipos farmacológicos de receptores ligados às proteínas G, que ocorrem ao longo de um espectro agonista (Figura 2.3).

### Ausência de agonista

Um importante conceito para o espectro agonista é que a ausência dele não significa necessariamente que nada esteja ocorrendo com a transdução de sinais nos receptores ligados às proteínas G. Acredita-se que os agonistas produzam uma mudança de conformação nos receptores ligados às

proteínas G, que leva à ativação total do receptor e, portanto, à transdução integral dos sinais. Na ausência de agonista, essa mesma mudança de conformação ainda pode estar ocorrendo em alguns sistemas de receptores, porém apenas em uma frequência muito baixa. Essa situação é designada como *atividade constitutiva*, que pode ocorrer, principalmente, nos sistemas de receptores e em áreas do cérebro onde haja uma grande densidade de receptores. Dessa maneira, quando algo ocorre em uma frequência muito baixa, porém entre um número elevado de receptores, pode produzir assim mesmo a transdução de sinais detectáveis. Isso é representado como transdução de sinais em pequena quantidade – mas não ausente – na Figura 2.4.



**Figura 2.3 Espectro agonista.** Esta figura mostra o espectro agonista. Os neurotransmissores de ocorrência natural estimulam os receptores e, portanto, são agonistas. Algumas substâncias também estimulam os receptores e, assim, também são agonistas. É possível que substâncias estimulem os receptores em menor grau do que o neurotransmissor natural; essas substâncias são denominadas agonistas parciais ou estabilizadores. Existe um conceito equivocado comum segundo o qual os antagonistas são o oposto dos agonistas, já que eles bloqueiam as ações dos agonistas. Entretanto, embora os antagonistas impeçam as ações dos agonistas, eles não têm nenhuma atividade intrínseca na ausência do agonista. Por esse motivo, refere-se aos antagonistas como “silenciosos”. Por outro lado, os agonistas inversos exercem ações opostas quando comparadas com as dos agonistas. Isto é, eles não apenas bloqueiam os agonistas, como também podem reduzir a atividade abaixo do nível basal na ausência do agonista. Assim, o espectro agonista estende-se desde os agonistas integrais, passando pelos agonistas parciais e antagonistas “silenciosos”, até os agonistas inversos.

## Agonistas

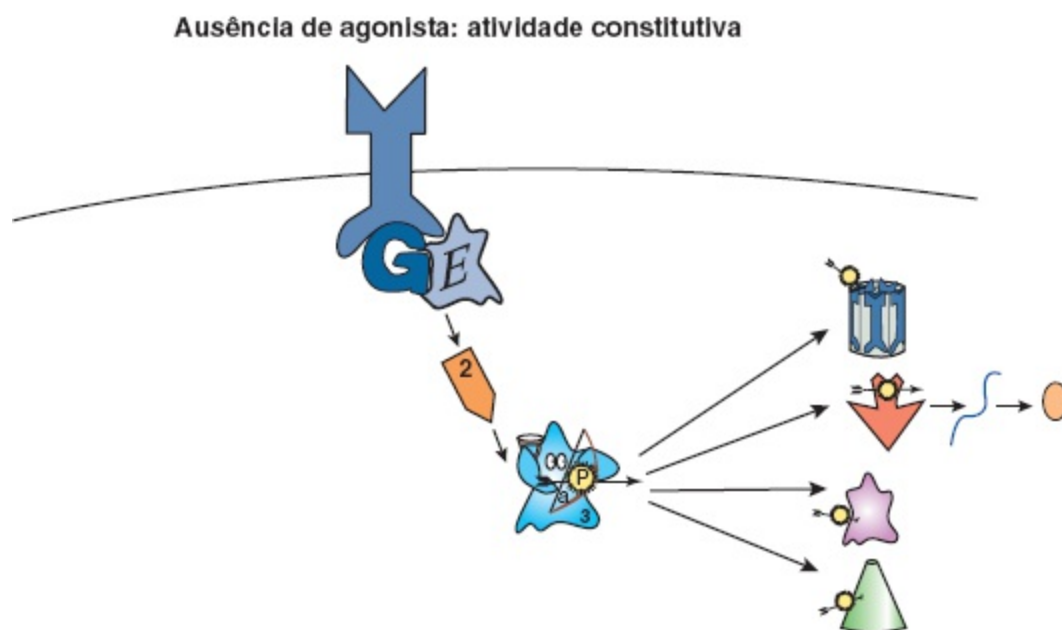
O agonista produz mudança na conformação do receptor ligado às proteínas G, que deflagra a síntese de um segundo mensageiro no mais alto grau possível (*i. e.*, ação de um *agonista total*). Geralmente, o agonista total é representado pelo próprio neurotransmissor natural, embora algumas substâncias também possam atuar de maneira tão integral quanto o neurotransmissor natural. Dentro da perspectiva da neurotransmissão química, isso significa que todo o conjunto de transdução de sinais “corrente abaixo” é desencadeado por um agonista total (Figura 2.5). Assim, ocorre fosforilação máxima das proteínas “corrente abaixo”, bem como impacto máximo dos genes. A perda das ações agonistas de um neurotransmissor nos receptores ligados às proteínas G, devido a uma deficiência de neurotransmissão por qualquer causa, levaria à perda dessa rica mobilização química corrente

abaixo. Assim, os agonistas capazes de restaurar essa ação natural são potencialmente úteis nos estados em que a redução da transdução de sinais leve a sintomas indesejáveis.

Existem duas maneiras principais de estimular os receptores ligados às proteínas G com a ação de agonistas integrais. Em primeiro lugar, vários fármacos ligam-se *diretamente* ao sítio do neurotransmissor e produzem o mesmo conjunto de efeitos de transdução de sinais produzido por um agonista total (Tabela 2.4). Eles são agonistas de ação direta. Em segundo lugar, muitos fármacos são capazes de atuar *indiretamente* para elevar os níveis do neurotransmissor, o agonista total natural (Tabela 2.5). Isso ocorre quando os mecanismos de inativação dos neurotransmissores são bloqueados. Os exemplos mais proeminentes de ações indiretas de agonistas integrais já foram discutidos anteriormente: a inibição dos transportadores de monoaminas SERT, NAT e DAT e do transportador de GABA, GAT1. Outra maneira de se obter ação agonista total indireta consiste em bloquear a destruição enzimática dos neurotransmissores (Tabela 2.5). Dois exemplos dessa ação são a inibição das enzimas monoaminooxidase (MAO) e a acetilcolinesterase.

## Antagonistas

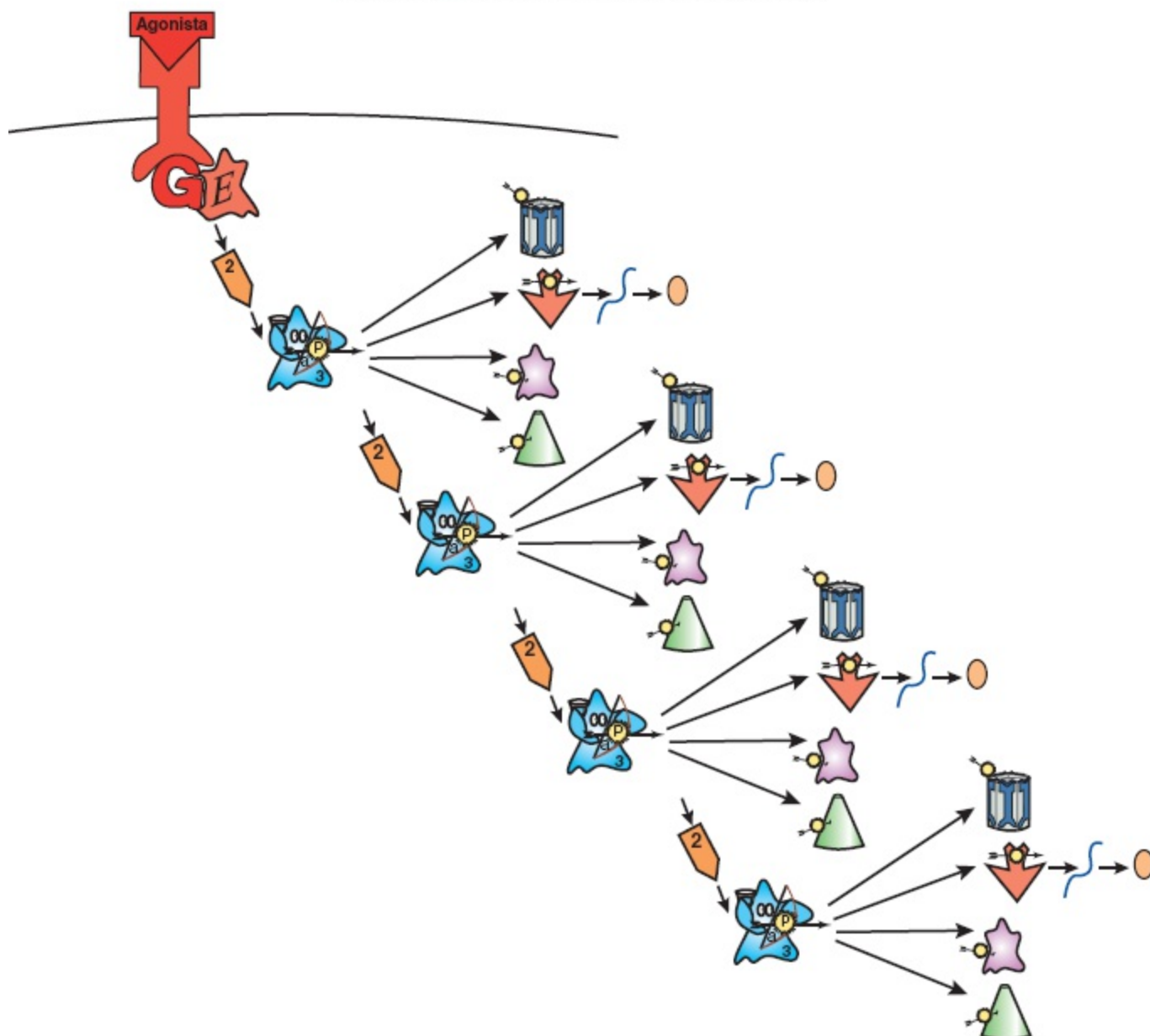
Por outro lado, é também possível que a ação do agonista total seja excessiva, e que a ativação máxima da cascata de transdução de sinais nem sempre seja desejável, como nos estados de hiperestimulação por neurotransmissores. Nesses casos, pode ser desejável bloquear a ação do neurotransmissor natural agonista. Esta é a propriedade de um antagonista. Os antagonistas produzem mudança de conformação no receptor ligado às proteínas G, que não causa nenhuma alteração na transdução de sinais – inclusive nenhuma alteração na quantidade de qualquer atividade constitutiva que possa ocorrer na ausência do agonista (compare a Figura 2.4 com a Figura 2.6). Dessa maneira, os antagonistas verdadeiros são “neutros” e, como não exercem nenhuma ação própria, são também denominados “silenciosos”.



**Figura 2.4 Atividade constitutiva.** A ausência de agonista não significa ausência de atividade relacionada com os receptores ligados às proteínas G. Com efeito, sem o agonista, a conformação do receptor possibilita baixo nível de atividade ou atividade constitutiva. Consequentemente, a transdução de sinais continua ocorrendo, porém em baixa frequência. A densidade de receptores existente na região encefálica em particular é que determina se essa atividade constitutiva leva a transdução de sinais detectável.

Na prática clínica, existem muito mais exemplos de antagonistas importantes dos receptores ligados às proteínas G do que de agonistas integrais de ação direta (Tabela 2.4). Os antagonistas são bem conhecidos como os mediadores de ações terapêuticas nos transtornos psiquiátricos e como causa de efeitos colaterais indesejáveis (Tabela 2.4). Alguns deles podem atuar como agonistas inversos (ver adiante), porém os antagonistas usados na prática clínica são, na maioria, caracterizados simplesmente como “antagonistas”.

Os antagonistas bloqueiam todas as ações no espectro agonista (Figura 2.3). Na presença de um agonista, o antagonista irá bloquear as ações deste, mas não exerce nenhuma ação própria (Figura 2.6). O antagonista simplesmente restaura o estado de conformação do receptor àquele existente na ausência do agonista (Figura 2.4). Convém observar que o antagonista também bloqueia as ações de um agonista parcial. Acredita-se que os agonistas parciais produzam mudança de conformação no receptor ligado às proteínas G, intermediária entre a do agonista total e da conformação basal do receptor na ausência do agonista (Figuras 2.7 e 2.8). Um antagonista reverte a ação de um agonista parcial ao restaurar a mesma conformação do receptor ligado às proteínas G (Figura 2.6) existente quando não há nenhum agonista (Figura 2.4). Por fim, um antagonista reverte um agonista inverso. Acredita-se que os agonistas inversos produzam um estado de conformação do receptor que causa sua inativação completa, removendo, até mesmo, a atividade constitutiva basal (Figura 2.9). Um antagonista reverte o processo, restaurando o estado basal que possibilita a atividade constitutiva (Figura 2.6), a mesma existente para o receptor na ausência do neurotransmissor agonista (Figura 2.4).



**Figura 2.5 Agonista total: transdução máxima de sinais.** Quando se liga aos receptores ligados às proteínas G, o agonista total provoca mudanças de conformação, que levam a transdução máxima de sinais. Em consequência, todos os efeitos da transdução de sinais corrente abaixo, como a fosforilação de proteínas e a ativação de genes, aumentam ao máximo.

**Tabela 2.4** Principais receptores ligados às proteínas G que atuam como alvos diretos de psicofármacos.

Neurotransmissor	Receptor ligado às proteínas G e subtipo farmacológico que atuam como alvos diretos	Ação farmacológica	Classe de substâncias/fármacos	Ação terapêutica
Dopamina	D <sub>2</sub>	Antagonista ou agonista parcial	Antipsicótico convencional; antipsicótico atípico	Antipsicótico; antimaníaco
Serotonina	5HT <sub>2A</sub>	Antagonista ou agonista inverso	Antipsicótico atípico	Redução dos efeitos colaterais motores; possíveis ações estabilizadoras do humor e antidepressivas no tratamento do transtorno bipolar
			Antidepressivo, hipnótico	Melhora o humor e a insônia

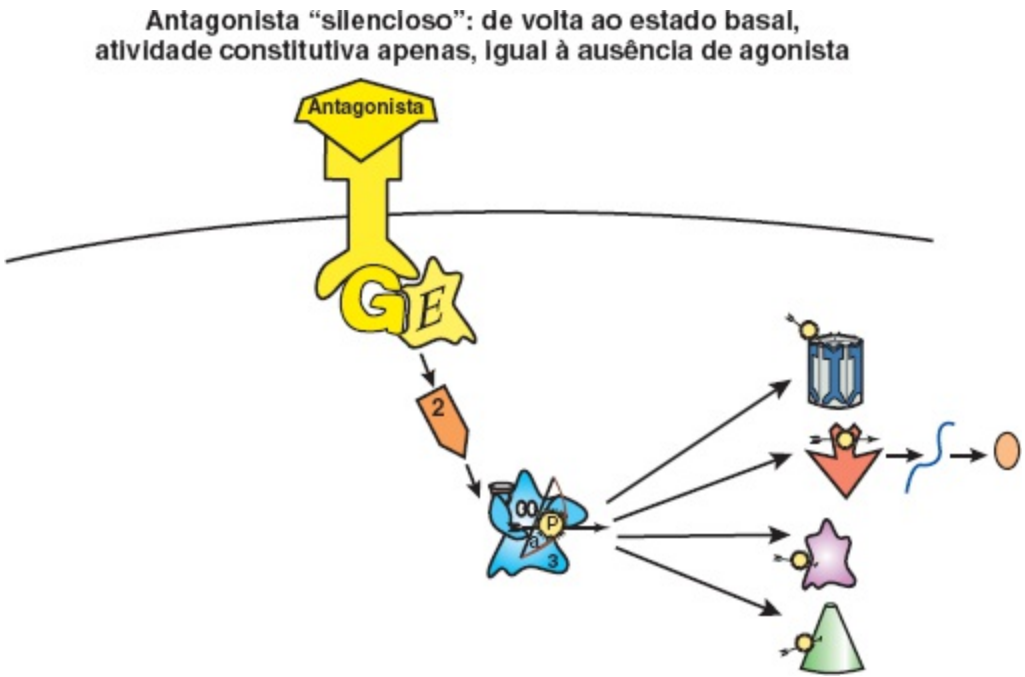
	5HT <sub>1A</sub> 5HT <sub>1B/D</sub> 5HT <sub>2C</sub> 5HT <sub>6</sub> 5HT <sub>7</sub>	Antagonista ou agonista parcial	Antipsicótico atípico	Ações desconhecidas sobre receptores secundários, que contribuem possivelmente para a eficácia e a tolerabilidade
	5HT <sub>1A</sub>	Agonista parcial	Ansiolítico	Ansiolítico; reforço da ação antidepressiva
Noradrenalina	Alfa <sub>2</sub>	Antagonista	Antidepressivo	Antidepressivo
		Agonista	Anti-hipertensivo	Problemas de cognição e comportamento no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
	Alfa <sub>1</sub>	Antagonista	Diversos antipsicóticos e antidepressivos	Efeitos colaterais de hipotensão ortostática e, possivelmente, sedação
GABA	GABA <sub>B</sub>	Agonista	Gama-hidroxibutirato/oxibato de sódio	Cataplexia, sonolência na narcolepsia; possível aumento do sono de ondas lentas e redução da dor
Melatonina	MT <sub>1</sub>	Agonista	Hipnótico	Melhora a insônia
	MT <sub>2</sub>	Agonista	Hipnótico	Melhora a insônia
Histamina	H <sub>1</sub>	Antagonista	Diversos antipsicóticos e antidepressivos; alguns ansiolíticos	Efeito terapêutico para a ansiedade e a insônia; efeito colateral como sedação e ganho de peso
Acetilcolina	M <sub>1</sub>	Antagonista	Diversos antipsicóticos e antidepressivos	Efeitos colaterais como transtorno da memória, sedação, boca seca, visão turva, constipação intestinal, retenção urinária
	M <sub>3</sub> /M <sub>5</sub>	Antagonista	Alguns antipsicóticos atípicos	Podem contribuir para a desregulação metabólica (dislipidemia e diabetes)

**Tabela 2.5** Principais receptores ligados às proteínas G que atuam como alvos indiretos de psicofármacos.

Neurotransmissor	Receptor ligado às proteínas G e subtipo farmacológico que atuam como alvos indiretos	Ação farmacológica	Classe de substâncias/fármacos	Ação terapêutica
Dopamina	D <sub>1</sub> e D <sub>2</sub> (possivelmente de D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub> )	Agonista pelo aumento da própria dopamina em todos os receptores de dopamina	Estimulante (ações em transportadores de dopamina e/ou vesículas sinápticas DAT e VMAT2)	Melhora do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)
			Antidepressivo (ações nos transportadores de dopamina e/ou noradrenalina, DAT e/ou NAT)	Antidepressivo; TDAH
			Inibidor da MAO (redução do metabolismo da dopamina)	Antidepressivo

Serotonina	<p>5HT<sub>1A</sub> (autorreceptores somatodendríticos pré-sinápticos)</p> <p>Receptores pós-sinápticos 5HT<sub>2A</sub>; possivelmente, pós-sinápticos 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub></p>	Agonista por meio do aumento da própria serotonina de todos os receptores de serotonina	Antidepressivo (ações nos transportadores de serotonina, SERT)	Antidepressivo, ansiolítico
			Inibidor da MAO (redução do metabolismo da serotonina)	Antidepressivo
Noradrenalina	Beta <sub>2</sub> pós-sináptico; possivelmente alfa <sub>2</sub> pré-sináptico e pós-sináptico	Agonista pelo aumento da própria noradrenalina em todos os receptores de noradrenalina	Antidepressivo; dor neuropática (ações do transportador de noradrenalina, NAT)	Antidepressivo; melhora do TDAH; para a dor crônica (quando combinado com inibição do SERT)
			Inibidor da MAO (redução do metabolismo na noradrenalina)	Antidepressivo
GABA	GABA <sub>A</sub> e GABA <sub>B</sub>	Agonista pelo aumento do próprio GABA em todos os receptores GABAérgicos	Anticonvulsivante (ações no transportador de GABA GAT1)	Anticonvulsivante; possivelmente ansiolítico, para dor crônica, para o sono de ondas lentas
Acetilcolina	M <sub>1</sub> (possivelmente M <sub>2</sub> –M <sub>5</sub> )	Agonista pelo aumento da própria acetilcolina em todos os receptores de acetilcolina	Inibidor da acetilcolinesterase (redução do metabolismo da acetilcolina)	Retardo da evolução da doença de Alzheimer

DAT, transportador de dopamina; MAO, monoaminoxidase; NAT, transportador de noradrenalina; SERT, transportador de serotonina; VMAT, transportador vesicular de monoamina.



**Figura 2.6 Antagonista “silencioso”.** Um antagonista bloqueia a ligação de agonistas (tanto totais quanto parciais) aos receptores ligados às proteínas G, impedindo, assim, que os agonistas produzam transdução máxima de sinais. Em vez disso, modificam a conformação do receptor de volta ao mesmo estado na ausência do agonista. Os antagonistas também revertem os efeitos dos agonistas inversos, bloqueando também a ligação dos agonistas inversos e, em seguida, fazendo com que a conformação do receptor retorne a seu estado basal. Os antagonistas não têm nenhum impacto sobre a transdução de sinais na ausência de um agonista.



Desse modo, é fácil perceber que os antagonistas verdadeiros, por si próprios, não têm nenhuma atividade, razão pela qual são designados como “silenciosos”. Os antagonistas silenciosos fazem com que todo o espectro de mudanças induzidas por substâncias na conformação do receptor ligado às proteínas G (Figuras 2.3 e 2.10) retorne à mesma posição (Figura 2.6) – isto é, a conformação na ausência do agonista (Figura 2.4).

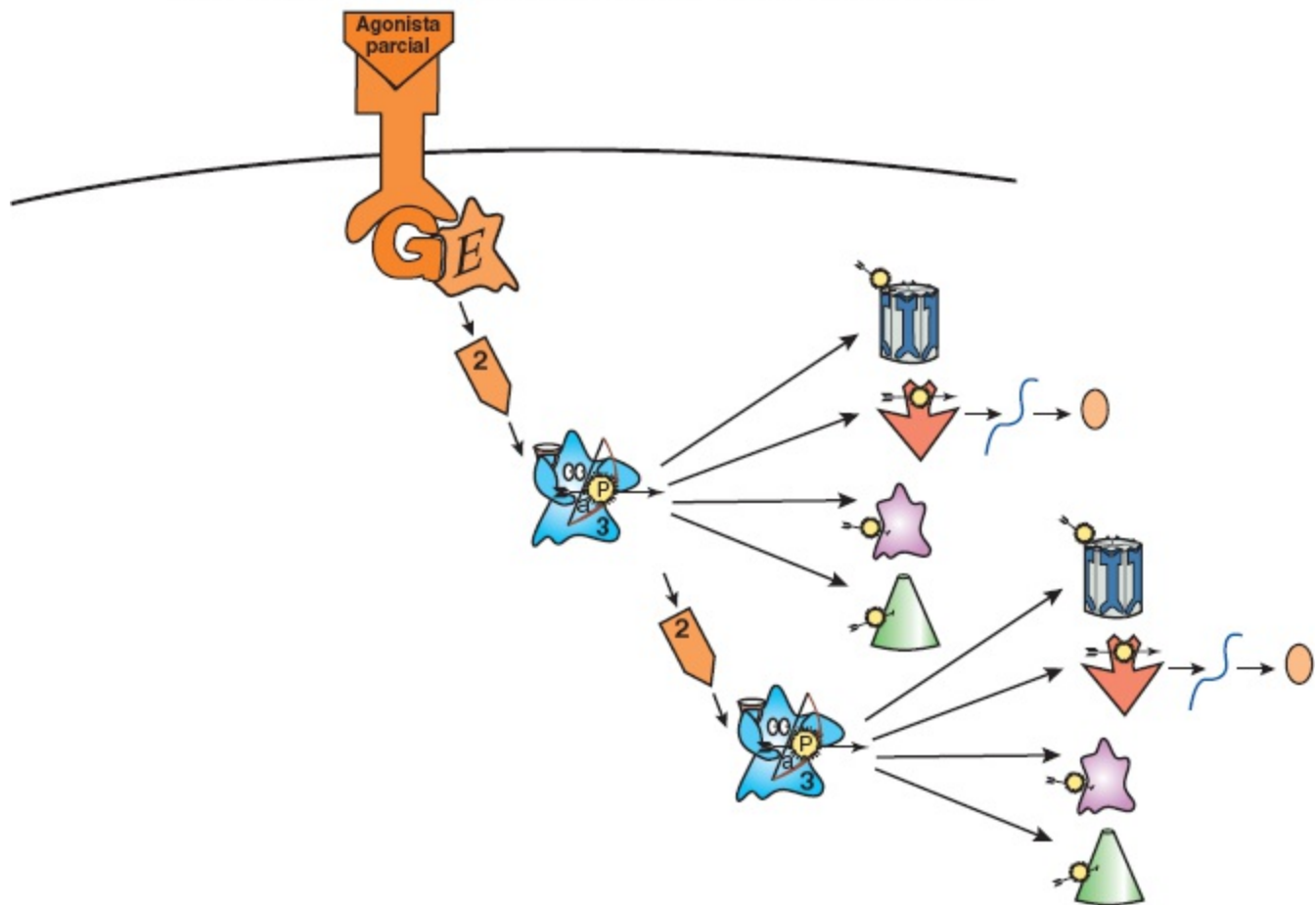
## **Agonistas parciais**

É possível produzir transdução de sinais que seja mais do que o antagonismo, porém menos do que um agonismo total. A propriedade de um agonista parcial consiste em diminuir ligeiramente o ganho adquirido com a ação do agonista total, mas não totalmente até zero (Figura 2.7). Essa ação também pode ser vista como um ligeiro aumento do ganho produzido pelas ações do antagonista silencioso, porém não integralmente até a ação de um agonista total. O grau de proximidade desse agonista parcial com relação ao agonista total ou a um antagonista silencioso do espectro agonista determinará o impacto do agonista parcial sobre os eventos de transdução de sinais corrente abaixo.

O grau de “parcialidade” desejado entre agonista e antagonista – ou seja, onde um agonista parcial deve estar localizado no espectro agonista – é uma questão a ser discutida, bem como uma questão de tentativa e erro. O agente terapêutico ideal pode levar à transdução de sinais por meio de receptores ligados às proteínas G que não seja muito “quente”, nem demasiado “fria”, mas “na medida certa”. Às vezes, denomina-se isso como solução “Goldilocks”. Esse estado ideal pode variar de uma situação clínica para outra, dependendo do equilíbrio entre agonismo total e antagonismo silencioso desejado.

Nos casos em que há neurotransmissão instável em todo o cérebro, como ocorre quando neurônios piramidais no córtex pré-frontal estão fora de “sintonia”, pode ser desejável encontrar um estado de transdução de sinais que estabilize o débito dos receptores ligados às proteínas G em algum ponto entre muita ação e pouca ação corrente abaixo. Por esse motivo, os agonistas parciais também são denominados “estabilizadores”, visto que têm a capacidade teórica de encontrar uma solução estável entre os extremos de ação demasiada do agonista total e nenhuma ação agonista (Figura 2.7).

Os agonistas parciais, por exercerem efeito menor que o do agonista total, são denominados “fracos”, com a implicação de que agonismo parcial significa eficácia clínica parcial. Isso certamente é possível em alguns casos; todavia, é melhor compreender as ações estabilizadoras e de “sintonia” potenciais dessa classe de agentes terapêuticos, e não usar termos que indiquem ações clínicas para toda classe de fármacos que se aplicam apenas a alguns agentes individuais. Alguns agonistas parciais são utilizados na prática clínica (Tabela 2.4), e existem mais desses agentes em fase de desenvolvimento clínico.



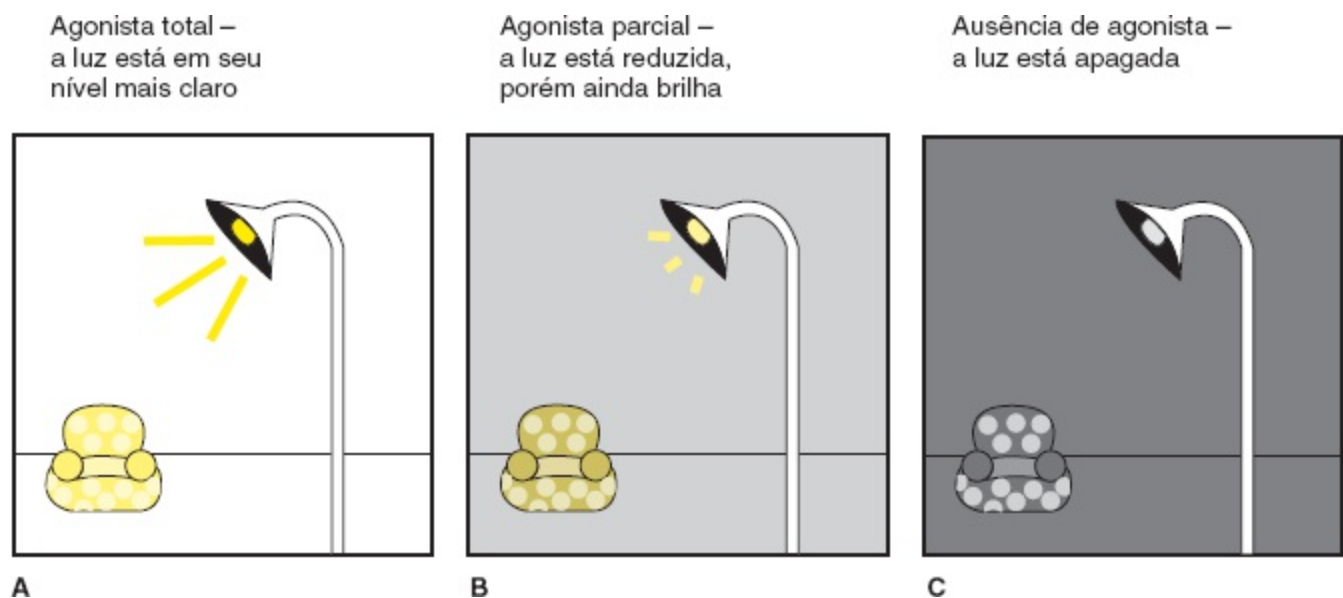
**Figura 2.7 Agonista parcial.** Os agonistas parciais estimulam os receptores ligados às proteínas G a intensificar a transdução de sinais, porém não levam à transdução máxima de sinais como fazem os agonistas totais. Assim, na ausência de um agonista total, os agonistas parciais aumentam a transdução de sinais. Entretanto, na presença de um agonista total, o parcial, na realidade, diminuirá a força de vários sinais corrente abaixo. Por esse motivo, os agonistas parciais são, às vezes, denominados estabilizadores.

## Claro e escuro são a analogia para os agonistas parciais

Originalmente, pensava-se que um neurotransmissor só pudesse atuar nos receptores como um interruptor de luz, ativando processos na presença do neurotransmissor e interrompendo processos em sua ausência. Hoje em dia, sabemos que muitos receptores, como a família dos receptores ligados às proteínas G, podem funcionar de modo mais semelhante a um reostato. Isto é, um agonista total acende as luzes completamente (Figura 2.8A), enquanto um agonista parcial só acende as luzes parcialmente (Figura 2.8B). Na ausência do agonista total e do agonista parcial, o quarto fica às escuras (Figura 2.8C).

Cada agonista parcial tem seu próprio ponto de ajuste incorporado na molécula, de modo que ele não pode tornar as luzes mais fortes, mesmo com uma dose mais alta. Qualquer que seja a quantidade de agonista parcial administrada, ocorrerá apenas determinado grau de claridade. Em uma série de agonistas parciais, cada um difere do outro no grau de parcialidade, de maneira a, teoricamente, todos os graus de claridade estarem cobertos dentro da faixa de variação de “desligado” a “ligado”. Entretanto, cada agonista parcial tem seu próprio grau de claridade associado a ele.

O aspecto interessante relativo aos agonistas parciais é que podem aparecer como agonistas ou antagonistas finais, dependendo da quantidade de neurotransmissor agonista total natural presente. Assim, na ausência do neurotransmissor agonista total, o parcial atuará como agonista final. Isto é, a partir de seu estado de repouso, o agonista parcial desencadeia certo grau de aumento na cascata de transdução de sinais pelo sistema de segundo mensageiro ligado às proteínas G. Todavia, na presença de um neurotransmissor agonista total, o mesmo agonista parcial irá se tornar um antagonista final. Isto é, diminuirá o nível de saída do sinal total para um nível menor, porém não para zero. Dessa maneira, um agonista parcial pode, simultaneamente, *reforçar* uma atividade neurotransmissora deficiente e *bloquear* uma atividade excessiva do neurotransmissor, outro motivo pelo qual os agonistas parciais são denominados estabilizadores.



**Figura 2.8 Espectro agonista: reostato.** Uma analogia útil para o espectro agonista é a luz controlada por reostato. A luz ficará mais clara depois que um agonista total ligar totalmente o interruptor de luz (A). Um agonista parcial também atuará como agonista final e acenderá a luz, porém apenas parcialmente, de acordo com o nível preestabelecido no reostato do agonista parcial (B). Se a luz já estiver acesa, o agonista parcial irá diminuí-la, atuando, assim, como antagonista final. Na ausência de agonista total ou de agonista parcial, a situação é análoga à luz desligada (C).

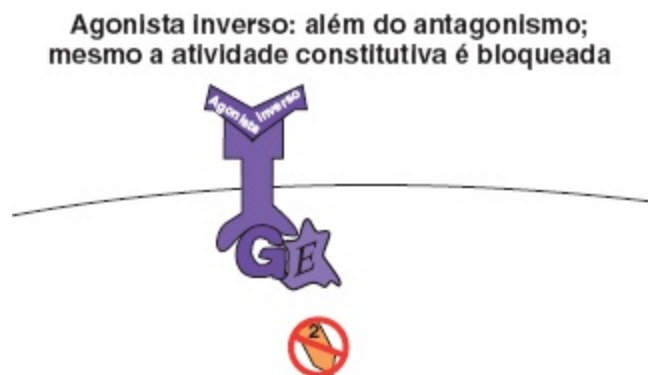
Retornando à analogia do interruptor de luz, um quarto estará escuro na ausência de agonista, e o interruptor estará desligado (Figura 2.8C). O quarto ficará fortemente iluminado quando estiver cheio de agonista total natural, e o interruptor de luz estiver ligado ao máximo (Figura 2.8A). A adição de um agonista parcial ao quarto escuro, na ausência de neurotransmissor como agonista total natural acenderá a luz, porém apenas na medida em que o agonista parcial atue sobre o reostato (Figura 2.8B). Com relação ao quarto escuro como ponto de partida, um agonista parcial atua, portanto, como agonista final. Por outro lado, a adição de um agonista parcial ao quarto totalmente iluminado terá o efeito de reduzir a iluminação até o nível intermediário de menor claridade no reostato (Figura 2.8B). Este é um efeito antagonista final com relação ao quarto totalmente iluminado. Desse modo, após a adição do agonista parcial ao quarto escuro e ao quarto totalmente iluminado, ambos estarão igualmente iluminados. O grau de claridade corresponde a uma iluminação parcial, conforme

determinado pelas propriedades do agonista parcial. Entretanto, no quarto escuro, o agonista parcial atua como agonista final, enquanto, no quarto totalmente iluminado, o agonista parcial atua como antagonista final.

A presença de agonista e de antagonista na mesma molécula constitui uma dimensão totalmente nova na terapêutica. Esse conceito levou à proposta de que agonistas parciais poderiam tratar não apenas estados que apresentem teoricamente deficiência do agonista total, mas também aqueles que tenham, teoricamente, excesso de agonista total. Um agonista parcial pode, até mesmo, ser capaz de tratar simultaneamente estados que envolvam uma mistura de excesso e deficiência de atividade do neurotransmissor.

## Agonistas inversos

Os agonistas inversos são muito mais do que simples antagonistas. Além disso, não são neutros nem silenciosos. Esses agentes exercem uma ação que supostamente produz mudança na conformação do receptor ligado às proteínas G, estabilizando-o em uma forma totalmente inativa (Figura 2.9). Consequentemente, essa conformação produz redução funcional na transdução de sinais (Figura 2.9), que é ainda menor do que aquela produzida quando não há nenhum agonista presente (Figura 2.4) ou quando há um antagonista silencioso presente (Figura 2.6). O resultado da presença de um agonista inverso consiste em interromper até mesmo a atividade constitutiva do sistema de receptores ligados às proteínas G. Naturalmente, se determinado sistema de receptores não tiver nenhuma atividade constitutiva, talvez nos casos em que os receptores estejam presentes em baixa densidade, não ocorrerá nenhuma redução da atividade, e o agonista inverso irá se assemelhar a um antagonista.

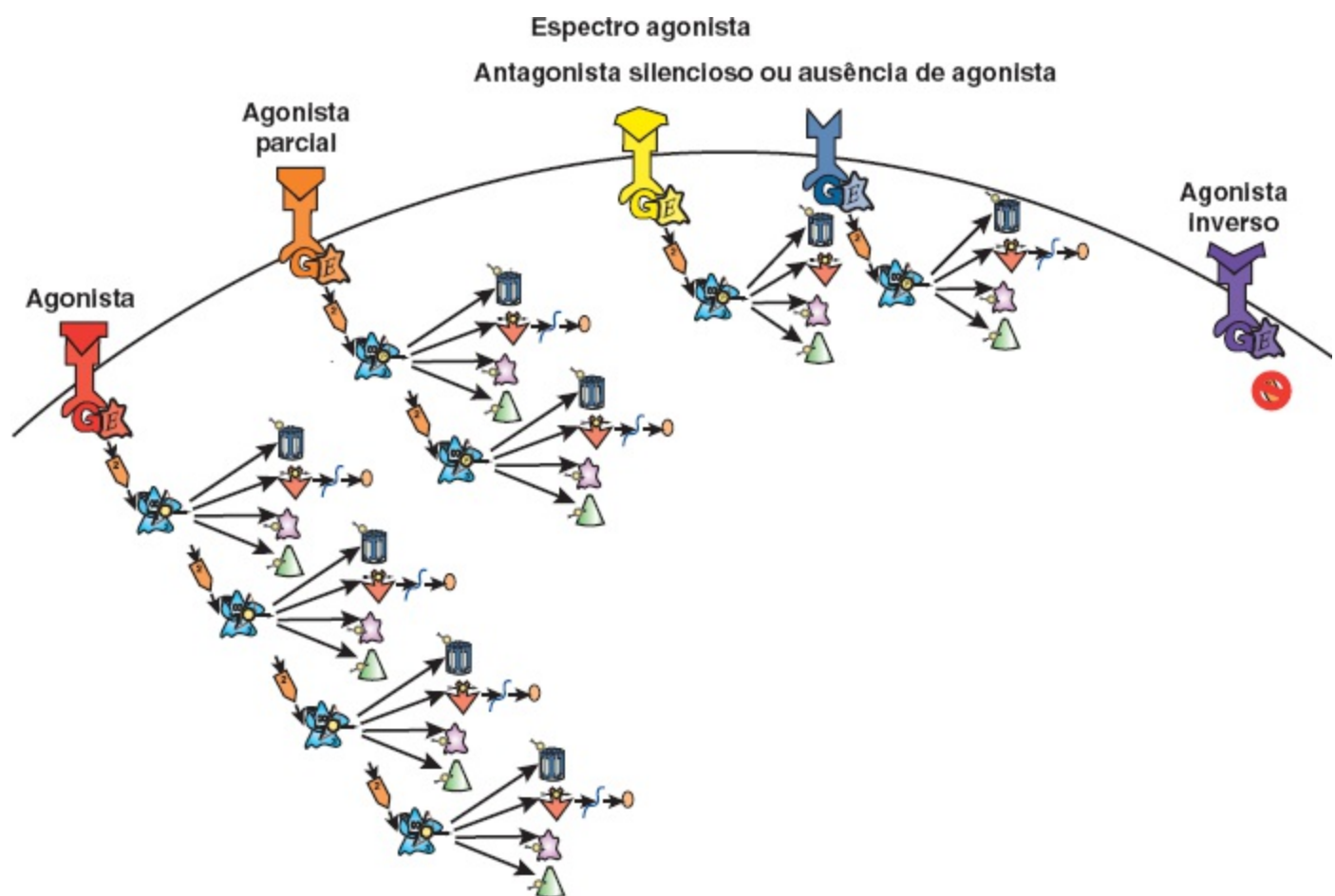


**Figura 2.9 Agonista inverso.** Os agonistas inversos produzem mudança na conformação do receptor ligado às proteínas G, tornando-o inativo. Isso leva a redução de transdução de sinais, em comparação não apenas com aquela associada aos agonistas, mas também com aquela associada aos antagonistas ou à ausência de agonista. O impacto de um agonista inverso depende da densidade de receptores naquela região do cérebro. Isto é, se a densidade dos receptores for tão baixa a ponto de a atividade constitutiva não resultar em nenhuma transdução de sinais detectável, então a redução da atividade constitutiva não terá qualquer efeito considerável.

Por isso, em muitos aspectos, os agonistas inversos fazem o *oposto* dos agonistas. Se um agonista aumenta a transdução de sinais a partir de um estado basal, o agonista inverso irá diminuí-la, até

mesmo abaixo dos níveis basais. Assim, diferentemente dos agonistas e dos antagonistas, um *agonista inverso* não aumenta a transdução de sinais como um agonista (Figura 2.5), tampouco impede o agonista de incrementar a transdução de sinais como o faz um antagonista (Figura 2.6). Em vez disso, o agonista inverso liga-se ao receptor de modo a provocar ação oposta à do agonista, isto é, fazendo o receptor *diminuir* seu nível basal de transdução de sinais (Figura 2.9). Do ponto de vista clínico, ainda não foi esclarecido quais são as diferenças relevantes entre agonista inverso e antagonista silencioso. Com efeito, algumas substâncias que, durante muito tempo, foram consideradas antagonistas silenciosos podem tornar-se, em algumas áreas do cérebro, agonistas inversos. Assim, o conceito de agonista inverso como clinicamente distinto de um antagonista silencioso ainda não está comprovado. Nesse meio-tempo, os agonistas inversos continuam sendo um interessante conceito farmacológico.

Em resumo, os receptores ligados às proteínas G atuam ao longo de um espectro agonista, e já foram descritas substâncias capazes de produzir alterações na conformação desses receptores para criar qualquer estado, desde o agonista total, passando pelo agonista parcial e agonista silencioso, até o agonista inverso (Figura 2.10). Quando se considera a transdução de sinais ao longo desse espectro (Figura 2.10), é fácil compreender por que os agentes, em cada ponto ao longo do espectro agonista, diferem tanto uns dos outros e por que suas ações clínicas são tão diferentes.



**Figura 2.10 Espectro agonista.** Esta figura fornece um resumo das implicações do espectro agonista. Os agonistas totais produzem transdução máxima de sinais, enquanto os agonistas parciais aumentam a transdução de sinais em

comparação com a ausência de agonista, porém a diminuem em comparação com um agonista total. Os antagonistas possibilitam ocorrência de atividade constitutiva e, portanto, na ausência de agonista, não têm nenhum efeito por eles próprios. Na presença de um agonista, os antagonistas levam à redução da transdução de sinais. Os agonistas inversos são os opostos funcionais dos agonistas e reduzem efetivamente a transdução de sinais além daquela produzida na ausência de um agonista.

## Enzimas como alvos de psicofármacos

As enzimas estão envolvidas em diversos aspectos da neurotransmissão química, conforme discutido extensamente no Capítulo 1 sobre a transdução de sinais. Toda enzima é um alvo teórico para uma substância que atue como inibidor enzimático. Todavia, no dia a dia, apenas uma minoria dos fármacos atualmente conhecidos e usados na prática clínica da psicofarmacologia consiste em inibidores enzimáticos.

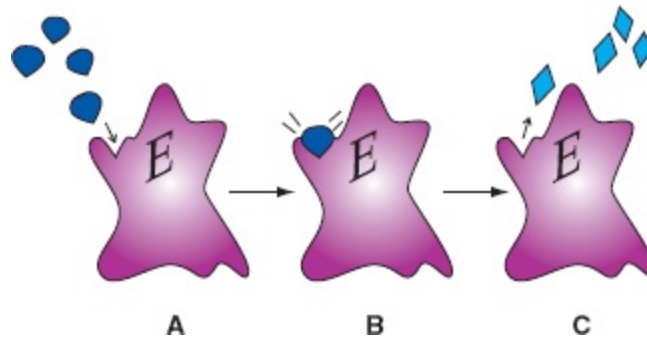
A atividade das enzimas consiste na conversão de uma molécula em outra, ou seja, de um substrato em produto (Figura 2.11). Os substratos de cada enzima são únicos e seletivos, assim como os produtos. O substrato (Figura 1.11A) chega à enzima para se ligar ao sítio ativo desta (Figura 2.11B), deixando-a sob a forma de uma entidade molecular modificada, denominada produto (Figura 2.11C). Os inibidores enzimáticos também são únicos e seletivos para determinada enzima, em comparação com outra. Na presença de um inibidor enzimático, a enzima é incapaz de se ligar a seus substratos. A ligação dos inibidores pode ser irreversível (Figura 2.12) ou reversível (Figura 2.13).

Quando um inibidor irreversível se liga à enzima, ele não pode ser deslocado pelo substrato; assim, esse inibidor liga-se de modo irreversível (Figura 2.12). Isso é ilustrado como uma ligação por correntes (Figura 2.12A) que não podem ser cortadas pelo substrato com o uso de tesoura (Figura 2.12B). O tipo irreversível de inibidor enzimático é designado como “inibidor suicida”, já que se liga de modo covalente e irreversível à proteína enzimática, inibindo-a permanentemente e, portanto, “matando-a” ao tornar a enzima definitivamente não funcional (Figura 2.12). Neste caso, a atividade da enzima só será restaurada quando houver síntese de novas moléculas dessa enzima.

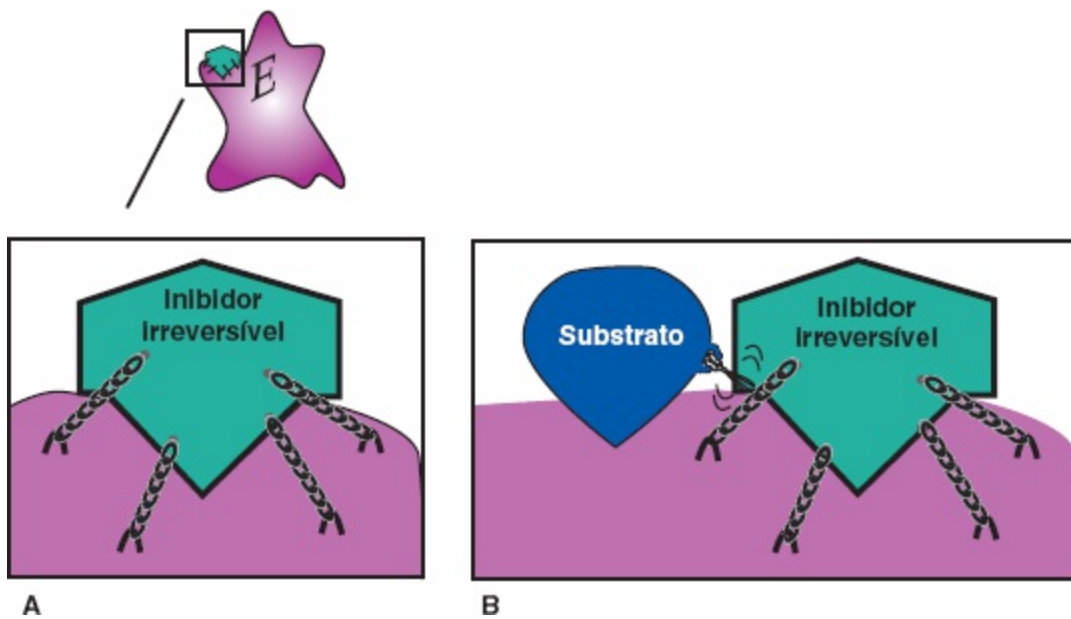
Todavia, no caso dos inibidores enzimáticos reversíveis, o substrato da enzima é capaz de competir com o inibidor reversível pela sua ligação à própria enzima, empurrando-o para fora dela (Figura 2.13). Se é o substrato ou o inibidor que “vence” ou predomina, depende de qual deles tem maior afinidade pela enzima e/ou está presente em maiores concentrações. Essa ligação é denominada “reversível”. A inibição enzimática reversível é representada pela ligação com cordões (Figura 2.13A), de modo que o substrato possa cortá-los como uma tesoura (Figura 2.13B), deslocar com o inibidor enzimático e ligar-se à própria enzima com seus próprios cordões (Figura 2.13C).



Após a ligação do substrato a uma enzima,  
ele se transforma em produto que, em seguida,  
é liberado da enzima



**Figura 2.11 Atividade enzimática.** A atividade enzimática consiste na conversão de uma molécula em outra. Assim, diz-se que um substrato é transformado em produto pela modificação enzimática da molécula do substrato. A enzima tem um sítio ativo ao qual o substrato pode se ligar especificamente (A). O substrato encontra, então, o sítio ativo da enzima e liga-se a ele (B), de modo a ocorrer uma transformação molecular, transformando o substrato em produto (C).

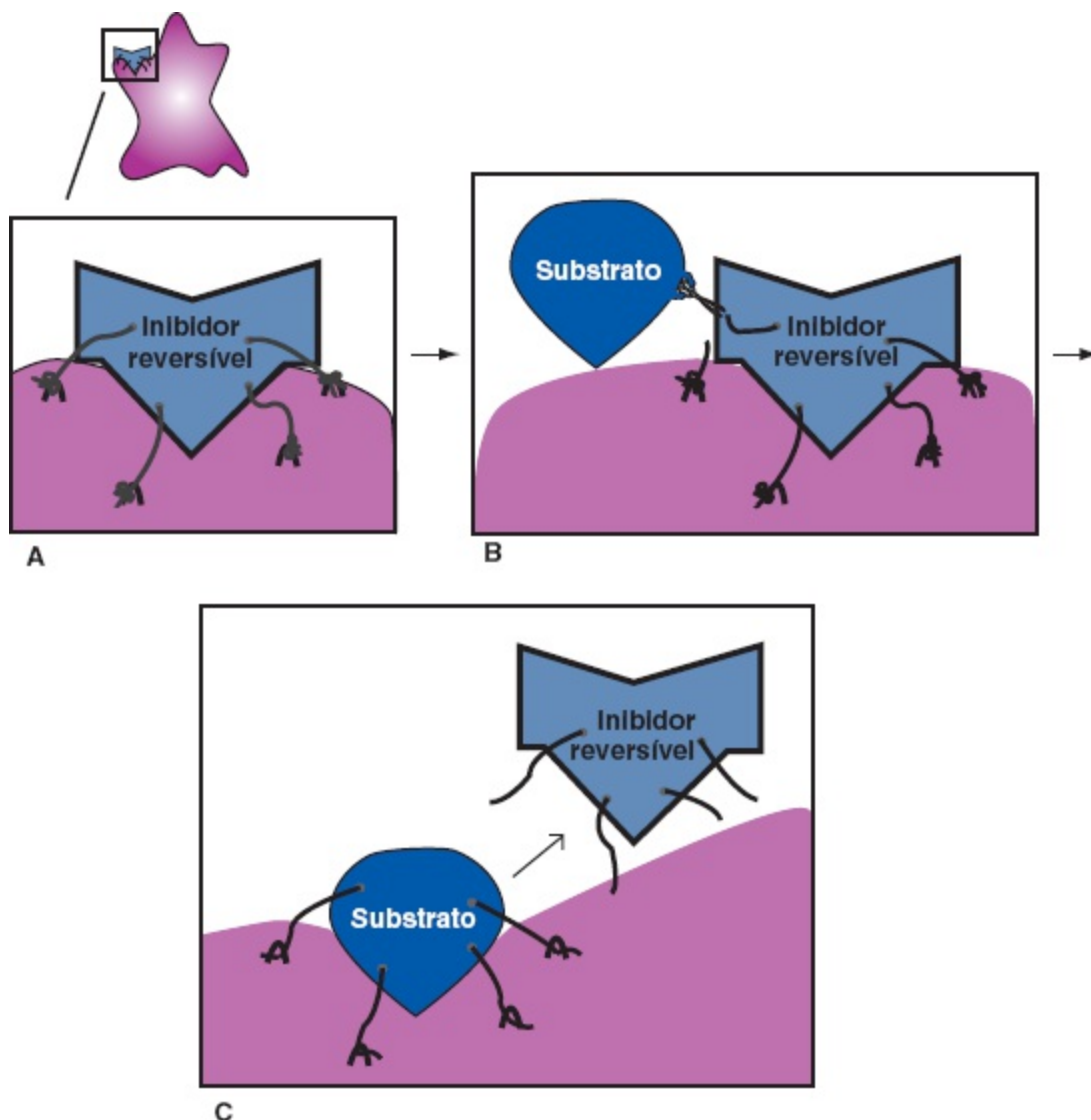


**Figura 2.12 Inibidores enzimáticos irreversíveis.** Algumas substâncias são inibidores enzimáticos. Apresenta-se aqui um inibidor irreversível de uma enzima, mostrando-o ligado à enzima com correntes (A). O substrato competidor é incapaz de remover o inibidor irreversível da enzima, ilustrado como uma tesoura tentando sem êxito cortar as correntes do inibidor (B). A ligação está permanentemente trancada, de modo que essa inibição enzimática irreversível seja conhecida como a obra de um “inibidor suicida”, já que a enzima comete “suicídio” ao se ligar ao inibidor irreversível. A atividade da enzima não pode ser restaurada, a não ser que outra molécula da enzima seja sintetizada pelo DNA da célula.

Esses conceitos têm potencial para ser aplicados a qualquer sistema enzimático. Várias enzimas estão envolvidas na neurotransmissão, inclusive na síntese e na destruição de neurotransmissores, bem como na transdução de sinais. Atualmente, apenas três enzimas são conhecidas como alvos de psicofármacos utilizados na prática clínica: a monoamina oxidase (MAO), a acetilcolinesterase e a glicogênio sintase quinase (GSK). Os inibidores da MAO são discutidos de modo mais detalhado no Capítulo 7, que trata dos antidepressivos, enquanto os inibidores da acetilcolinesterase são discutidos mais minuciosamente no Capítulo 13 sobre a cognição. O lítio pode ter como alvo uma enzima importante na via de transdução de sinais de fatores neurotróficos (Figura 2.14). Isto é,

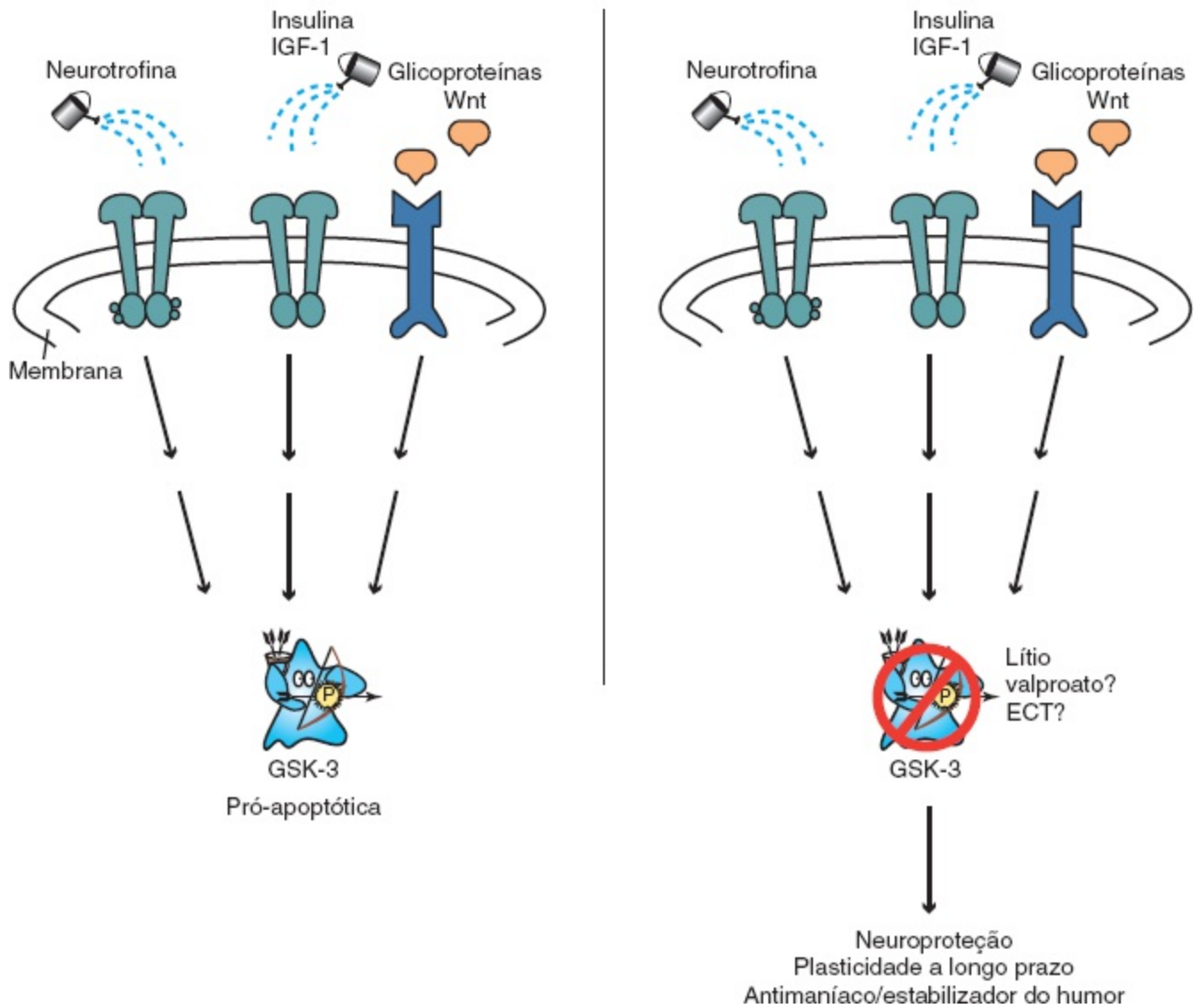


algumas neurotrofinas, certos fatores de crescimento e outras vias de sinalização atuam por meio de uma fosfoproteína específica distal, uma enzima denominada GSK-3, o que promove a morte celular (ações pró-apoptóticas). O lítio tem a capacidade de inibir essa enzima (Figura 2.14). É possível que a inibição dessa enzima seja fisiologicamente relevante, visto que esse efeito pode levar a ações neuroprotetoras e à plasticidade a longo prazo. Isso contribui para as ações antimaníacas e estabilizadoras do humor comprovadamente associadas ao lítio. Existem novos inibidores da GSK-3 em fase de desenvolvimento.



**Figura 2.13 Inibidores enzimáticos reversíveis.** Outras substâncias são inibidores enzimáticos reversíveis, mostrados como se fossem ligados à enzima com um cordão (A). Um substrato pode competir com um inibidor reversível pela mesma enzima. No caso do inibidor reversível, as propriedades moleculares do substrato são tais que ele pode se livrar desse inibidor, ilustrado como uma tesoura cortando o cordão que liga o inibidor reversível à enzima (B). A consequência da competição bem-sucedida de um substrato pela reversão da inibição enzimática é que o substrato desloca o inibidor, empurrando-o para fora (C). Como o substrato tem essa capacidade, a inibição é designada como reversível.

**GSK-3 (glicogênio sintase quinase):  
possível alvo do lítio e de outros estabilizadores do humor**



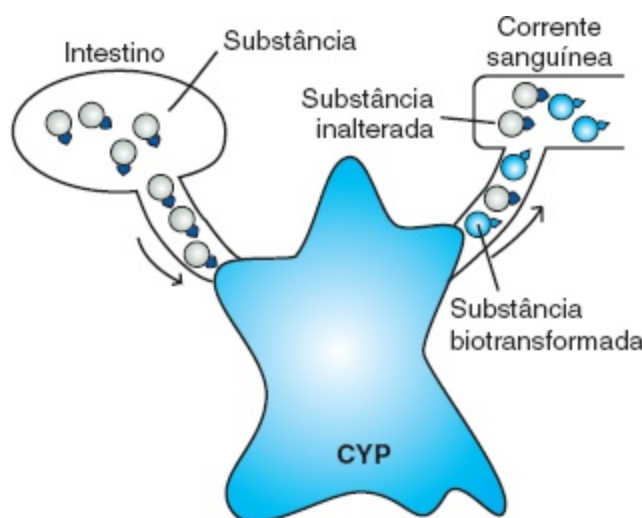
**Figura 2.14 Receptores de tirosinoquinases.** Os receptores de tirosinoquinases são alvos potenciais de novos psicofármacos. (À esquerda) Algumas neurotrofinas, certos fatores de crescimento e outras vias de sinalização atuam por meio de uma fosfoproteína distal, uma enzima denominada GSK-3 (glicogênio sintase quinase), promovendo a morte celular (ações pró-apoptóticas). (À direita) O lítio e, possivelmente, alguns outros estabilizadores do humor inibem essa enzima, o que resultaria em ações neuroprotetoras e plasticidade a longo prazo, além de contribuir, possivelmente, para ações estabilizadoras do humor.

## Enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de substâncias como alvos de agentes psicotrópicos

As ações farmacocinéticas são mediadas pelo sistema de metabolização de substâncias pelo fígado e pelo intestino, conhecido como sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). *Farmacocinética* é a ciência que estuda como o corpo atua sobre substâncias, particularmente no que concerne à sua absorção, à sua distribuição, ao seu metabolismo e à sua excreção. As enzimas CYP e as ações farmacocinéticas que elas representam devem ser diferenciadas das ações *farmacodinâmicas* das substâncias e dos fármacos, que constituem o principal foco deste livro. As ações farmacodinâmicas respondem pelos efeitos terapêuticos e pelos efeitos colaterais das substâncias e dos fármacos.

Entretanto, muitos psicofármacos também são direcionados para as enzimas CYP envolvidas no metabolismo de substâncias. Assim, convém apresentar uma breve visão geral dessas enzimas e suas interações com psicofármacos.

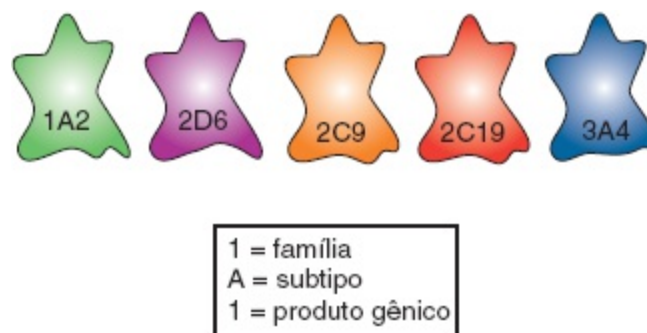
As enzimas CYP seguem os mesmos princípios das enzimas que transformam substratos em produtos, conforme ilustrado nas Figuras 2.11 a 2.13. A Figura 2.15 mostra o conceito de um psicofármaco que está sendo absorvido pela parede do intestino à esquerda e, em seguida, enviado a uma grande enzima azul no fígado para sofrer biotransformação. Assim, a substância pode ser devolvida à corrente sanguínea para ser excretada do corpo pelos rins. Especificamente, as enzimas CYP na parede intestinal ou no fígado convertem o substrato farmacológico em um produto biotransformado na corrente sanguínea. Após passar pela parede intestinal e pelo fígado, a substância existirá parcialmente como substância inalterada e parcialmente como produto biotransformado na corrente sanguínea (Figura 2.15).



**Figura 2.15 Citocromo P450.** O sistema de enzimas do citocromo P450 (CYP) medeia o processo pelo qual o corpo metaboliza muitas substâncias, como os antipsicóticos. A enzima CYP presente na parede do intestino e no fígado converte a substância em um produto biotransformado na corrente sanguínea. Após passar pela parede do intestino e pelo fígado (à esquerda), a substância existirá parcialmente inalterada e parcialmente biotransformada (à direita).

Há vários sistemas CYP conhecidos. A Figura 2.16 mostra cinco das enzimas mais importantes para o metabolismo dos fármacos antidepressivos. Existem mais de 30 enzimas CYP conhecidas e, provavelmente, muitas outras aguardam sua descoberta e sua classificação. Nem todos os indivíduos apresentam as mesmas enzimas CYP. Nesses casos, tais enzimas são designadas como polimórficas. Por exemplo, cerca de 5 a 10% dos indivíduos brancos são metabolizadores lentos pela enzima CYP 2D6, e aproximadamente 20% dos asiáticos apresentam redução da atividade de outra enzima, a CYP 2C19. Esses indivíduos com atividade enzimática geneticamente baixa precisam metabolizar as substâncias e os fármacos por vias alternativas que podem não ser tão eficientes quanto as vias tradicionais; em consequência, esses pacientes costumam apresentar níveis elevados de fármacos em sua corrente sanguínea e no cérebro, em comparação com aqueles que apresentam atividade enzimática normal. Outros indivíduos podem herdar uma enzima CYP extensamente ativa, em

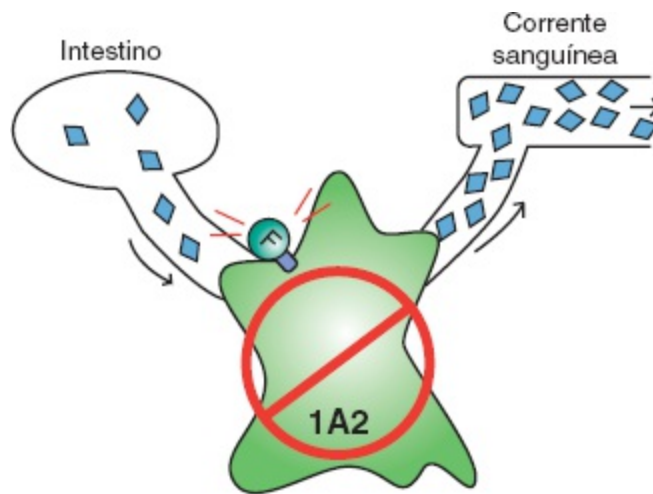
comparação com a atividade normal da enzima; em consequência, irão apresentar níveis mais baixos de substâncias em comparação com pacientes que apresentam atividade enzimática normal. Hoje em dia, os genes para essas enzimas CYP podem ser medidos e usados para prever quais pacientes necessitarão de ajuste de determinados fármacos, com aumento ou redução da dose, para a obtenção de melhores resultados.





**Figura 2.16 Cinco enzimas CYP.** Existem muitos sistemas do citocromo P450 (CYP); são classificados de acordo com a família, o subtipo e o produto gênico. Cinco dos mais importantes são mostrados aqui: CYP 1A2, 2D6, 2C9, 2C19 e 3A4.

## CYP 1A2

Uma enzima CYP importante é a 1A2. Vários antipsicóticos e antidepressivos são substratos da enzima 1A2, assim como a cafeína e a teofilina (Figura 2.17). Um inibidor da 1A2 é o antidepressivo fluvoxamina (Figura 2.17). Isso significa que, quando substratos da 1A2, como olanzapina, clozapina, zotepina, asenapina, duloxetina ou teofilina, são administrados concomitantemente um inibidor da 1A2, como a fluvoxamina, os níveis sanguíneos e cerebrais dos substratos da 1A2 podem aumentar (Figura 2.17). Embora isso não seja tão importante do ponto de vista clínico para a olanzapina ou a asenapina (causando, possivelmente, discreto aumento de sedação), isso talvez eleve potencialmente os níveis plasmáticos no caso da clozapina, da zotepina, da duloxetina ou da teofilina, o suficiente para aumentar os efeitos colaterais, como o risco de convulsões. Assim, pode ser necessário reduzir a dose de clozapina ou de zotepina (ou olanzapina e asenapina, bem como duloxetina), quando administradas com fluvoxamina, ou escolher outro antidepressivo diferente da fluvoxamina.



Inibidor	Substrato
 = fluvoxamina ciprofloxacina	 = teofilina duloxetina clozapina olanzapina zotepina asenapina muitos ATC agomelatina

**Figura 2.17 Consequências da inibição da CYP 1A2.** Várias substâncias (teofilina, duloxetina, clozapina, olanzapina, zotepina, asenapina, certos antidepressivos tricíclicos [ATC] e agomelatina) são substratos da CYP 1A2. Desse modo, na presença de um inibidor da CYP 1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina), ocorrerá elevação dos níveis desses substratos. Em muitos casos, isso significa que, frequentemente, é necessário reduzir a dose do substrato para evitar efeitos colaterais.

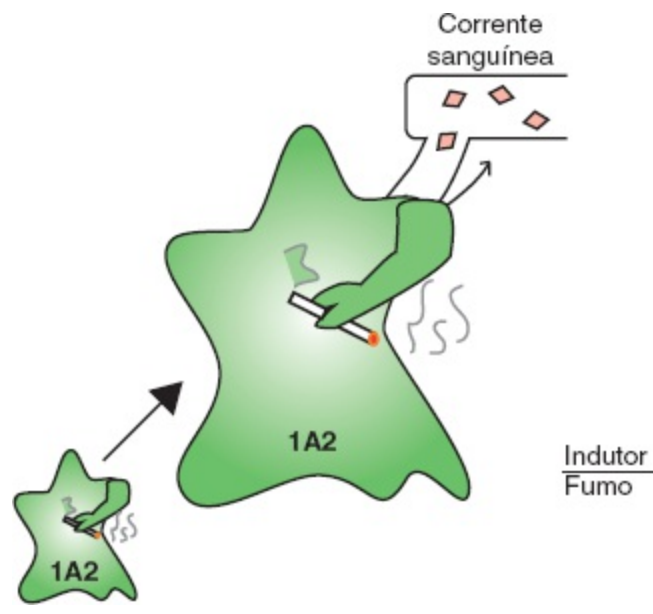
A 1A2 também pode ser induzida ou ter a sua atividade aumentada pelo cigarro. Quando o paciente fuma, os níveis de qualquer substrato da 1A2 no sangue e no cérebro podem cair, exigindo uma dose maior. Além disso, os pacientes estabilizados com uma dose de antipsicótico que começam a fumar podem sofrer recidiva se os níveis do fármaco caírem para valores muito baixos. Os fumantes podem necessitar de doses mais baixas de substratos da 1A2 do que os não fumantes (Figura 2.18).

## CYP 2D6

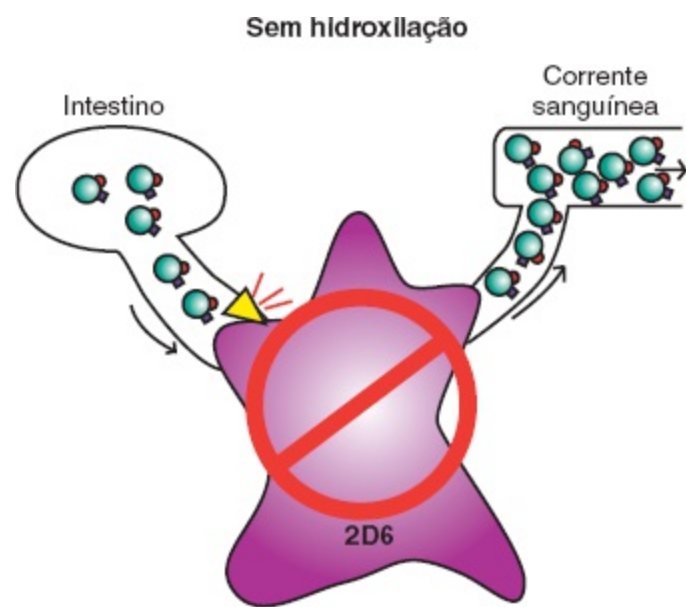
Outra enzima CYP de importância para muitos psicofármacos é a 2D6. Muitos antipsicóticos e alguns antidepressivos são substratos da 2D6, além de vários antidepressivos também serem inibidores dessa enzima (Figura 2.19). Esta enzima converte dois fármacos, a risperidona e a venlafaxina, em fármacos ativos (*i. e.*, paliperidona e desvenlafaxina, respectivamente), em lugar de metabólitos inativos. A administração de um substrato da 2D6 a um paciente que seja metabolizador geneticamente lento dessa enzima ou que esteja tomando um inibidor da 2D6 pode elevar os níveis do substrato no sangue e no cérebro. Isso é particularmente importante para pacientes em uso de substratos da 2D6, antidepressivos tricíclicos, atomoxetina, tioridazina, iloperidona e codeína, por exemplo, de modo que pode ser necessário proceder a um ajuste da dose ou utilizar um fármaco





alternativo para o máximo de segurança e eficácia. A asenapina é um inibidor da 2D6, podendo causar elevações dos níveis de substâncias que sejam substratos da 2D6.



**Figura 2.18 CYP 1A2 e fumo.** Fumar cigarros, um hábito muito comum entre pacientes com esquizofrenia, pode induzir a enzima CYP 1A2 e diminuir a concentração de fármacos metabolizados por ela, como olanzapina, clozapina, zotepina e outros fármacos. Os fumantes também podem necessitar de doses mais altas desses fármacos do que os não fumantes.



Alguns substratos	Alguns inibidores
<div> = ATC</div> <div>tioridazina</div> <div>codeína</div> <div>alguns betabloqueadores</div> <div>atomoxetina</div> <div>venlafaxina</div> <div>duloxetina</div> <div>paroxetina</div> <div>risperidona</div> <div>clozapina</div> <div>olanzapina</div> <div>aripiprazol</div> <div>iloperidona</div>	<div> = paroxetina</div> <div>fluoxetina</div> <div>duloxetina</div> <div>bupropiona</div> <div>quinidina</div> <div>ritonavir</div> <div>asenapina</div>

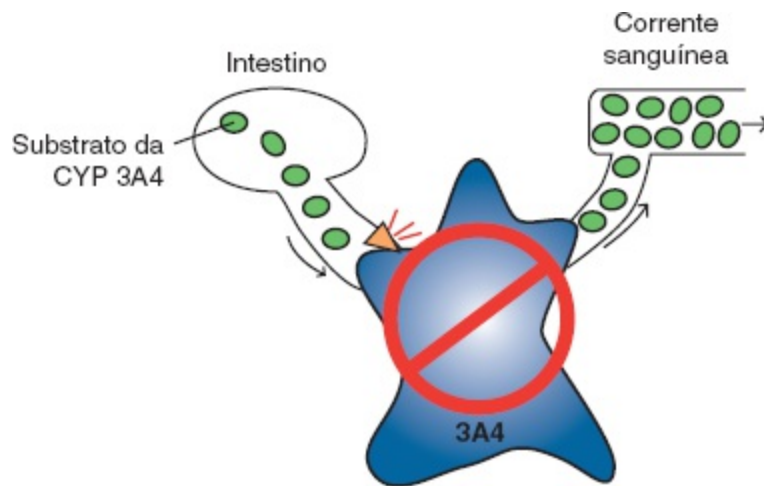
**Figura 2.19 Consequências da inibição da CYP 2D6.** Se um antidepressivo tricíclico (substrato da CYP 2D6) for administrado concomitantemente a um agente inibidor dessa enzima (p. ex., paroxetina, fluoxetina), isso provocará elevação dos níveis do antidepressivo tricíclico, que pode ser tóxico. Desse modo, é necessário o monitoramento da concentração plasmática do antidepressivo tricíclico, com redução da dose, ou evitar essa combinação. Muitas outras medicações psicotrópicas também são substratos da CYP 2D6 e, portanto, podem apresentar níveis sanguíneos elevados quando administradas com inibidor da CYP 2D6.

## CYP 3A4

Esta enzima metaboliza vários psicofármacos, bem como vários inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) no tratamento dos níveis elevados de colesterol (Figura 2.20). Diversos agentes psicotrópicos são inibidores fracos dessa enzima, como os antidepressivos fluvoxamina, nefazodona e o metabólito ativo da fluoxetina, a norfluoxetina (Figura 2.20). Vários fármacos não psicotrópicos são poderosos inibidores da 3A4, como cetoconazol (antifúngico), inibidores da protease (para AIDS/HIV) e eritromicina (antibiótico) (Figura 2.20). Para os substratos da 3A4, a coadministração de um inibidor da 3A4 pode exigir redução da dose do substrato. Especificamente, a combinação de um inibidor da 3A4 com o substrato pimozida da 3A4 pode resultar em níveis plasmáticos elevados de pimozida, com consequente prolongamento de QTc e arritmias cardíacas perigosas. A combinação de um inibidor da 3A4 com alprazolam ou triazolam pode produzir sedação significativa, devido aos níveis plasmáticos elevados desses últimos agentes. A combinação de um inibidor da 3A4 com certos agentes redutores do colesterol, que são substratos da 3A4 (p. ex., sinvastatina, atorvastatina, lovastatina ou cerevastatina, menos a pravastatina ou a fluvastatina), pode aumentar o risco de lesão muscular e rabdomiólise, devido aos níveis plasmáticos elevados dessas estatinas.

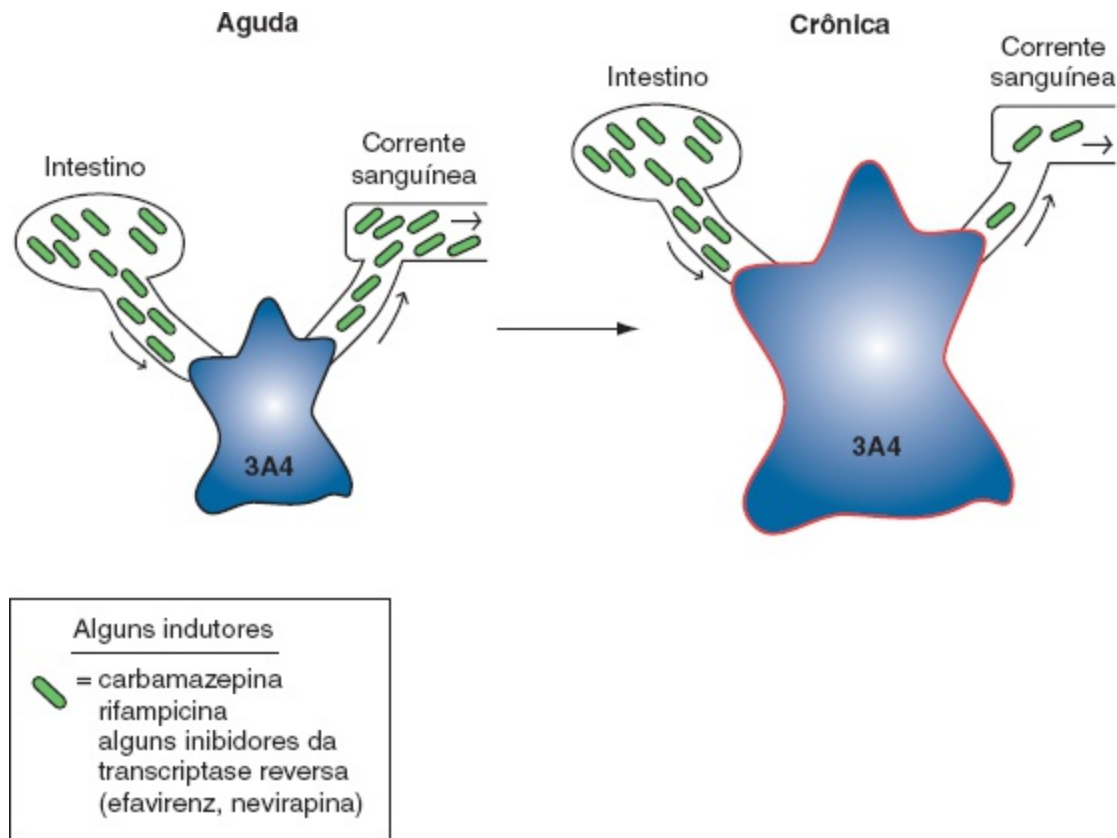
Há também alguns fármacos capazes de induzir a 3A4, como carbamazepina, rifampicina e alguns inibidores da transcriptase reversa para HIV/AIDS (Figura 2.21). Como a carbamazepina é um estabilizador do humor frequentemente associado a antipsicóticos atípicos, é possível que a carbamazepina acrescentada ao esquema de paciente previamente estabilizado com clozapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol, aripiprazol, iloperidona, lurasidona ou zotepina reduza os níveis desses agentes no sangue e no cérebro, exigindo aumento de sua dose. Por outro lado, se a carbamazepina for interrompida em um paciente em uso de um desses antipsicóticos atípicos, pode ser necessário reduzir as doses desses fármacos, visto que a autoindução da 3A4 pela carbamazepina é revertida com o tempo.





Substratos	Inibidores
<p>● = pimozida alprazolam triazolam buspirona inibidores da HMG-CoA redutase (sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, cervastatina) clozapina quetiapina sertindol aripiprazol zotepina lurasidona iloperidona</p>	<p>▲ = inibidores fluvoxamina fluoxetina nefazodona eritromicina cetoconazol inibidores da protease verapamil diltiazem</p>

**Figura 2.20 Substratos e inibidores da CYP 3A4.** O antipsicótico pimozida, os benzodiazepínicos alprazolam e triazolam, o ansiolítico buspirona, os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e diversos antipsicóticos são substratos da CYP 3A4. A fluvoxamina, a fluoxetina e a nefazodona são inibidores moderados da CYP 3A4, assim como alguns agentes não psicotrópicos.



**Figura 2.21 CYP 3A4 induzida pela carbamazepina.** A enzima CYP 3A4 pode ser induzida pelo anticonvulsivante e estabilizador do humor carbamazepina, bem como pela rifampicina e por alguns inibidores da transcriptase reversa. Isso leva ao aumento no metabolismo dos substratos da 3A4 (p. ex., clozapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol, aripiprazol e zotepina) e pode, portanto, exigir o uso de doses mais altas desses fármacos quando administrados concomitantemente à carbamazepina.

Interações medicamentosas mediadas pelas enzimas CYP são constantemente descobertas, e o médico que combina fármacos precisa estar atento para esse problema e, portanto, atualizar-se continuamente sobre as interações medicamentosas importantes. Aqui, apresentamos apenas os conceitos gerais das interações medicamentosas nos sistemas enzimáticos CYP, porém, antes de fazer qualquer prescrição, convém pesquisar detalhes específicos em uma fonte de referência abrangente e atualizada (como *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*, um livro complementar a este texto).

## Resumo

Cerca de um terço dos psicofármacos na prática clínica liga-se a um transportador de neurotransmissores, enquanto o outro terço liga-se aos receptores ligados às proteínas G. Esses dois locais moleculares de ação, seu impacto sobre a neurotransmissão e vários fármacos específicos que atuam nesses locais foram todos revistos neste capítulo.

Especificamente, existem duas subclasses de transportadores de neurotransmissores na membrana plasmática e três subclasses deles em vesículas sinápticas intracelulares. Os transportadores de monoaminas (SERT, para serotonina, NAT para noradrenalina e DAT para dopamina) são alvos-chave para a maioria dos antidepressivos conhecidos. Além disso, os estimulantes têm como alvo o

DAT. O transportador vesicular de todas as três monoaminas é conhecido como VMAT2 (transportador vesicular de monoaminas 2) e também constitui um alvo do estimulante anfetamina.

Os receptores ligados às proteínas G constituem os alvos mais comuns dos agentes psicotrópicos. Suas ações podem levar tanto a efeitos terapêuticos quanto a efeitos colaterais. As ações das substâncias ou dos fármacos nesses receptores ocorrem em um espectro, desde ações agonistas totais, passando por ações agonistas parciais e antagonismo, até antagonismo inverso. Os neurotransmissores naturais são agonistas totais, assim como alguns fármacos usados na prática clínica. Entretanto, os fármacos que agem diretamente sobre os receptores ligados às proteínas G atuam, em sua maioria, como antagonistas. Alguns atuam como agonistas parciais e outros, como agonistas inversos. Cada substância que interage com um receptor ligado às proteínas G provoca mudança de conformação nesse receptor, que define onde ele irá atuar no espectro agonista. Assim, um agonista total produz mudança de conformação que ativa a transdução de sinais e a formação de segundos mensageiros em grau máximo. Um novo conceito é o de agonista parcial, que atua de modo um tanto semelhante a um agonista, porém em menor grau. O antagonista produz mudança de conformação que estabiliza o receptor no estado basal e, portanto, é “silencioso”. Na presença de agonistas ou de agonistas parciais, o antagonista também faz com que o receptor retorne a seu estado basal, revertendo, assim, suas ações. Uma nova ação sobre o receptor é a do agonista inverso, que leva a uma conformação do receptor que interrompe toda atividade, até mesmo as ações basais. A compreensão do espectro agonista possibilita a previsão das consequências da transdução de sinais corrente abaixo, como as ações clínicas.

# Canais Iônicos como Alvos da Ação de Substâncias Psicofarmacológicas

## Canais iônicos controlados por ligantes como alvos da ação de agentes psicofarmacológicos

Canais iônicos controlados por ligantes, receptores ionotrópicos e receptores ligados a canais iônicos | Termos diferentes para descrever o mesmo complexo receptor/canal iônico

Canais iônicos controlados por ligantes | Estrutura e função

Subtipos pentaméricos

Subtipos tetraméricos

Espectro agonista

Diferentes estados dos canais iônicos controlados por ligantes

Modulação alostérica | PAM e NAM

## Canais iônicos sensíveis à voltagem como alvos da ação de agentes psicofarmacológicos

Estrutura e função

VSSC (canais de sódio sensíveis à voltagem)

VSCC (canais de cálcio sensíveis à voltagem)

## Canais iônicos e neurotransmissão

### Resumo

Muitos agentes psicofarmacológicos importantes têm como alvos os canais iônicos. As funções dos canais iônicos como reguladores importantes da neurotransmissão sináptica já foram abordadas no Capítulo 1. Aqui, iremos discutir como o endereçamento desses locais moleculares produz alterações na neurotransmissão sináptica, que estão ligadas, por sua vez, às ações terapêuticas de diversos psicofármacos. Especificamente, iremos considerar os canais iônicos controlados por ligantes e os canais iônicos sensíveis à voltagem como alvos da ação de agentes psicofarmacológicos.

## Canais iônicos controlados por ligantes como alvos da ação de agentes psicofarmacológicos

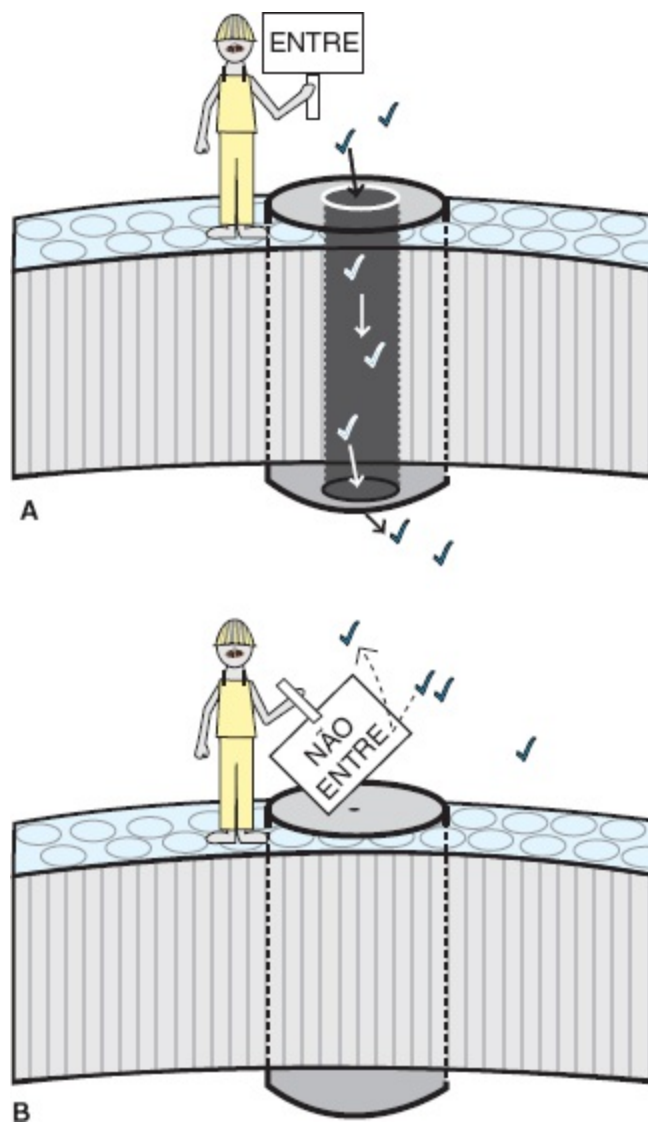
Canais iônicos controlados por ligantes, receptores ionotrópicos e receptores ligados a canais iônicos | Termos diferentes para descrever o mesmo complexo receptor/canal iônico

Normalmente, os íons não penetram nas membranas, em virtude de sua carga. Para controlar seletivamente o acesso de íons para dentro e para fora dos neurônios, suas membranas são compostas

por todos os tipos de canais iônicos. Os canais iônicos de maior importância na psicofarmacologia regulam o cálcio, o sódio, o cloreto e o potássio. Muitos deles podem ser modificados por diversos fármacos, e isso será discutido em todo o capítulo.

Existem duas classes principais de canais iônicos e cada classe tem várias denominações. Uma classe de canais iônicos é aberta por neurotransmissores e recebe as designações de *canais iônicos controlados por ligantes*, *receptores ionotrópicos* e *receptores ligados a canais iônicos*. Esses canais e seus receptores associados serão discutidos a seguir. A outra classe importante de canais iônicos é aberta pela carga ou voltagem através da membrana e recebe a designação de canais iônicos *sensíveis à voltagem* ou *controlados por voltagem*. Tais canais serão discutidos mais adiante, neste capítulo.

Os canais iônicos que são abertos e fechados pelas ações de ligantes neurotransmissores em receptores que atuam como guardiões estão representados na Figura 3.1. Quando um neurotransmissor se liga a um receptor guardião em um canal iônico, esse neurotransmissor provoca mudança na conformação do receptor, que abre o canal iônico (Figura 3.1A). Um neurotransmissor, um fármaco ou um hormônio que se liguem a um receptor são denominados *ligantes*. Em consequência, os canais iônicos ligados a receptores que regulam a sua abertura e o seu fechamento são frequentemente denominados *canais iônicos controlados por ligantes*. Como esses canais iônicos também são receptores, eles também são denominados receptores *ionotrópicos* ou *receptores ligados a canais iônicos*. Esses termos serão usados aqui como sinônimos de canais iônicos controlados por ligantes.



**Figura 3.1 Guardião do canal iônico controlado por ligantes.** Esta ilustração esquemática mostra um canal iônico controlado por ligantes. Na ilustração **A**, um receptor está atuando como guardião molecular, que atua em resposta à instrução da neurotransmissão, abrindo canal e possibilitando a entrada de íons dentro da célula. Na ilustração **B**, o guardião está mantendo o canal fechado, de modo que os íons não podem entrar na célula. Os canais iônicos controlados por ligantes constituem um tipo de receptor que forma um canal iônico; por esse motivo, são também denominados receptores ligados a canais iônicos ou receptores ionotrópicos.

Numerosos fármacos atuam em muitos locais em torno desses complexos receptor/canal iônico, o que resulta em uma ampla variedade de modificações em suas ações. Essas modificações não apenas alteram imediatamente o fluxo de íons através dos canais, como também podem alterar, com certo retardo, os eventos distais que resultam da transdução do sinal que começa nesses receptores. As ações corrente abaixo foram extensamente discutidas no Capítulo 1 e envolvem tanto a ativação quanto a inativação de fosfoproteínas e as mudanças na atividade de enzimas, na sensibilidade dos receptores e na condutividade dos canais iônicos. Outras ações também distais envolvem alterações na expressão de genes e determinam, portanto, as proteínas que são sintetizadas e as funções que são amplificadas. Essas funções podem incluir desde a sinaptogênese até a síntese de receptores e enzimas e a comunicação com neurônios distais inervados pelo neurônio que apresenta o receptor ionotrópico, bem como muitas outras funções. O leitor deve procurar ter bom domínio das funções

das vias de transdução de sinais descritas no Capítulo 1, a fim de compreender como as substâncias que atuam nos canais iônicos controlados por ligantes modificam a transdução de sinais que se origina desses receptores.

As modificações induzidas por fármacos na transdução de sinais a partir de receptores ionotrópicos (às vezes, denominados ionotróficos) podem ter efeitos profundos sobre os sintomas psiquiátricos. Cerca de 20% dos psicofármacos atualmente utilizados na prática clínica, inclusive muitos voltados para o tratamento da ansiedade e da insônia, como os benzodiazepínicos, atuam comprovadamente nesses receptores. Como os receptores ionotrópicos modificam imediatamente o fluxo de íons, os fármacos que atuam sobre esses receptores podem exercer um efeito quase imediato, razão pela qual muitos ansiolíticos e hipnóticos que atuam nesses receptores podem ter início imediato da ação clínica. Isso contrasta com as ações de diversos fármacos nos receptores ligados às proteínas G descritos no Capítulo 2, alguns dos quais exercem efeitos clínicos – como as ações dos antidepressivos – que podem ocorrer com o retardo necessário, visto que é preciso aguardar o início das alterações das funções celulares ativadas pela cascata de transdução de sinais. Iremos descrever aqui como diversos fármacos estimulam ou bloqueiam vários sítios moleculares em torno do complexo receptor/canal iônico. Em todo este livro, mostraremos como fármacos específicos que atuam sobre receptores ionotrópicos específicos exercem ações também específicas sobre transtornos psiquiátricos específicos.

## Canais iônicos controlados por ligantes | Estrutura e função

Os canais iônicos controlados por ligantes são receptores ou canais iônicos? A resposta é “sim” – os canais iônicos controlados por ligantes são um tipo de receptor e também formam um canal iônico. Este é o motivo pelo qual são conhecidos não apenas como canais (canais iônicos controlados por ligantes), mas também como receptores (receptores ionotrópicos ou receptores ligados a canais iônicos). Esses termos procuram capturar a dupla função desses canais iônicos/receptores.

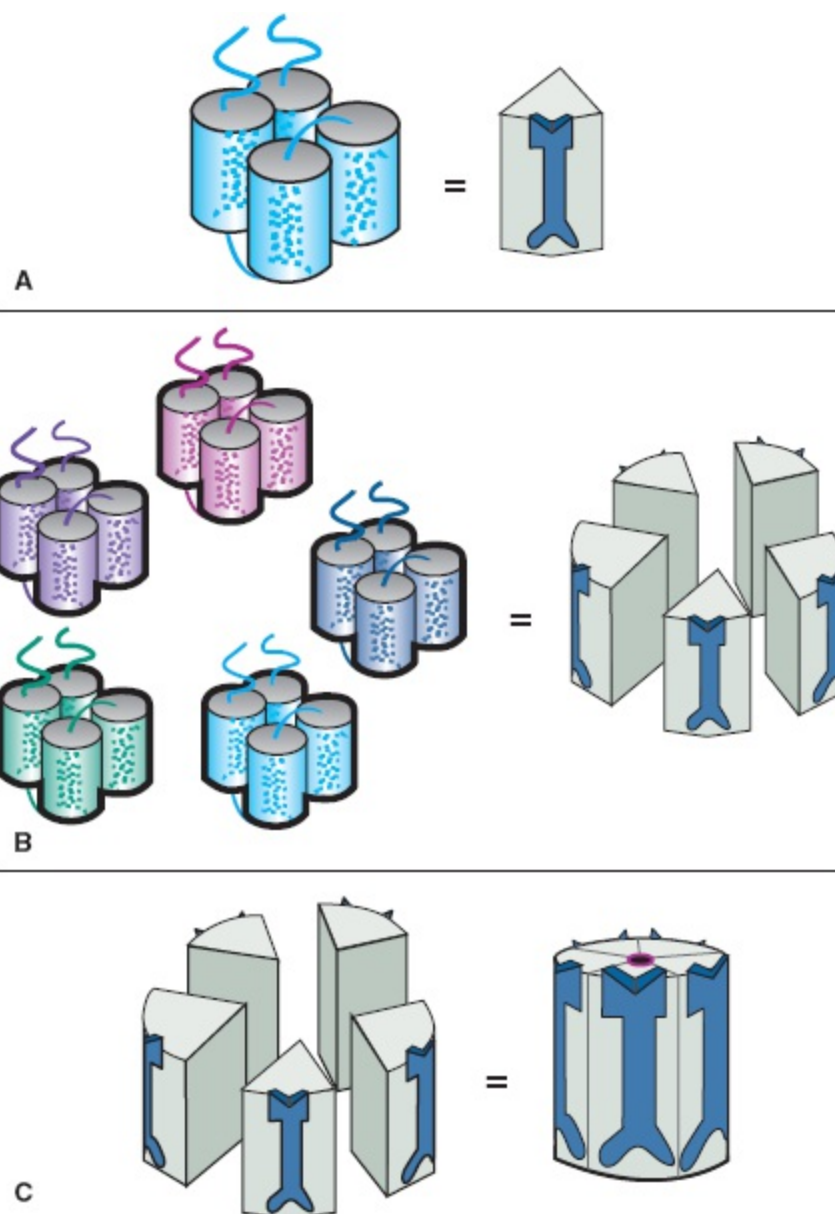
Os canais iônicos controlados por ligantes são constituídos por vários cordões longos de aminoácidos reunidos na forma de subunidades em torno de um canal iônico. Essas subunidades também são compostas por múltiplos sítios de ligação para qualquer substância, desde neurotransmissores e íons até fármacos. Isto é, essas proteínas complexas apresentam vários locais onde alguns íons atravessam o canal enquanto outros se ligam a ele; onde um neurotransmissor ou até mesmo dois cotransmissores atuam em sítios de ligação separados e distintos; e onde numerosos moduladores alostéricos – substâncias naturais ou fármacos que se ligam a um sítio diferente daquele ao qual se liga o neurotransmissor – aumentam ou diminuem a sensibilidade de abertura do canal.

## Subtipos pentaméricos



Muitos canais iônicos controlados por ligantes são montados a partir de cinco subunidades proteicas; este é o motivo pelo qual são denominados pentaméricos. As subunidades dos subtipos pentaméricos de canais iônicos controlados por ligantes têm, cada uma delas, quatro regiões transmembrânicas (Figura 3.2A). Essas proteínas de membrana entram e saem da membrana quatro vezes (Figura 3.2A). Quando cinco cópias dessas subunidades são selecionadas (Figura 3.2B), elas se reúnem no espaço para formar um receptor pentamérico totalmente funcional, com o canal iônico no meio (Figura 3.2C). Os sítios receptores encontram-se em vários locais em cada uma das subunidades. Alguns sítios de ligação estão no canal, porém muitos ocorrem em diferentes locais fora do canal. Essa estrutura pentamérica é típica dos receptores GABA<sub>A</sub>, dos receptores colinérgicos nicotínicos, dos receptores de serotonina 5HT<sub>3</sub> e dos receptores de glicina (Tabela 3.1). Os fármacos que atuam diretamente sobre os canais iônicos controlados por ligantes pentaméricos estão listados na Tabela 3.2.

Como se essa estrutura não fosse complicada o suficiente, os receptores ionotrópicos pentaméricos ainda apresentam muitos subtipos diferentes. Os subtipos de receptores ionotrópicos pentaméricos são definidos com base nas formas escolhidas de cada uma das cinco subunidades para a sua montagem em um receptor integralmente instituído. Isto é, existem vários subtipos para cada uma das quatro subunidades transmembrânicas, tornando possível montar várias constelações diferentes de receptores totalmente constituídos. Embora o neurotransmissor natural se ligue a cada subtipo de receptor ionotrópico, alguns fármacos usados na prática clínica e muitas outras substâncias em ensaios clínicos são capazes de se ligar seletivamente a um ou mais desses subtipos, porém não a outros. Isso pode ter consequências funcionais e clínicas. Os subtipos específicos de receptores e os fármacos específicos que se ligam seletivamente a eles são discutidos nos capítulos que tratam de seus usos clínicos específicos.



**Figura 3.2 Estrutura do canal iônico controlado por ligantes.** As quatro regiões transmembrânicas de uma única subunidade de um canal iônico controlado por ligantes pentamérico formam um aglomerado, conforme ilustrado em **A**. Um ícone para essa subunidade é mostrado à direita, em **A**. Cinco cópias das subunidades se reúnem no espaço (**B**) para formar um canal iônico funcional no meio (**C**). Os canais iônicos controlados por ligantes pentaméricos apresentam sítios de ligação para o receptor localizados em todas as cinco subunidades, tanto dentro quanto fora do canal.

**Tabela 3.1** Canais iônicos controlados por ligantes pentaméricos.

4 regiões transmembrânicas 5 subunidades	
Neurotransmissor	Subtipo de receptor
Acetilcolina	Receptores nicotínicos (p. ex., receptores nicotínicos $\alpha_7$ ; receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ )
GABA	Receptores GABA <sub>A</sub> (p. ex., subunidades $\alpha_1$ )
Glicina	Receptores de glicina sensíveis à estricnina
Serotonina	Receptores 5HT <sub>3</sub>

**Tabela 3.2** Canais iônicos controlados por ligantes essenciais que atuam como alvos diretos de psicofármacos.

Subtipo de receptor de canal iônico
-------------------------------------

Neurotransmissor	controlado por ligante que atua como alvo direto	Ação farmacológica	Classe de fármacos	Ação terapêutica
Acetilcolina	Receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$	Agonista parcial	Agonista parcial dos receptores nicotínicos (NRPA) (vareniclina)	Abandono do tabagismo
GABA	Receptores de benzodiazepínicos $GABA_A$	Agonista total	Benzodiazepínicos	Ansiolítica
	Sítios PAM não benzodiazepínicos $GABA_A$	Agonista total	“Fármacos Z”/hipnóticos (zolpidem, zaleplona, zopiclona, eszopiclona)	Melhora da insônia
Glutamato	Sítios de canais NAM/locais de $Mg^{++}$ para NMDA	Antagonista	Antagonista de glutamato NMDA (memantina)	Redução na velocidade de progressão da doença de Alzheimer
	Sítios de canais abertos para NMDA	Antagonista	PCP (fenciclidina) Cetamina	Anestésico alucinógeno
Serotonina	5HT <sub>3</sub>	Antagonista	Antidepressivo (mirtazapina)	Desconhecida; redução das náuseas
	5HT <sub>3</sub>	Antagonista	Antiemético	Redução de vômitos induzidos por quimioterapia

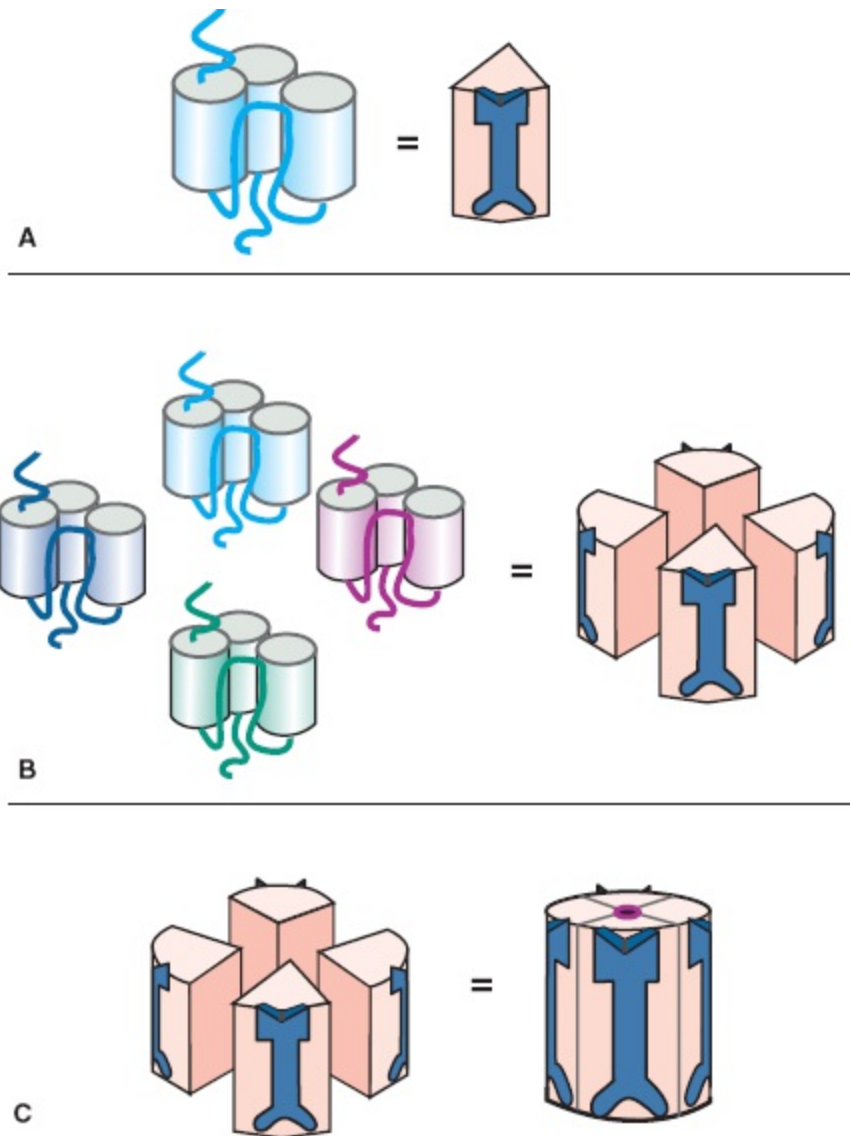
PAM, modulador alostérico positivo; NAM, modulador alostérico negativo; NMDA, *N*-metil-D-aspartato; Mg, magnésio.

## Subtipos tetraméricos

Os receptores ionotrópicos de glutamato apresentam uma estrutura diferente dos receptores ionotrópicos pentaméricos anteriormente discutidos. Os canais iônicos controlados por ligantes para o glutamato são constituídos por subunidades que apresentam três regiões transmembrânicas completas e uma quarta alça reentrante (Figura 3.3A), em lugar de quatro regiões transmembrânicas completas, conforme ilustrado na Figura 3.2A. Quando quatro cópias dessas unidades são selecionadas (Figura 3.3B), elas se reúnem no espaço para formar um canal iônico integralmente funcional no meio, com as quatro alças reentrantes revestindo o canal iônico (Figura 3.3C). Consequentemente, os subtipos tetraméricos dos canais iônicos (Figura 3.3) são análogos aos subtipos pentaméricos (Figura 3.2), porém têm apenas quatro subunidades em vez de cinco. Os sítios receptores estão em vários locais em cada uma das subunidades; alguns sítios de ligação estão dentro do canal, mas podem estar em diferentes pontos fora do canal.

Essa estrutura tetramérica é típica dos receptores ionotrópicos de glutamato, conhecidos como subtipos AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico) e subtipos NMDA (*N*-metil-D-aspartato) (Tabela 3.3). Os fármacos que atuam diretamente sobre os receptores ionotrópicos tetraméricos de glutamato estão listados na Tabela 3.2. Os subtipos de receptores de glutamato, de acordo com o agonista seletivo que atua nesse receptor, bem como as subunidades moleculares específicas que constituem esse subtipo, estão relacionados na Tabela 3.3. Fármacos seletivos para

subtipos de receptores ionotrópicos de glutamato estão em fase de pesquisa, porém não estão atualmente disponíveis na prática clínica.



**Figura 3.3 Estrutura do canal iônico controlado por ligante tetramérico.** Uma única subunidade de um canal iônico tetramérico controlado por ligantes é mostrada, formando um aglomerado em **A**, com um ícone para essa subunidade mostrado à direita de **A**. Quatro cópias dessas subunidades se reúnem no espaço (**B**) para formar um canal iônico funcional no meio (**C**). Os canais iônicos controlados por ligantes tetraméricos apresentam sítios de ligação do receptor localizados em todas as quatro subunidades, tanto dentro quanto fora do canal.

## Espectro agonista

O conceito de um espectro agonista para os receptores ligados às proteínas G, discutido extensamente no Capítulo 2, também pode ser aplicado aos canais iônicos controlados por ligantes (Figura 3.4). Assim, os *agonistas totais* modificam a conformação do receptor, abrindo o canal iônico no grau e na frequência máximos permitidos por esse sítio de ligação (Figura 3.5). Isso desencadeia, então, o grau máximo de transdução de sinal corrente abaixo passível de ser mediado por esse sítio de ligação. O canal iônico pode se abrir em grau ainda maior (*i. e.*, mais

frequentemente) do que com o agonista total isoladamente. No entanto, isso requer a ajuda de um segundo sítio receptor, a de um modulador alostérico positivo ou PAM, como veremos adiante.

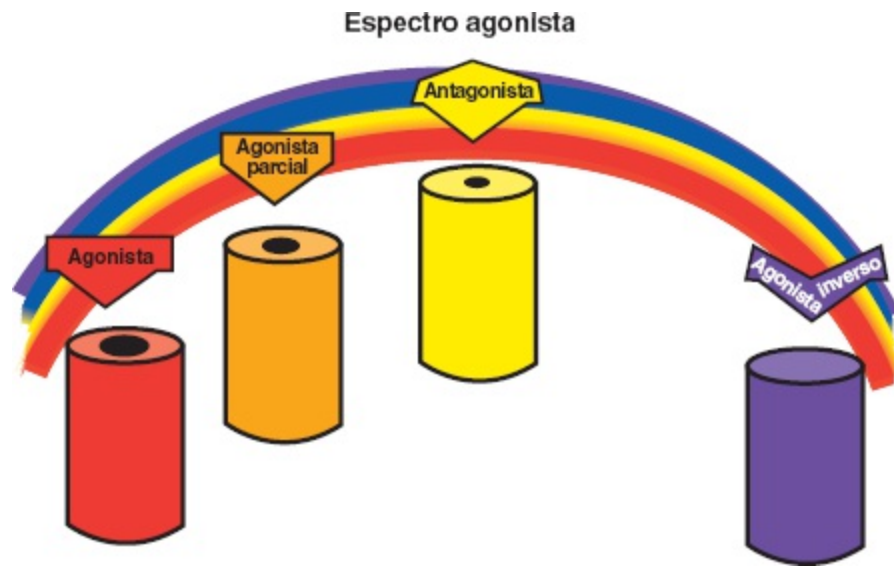
**Tabela 3.3** Canais iônicos controlados por ligantes tetraméricos.

3 regiões transmembrânicas e uma alça reentrante 4 subunidades	
Neurotransmissor	Subtipo de receptor
Glutamato	AMPA (p. ex., subunidades GluR1–4)
	Cainato (p. ex., subunidades GluR5–7, KA1–2)
	NMDA (p. ex., subunidades NMDAR1, NMDAR2A–D, NMDAR3A)

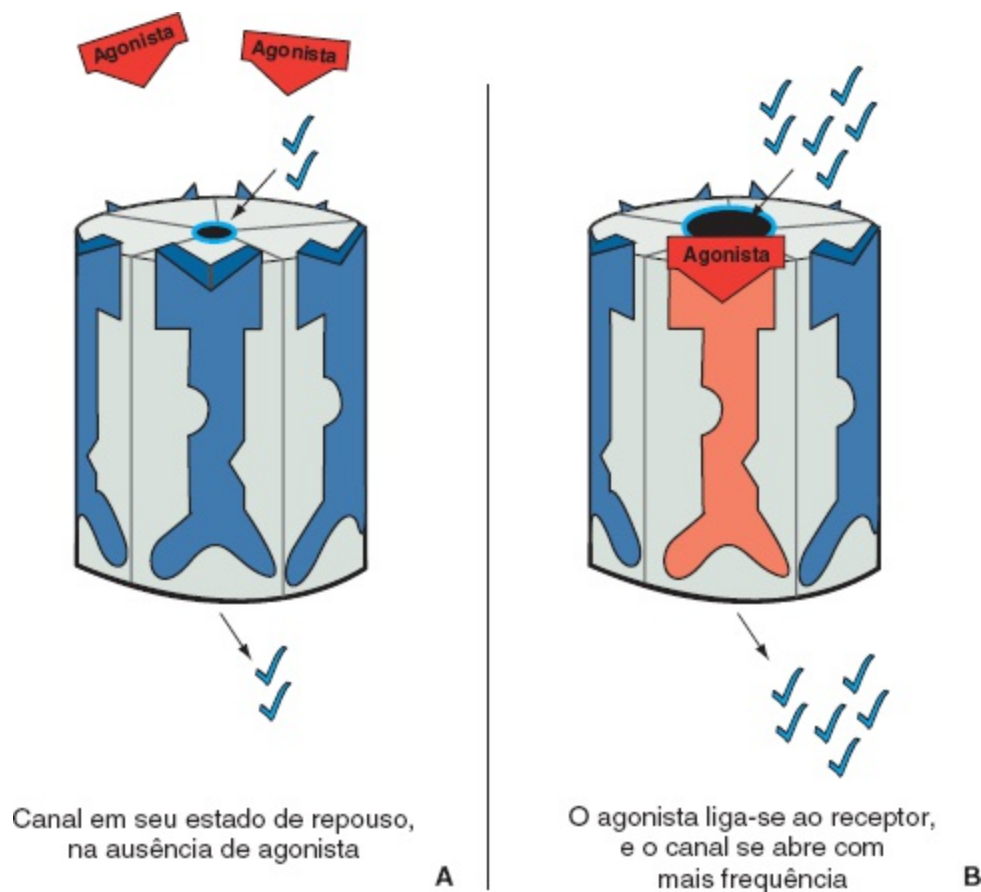
AMPA, ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico; NMDA, *N*-metil-D-aspartato.

Os *antagonistas* estabilizam o receptor no estado de repouso, que é igual ao estado do receptor na ausência do agonista (Figura 3.6). Como não há nenhuma diferença entre a presença e a ausência do antagonista, diz-se que ele é neutro ou silencioso. O estado de repouso não consiste em um canal iônico totalmente fechado, de modo que ocorre algum grau de fluxo iônico através dele, mesmo na ausência do agonista (Figura 3.6A) e até na presença do antagonista (Figura 3.6B). Isso se deve à abertura ocasional e infrequente do canal, mesmo quando não há nenhum agonista e até quando há um antagonista. Denomina-se essa ação como atividade constitutiva, a qual também foi abordada no Capítulo 2 com relação aos receptores ligados às proteínas G. Os antagonistas dos receptores ligados a canais iônicos reverterem a ação dos agonistas (Figura 3.7) e fazem com que a conformação do receptor retorne ao estado basal de repouso, porém sem bloquear nenhuma atividade constitutiva.

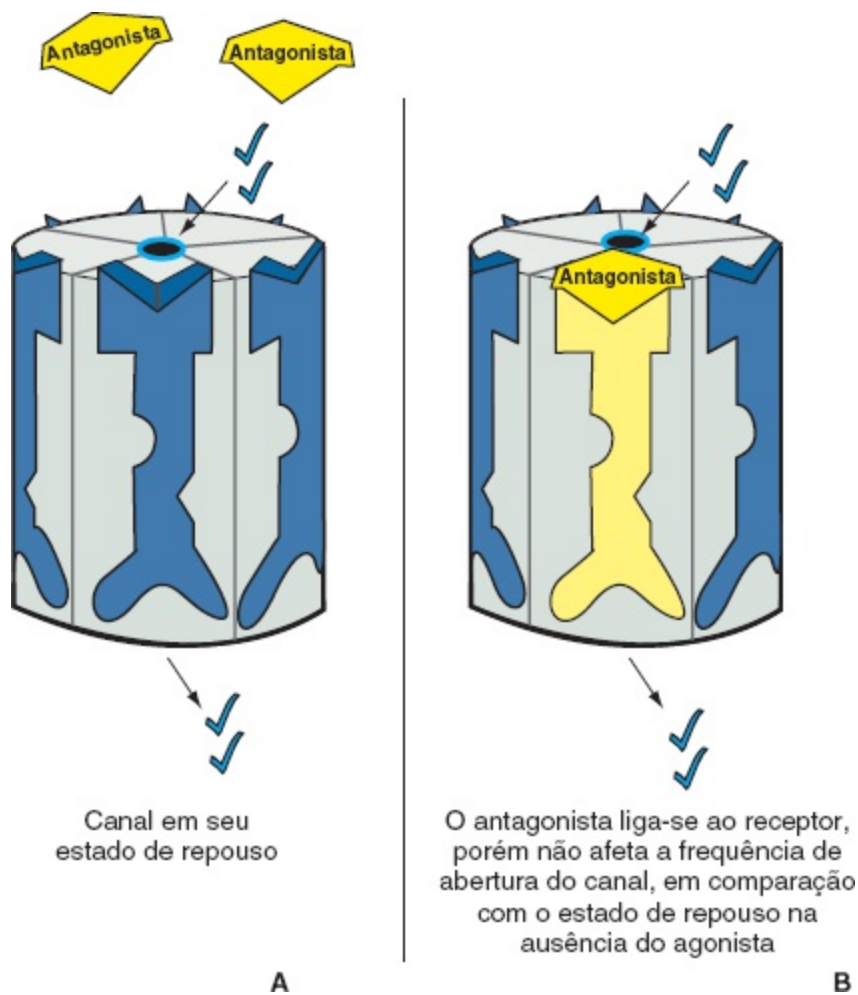
Os *agonistas parciais* produzem mudança na conformação do receptor, de modo que o canal iônico se abre em maior grau e com maior frequência do que no seu estado de repouso, porém menos do que na presença de um agonista total (Figuras 3.8 e 3.9). O antagonista reverte um agonista parcial, assim como ele reverte um agonista total, fazendo o receptor retornar a seu estado de repouso (Figura 3.10). Em seguida, os agonistas parciais produzem um fluxo iônico e a transdução de sinais distalmente, com intensidade ligeiramente maior do que no estado de repouso, na ausência de agonista, porém um pouco menos do que na presença de um agonista total. Exatamente como ocorre no caso dos receptores ligados às proteínas G, o grau de proximidade entre esse agonista parcial e um agonista total ou um antagonista silencioso no espectro agonista irá determinar o impacto do agonista parcial sobre os eventos distais da transdução de sinais.



**Figura 3.4 Espectro agonista.** São mostrados aqui o espectro agonista e seus efeitos correspondentes sobre o canal iônico. Esse espectro inclui desde agonistas (na extrema esquerda), que abrem o canal em grau e frequência máximos permitidos por esse sítio de ligação, passando pelos antagonistas (no meio do espectro), que conservam o estado de repouso com abertura infrequente do canal, até os agonistas inversos (na extrema direita), que colocam o canal iônico em estado fechado e inativo. Entre os agonistas e os antagonistas, encontram-se os agonistas parciais, que aumentam o grau e a frequência de abertura do canal iônico, em comparação com o estado de repouso, porém sem alcançar o grau de um agonista total. Os antagonistas podem bloquear qualquer processo no espectro agonista, fazendo o canal iônico retornar a seu estado de repouso em cada caso.

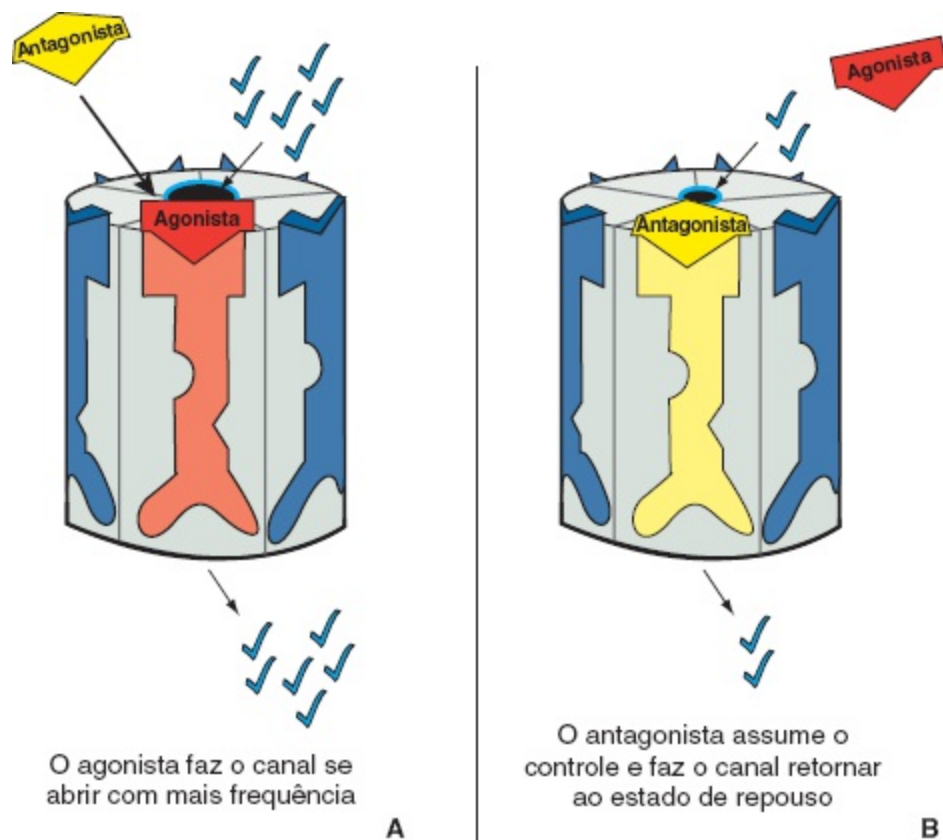


**Figura 3.5 Ações de um agonista.** **A** O canal iônico está em seu estado de repouso, durante o qual o canal se abre infrequentemente (atividade constitutiva). **B** O agonista ocupa o sítio de ligação no canal iônico controlado por ligantes, aumentando a frequência de abertura do canal. Isso é representado pelo agonista vermelho que torna o receptor vermelho e abre o canal iônico.

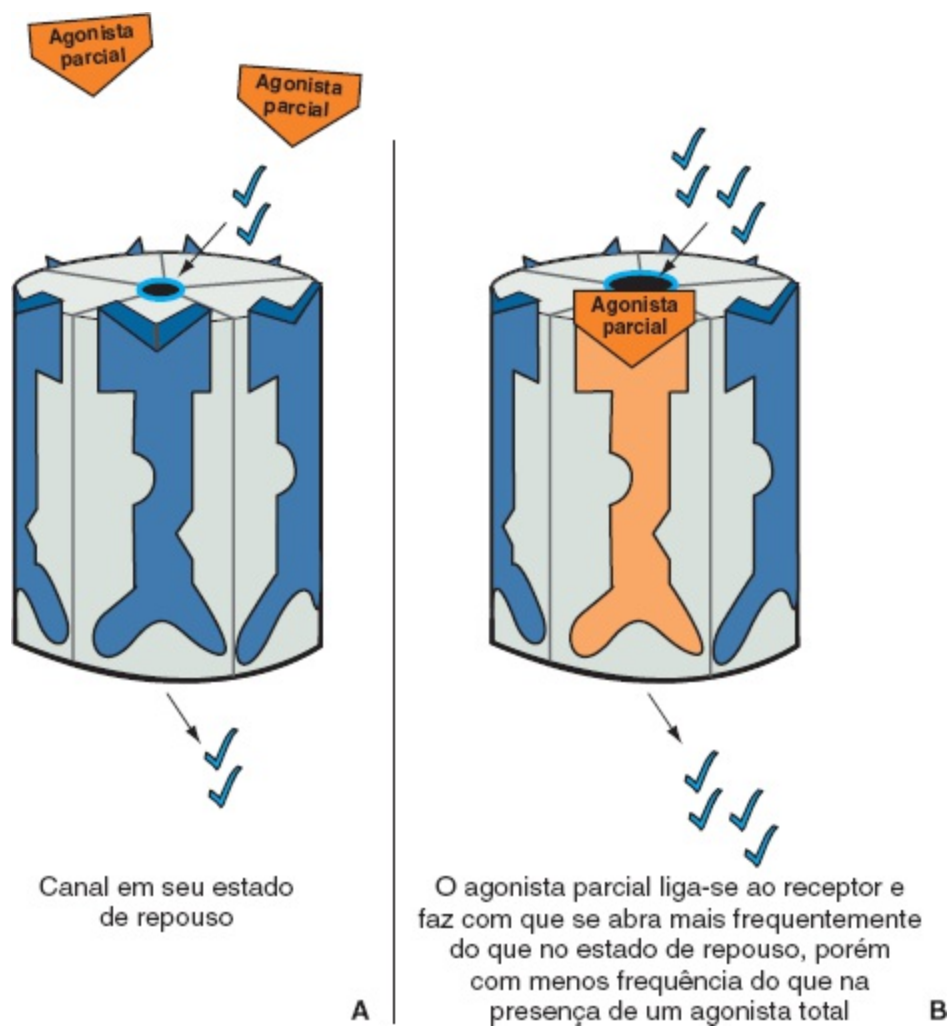


**Figura 3.6 Antagonistas atuando isoladamente. A.** O canal iônico encontra-se em seu estado de repouso, durante o qual o canal se abre infrequentemente. **B.** O antagonista ocupa o sítio de ligação normalmente ocupado pelo agonista no canal iônico controlado por ligantes. Todavia, isso não produz nenhuma consequência, e o canal iônico não afeta o grau nem a frequência de abertura do canal, em comparação com o estado de repouso. Isso é representado pela atracagem do antagonista amarelo no sítio de ligação, tornando o receptor amarelo, sem, contudo, afetar o estado do canal iônico.

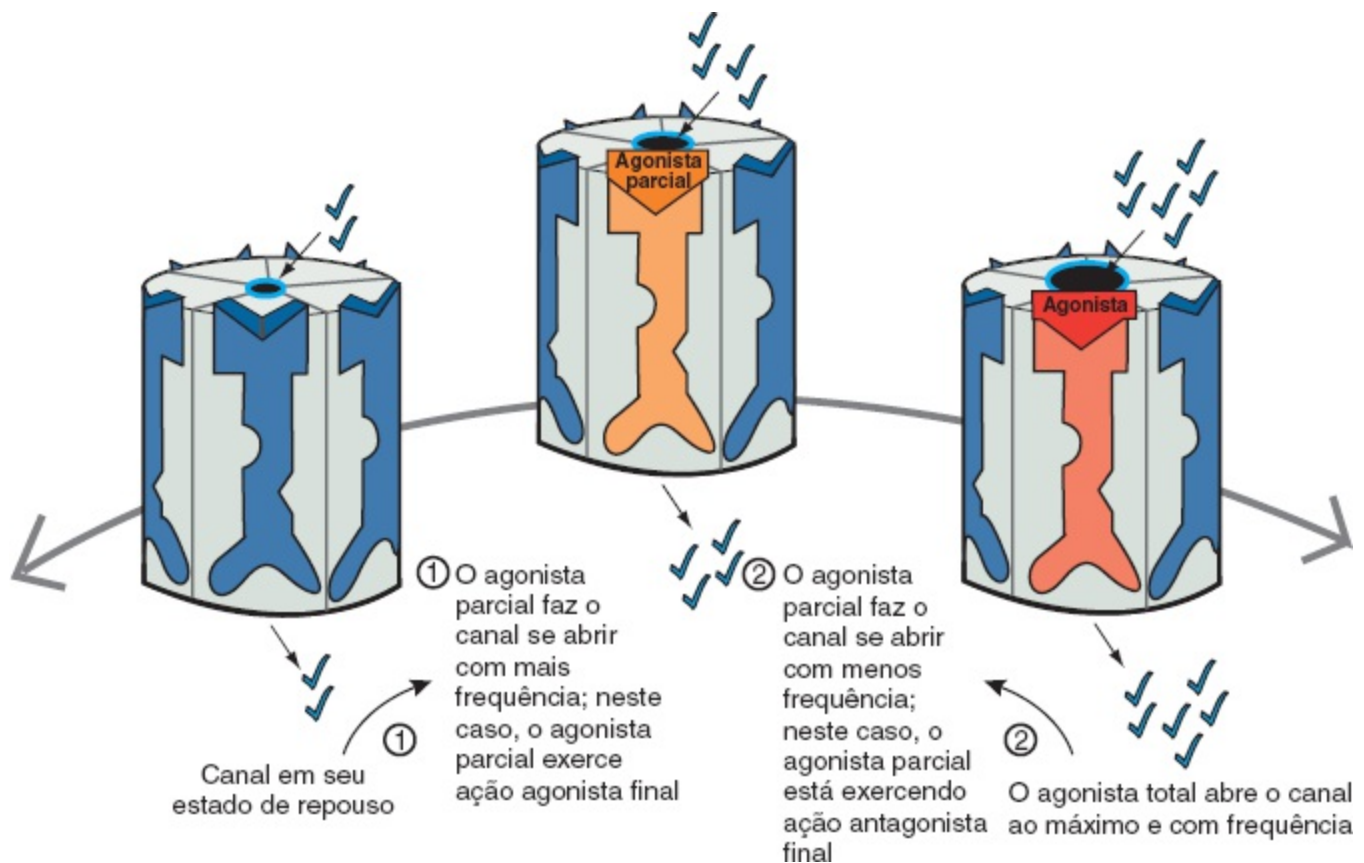




**Figura 3.7 Antagonista atuando na presença de agonista. A** O canal iônico está ligado por um agonista, que determina a abertura em uma frequência maior do que no estado de repouso. Isso é representado pelo agonista vermelho que torna o receptor vermelho e abre o canal iônico quando atraca no seu sítio de ligação. **B.** O antagonista amarelo prevalece e empurra o agonista vermelho para fora do sítio de ligação, revertendo as ações do agonista e restaurando o estado de repouso. Assim, o canal iônico retorna a seu estado anterior à ação do agonista.



**Figura 3.8 Ações de um agonista parcial.** **A.** O canal iônico está em seu estado de repouso e abre-se infrequentemente. **B.** O agonista parcial ocupa seu sítio de ligação no canal iônico controlado por ligantes e produz uma mudança de conformação, de modo que o canal iônico se abre em maior grau e maior frequência do que em seu estado de repouso, embora menos do que na presença de um agonista total. Isso é ilustrado pelo agonista parcial laranja que torna o receptor laranja e abre parcialmente e, de modo incompleto, o canal iônico.

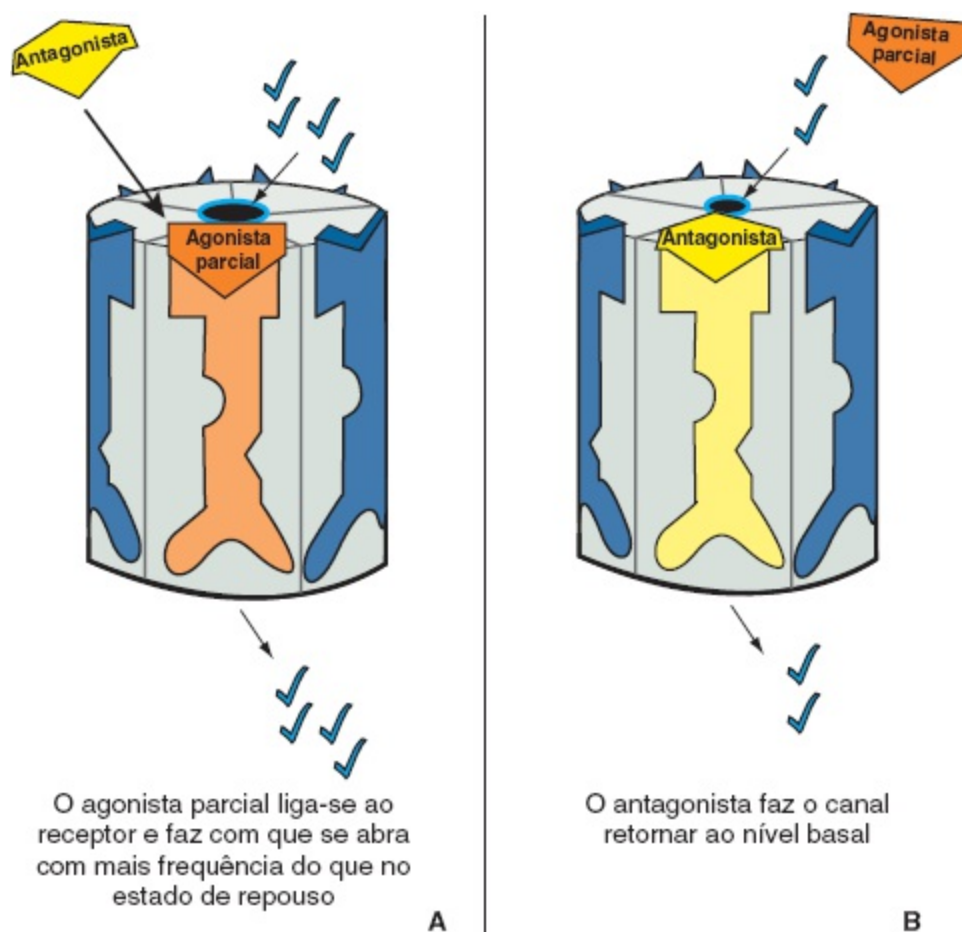


**Figura 3.9 Efeito final do agonista parcial.** Os agonistas parciais atuam como agonistas ou antagonistas finais, dependendo da quantidade de agonista presente. Na ausência do agonista total (na extrema esquerda), um agonista parcial faz o canal se abrir com mais frequência em comparação com o estado de repouso e, portanto, exerce ação agonista final (movendo-se da esquerda para a direita). Todavia, na presença de um agonista total (na extrema direita), um agonista parcial diminui a frequência de abertura do canal, em comparação com o agonista total, e, portanto, atua como antagonista final (movendo-se da direita para a esquerda).

Em alguns casos, pode ser necessário que o agente terapêutico ideal tenha fluxo iônico e transdução de sinais nem muito quentes e, ao mesmo tempo, nem demasiadamente frios, porém exatamente no ponto; isso é designado como solução de “Goldilocks” no Capítulo 2, um conceito que também pode ser aplicado aqui para os canais iônicos controlados por ligantes. Esse estado ideal pode variar de uma situação clínica para outra, dependendo do equilíbrio desejado entre agonismo total e antagonismo silencioso. Nos casos em que a neurotransmissão é instável em todo o cérebro, a obtenção desse equilíbrio pode estabilizar o débito do receptor em algum ponto entre uma ação excessiva e uma ação muito deficiente distalmente. Por esse motivo, os agonistas parciais são também denominados “*estabilizadores*”, visto que têm a capacidade teórica de encontrar a solução estável entre os extremos de uma ação excessiva do agonista total e a ausência de ação agonista (Figura 3.9).

Como no caso dos receptores ligados às proteínas G, os agonistas parciais nos canais iônicos controlados por ligantes podem aparecer como agonistas finais ou como antagonistas finais, dependendo da quantidade presente do neurotransmissor agonista total de ocorrência natural. Assim, na ausência do neurotransmissor agonista total, um agonista parcial irá atuar como agonista final (Figura 3.9). Isto é, a partir do estado de repouso, o agonista parcial inicia algum grau de aumento no

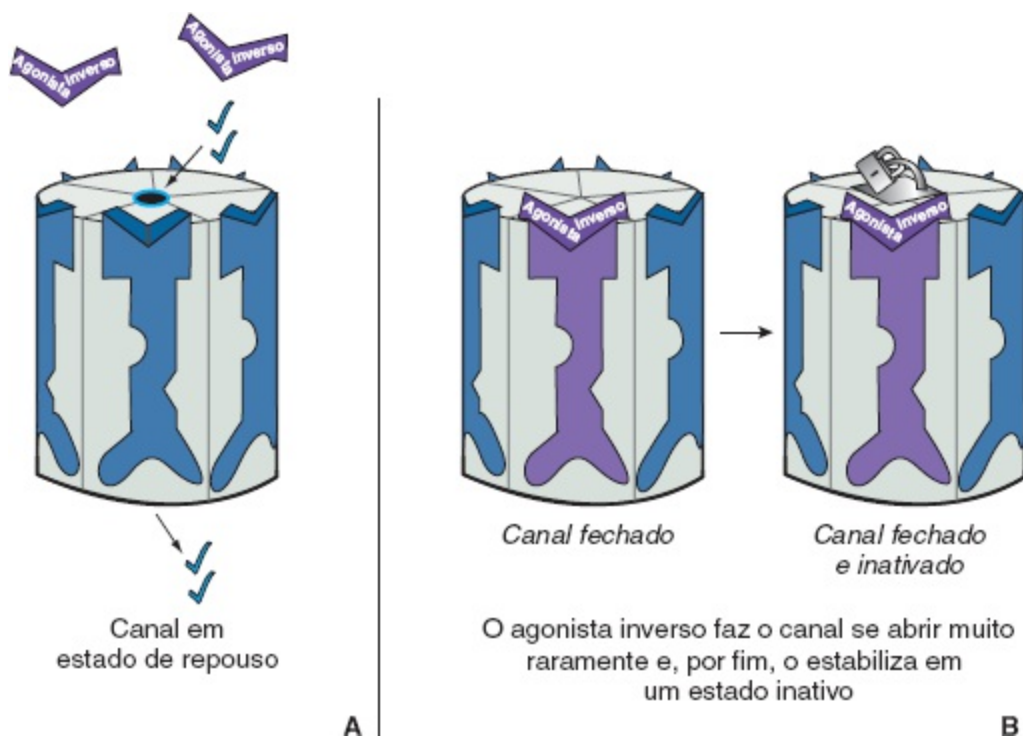
fluxo de íons e na cascata de transdução de sinais corrente abaixo por meio do receptor ligado ao canal iônico. Entretanto, na presença do neurotransmissor agonista total, o mesmo agonista parcial irá se transformar em antagonista final (Figura 3.9): irá diminuir o nível de débito total do sinal para um nível mais baixo, porém não para zero. Dessa maneira, um agonista parcial pode simultaneamente *reforçar* a atividade deficiente do neurotransmissor e, ainda, *bloquear* sua atividade excessiva, motivo pelo qual os agonistas parciais são também denominados estabilizadores. Um agonista e um antagonista na mesma molécula, atuando em canais iônicos controlados por ligantes, constitui uma nova dimensão muito interessante para a terapêutica. Esse conceito levou à proposta de que os agonistas parciais poderiam tratar não apenas estados que estejam teoricamente deficientes em agonista total, mas também aqueles com excesso do agonista total. Conforme assinalado na discussão sobre os receptores ligados às proteínas G no Capítulo 2, um agonista parcial nos canais iônicos controlados por ligantes também poderia teoricamente tratar estados que consistem em misturas de atividade tanto excessiva quanto deficiente do neurotransmissor. Os agonistas parciais que atuam em canais iônicos controlados por ligantes estão apenas começando a ser usados na prática clínica (Tabela 3.2). Além disso, existem vários outros em fase de desenvolvimento clínico.



**Figura 3.10 Antagonista atuando na presença de agonista parcial. A.** Um agonista parcial ocupa o seu sítio de ligação e faz o canal iônico se abrir mais frequentemente do que no estado de repouso. Isso é representado pelo agonista parcial laranja que se fixa a seu sítio de ligação, tornando o receptor laranja e abrindo parcialmente o canal iônico. **B.** O antagonista amarelo prevalece e empurra o agonista parcial laranja para fora do sítio de ligação, revertendo suas ações. Por fim, o canal iônico retorna ao estado de repouso.

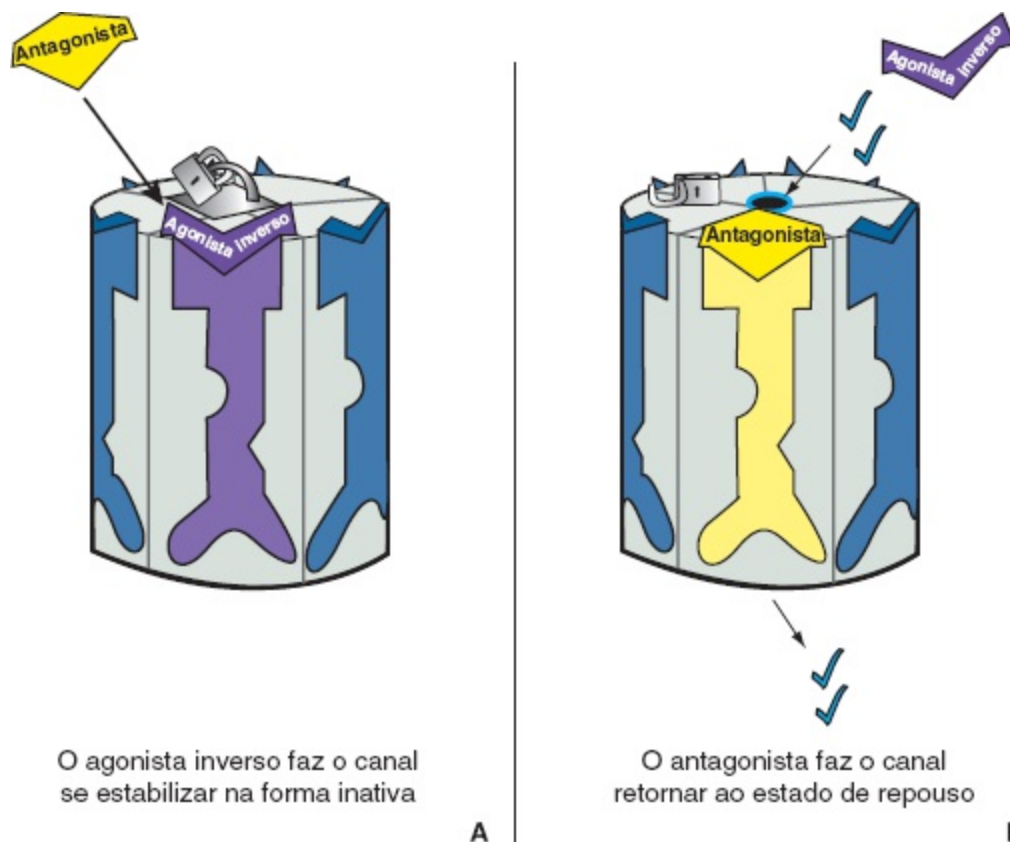
Os *agonistas inversos* nos canais iônicos controlados por ligantes diferem de simples antagonistas e não são neutros nem silenciosos. Os agonistas inversos são explicados no Capítulo 2 com relação aos receptores ligados às proteínas G. Acredita-se que os agonistas inversos nos canais iônicos controlados por ligantes produzam mudança de conformação nesses receptores, que, inicialmente, fecha o canal e, em seguida, o estabiliza em uma forma inativa (Figura 3.11). Assim, essa conformação inativa (Figura 3.11B) produz uma redução funcional no fluxo de íons e na transdução consequente de sinais, em comparação com o estado de repouso (Figura 3.11A), que é ainda menor do que aquela produzida quando não há agonista ou quando um antagonista silencioso está presente. Os antagonistas reverterem esse estado inativo provocado pelos agonistas inversos, fazendo o canal retornar a seu estado de repouso (Figura 3.12).

De muitas maneiras, portanto, um agonista inverso faz o *oposto* de um agonista. Se um agonista aumentar a transdução de sinais a partir de um nível basal, o agonista inverso a diminui, até mesmo abaixo dos níveis basais. Além disso, diferentemente dos antagonistas, que estabilizam o estado de repouso, os agonistas inversos estabilizam um estado inativado (Figuras 3.11 e 3.13). Ainda não foi esclarecido se o estado inativado do agonista inverso pode ser diferenciado clinicamente do estado de repouso do antagonista silencioso nos receptores ionotrópicos. Enquanto isso, os agonistas inversos continuam sendo um conceito farmacológico interessante.



**Figura 3.11 Ações de um agonista inverso.** **A** O canal iônico encontra-se em estado de repouso e se abre infreqüentemente. **B** O agonista inverso ocupa o sítio de ligação no canal iônico controlado por ligantes e determina seu fechamento. Esta é a situação oposta à que um agonista faz e é representada pelo agonista inverso púrpura, tornando o receptor púrpura e fechando o canal iônico. Por fim, o agonista inverso estabiliza o canal iônico em um estado inativo, representado pelo cadeado no próprio canal.





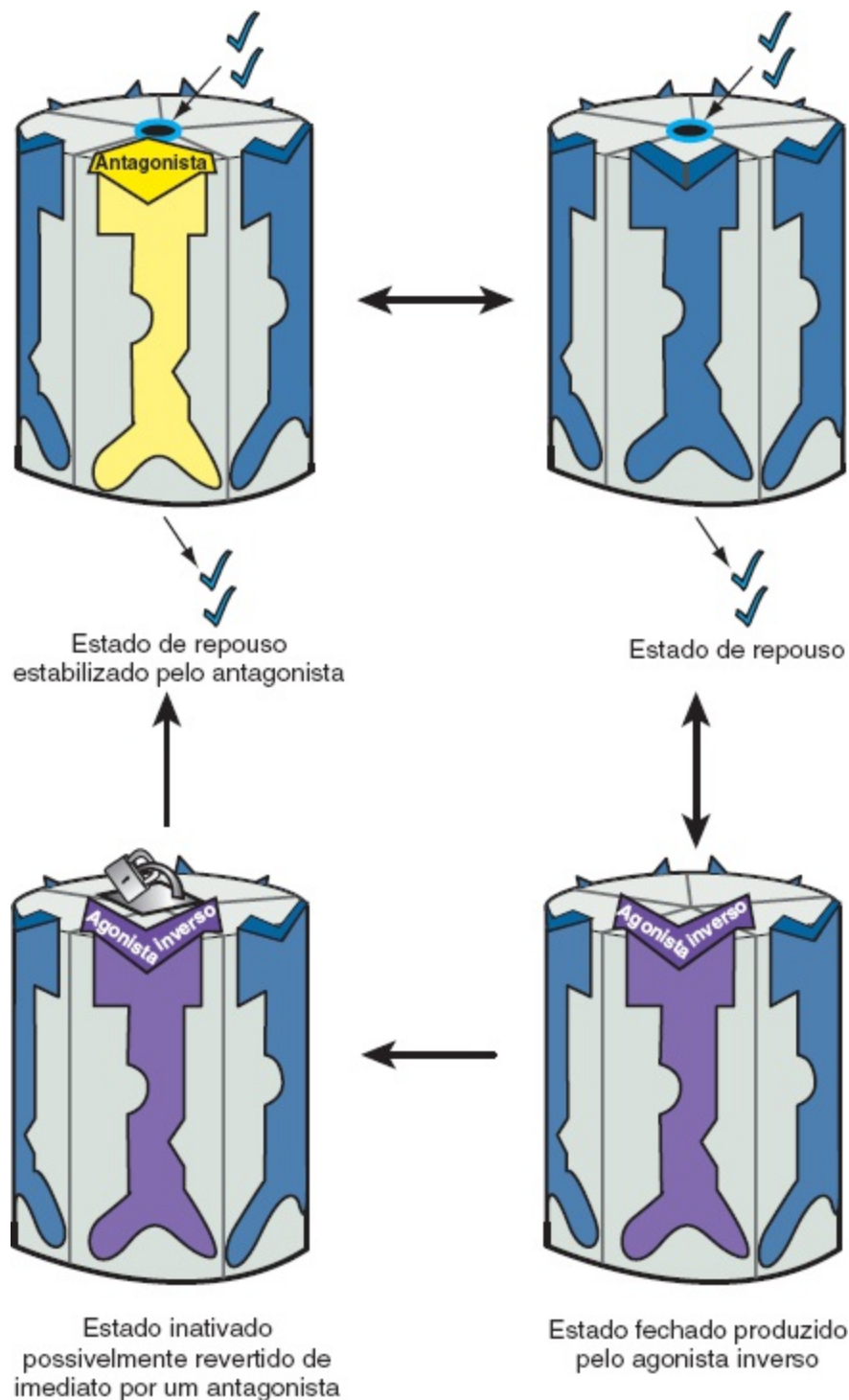
**Figura 3.12 Ação do antagonista na presença de agonista inverso. A.** O canal iônico foi estabilizado na forma inativa pelo agonista inverso, que ocupa seu sítio de ligação no canal iônico controlado por ligantes. Isso é representado pelo agonista inverso púrpura e torna o receptor púrpura, fechando e trancando com cadeado o canal iônico. **B.** O antagonista amarelo prevalece e empurra o agonista inverso púrpura para fora do sítio de ligação, fazendo o canal iônico retornar ao estado de repouso. Dessa maneira, os efeitos do antagonista sobre as ações do agonista inverso assemelham-se a seus efeitos sobre as ações do agonista, isto é, ele faz o canal iônico retornar ao estado de repouso. Todavia, na presença de um agonista inverso, o antagonista aumenta a frequência de abertura do canal, enquanto, na presença de um agonista, o antagonista diminui a frequência de abertura do canal. Consequentemente, um antagonista pode reverter as ações de um agonista ou de um agonista inverso, embora nada faça por si próprio.

Em resumo, os receptores ligados a canais iônicos atuam ao longo de um espectro agonista. Além disso, foram descritos fármacos capazes de produzir mudanças na conformação desses receptores para criar qualquer estado, desde agonista total, passando pelo agonista parcial e antagonista silencioso, até o agonista inverso (Figura 3.4). Quando se considera a transdução de sinais ao longo desse espectro, é fácil compreender por que os agentes que atuam em cada ponto ao longo do espectro agonista diferem tanto uns dos outros e por que suas ações clínicas são tão diferentes.

## Diferentes estados dos canais iônicos controlados por ligantes

Existem ainda outros estados dos canais iônicos controlados por ligantes além daqueles determinados pelo espectro agonista discutidos anteriormente e mostrados nas Figuras 3.4 a 3.13. Os estados discutidos até aqui são os que ocorrem predominantemente com a administração aguda de agentes que atuam ao longo do espectro agonista. Esses estados variam desde a abertura máxima do canal iônico produzida por um agonista total até o fechamento máximo do canal provocado por um

agonista inverso. Essas alterações na conformação, causadas pela ação aguda de agentes ao longo desse espectro, estão sujeitas a mudanças com o decorrer do tempo, visto que esses receptores têm a capacidade de se adaptar, particularmente quando ocorre exposição crônica ou excessiva a esses agentes.



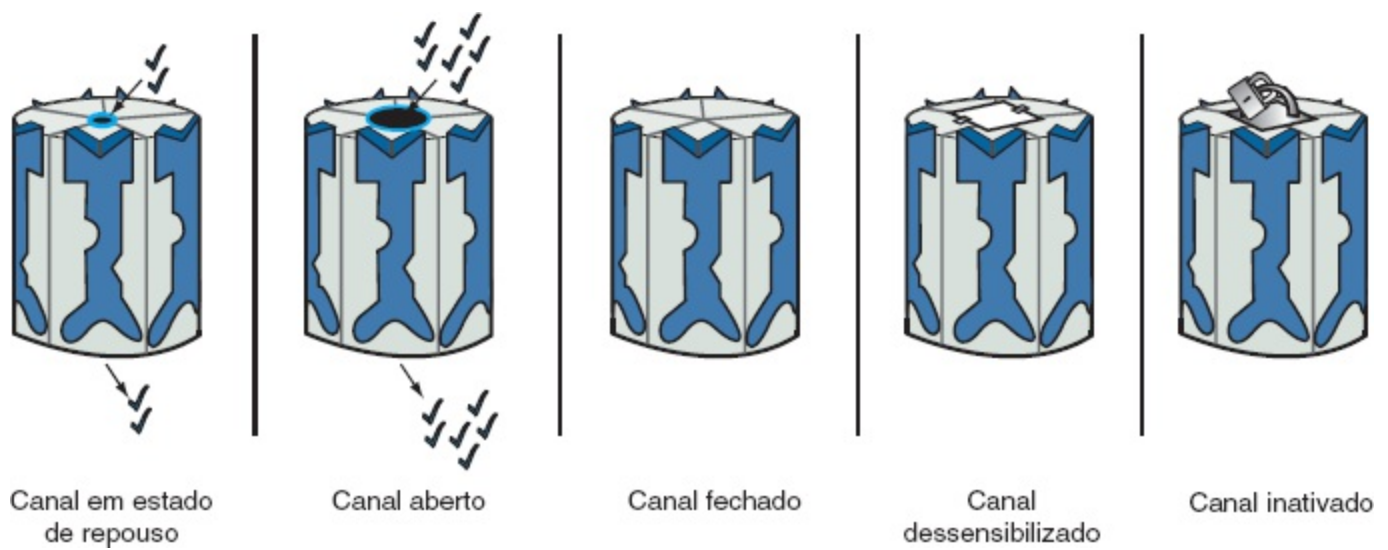
**Figura 3.13 Ações do agonista inverso revertidas pelo antagonista.** Os antagonistas provocam mudança na conformação dos canais iônicos controlados por ligantes, o que estabiliza os receptores no estado de repouso (parte superior, à esquerda), mesmo estado em que se encontram na ausência de agonista ou de agonista inverso (parte superior, à direita). Os agonistas inversos produzem mudança de conformação que fecha o canal iônico (parte inferior, à direita). Quando um agonista inverso está ligado por algum tempo, ele pode finalmente estabilizar o canal iônico em uma conformação inativa (parte inferior, à esquerda). Essa conformação estabilizada do canal iônico inativo pode ser rapidamente revertida por uma antagonista, que o estabiliza novamente no estado de repouso (parte superior, à esquerda).



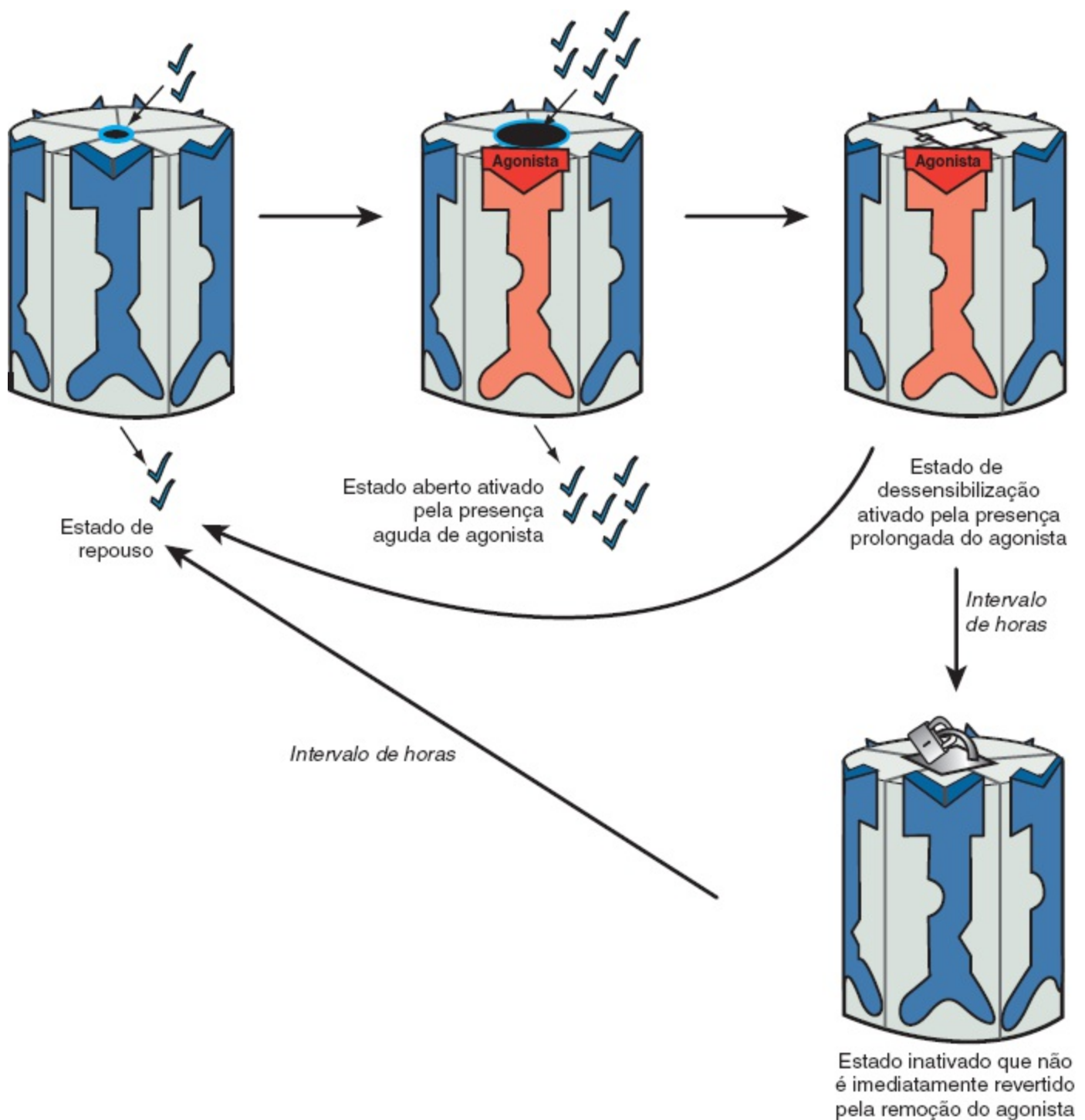
Já discutimos o estado de repouso e os estados de abertura e fechamento mostrados na Figura 3.14. Os estados adaptativos mais conhecidos são os de dessensibilização e de inativação, também mostrados na Figura 3.14. Também já discutimos, de maneira sucinta, a inativação como sendo um estado que pode ser causado pela administração aguda de um agonista inverso, começando por uma rápida modificação na conformação do canal iônico, que inicialmente o fecha, mas que, com o passar do tempo, o estabiliza em uma conformação inativa, a qual pode ser revertida de modo relativamente rápido por um antagonista. Este, então, estabiliza novamente o canal iônico no estado de repouso (Figuras 3.11 a 3.13).

A dessensibilização é ainda outro estado do canal iônico controlado por ligantes e está ilustrada na Figura 3.14. A dessensibilização dos receptores ligados a canais iônicos pode ser produzida por exposição prolongada a agonistas e constituir uma maneira de os receptores se protegerem da estimulação excessiva. Um agonista, ao atuar sobre um canal iônico controlado por ligantes, induz inicialmente uma mudança na conformação do receptor, que abre o canal. Entretanto, a presença contínua do agonista leva, com o passar do tempo, a outra alteração de conformação, em que o receptor essencialmente deixa de responder ao agonista, mesmo que este ainda esteja presente. Esse receptor é considerado, portanto, dessensibilizado (Figuras 3.14 e 3.15). Esse estado de dessensibilização pode ser, inicialmente, revertido de modo relativamente rápido pela remoção do agonista (Figura 3.15). Entretanto, se o agonista permanecer por muito mais tempo, por um período de várias horas, o receptor é, então, convertido do estado de simples dessensibilização em um estado de inativação (Figura 3.15). Esse estado não é revertido simplesmente pela remoção do agonista, visto que também são necessárias várias horas na ausência do agonista para retornar ao estado de repouso, em que o receptor mostra-se novamente sensível a uma nova exposição ao agonista (Figura 3.15).

O estado de inativação pode ser mais bem caracterizado nos receptores colinérgicos nicotínicos, que consistem em canais iônicos controlados por ligantes, que costumam responder ao neurotransmissor endógeno, a acetilcolina. A acetilcolina é rapidamente hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase presente em grandes quantidades, de modo que raramente ela tem a chance de dessensibilizar e inativar seus receptores nicotínicos. Entretanto, a substância nicotina não é hidrolisada pela acetilcolinesterase e é famosa por estimular os receptores colinérgicos nicotínicos tão profundamente e de modo tão duradouro que os receptores não apenas sofrem rápida dessensibilização. Eles também são inativados de modo duradouro: assim, é necessário um período de várias horas na ausência do agonista para retornar ao estado de repouso. Essas transições entre vários estados dos receptores induzidos por agonistas são mostradas na Figura 3.15. A dessensibilização dos receptores nicotínicos é discutida de modo mais detalhado no Capítulo 14.



**Figura 3.14 Cinco estados dos canais iônicos controlados por ligantes.** Estão resumidos aqui os cinco estados bem conhecidos dos canais iônicos controlados por ligantes. No estado de repouso, os canais iônicos controlados por ligantes abrem-se infrequentemente, com consequente atividade constitutiva, que pode ou não levar a uma transdução de sinal detectável. No estado aberto, os canais iônicos controlados por ligantes abrem-se para possibilitar a condutância iônica através do canal, levando à transdução de sinais. No estado fechado, os canais iônicos controlados por ligantes estão fechados, impedindo a ocorrência de fluxo iônico e reduzindo, assim, a transdução de sinais a um nível ainda menor do que aquele produzido no estado de repouso. A dessensibilização do canal é um estado adaptativo, em que o receptor deixa de responder ao agonista, mesmo quando este está ainda ligado. A inativação do canal é um estado em que o canal iônico fechado por algum tempo torna-se estabilizado em conformação inativa.



**Figura 3.15 Abertura, dessensibilização e inativação por agonistas.** Os agonistas fazem com que os canais iônicos controlados por ligantes se abram com mais frequência, aumentando a condutância iônica em comparação com o estado de repouso. A exposição prolongada a agonistas pode fazer o canal iônico controlado por ligantes entrar em um estado de dessensibilização, no qual ele não responde mais ao agonista, mesmo que este ainda esteja ligado. A remoção imediata do agonista pode reverter esse estado com bastante rapidez. Entretanto, se o agonista permanecer por mais tempo, ele pode causar mudança na conformação, que leva à inativação do canal iônico. Esse estado não é imediatamente revertido pela remoção do agonista.

## Modulação alostérica | PAM e NAM

Os canais iônicos controlados por ligantes não são apenas regulados pelo(s) neurotransmissor(es) que se liga(m) a eles. Isto é, existem outras moléculas além dos neurotransmissores, que podem se

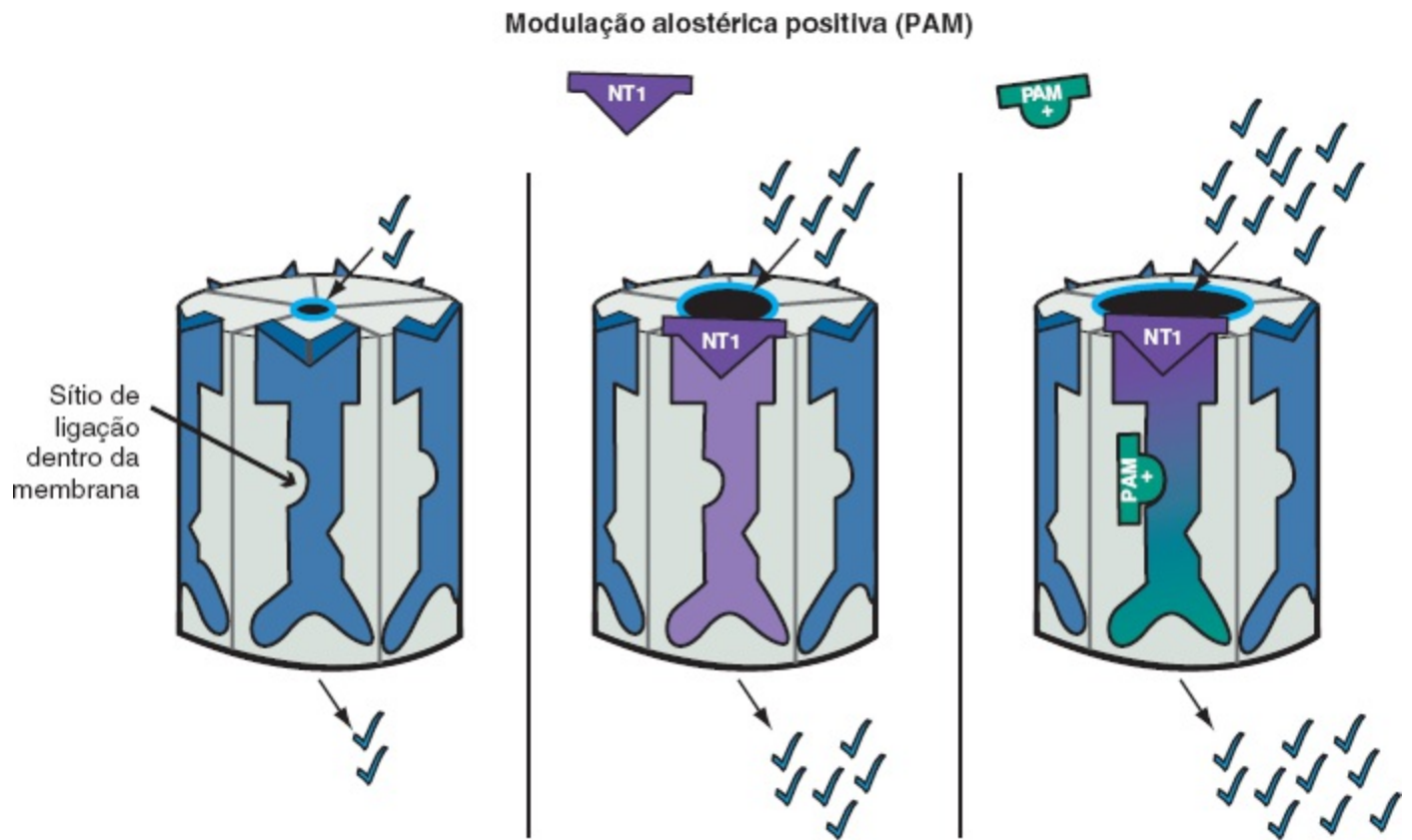
ligar ao complexo receptor/canal iônico em locais diferentes daqueles aos quais se liga(m) o(s) neurotransmissor(es). Esses locais são denominados *alostéricos* (literalmente, “outro local”), e os ligantes que se ligam a esses locais são denominados moduladores alostéricos. Esses ligantes são moduladores, e não neurotransmissores, visto que têm pouca ou nenhuma atividade própria na ausência do neurotransmissor. Assim, os moduladores alostéricos atuam apenas na presença do neurotransmissor.

Existem dois tipos de moduladores alostéricos – os moduladores que reforçam o que o neurotransmissor faz e, por isso, são denominados moduladores alostéricos positivos (PAM) e aqueles que bloqueiam o que o neurotransmissor faz e os quais, portanto, são designados como moduladores alostéricos negativos (NAM).

Especificamente, quando os PAM ou os NAM se ligam a seus sítios alostéricos, (quando o neurotransmissor *não* está ligado), eles não produzem qualquer efeito. Entretanto, quando um PAM se liga a seu sítio alostérico, enquanto o neurotransmissor está ligado a seu sítio, o PAM produz mudanças na conformação do canal iônico controlado por ligantes que abrem o canal ainda mais e com mais frequência do que ocorre com a presença exclusiva de uma agonista total (Figura 3.16). Esta é a razão pela qual o PAM é denominado “positivo”. Os benzodiazepínicos são bons exemplos de PAM. Esses ligantes reforçam a ação do GABA nos canais iônicos de cloreto controlados por ligantes do tipo GABA<sub>A</sub>. A ligação do GABA a sítios GABA<sub>A</sub> aumenta o fluxo de íon cloreto ao abrir o canal iônico, e os benzodiazepínicos, que atuam como agonistas nos receptores de benzodiazepínicos em outro sítio de complexo receptor GABA<sub>A</sub>, causam uma amplificação do efeito do GABA em termos do fluxo de íons cloreto ao abrir o canal iônico em maior grau e maior frequência. Clinicamente, isso se manifesta em ações ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes, amnésicas e relaxantes musculares. Nesse exemplo, os benzodiazepínicos atuam como agonistas totais no sítio PAM.

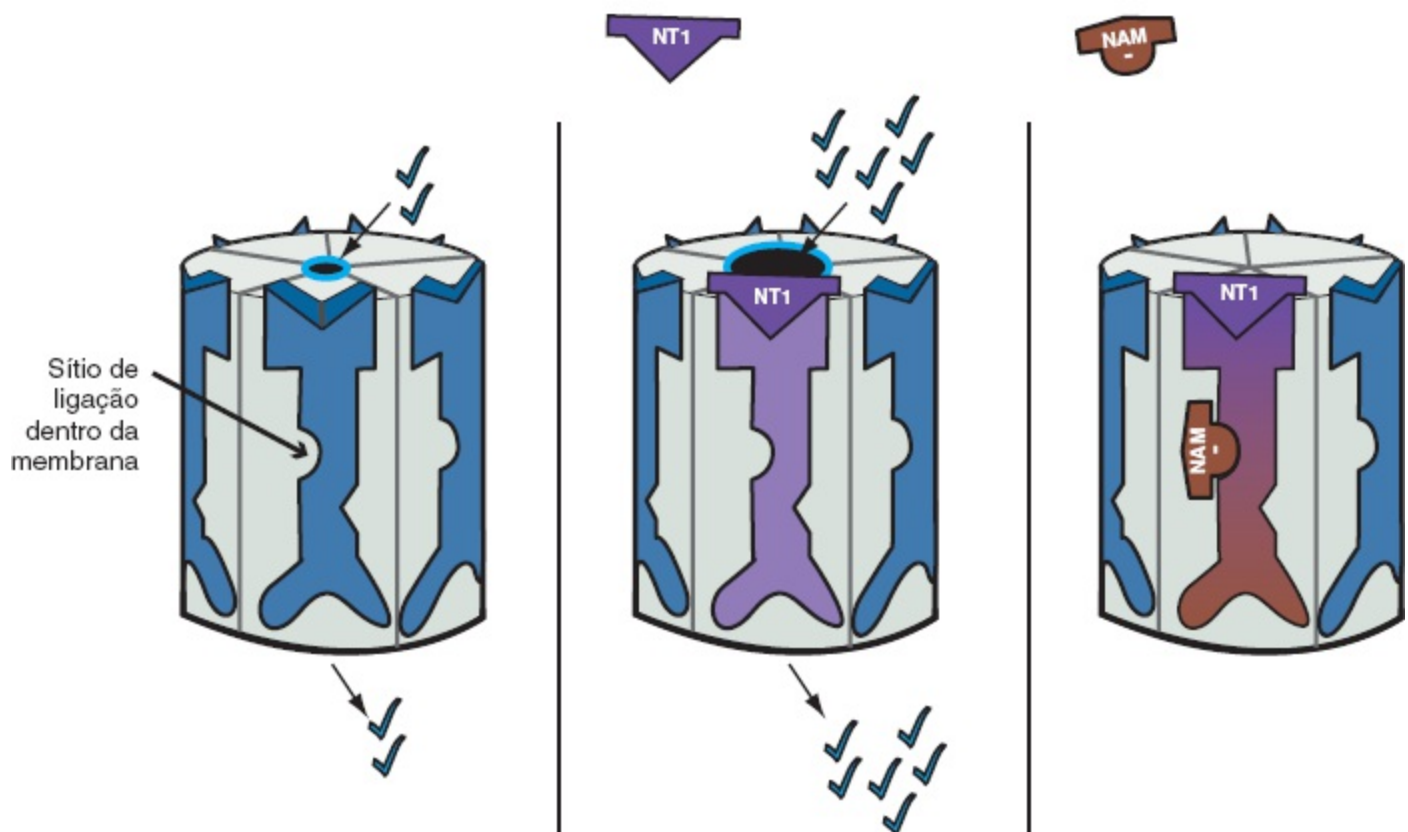
Por outro lado, quando um NAM se liga a seu sítio alostérico, enquanto o neurotransmissor se encontra em seu sítio de ligação agonista, ele provoca alterações da conformação do canal iônico controlado por ligantes que bloqueiam ou reduzem as ações que costumam ocorrer quando o neurotransmissor atua isoladamente (Figura 3.17). Esta é a razão pela qual o NAM é denominado “negativo”. Um exemplo de NAM é um agonista inverso benzodiazepínico. Embora ainda sejam apenas experimentais, esses agentes, como seria esperado, exibem as ações opostas às dos agonistas totais benzodiazepínicos e, portanto, diminuem a condutância do cloreto através do canal iônico a ponto de causar ataques de pânico, convulsões e alguma melhora da memória – os efeitos clínicos opostos de um agonista total benzodiazepínico. Desse modo, o mesmo sítio alostérico pode ter ações de PAM ou de NAM, dependendo de o ligante ser um agonista total ou um agonista inverso. Os NAM para os receptores NMDA são a fenciclidina (PCP – também conhecida como “pó de anjo”) e o agente anestésico estruturalmente relacionado, a cetamina. Essas substâncias ligam-se a um sítio no

canal de cálcio, mas podem entrar no canal para bloqueá-lo apenas quando estiver aberto. Quando a PCP ou a cetamina se ligam a seu sítio PCP, ambas impedem a abertura do canal pela cotransmissão glutamato/glicina.



Quando um neurotransmissor se liga aos receptores que constituem um canal iônico, este se abre com mais frequência. Entretanto, quando TANTO o neurotransmissor QUANTO um modulador alostérico positivo (PAM) estão ligados ao receptor, o canal abre-se com muito mais frequência, o que possibilita a entrada de mais íons na célula.

**Figura 3.16 Moduladores alostéricos positivos (PAM).** Os moduladores alostéricos são ligantes que se unem a sítios diferentes do sítio do neurotransmissor no receptor ligado a canais iônicos. Os moduladores alostéricos não têm atividade própria, mas amplificam (moduladores alostéricos positivos ou PAM) ou bloqueiam (moduladores alostéricos negativos ou NAM) as ações dos neurotransmissores. Quando um PAM se liga a seu sítio enquanto o agonista também está ligado, o canal se abre com mais frequência do que quando apenas o agonista ainda está ligado, possibilitando, assim, a entrada de mais íons dentro da célula.



Quando um neurotransmissor se liga a receptores que constituem um canal iônico, este se abre com mais frequência. Entretanto, quando TANTO o neurotransmissor QUANTO um modulador alostérico negativo (NAM) estão ligados ao receptor, o canal abre-se com muito menos frequência, o que possibilita a entrada de menos íons dentro da célula.

**Figura 3.17 Moduladores alostéricos negativos (NAM).** Os moduladores alostéricos são ligantes que se unem a sítios diferentes do sítio do neurotransmissor do receptor ligado a canais iônicos. Os moduladores alostéricos não têm atividade própria, porém amplificam (moduladores alostéricos positivos ou PAM) ou bloqueiam (moduladores alostéricos negativos ou NAM) as ações dos neurotransmissores. Quando um NAM se liga a seu sítio enquanto o agonista também está ligado, o canal abre-se com menos frequência do que quando apenas o agonista está ligado, possibilitando, assim, a entrada de menos íons dentro da célula.

## Canais iônicos sensíveis à voltagem como alvos da ação de agentes psicofarmacológicos

### Estrutura e função

Nem todos os canais iônicos são regulados por ligantes neurotransmissores. Com efeito, aspectos críticos da condução nervosa, dos potenciais de ação e da liberação de neurotransmissores são todos mediados por outra classe de canais iônicos, conhecidos como canais iônicos *sensíveis à voltagem* ou *controlados por voltagem*. São assim designados porque sua abertura e seu fechamento são regulados pela carga iônica ou potencial de voltagem através da membrana na qual se localizam. O impulso elétrico em um neurônio, também denominado potencial de ação, é deflagrado pelo somatório dos diversos eventos neuroquímicos e elétricos da neurotransmissão. Esses eventos são discutidos extensamente no Capítulo 1, que trata da base química da neurotransmissão e da



transdução de sinais.

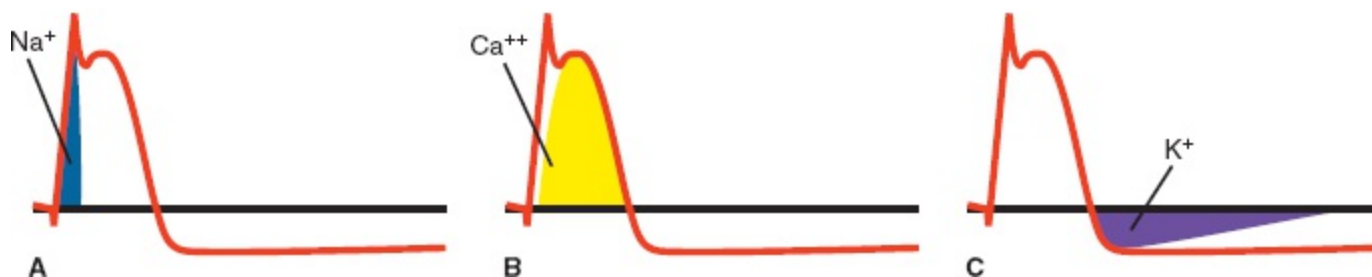
Os componentes iônicos de um potencial de ação são mostrados na Figura 3.18. A primeira fase consiste na entrada do sódio “corrente abaixo” no meio interno do neurônio de carga negativa e deficiente em sódio (Figura 3.18A). Essa entrada torna-se possível quando os canais de sódio controlados por voltagem abrem os portões e deixam o sódio entrar. Alguns milissegundos depois, os canais de cálcio têm a mesma ideia, e seus canais iônicos controlados por voltagem são abertos pela mudança do potencial de voltagem causada pela entrada do sódio (Figura 3.18B). Por fim, após o potencial de ação ter passado, durante a recuperação do meio elétrico interno basal do neurônio, o potássio retorna à célula pelos canais de potássio, enquanto o sódio é novamente bombeado para fora (Figura 3.18C). Hoje em dia, sabe-se, ou suspeita-se de, que várias substâncias psicotrópicas atuam sobre os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) e sobre os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC). Essas classes de canais iônicos serão discutidas aqui. Os canais de potássio são menos conhecidos como alvos de substâncias psicotrópicas e, portanto, não serão enfatizados.

## VSSC (canais de sódio sensíveis à voltagem)

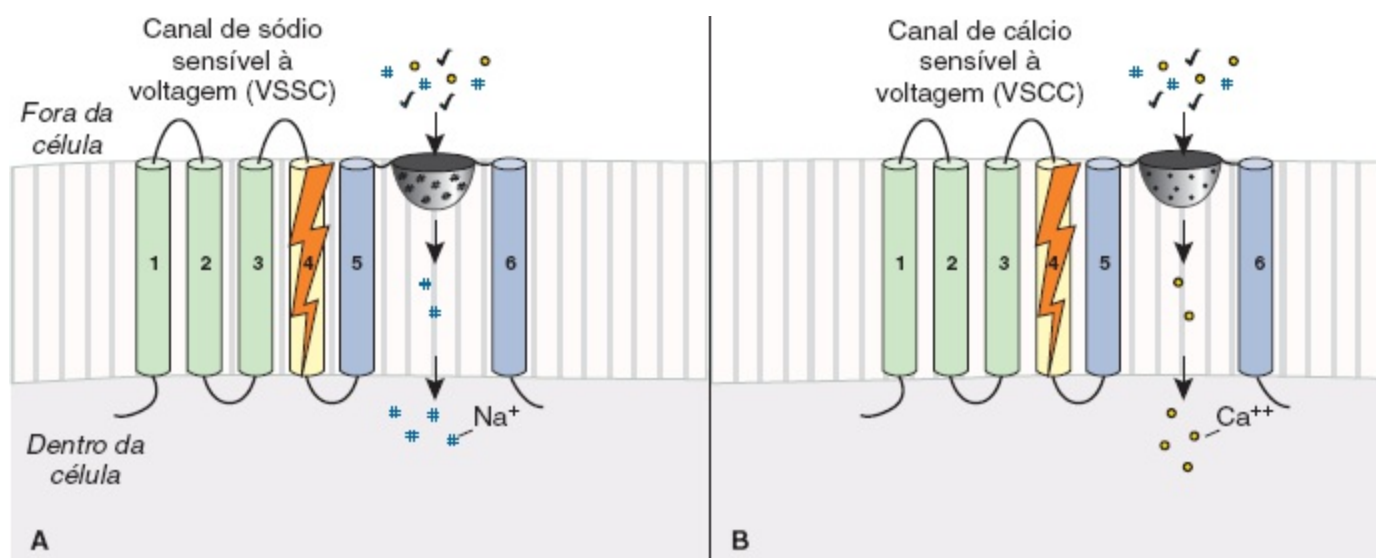
Diversas dimensões da estrutura dos canais iônicos são semelhantes para os VSSC e os VSCC. Ambos apresentam um poro, que é o canal propriamente dito, o que possibilita a passagem de íons de um lado da membrana ao outro. Todavia, os canais iônicos controlados por voltagem exibem uma estrutura mais complicada do que um simples orifício ou poro na membrana. Esses canais consistem em longos cordões de aminoácidos, que constituem subunidades, e quatro subunidades diferentes conectadas para formar o poro crítico, conhecido como subunidade  $\alpha$ . Além disso, outras proteínas estão associadas às quatro subunidades e estas parecem ter funções reguladoras.

Vamos agora montar um canal iônico sensível à voltagem partindo do zero e descrever as funções conhecidas de cada parte das proteínas que compõem esses canais. A subunidade de uma proteína formadora de poro tem seis segmentos transmembrânicos (Figura 3.19). O segmento transmembrânico 4 pode detectar a diferença de carga pela membrana e, portanto, constitui a parte mais eletricamente sensível do canal sensível à voltagem. Assim, o segmento transmembrânico 4 funciona como um voltímetro e, quando detecta alguma mudança da carga iônica pela membrana, pode alertar o restante da proteína e iniciar mudanças na conformação do canal iônico para abri-lo ou fechá-lo. Essa mesma estrutura geral ocorre tanto nos VSSC (Figura 3.19A) quanto nos VSCC (Figura 3.19B), porém as sequências exatas de aminoácidos das subunidades proteicas evidentemente são diferentes para os VSSC, em comparação com os VSCC.





**Figura 3.18 Componentes iônicos do potencial de ação.** Os componentes iônicos de um potencial de ação são mostrados aqui graficamente. Em primeiro lugar, os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) abrem-se para possibilitar o influxo de sódio “corrente abaixo” para o meio interno de carga negativa do neurônio (A). A mudança no potencial de voltagem causada pelo influxo de sódio desencadeia a abertura dos canais de sódio sensíveis à voltagem (VSCC) e possibilita o influxo de cálcio (B). Por fim, após o término do potencial de ação, o potássio entra na célula, enquanto o sódio é bombeado para fora, restaurando o meio interno basal do neurônio (C).

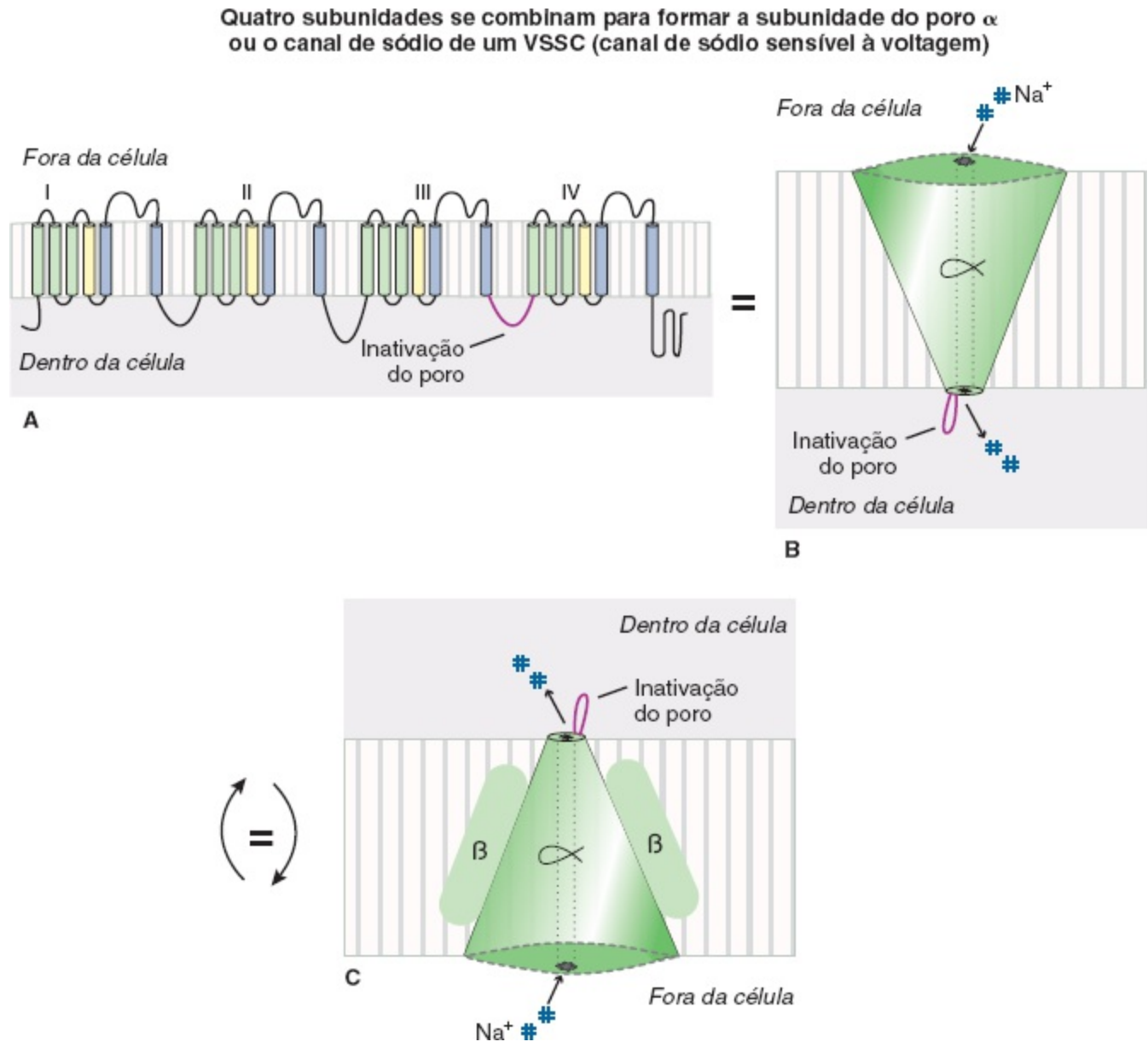


**Figura 3.19 Filtro iônico dos canais de sódio e de cálcio sensíveis à voltagem.** A alça extracelular entre os segmentos transmembrânicos 5 e 6 de uma unidade do poro  $\alpha$  atua como filtro iônico (ilustrado aqui como um coador). Na unidade do poro  $\alpha$  de um canal de sódio sensível a este íon, o filtro iônico possibilita apenas a entrada de íons sódio na célula (A). Na unidade do poro  $\alpha$  de um canal de cálcio sensível à voltagem, o filtro iônico possibilita apenas a entrada de íons cálcio dentro da célula (B).

Cada subunidade do canal iônico sensível à voltagem tem uma alça extracelular de aminoácidos entre os segmentos transmembrânicos 5 e 6 (Figura 3.19). Essa seção de aminoácidos atua como “filtro iônico” e localiza-se em uma posição de modo a cobrir a abertura externa do poro. Isso está ilustrado como um coador configurado molecularmente, de maneira a possibilitar apenas a filtração de íons sódio por meio do canal de sódio à esquerda e apenas a filtração de íons cálcio pelo canal de cálcio à direita (Figura 3.19).

Quatro cópias da versão dessa proteína do canal de sódio são amarradas entre si para formar um poro completo de canal iônico de um VSSC (Figura 3.20A). As alças citoplasmáticas de aminoácidos que prendem essas quatro subunidades entre si constituem locais que regulam diversas funções do canal de sódio. Por exemplo, na alça conectora entre a terceira e a quarta subunidades de

um VSSC, existem aminoácidos que atuam como “tampão” para fechar o canal. À semelhança de uma bola em uma cadeia de aminoácidos, esse “inativador do poro” veta o canal na superfície interna da membrana do poro (Figura 3.20A e B). Trata-se de um bloqueio físico do orifício do poro e lembra uma tampa de banheira antiga impedindo o seu esvaziamento. A unidade formadora do poro do VSSC é também ilustrada como ícone na Figura 3.20B, com um orifício no meio do poro e um inativador do poro pronto para tampá-lo de dentro para fora.



**Figura 3.20 Poro  $\alpha$  do canal de sódio sensível à voltagem.** O poro  $\alpha$  de um canal de sódio sensível à voltagem compreende quatro subunidades (**A**). Os aminoácidos na alça intracelular entre a terceira e quarta subunidades atuam como um inativador do poro, “tampando” o canal. Mostra-se aqui uma versão em ícone da subunidade  $\alpha$ , com a porção extracelular na parte superior (**B**) e a porção intracelular na parte superior (**C**).

Muitas figuras em manuais representam os canais iônicos controlados por voltagem com a parte externa da célula no alto da ilustração. Esta é a maneira pela qual o canal iônico está ilustrado na Figura 3.20A e B. Aqui, também mostramos a aparência do canal quando a parte interna da célula está na parte superior da ilustração, visto que, ao longo de todo o livro, esses canais frequentemente

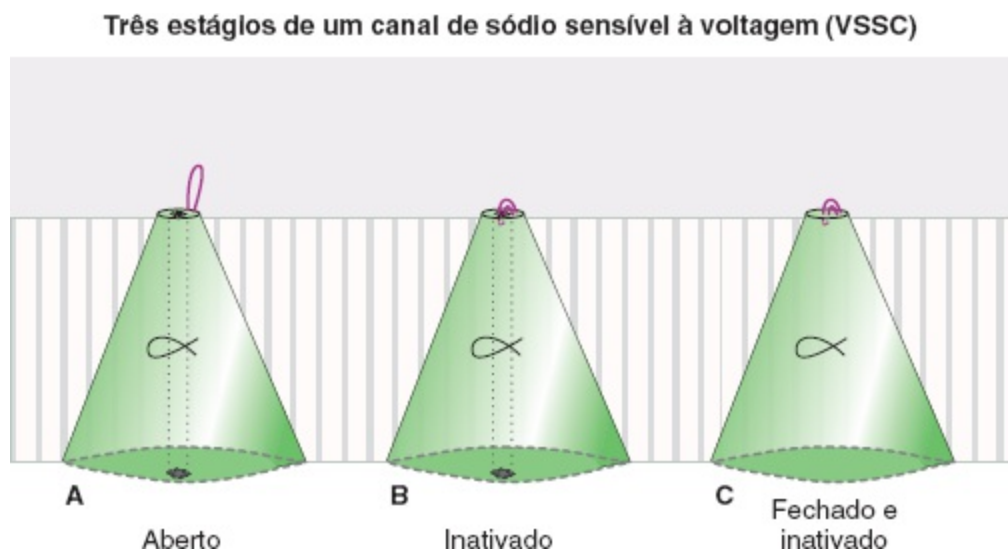
serão mostrados em membranas pré-sinápticas, nas quais a parte interna do neurônio está para cima, e a sua parte externa, isto é, a sua sinapse, para baixo, conforme a Figura 3.20C. De qualquer modo, o sódio é mantido fora do neurônio quando o canal está fechado ou inativado, e a direção do fluxo de sódio vai para dentro do neurônio quando o canal está aberto, ativado, e o poro não está tampado por suas alças de aminoácidos inativadoras.

Os canais de sódio sensíveis à voltagem podem ter uma ou mais proteínas reguladoras, algumas das quais são denominadas unidades  $\beta$ , localizadas na área transmembrânica e ladeando a unidade formadora do poro  $\alpha$  (Figura 3.20C). A função dessas subunidades  $\beta$  não está claramente estabelecida, mas elas podem modificar as ações da unidade  $\alpha$  e, portanto, influenciar indiretamente a abertura e o fechamento do canal. É possível que as subunidades  $\beta$  possam ser fosfoproteínas e que o seu estado de fosforilação ou desfosforilação possam regular o grau de influência que elas exercem na regulação dos canais iônicos. Com efeito, a própria unidade  $\alpha$  também pode ser uma fosfoproteína, havendo a possibilidade de que seu próprio estado de fosforilação seja regulado por cascatas de transdução de sinais. Assim, pode aumentar ou diminuir a sensibilidade do canal iônico a alterações do ambiente iônico. Isso é abordado no Capítulo 1 como parte da cascata de transdução de sinais, e, em alguns casos, os canais iônicos podem atuar como terceiros, quartos ou subsequentes mensageiros desencadeados pela neurotransmissão. Tanto as subunidades  $\beta$  quanto a própria subunidade  $\alpha$  podem ter diversos sítios onde atuam várias substâncias psicotrópicas, particularmente os anticonvulsivantes, alguns deles também úteis como estabilizadores do humor ou como tratamento para dor crônica. Os fármacos específicos serão discutidos de modo mais detalhado nos capítulos sobre estabilizadores do humor (Capítulo 8) e dor (Capítulo 10).

A Figura 3.21 mostra três estados diferentes de um VSSC. O canal pode estar aberto e ativo – um estado que possibilita o fluxo máximo de íons pela unidade  $\alpha$  (Figura 3.21A). Quando um canal de sódio precisa interromper o fluxo iônico, ele tem dois estados capazes de fazê-lo. Um desses estágios atua muito rapidamente para colocar o inativador do poro no seu lugar, interrompendo o fluxo iônico tão rapidamente que o canal nem sequer ainda está fechado (Figura 3.21B). Outro estado de inativação fecha efetivamente o canal com mudanças na conformação do formato do canal iônico (Figura 3.21C). O mecanismo de inativação do poro pode servir para uma inativação rápida, enquanto o mecanismo do fechamento do canal se destina a um estado mais estável de inativação, porém isso ainda não está totalmente esclarecido.

Existem numerosos subtipos de canais de sódio, mas os detalhes de como eles se diferenciam uns dos outros pela sua localização no cérebro, nas funções e nas ações farmacológicas estão apenas começando a ser esclarecidos. Para o psicofarmacologista, o que interessa agora é o fato de que vários canais de sódio podem constituir o local de ação de vários anticonvulsivantes, alguns com propriedades estabilizadoras do humor e de redução da dor. Os anticonvulsivantes atualmente disponíveis provavelmente têm, em sua maioria, múltiplos locais de ação, inclusive os sítios de ação

em diversos tipos de canais iônicos. As ações específicas de fármacos específicos serão discutidas nos capítulos que tratam de transtornos específicos.



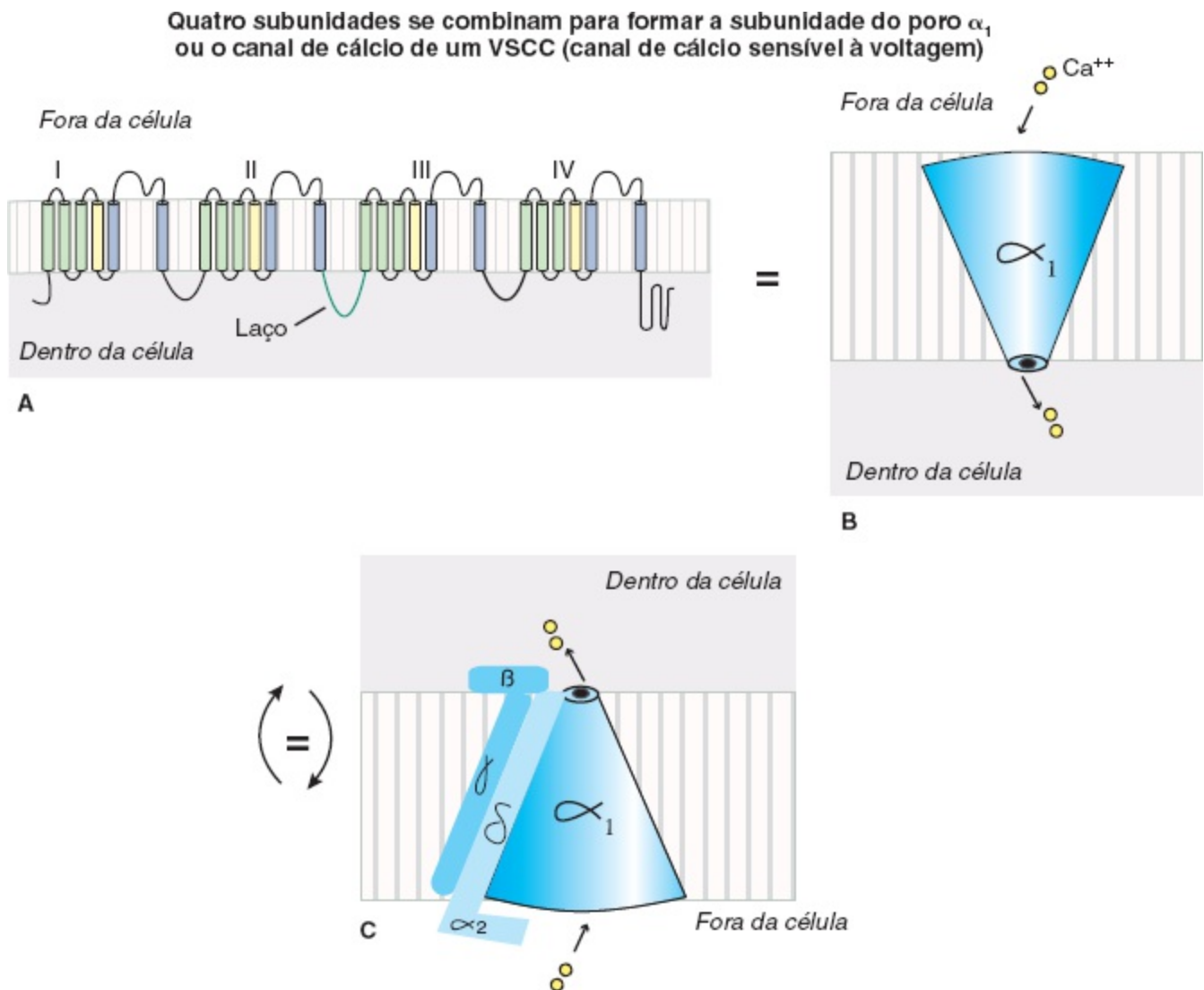
**Figura 3.21 Estados de um canal de sódio sensível à voltagem.** Os VSSC podem estar no estado aberto, em que o canal iônico está aberto e ativo, e os íons fluem através da subunidade  $\alpha$  (à esquerda). Eles também podem estar em um estado inativado, em que o canal ainda não está fechado, porém foi “tampado” pelo inativador do poro, impedindo o fluxo de íons (meio). Por fim, mudanças na conformação do canal iônico podem levar ao fechamento do canal, constituindo o terceiro estado (à direita).

## VSCC (canais de cálcio sensíveis à voltagem)

Muitos aspectos dos VSCC e VSSC são semelhantes – e não apenas os seus nomes. À semelhança de seus “primos”, os canais de sódio, os canais de cálcio sensíveis à voltagem também apresentam subunidades com seis segmentos transmembrânicos, em que o segmento 4 atua como voltímetro, enquanto os aminoácidos extracelulares que conectam os segmentos 6 e 7 atuam como um filtro iônico – apenas dessa vez como coador, possibilitando a entrada de cálcio, e não de sódio, na célula (Figura 3.19B). Evidentemente, a sequência exata de aminoácidos difere entre o canal de sódio e o canal de cálcio, porém ambos exibem organização geral e estrutura muito semelhantes.

Exatamente como no caso dos canais de sódio controlados por voltagem, os VSCC também reúnem quatro de suas subunidades para formar um poro, que, neste caso, é denominado unidade  $\alpha 1$  (Figura 3.22). O cordão conector de aminoácidos também apresenta atividades funcionais, que podem regular o funcionamento dos canais de cálcio. Todavia, neste caso, as funções diferem daquelas dos canais de sódio. Isto é, não há um ativador do poro atuando como tampão no VSCC, conforme descrito anteriormente para o VSSC. Em vez disso, os aminoácidos que conectam a segunda e a terceira subunidades do canal de cálcio sensível à voltagem atuam como um “laço” para prender as vesículas sinápticas e regular a liberação do neurotransmissor na sinapse durante a neurotransmissão sináptica (Figuras 3.22A e 3.23). A orientação do canal de cálcio na Figura 3.22B está com a parte externa da célula no topo da ilustração. No entanto, essa orientação é modificada na

Figura 3.22C, de modo que a parte interna da célula está agora na parte superior da ilustração. Assim, o leitor pode ver como esses canais se apresentam espacialmente em várias configurações. Em todos os casos, a direção do fluxo iônico ocorre de fora para dentro da célula quando o canal se abre, o que possibilita o fluxo de íons.



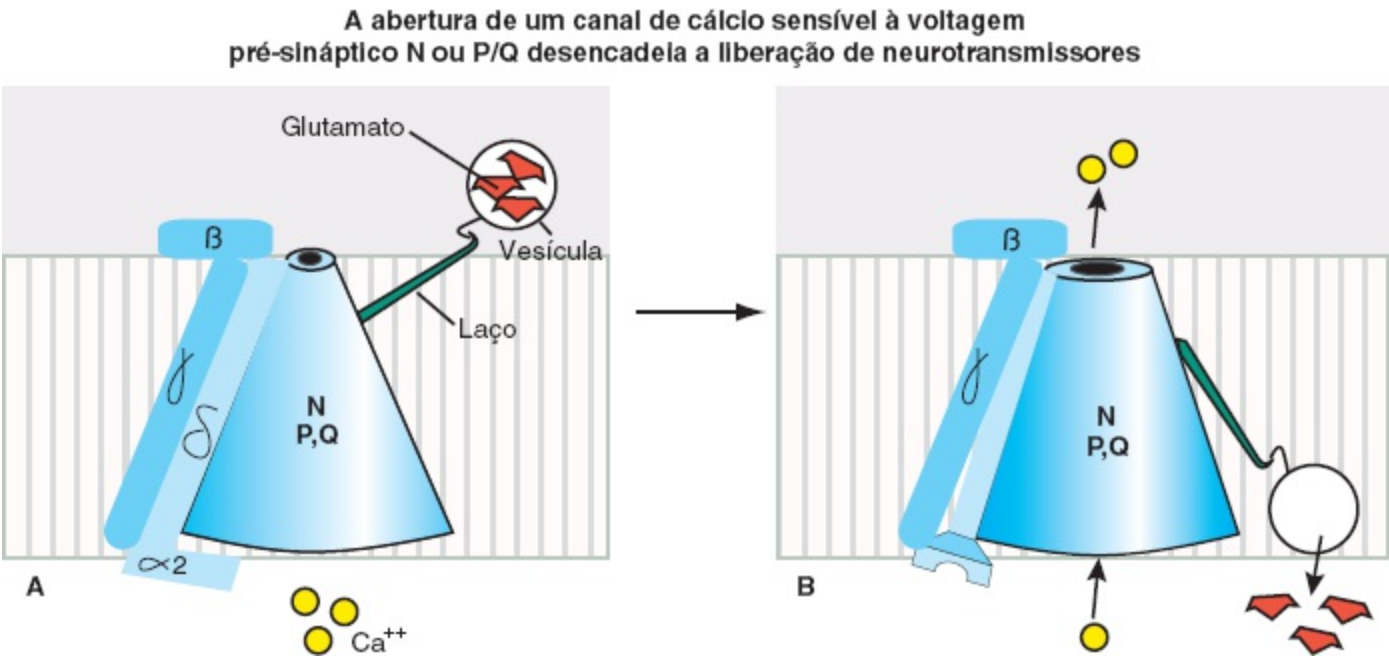
**Figura 3.22 Poro  $\alpha_1$  do canal de cálcio sensível à voltagem.** O poro  $\alpha$  de um canal de cálcio sensível à voltagem, denominado  $\alpha_1$ , compreende quatro subunidades (**A**). Os aminoácidos na alça citoplasmática entre a segunda e a terceira subunidades atuam como um laço para se conectar com vesículas sinápticas, controlando, assim, a liberação de neurotransmissores (**A**). A figura também mostra uma versão da subunidade  $\alpha_1$  em ícone, com a porção extracelular na parte superior (**B**) e com a porção intracelular na parte superior (**C**).

Várias proteínas ladeiam a unidade formadora do poro  $\alpha_1$  do VSCC, denominadas  $\gamma$ ,  $\beta$  e  $\alpha_2\delta$ . A Figura 3.22C mostra as unidades  $\gamma$  que atravessam a membrana, as unidades  $\beta$  citoplasmáticas e uma proteína curiosa, denominada  $\alpha_2\delta$ , por ter duas partes: uma parte  $\delta$  transmembrânica e uma parte  $\alpha_2$ , que é extracelular (Figura 3.22C). As funções de todas essas proteínas associadas à unidade  $\alpha_1$  formadora do poro de um canal de sódio sensível à voltagem estão apenas começando a ser elucidadas, porém já se sabe que a proteína  $\alpha_1$  constitui o alvo de certos psicofármacos, como os anticonvulsivantes pregabalina e gabapentina. Tal proteína  $\alpha_2\delta$  pode estar envolvida na regulação das alterações de conformação do canal iônico para modificar a maneira pela qual o canal se abre e se



fecha.

Como seria esperado, existem vários subtipos de VSCC (Tabela 3.4). A enorme variedade de canais de cálcio sensíveis à voltagem indica que o termo “canal de cálcio” é muito genérico e, de fato, pode ser confuso. Por exemplo, os canais de cálcio associados aos canais iônicos controlados por ligantes, abordados na seção anterior, particularmente aqueles ligados aos receptores ionotrópicos glutamatérgicos e colinérgicos nicotínicos, são membros de uma classe totalmente diferente de canais iônicos, em comparação com os canais de cálcio sensíveis à voltagem discutidos aqui. Conforme assinalado, os canais de cálcio associados a essa classe de canais iônicos anteriormente discutida são denominados canais iônicos controlados por ligantes, receptores ionotrópicos ou receptores ligados a canais iônicos, para distingui-los dos VSCC.



**Figura 3.23 Canais de cálcio sensíveis à voltagem N e P/Q.** Os canais de cálcio sensíveis à voltagem que são mais relevantes para a psicofarmacologia são denominados canais N e P/Q. Esses canais iônicos são pré-sinápticos e estão envolvidos na regulação da liberação de neurotransmissores. Os aminoácidos intracelulares que ligam a segunda e a terceira subunidades da unidade  $\alpha_1$  formam um laço que prende as vesículas sinápticas (A). Quando chega um impulso nervoso, o laço “dispara”, o que resulta na liberação de neurotransmissor (B).

**Tabela 3.4** Subtipos de canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC).

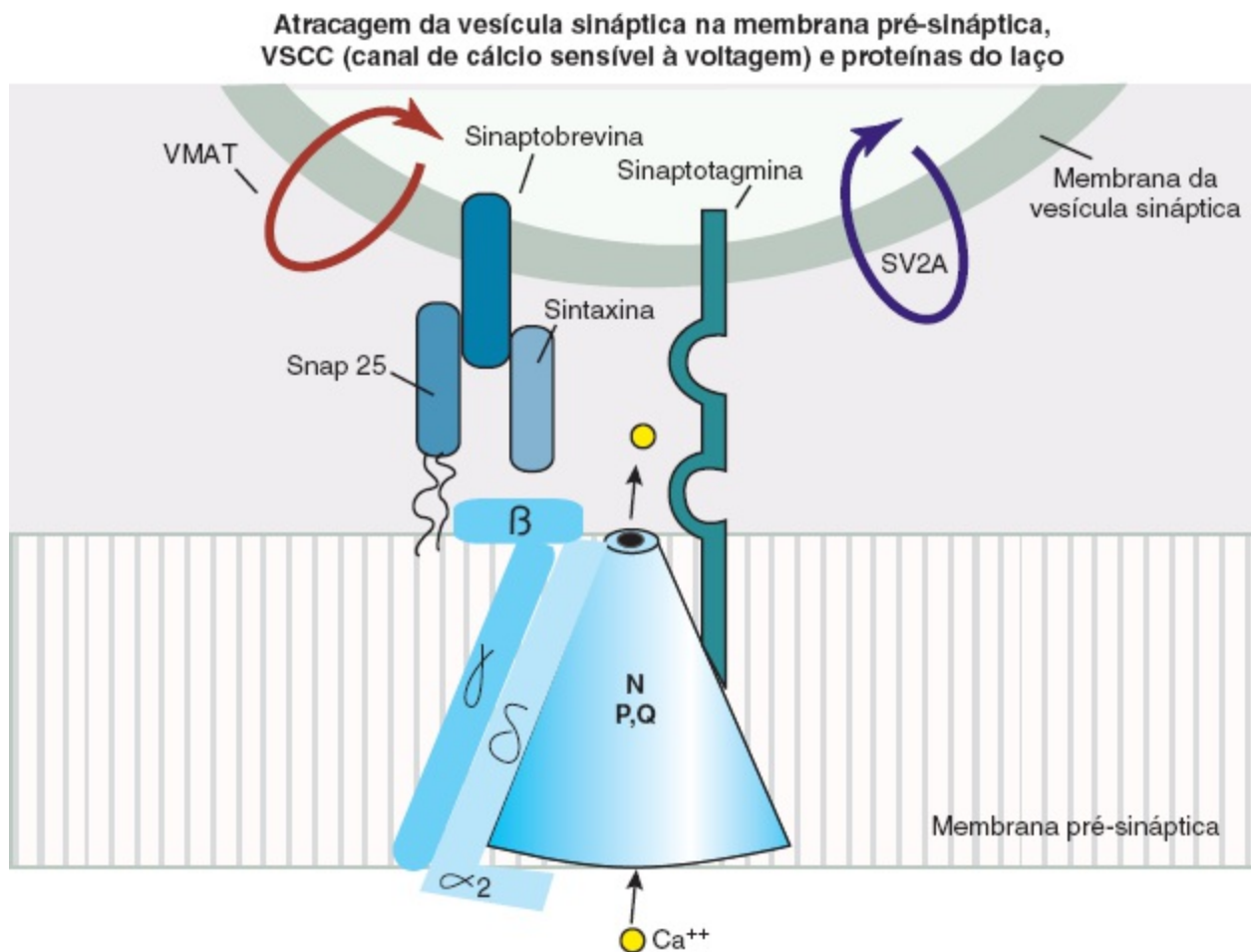
Tipo	Subunidade formadora do poro	Localização	Função
L	$Ca_v$ 1.2, 1.3	Corpos celulares, dendritos	Expressão gênica, integração sináptica
N	$Ca_v$ 2.2	<i>Terminais nervosos</i> Dendritos, corpos celulares	<i>Liberação de transmissores</i> Integração sináptica
P/Q	$Ca_v$ 2.1	<i>Terminais nervosos</i> Dendritos, corpos celulares	<i>Liberação de transmissores</i> Integração sináptica
R	$Ca_v$ 2.3	<i>Terminais nervosos</i> Corpos celulares, dendritos	<i>Liberação de transmissores</i> Descargas repetidas, integração sináptica
			Marcapasso, descargas repetidas,

Os subtipos específicos de VSCC de maior interesse para a psicofarmacologia são os de localização pré-sináptica, que regulam a liberação de neurotransmissores e servem de alvo para determinados psicofármacos. Essa designação de subtipos de VSCC é apresentada na Tabela 3.4. Desse modo, tais canais são conhecidos como canais N ou P/Q.

Outro subtipo bem conhecido de VSCC é o canal L. Esse canal é encontrado não apenas no sistema nervoso central, no qual suas funções ainda não estão esclarecidas, como também no músculo liso vascular, em que regula a pressão arterial e com o qual um grupo de fármacos, conhecidos como “bloqueadores dos canais de cálcio” di-hidropiridínicos, interagem como agentes anti-hipertensivos, o que reduz a pressão arterial. Os canais R e T também são de interesse, e alguns anticonvulsivantes e psicofármacos também podem interagir com eles; todavia, os papéis exatos desses canais ainda não foram elucidados.

Os VSCC pré-sinápticos N e P/Q desempenham um papel especializado na regulação da liberação de neurotransmissores, já que estão ligados por “laços” moleculares a vesículas sinápticas (Figura 3.23). Isto é, esses canais estão literalmente presos a vesículas sinápticas. Alguns especialistas comparam isso com uma arma de fogo engatilhada – carregada de neurotransmissores acondicionados em uma “bala” de vesícula sináptica (Figura 3.23A), pronta para ser disparada no neurônio pós-sináptico tão logo chegue um impulso nervoso (Figura 3.23B). Alguns dos detalhes estruturais das ligações moleculares – isto é, com proteínas de laço – que conectam os VSCC N e P/Q com a vesícula sináptica são mostrados na Figura 3.24. Se uma substância interferir na capacidade de abertura do canal e deixar o cálcio entrar, a vesícula sináptica permanece presa ao canal de cálcio controlado por voltagem. Assim, a neurotransmissão pode ser impedida, e isso pode ser desejável nos estados de neurotransmissão excessiva, como dor, convulsões, mania ou ansiedade. Isso pode explicar a ação de certos anticonvulsivantes.





**Figura 3.24 Proteínas do laço.** São mostradas aqui as proteínas que ligam o canal de cálcio sensível à voltagem à vesícula sináptica, denominadas proteínas do laço. Entram nessa classificação a SNAP 25, a sinaptobrevina, a sintaxina e a sinaptotagmina. Mostra-se à esquerda um VMAT (transportador vesicular de monoaminas). Outro transportador, o SV2A, é mostrado à direita. O mecanismo desse transportador ainda não está elucidado, porém se sabe que o anticonvulsivante levetiracetam se liga a esse local.

De fato, é a liberação de neurotransmissores que constitui a “razão de ser” dos canais pré-sinápticos sensíveis à voltagem N e P/Q. Quando um impulso nervoso invade a área pré-sináptica, isso causa uma mudança de carga pela membrana, o que, por sua vez, abre o VSSC, possibilitando a entrada de cálcio. Isso faz com que a vesícula sináptica se fixe à membrana pré-sináptica e se funda a ela, despejando seu conteúdo de neurotransmissores da sinapse para efetuar a neurotransmissão (Figuras 3.25 e 3.26). Essa conversão de impulso elétrico em mensagem química é desencadeada pelo cálcio e denominada acoplamento excitação-secreção.

Acredita-se que os anticonvulsivantes atuem em vários VSSC e VSSC, e esses fármacos serão discutidos de modo mais detalhado nos capítulos sobre transtornos clínicos relevantes. Muitos desses anticonvulsivantes têm vários usos na psicofarmacologia, da dor crônica à enxaqueca, da mania bipolar à depressão bipolar e à manutenção de pacientes bipolares e, possivelmente, como ansiolíticos e hipnóticos. Essas aplicações específicas e mais detalhes sobre os mecanismos de ação hipotéticos serão explorados em profundidade nos capítulos clínicos que tratam dos vários transtornos psiquiátricos.

## Canais iônicos e neurotransmissão

Embora os vários subtipos de canais iônicos controlados por ligantes e por voltagem sejam apresentados separadamente, a realidade é que eles atuam de modo cooperativo durante a neurotransmissão. Quando as ações de todos esses canais iônicos estão bem coordenadas, a comunicação cerebral torna-se uma mistura máxima de mensagens elétricas e químicas, possibilitadas pelos canais iônicos. Os atos coordenados dos canais iônicos durante a neurotransmissão estão ilustrados nas Figuras 3.25 e 3.26.

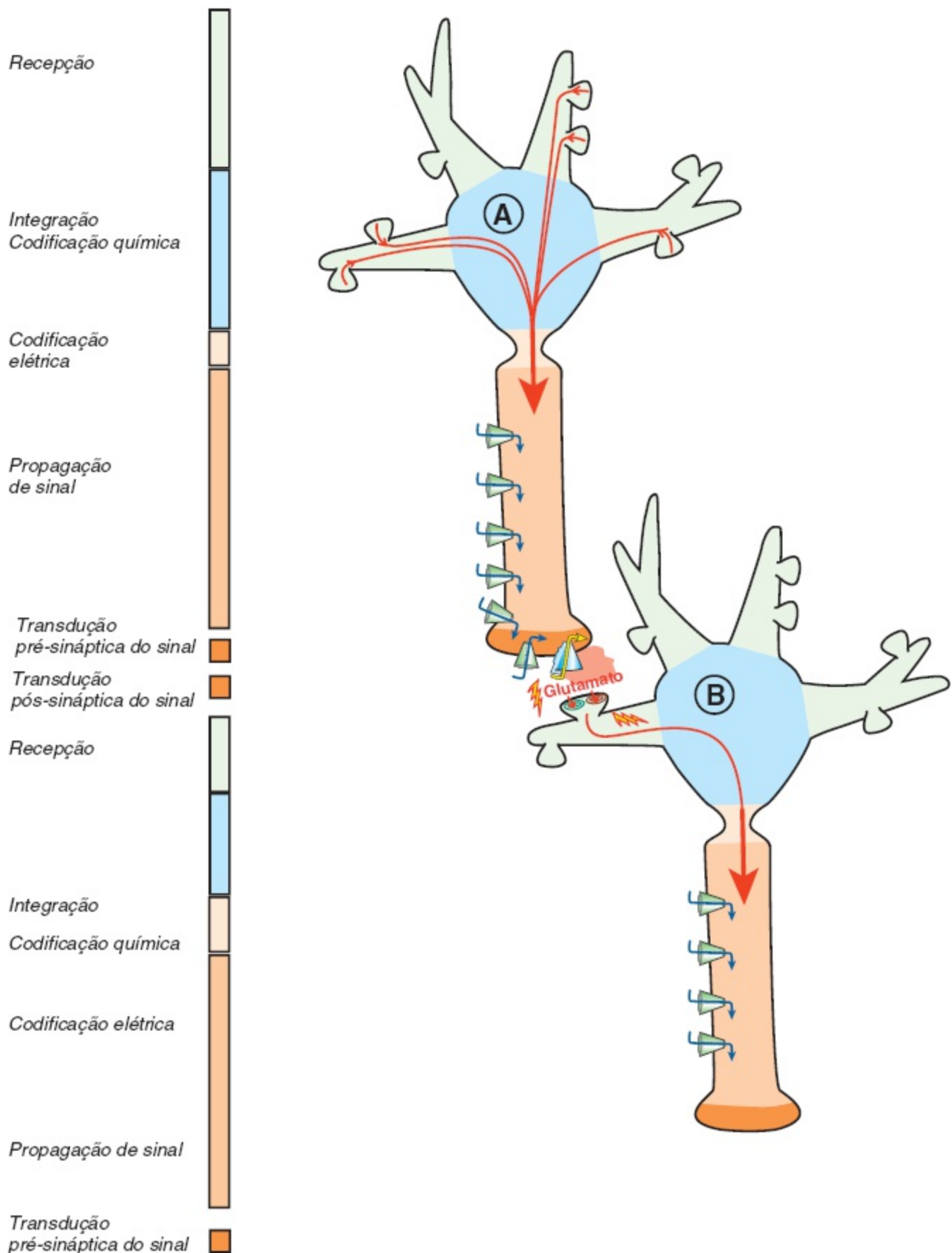
O início da neurotransmissão química pela capacidade do neurônio de integrar todos os estímulos e traduzi-los em impulso elétrico é apresentado no Capítulo 1. Iremos mostrar agora como os canais iônicos estão envolvidos nesse processo. Após receber e integrar os impulsos provenientes de outros neurônios, um neurônio os codifica em um potencial de ação. A seguir, o impulso nervoso é enviado ao longo do axônio por canais de sódio sensíveis à voltagem que revestem o axônio (Figura 3.25).

O potencial de ação pode ser descrito como o ato de acender um estopim, em que ele vai queimando desde o segmento inicial do axônio até seu terminal. O movimento da borda do estopim em chamas é realizado por uma sequência de VSSC que se abrem um após o outro, o que possibilita a entrada de sódio no neurônio e, em seguida, o transporte do impulso elétrico ao longo do próximo VSSC em sequência (Figura 3.25). Ao alcançar o terminal axônico, o impulso elétrico encontra canais de cálcio sensíveis à voltagem na membrana neuronal pré-sináptica, já carregados de vesículas sinápticas e prontos para disparar (ver terminal axônico do neurônio A na Figura 3.25).

Quando o impulso elétrico é detectado pelo voltímetro no canal de cálcio sensível à voltagem, ele abre o canal de cálcio, possibilitando a entrada de cálcio e “bang!” – o neurotransmissor é liberado em uma nuvem de substâncias químicas sinápticas do terminal axônico pré-sináptico por meio do acoplamento excitação-secreção (ver terminal axônico do neurônio A na Figura 3.25 e ilustrações ampliadas disso na Figura 3.26). Os detalhes do processo de acoplamento excitação-secreção são mostrados na Figura 3.26, começando pelo potencial de ação prestes a invadir o terminal pré-sináptico e com um VSSC fechado localizado junto a um VSCC fechado, porém preparado, com um laço atado à sua vesícula sináptica (Figura 3.26A). Ao chegar ao terminal axônico, o impulso nervoso atinge primeiro o VSSC como uma onda de cargas positivas de sódio liberada pela abertura dos canais de sódio corrente acima, que são detectadas pelo voltímetro do canal de sódio (Figura 3.26B). Isso abre o último canal de sódio ilustrado, o que possibilita a entrada de sódio (Figura 3.26C). A consequência dessa entrada é modificar a carga elétrica perto do canal de cálcio; essa alteração é então detectada pelo voltímetro do VSCC (Figura 3.26D). Em seguida, ocorre abertura do canal de cálcio (Figura 3.26E). Nesse ponto, a neurotransmissão química já está irreversivelmente deflagrada, com a tradução de uma mensagem elétrica em mensagem química. A entrada de cálcio a partir do VSCC aumenta agora a concentração local desse íon na vizinhança do VSCC, da vesícula sináptica e do mecanismo de liberação de neurotransmissores

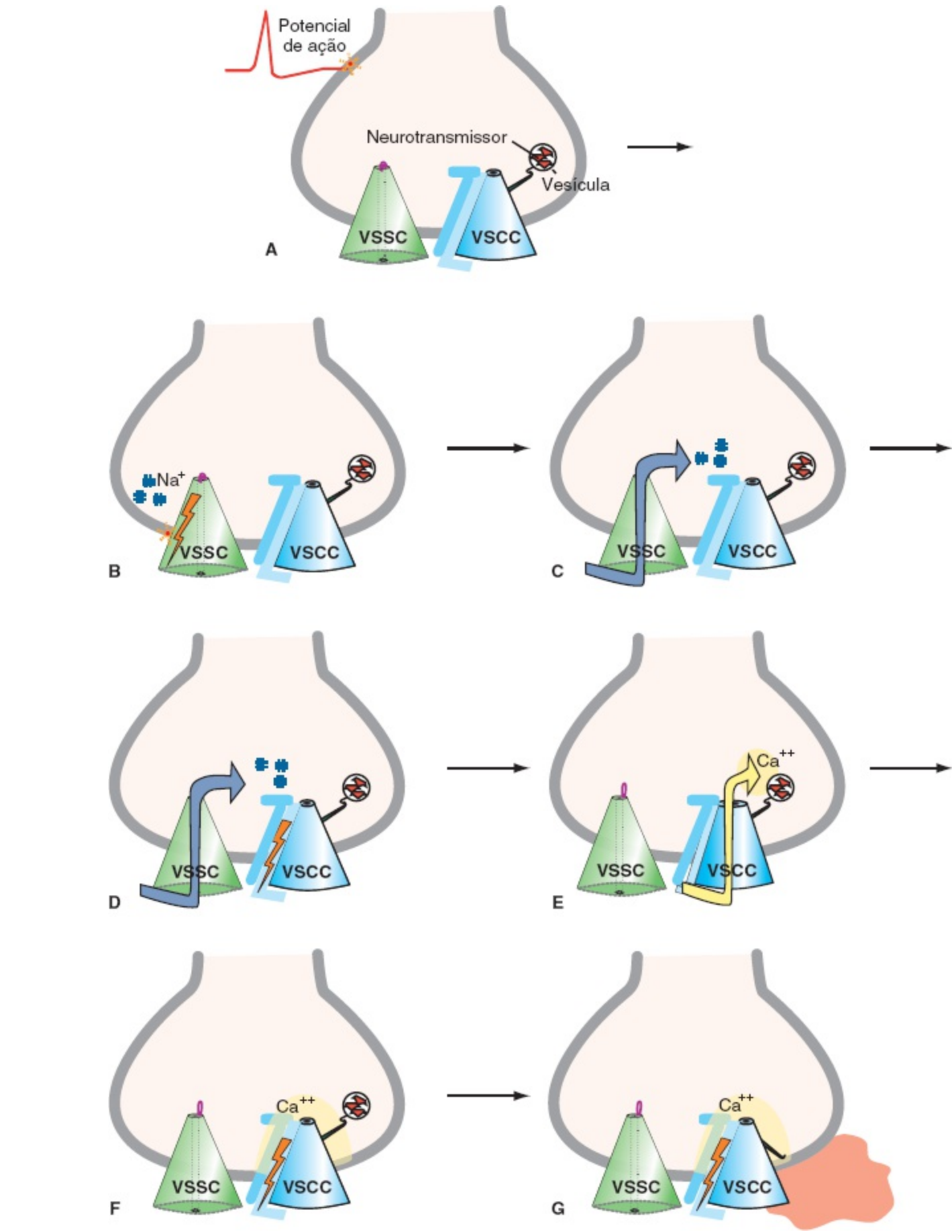
(Figura 3.26F). Isso leva à atracagem da vesícula sináptica na parte interna da membrana pré-sináptica e, em seguida, à sua fusão com ela, despejando seu conteúdo de neurotransmissores para fora da membrana e dentro da sinapse (Figura 3.26G). Esse processo surpreendente ocorre quase instantaneamente e de modo simultâneo por muitos VSCC, liberando neurotransmissores de numerosas vesículas sinápticas.

Até aqui, foi descrita apenas cerca da metade dos fenômenos sequenciais da neurotransmissão química. A outra metade ocorre do outro lado da sinapse. Isto é, a recepção do neurotransmissor liberado ocorre agora no neurônio B (Figura 3.25), no qual pode desencadear outro impulso nervoso. Todo esse processo – desde a geração do impulso nervoso e sua propagação ao longo do neurônio A até o seu terminal nervoso, em seguida o envio da neurotransmissão química ao longo do neurônio B e, por fim, a propagação desse segundo impulso nervoso ao longo do neurônio B – está resumido na Figura 3.25. Os canais de sódio sensíveis à voltagem no neurônio pré-sináptico A propagam o impulso, e, depois, os canais de sódio sensíveis à voltagem no neurônio pré-sináptico A liberam o neurotransmissor glutamato. Os canais iônicos controlados por ligantes nos dendritos do neurônio pós-sináptico B recebem, em seguida, esse estímulo químico e traduzem essa mensagem química novamente em impulso nervoso, que é propagado no neurônio B por canais de sódio sensíveis à voltagem nesse neurônio. Além disso, os canais iônicos controlados por ligantes no neurônio pós-sináptico B traduzem o sinal químico do glutamato em outro tipo de fenômeno elétrico, denominado potencialização prolongada, o que causa alterações na função desse neurônio.



**Figura 3.25 Propagação de sinais.** Resumo da propagação de sinais do neurônio pré-sináptico para o pós-sináptico. Um impulso nervoso é gerado no neurônio **A** e o potencial de ação, enviado ao longo do axônio por canais de sódio sensíveis à voltagem até alcançar os canais de cálcio sensíveis à voltagem, ligados às vesículas sinápticas repletas de neurotransmissores no terminal axônico. A abertura do canal de cálcio sensível à voltagem e o consequente influxo de cálcio causam a liberação de neurotransmissores na sinapse. A chegada do neurotransmissor aos receptores pós-

sinápticos do dendrito do neurônio **B** desencadeia a despolarização da membrana nesse neurônio e, em consequência, a propagação pós-sináptica do sinal.



**Figura 3.26** Acoplamento excitação-secreção. São mostrados aqui detalhes do acoplamento excitação-secreção. Um



potencial de ação é codificado pelo neurônio e enviado ao terminal axônico por canais de sódio sensíveis à voltagem ao longo do axônio (**A**). O sódio liberado por esses canais desencadeia a abertura de um canal de sódio sensível à voltagem no terminal axônico (**B**), o que possibilita o influxo de sódio para dentro do neurônio pré-sináptico (**C**). O influxo de sódio modifica a carga elétrica do canal de cálcio sensível à voltagem (**D**), causando sua abertura e possibilitando o influxo de cálcio (**E**). Com o aumento da concentração intraneuronal de cálcio (**F**), ocorre atracagem da vesícula sináptica na membrana pré-sináptica e sua fusão com ela, o que resulta na liberação de neurotransmissores (**G**).

## Resumo

Os canais iônicos são alvos-chave de muitos psicofármacos. Isso não é surpreendente, visto que esses alvos são reguladores essenciais da neurotransmissão química e da cascata de transdução de sinais.

Existem duas classes principais de canais iônicos: os controlados por ligantes e os iônicos sensíveis à voltagem. A abertura dos canais iônicos controlados por ligantes é controlada por neurotransmissores, enquanto a abertura dos canais iônicos sensíveis à voltagem é regulada pela carga através da membrana na qual residem.

Os canais iônicos controlados por ligantes são tanto canais iônicos quanto receptores. São também comumente denominados receptores ionotrópicos, bem como receptores ligados a canais iônicos. Uma subclasse de canais iônicos controlados por ligantes apresenta estrutura pentamérica e envolve os receptores GABA<sub>A</sub>, receptores colinérgicos nicotínicos, receptores de serotonina 3 e receptores de glicina. A outra subclasse de canais iônicos controlados por ligantes tem estrutura tetramérica e contempla muitos receptores de glutamato, como os subtipos AMPA, cainato e NMDA.

Os ligantes atuam nos canais iônicos controlados por ligantes ao longo de um espectro agonista, que se estende desde o agonista total, passando pelo agonista parcial e antagonista até o agonista inverso. Os canais iônicos controlados por ligantes podem ser regulados não apenas por neurotransmissores que atuam como agonistas, mas também por moléculas que interagem em outros sítios no receptor. Isso reforça a ação dos agonistas neurotransmissores como moduladores alostéricos positivos (PAM) ou diminui sua ação como moduladores alostéricos negativos (NAM). Além disso, esses receptores existem em diversos estados, desde aberto, passando pelo repouso fechado e inativado, até o estado dessensibilizado.

A segunda classe principal de canais iônicos é conhecida como canais sensíveis à voltagem ou controlados por voltagem, já que são abertos e fechados pela carga de voltagem através da membrana. Os principais canais dessa classe que são de interesse para os psicofarmacologistas são os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) e os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC). Numerosos anticonvulsivantes ligam-se a vários sítios nesses canais e podem exercer sua ação anticonvulsivante por esse mecanismo, bem como suas ações como estabilizadores do humor, no tratamento da dor crônica, como ansiolíticos e como hipnóticos.

**Dimensões dos sintomas na esquizofrenia**

Descrição clínica da psicose

A esquizofrenia é mais do que uma psicose

Além dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia

Os sintomas da esquizofrenia não são necessariamente exclusivos

Circuitos cerebrais e dimensões dos sintomas na esquizofrenia

**Neurotransmissores e circuitos na esquizofrenia**

Dopamina

Glutamato

**Neurodesenvolvimento e genética na esquizofrenia****Neuroimagem dos circuitos na esquizofrenia**

Imagem em genética e epistasia

**Resumo**

Psicose é um termo de definição difícil e de uso frequentemente incorreto, não apenas na mídia, mas infelizmente também entre profissionais de saúde mental. O conceito de psicose está associado a estigma e medo, e, às vezes, emprega-se o termo pejorativo “loucura” para a psicose. Este capítulo não pretende listar os critérios diagnósticos para todos os transtornos mentais em que a psicose aparece como característica definidora ou como característica associada. O leitor deve consultar fontes de referência padrão, como o DSM (*Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*) da American Psychiatric Association e a CID (*Classificação Internacional de Doenças*) para essas informações. Embora a esquizofrenia seja enfatizada aqui, iremos abordar a psicose como uma síndrome associada a uma variedade de doenças, que constituem os alvos do tratamento com antipsicóticos.

## Dimensões dos sintomas na esquizofrenia

### Descrição clínica da psicose

A psicose é uma síndrome – isto é, uma mistura de sintomas – que pode estar associada a muitos



transtornos psiquiátricos diferentes, embora não seja um transtorno específico por si só nos esquemas diagnósticos, como o DSM ou a CID. No mínimo, psicose significa delírios e alucinações. Em geral, envolve também sintomas como discurso e comportamento desorganizados e distorções graves da realidade.

Desse modo, a psicose pode ser considerada como um conjunto de sintomas nos quais a capacidade mental, a resposta afetiva e a capacidade do indivíduo de reconhecer a realidade, de se comunicar e de se relacionar com outras pessoas estão comprometidas. Os transtornos psicóticos apresentam sintomas psicóticos como características definidoras; existem outros transtornos nos quais pode haver sintomas psicóticos, porém sua presença não é necessária para o diagnóstico.

Os *transtornos que exigem a presença de psicose* como característica *definidora* para o diagnóstico são esquizofrenia, transtornos psicóticos induzidos por substâncias, transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno psicótico breve e transtorno psicótico devido a condição médica geral (Tabela 4.1). Os *transtornos que podem ou não apresentar sintomas psicóticos* como características *associadas* são a mania e a depressão, bem como vários transtornos cognitivos, como a doença de Alzheimer (Tabela 4.2).

A psicose em si pode ser paranoide, desorganizada/excitada ou depressiva. As distorções perceptivas e os distúrbios motores podem estar associados a qualquer tipo de psicose. As *distorções perceptivas* incluem ser incomodado por vozes alucinatórias; ouvir vozes que acusam, culpam ou ameaçam de punição; ter visões; relatar alucinações táteis, gustativas ou olfatórias; ou relatar que coisas e pessoas familiares parecem mudadas. Os *distúrbios motores* consistem em posturas rígidas peculiares; sinais francos de tensão; sorrisos ou risadas inadequados; gestos repetidos peculiares; conversar, sussurrar ou resmungar consigo mesmo; ou olhar ao redor como se estivesse ouvindo vozes.

**Tabela 4.1** Transtornos em que a psicose é característica definidora.

Esquizofrenia
Transtornos psicóticos induzidos por substâncias ( <i>i. e.</i> , induzidos por fármacos)
Transtorno esquizofreniforme
Transtorno esquizoafetivo
Transtorno delirante
Transtorno psicótico breve
Transtorno psicótico devido a condição médica geral

**Tabela 4.2** Transtornos nos quais a psicose é característica associada.

Mania
Depressão

Na *psicose paranoide*, o paciente apresenta projeções paranoides, beligerância hostil e megalomania. A *projeção paranoide* envolve preocupações com crenças delirantes; acreditar que pessoas estão falando sobre ele; acreditar que está sendo perseguido ou vítima de conspiração; e pensar que pessoas ou forças externas controlam suas ações. A *beligerância hostil* é uma expressão verbal de sentimentos de hostilidade. O paciente expressa atitude de desdém; manifesta atitude hostil e mal-humorada; manifesta irritabilidade e resmungos; tende a culpar os outros pelos problemas; expressa sentimentos de ressentimento; queixa-se e encontra defeitos; bem como desconfia das pessoas. A *megalomania* consiste em exibir atitude de superioridade; ouvir vozes que elogiam e exaltam a pessoa; acreditar que tem poderes incomuns ou que é uma personalidade bem conhecida, ou que tem uma missão divina.

Na *psicose desorganizada/excitada*, há desorganização conceitual, desorientação e excitação. A *desorganização conceitual* pode ser caracterizada por respostas irrelevantes ou incoerentes, desviar-se do assunto, usar neologismos ou repetir determinadas palavras ou frases. A *desorientação* consiste em não saber onde a pessoa está, a estação do ano, o ano do calendário ou a própria idade. A *excitação* consiste em expressar sentimentos sem qualquer restrição; manifestar fala apressada; evidenciar humor elevado; demonstrar atitude de superioridade; dramatizar a si próprio ou os próprios sintomas; falar alto e de modo áspero; exibir hiperatividade ou inquietação; e apresentar um discurso excessivo.

A *psicose depressiva* caracteriza-se pelo retardo psicomotor e pela apatia, bem como a autopunição e a culpa ansiosas. O *retardo psicomotor* e a *apatia* manifestam-se por fala lenta; indiferença quanto ao próprio futuro; expressão facial fixa; movimentos lentos; deficiência da memória recente; bloqueio na fala; apatia em relação a si mesmo ou com os próprios problemas; aparência descuidada, fala baixa ou sussurrada; e não responder a perguntas. A *autopunição* e a *culpa ansiosas* consistem na tendência a se acusar ou a se condenar; a demonstrar ansiedade com relação a assuntos específicos, apreensão quanto a eventos futuros vagos e atitude de autodepreciação, com humor deprimido; a expressar sentimentos de culpa e de remorso; preocupar-se com ideias suicidas, ideias indesejadas e medos específicos; e sentir-se indigno ou pecador.

Esta discussão dos grupos de sintomas psicóticos não constitui critérios diagnósticos para os transtornos psicóticos. É apresentada simplesmente como descrição dos vários tipos de sintomas na psicose a fim de oferecer ao leitor uma visão geral da natureza dos transtornos de comportamento associados às diversas doenças psicóticas.

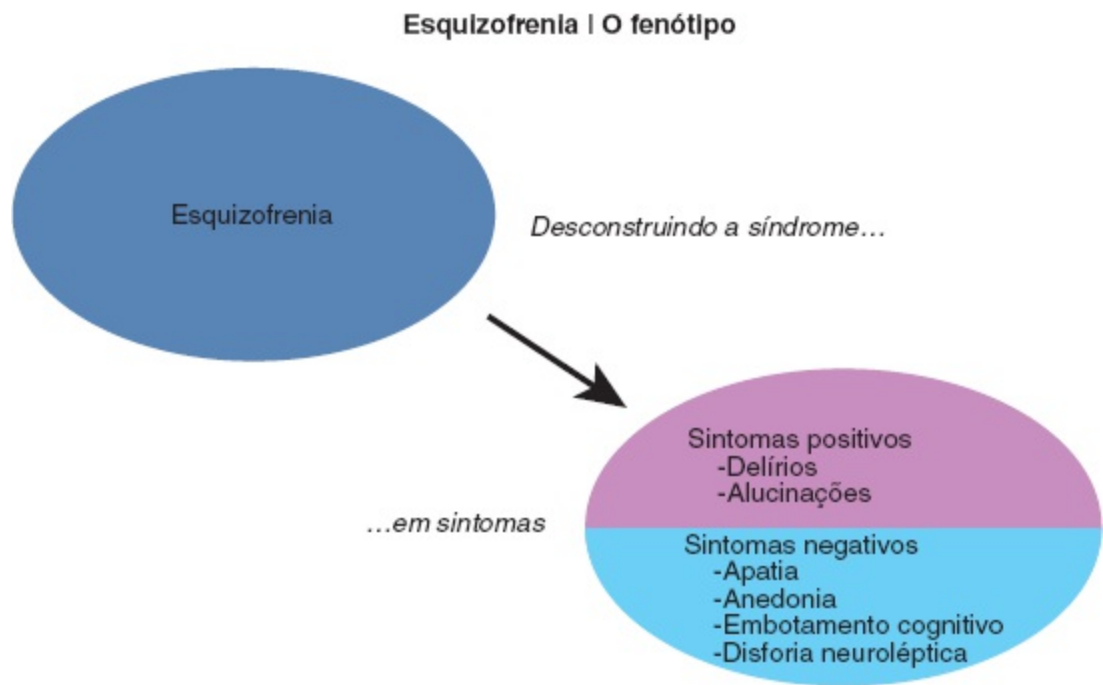
A esquizofrenia é mais do que uma psicose

Apesar de a esquizofrenia ser a doença psicótica mais comum e mais conhecida, ela não é sinônimo de psicose. É apenas uma das muitas causas de psicose. A esquizofrenia afeta 1% da população, e, nos EUA, ocorrem mais de 300.000 episódios esquizofrênicos agudos anualmente. Entre 25 e 50% dos pacientes esquizofrênicos tentam suicídio e 10% acabam conseguindo, o que contribui para uma taxa de mortalidade oito vezes maior do que a da população geral. A expectativa de vida de um paciente com esquizofrenia pode ser 20 a 30 anos mais curta que a da população geral, não apenas devido ao suicídio, mas, em particular, pela doença cardiovascular prematura. Essa taxa de mortalidade acelerada devido à ocorrência de doença cardiovascular prematura em pacientes esquizofrênicos é causada não apenas por fatores genéticos e de estilo de vida, como tabagismo, dieta pouco saudável e falta de exercício, o que leva à obesidade e ao diabetes, mas também, infelizmente, em consequência do tratamento com alguns antipsicóticos. Estes provocam incidência maior de obesidade e diabetes, o que aumenta, assim, o risco cardíaco. Nos EUA, mais de 20% dos benefícios de seguro social são usados no atendimento de pacientes com esquizofrenia. Somente nos EUA, os custos diretos e indiretos da esquizofrenia são estimados em dezenas de bilhões de dólares a cada ano.

Por definição, a esquizofrenia é um transtorno que deve durar cerca de 6 meses ou mais, com, pelo menos, um mês de delírios, alucinações, discurso desordenado, comportamento claramente desorganizado ou catatônico ou sintomas negativos. Os *sintomas positivos* estão listados na Tabela 4.3 e mostrados na Figura 4.1. Esses sintomas da esquizofrenia são frequentemente enfatizados, visto que podem ser notáveis e surgir de repente quando um paciente descompensa com um episódio psicótico (frequentemente denominado “ruptura” psicótica, como na ruptura da realidade) e constituem os sintomas tratados mais efetivamente por medicações antipsicóticas. Os *delírios* constituem um tipo de sintoma positivo; eles costumam envolver interpretação incorreta das percepções ou experiências. O conteúdo mais comum de um delírio na esquizofrenia é persecutório, mas pode envolver uma variedade de outros temas, inclusive o de referência (*i. e.*, pensar erroneamente que algo se refere à própria pessoa), somático, religioso ou de grandiosidade. As *alucinações* também constituem um tipo de sintoma positivo (Tabela 4.3) e podem ocorrer em qualquer modalidade sensorial (p. ex., auditivas, visuais, olfatórias, gustativas e táteis), porém as alucinações auditivas são, sem dúvida alguma, as mais comuns e mais características na esquizofrenia. Geralmente, o sintomas positivos refletem o *excesso* das funções normais e, além dos delírios e das alucinações, também podem incluir distorções ou exageros na linguagem e na comunicação (discurso desorganizado), bem como no monitoramento comportamental (comportamento claramente desorganizado ou catatônico ou agitado). Os sintomas positivos são bem conhecidos por serem dramáticos; com frequência, são eles que fazem com que o paciente receba a atenção de profissionais de saúde e da lei. Por isso, constituem os principais alvos dos tratamentos com agentes antipsicóticos.

**Tabela 4.3** Sintomas positivos da psicose e da esquizofrenia.

Delírios
Alucinações
Distorções ou exageros da linguagem e da comunicação
Discurso desorganizado
Comportamento desorganizado
Comportamento catatônico
Agitação



**Figura 4.1** Sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. A síndrome que compõe a esquizofrenia consiste em uma mistura de sintomas, que são comumente divididos em duas categorias principais: positivos e negativos. Os sintomas positivos, como os delírios e as alucinações, refletem o desenvolvimento dos sintomas da psicose; podem ser dramáticos e refletir a perda do contato com a realidade. Os sintomas negativos refletem a perda de funções e sentimentos normais, como o interesse pelas coisas e a capacidade de sentir prazer.

Os *sintomas negativos* estão listados nas Tabelas 4.4 e 4.5 e mostrados na Figura 4.1. Classicamente, existem, pelo menos, cinco tipos de sintomas negativos, todos eles começando pela letra A (Tabela 4.5):

- *alogia* – disfunção da comunicação; restrições na fluência e na produtividade do pensamento e da fala
- *achatamento ou embotamento afetivo* – restrições na amplitude e na intensidade da expressão emocional
- *associabilidade* – redução do interesse e da interação social
- *anedonia* – redução da capacidade de sentir prazer

- *avolição* – redução do desejo, da motivação ou da persistência; restrições na iniciação de comportamento dirigido para metas.

**Tabela 4.4** Sintomas negativos da esquizofrenia.

Embotamento do afeto
Retraimento emocional
<i>Rapport</i> deficiente
Passividade
Retraimento social apático
Dificuldade no pensamento abstrato
Falta de espontaneidade
Pensamento estereotipado
Alogia: restrições na fluência e na produtividade do pensamento e da fala
Avolição: restrições na iniciação de comportamento dirigido para metas
Anedonia: ausência de prazer
Prejuízo da atenção

**Tabela 4.5** Quais são os sintomas negativos?

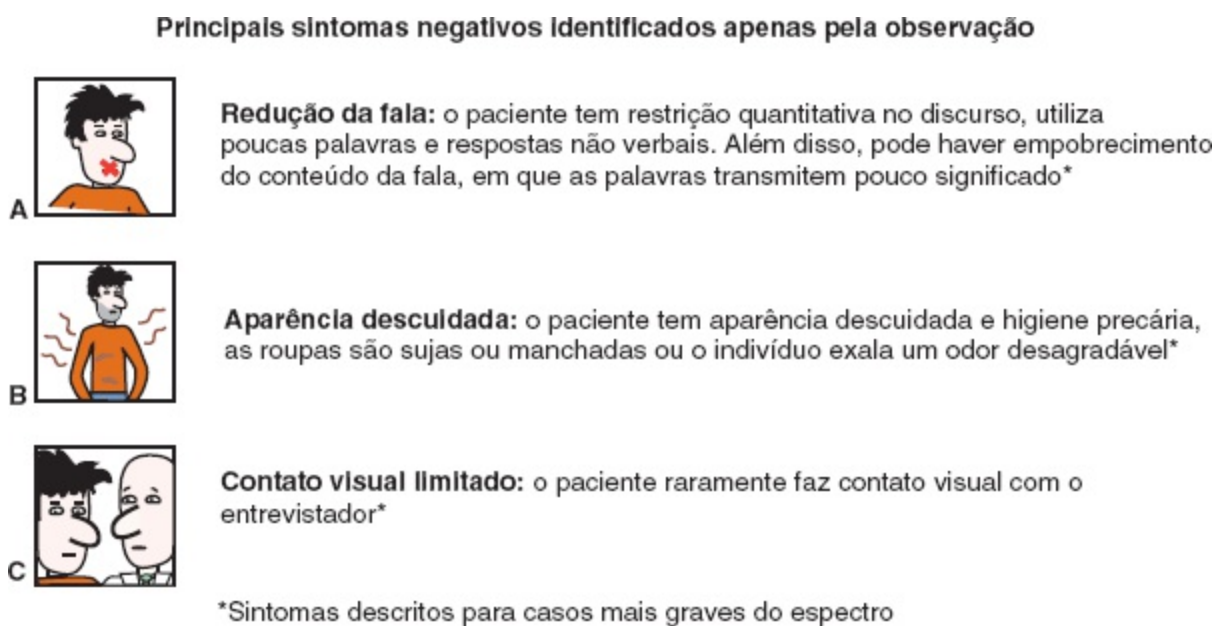
Domínio	Termo descritivo	Tradução
Disfunção da comunicação	Alogia	Pobreza do discurso; por exemplo, fala pouco, usa poucas palavras
Disfunção do afeto	Achatamento ou embotamento afetivo	Redução da amplitude das emoções (percepção, experiência e expressão); por exemplo, sente-se adormecido ou vazio por dentro, lembra-se de poucas experiências emocionais, boas ou ruins
Disfunção da socialização	Associabilidade	Redução do interesse e das interações sociais; por exemplo, pouco interesse sexual, poucos amigos, pouco interesse em passar tempo (ou pouco tempo passado) com amigos
Disfunção da capacidade de sentir prazer	Anedonia	Redução da capacidade de sentir prazer; por exemplo, considera passatempos ou interesses anteriores não prazerosos
Disfunção da motivação	Avolição	Redução do desejo, da motivação e da persistência; por exemplo, redução da capacidade de realizar ou completar tarefas do dia a dia; pode ter higiene pessoal precária

Os sintomas negativos da esquizofrenia, como embotamento afetivo, retraimento emocional, *rapport* deficiente, passividade e retraimento social apático, dificuldade no pensamento abstrato, pensamento estereotipado e falta de espontaneidade, são comumente considerados como uma redução das funções normais e estão associados a longos períodos de hospitalização e interação social deficiente. Embora essa redução do funcionamento normal possa não ser tão preocupante quanto os sintomas positivos, é interessante assinalar que os sintomas negativos da esquizofrenia determinam,

em última análise, se o paciente funciona bem ou se apresenta desfecho desfavorável. Certamente, os pacientes terão perturbações na sua capacidade de interagir com outras pessoas quando seus sintomas positivos estão fora de controle. No entanto, o grau dos sintomas negativos determinará, em grande parte, se eles podem viver independentemente, manter relações sociais estáveis ou voltar ao emprego.

Embora se possam utilizar escalas de avaliação formais para medir os sintomas negativos em estudos de pesquisa, na prática clínica, pode ser mais prático identificar e monitorar rapidamente os sintomas negativos com base apenas na observação (Figura 4.2) ou por algumas perguntas simples (Figura 4.3). Os sintomas negativos não são apenas parte da síndrome da esquizofrenia – eles também podem fazer parte de um “pródromo”, que começa com sintomas subsindrômicos, que não preenchem os critérios diagnósticos para esquizofrenia e que ocorrem antes do início da síndrome completa da esquizofrenia. É importante detectar e monitorar ao longo do tempo os sintomas negativos prodrômicos de pacientes de alto risco, de modo ao tratamento ser iniciado aos primeiros sinais de psicose. Os sintomas negativos também podem persistir entre os episódios psicóticos, uma vez iniciada a esquizofrenia, e reduzir o funcionamento social e ocupacional na ausência de sintomas positivos.

Os atuais tratamentos com agentes antipsicóticos são limitados em sua capacidade de tratar os sintomas negativos, porém intervenções psicossociais, com os antipsicóticos, podem ser úteis para reduzir os sintomas negativos. Existe até mesmo a possibilidade de que a instituição do tratamento para os sintomas negativos durante a fase prodrômica da esquizofrenia retarde ou evite o início da doença, mas isso ainda continua sendo objeto de pesquisa.



**Figura 4.2 Sintomas negativos identificados por observação.** Alguns sintomas negativos da esquizofrenia – como redução da fala, aparência descuidada e contato visual limitado – podem ser identificados apenas pela observação do paciente.



**Redução da capacidade de resposta emocional:** o paciente demonstra poucas emoções ou mudanças na expressão facial e, quando questionado, pode recordar de poucas ocasiões de experiência emocional\*



**Redução do Interesse:** redução do interesse e dos passatempos, pouco ou nada estimula o seu interesse; metas de vida limitadas e incapacidade de alcançá-las\*



**Redução do Interesse social:** o paciente tem desejo reduzido de iniciar contatos sociais e pode ter poucos amigos e relacionamentos íntimos ou mesmo nenhum\*

\*Sintomas descritos para casos mais graves do espectro

**Figura 4.3 Sintomas negativos identificados por perguntas.** Outros sintomas negativos da esquizofrenia podem ser identificados por perguntas simples. Por exemplo, uma entrevista breve pode revelar o grau de capacidade de resposta emocional, o nível de interesse em passatempos ou na busca de metas de vida e o desejo de iniciar e manter contatos sociais.

## Além dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia

Embora não sejam reconhecidos formalmente como parte dos critérios diagnósticos da esquizofrenia, numerosos estudos subclassificam os sintomas dessa doença em cinco dimensões: não apenas sintomas positivos e negativos, mas também sintomas cognitivos, agressivos e afetivos (Figura 4.4). Esta, talvez, seja uma maneira mais sofisticada, embora complicada, de descrever os sintomas da esquizofrenia.

Os sintomas agressivos, como ofensas, comportamentos verbalmente abusivos e violência franca, podem ocorrer com os sintomas positivos, como delírios e alucinações, sendo confundidos com os próprios sintomas positivos. As intervenções comportamentais são particularmente úteis para evitar a violência associada à impulsividade, o que reduz as provocações provenientes do ambiente. Certos agentes antipsicóticos, como a clozapina, ou doses muito altas de antipsicóticos convencionais ou, em certas ocasiões, o uso simultâneo de dois antipsicóticos também podem ser úteis para os sintomas agressivos e a violência demonstrados por alguns pacientes.

Também pode ser difícil separar os sintomas de disfunção cognitiva formal dos sintomas de disfunção afetiva e dos sintomas negativos, porém as atuais pesquisas estão buscando as áreas específicas de disfunção cerebral para cada domínio dos sintomas da esquizofrenia, na esperança de desenvolver melhores tratamentos para os sintomas negativos, cognitivos e afetivos desse transtorno, os quais frequentemente são negligenciados. Em particular, estão sendo desenvolvidas baterias de avaliação neuropsicológica para quantificar os sintomas cognitivos, a fim de detectar melhora



cognitiva após o tratamento com alguns dos novos fármacos psicotrópicos que estão sendo atualmente testados. Os sintomas cognitivos da esquizofrenia consistem em prejuízos da atenção e do processamento de informações. Estes são manifestados pelo comprometimento da fluência verbal (capacidade de produção de fala espontânea), por problemas com a aprendizagem sequencial (de uma lista de itens ou de uma série de eventos) e pela vigilância prejudicada das funções executivas (dificuldades para manter e focar a atenção, de concentração, de estabelecer prioridades e de modulação do comportamento com base em pistas sociais).

Os sintomas cognitivos importantes da esquizofrenia estão listados na Tabela 4.6. Não estão incluídos os sintomas da demência e os distúrbios de memória, mais característicos da doença de Alzheimer, porém os sintomas cognitivos da esquizofrenia enfatizam “disfunção executiva”. Isso envolve problemas no estabelecimento e na manutenção de metas, na alocação dos recursos de atenção, na avaliação e no monitoramento do desempenho e no uso dessas habilidades para a resolução de problemas. É importante reconhecer e monitorar os sintomas cognitivos da esquizofrenia, visto que constituem o único e mais forte correlato de funcionamento no mundo real, ainda mais nítido do que os sintomas negativos.



**Figura 4.4 Localização dos domínios de sintomas.** Os diferentes domínios de sintomas da esquizofrenia são hipoteticamente regulados por regiões cerebrais específicas. Acredita-se que os sintomas positivos da esquizofrenia sejam modulados por circuitos mesolímbicos disfuncionais, enquanto os sintomas negativos estão hipoteticamente associados a uma disfunção dos circuitos mesocorticais, e também podem envolver regiões mesolímbicas, como o *nucleus accumbens*, que faz parte do circuito de recompensa do cérebro e, portanto, desempenha um papel na motivação. O *nucleus accumbens* também pode estar envolvido na maior frequência de uso e na utilização abusiva de substâncias observada em pacientes com esquizofrenia. Os sintomas afetivos estão associados ao córtex pré-frontal ventromedial, enquanto os sintomas agressivos (relacionados com o controle dos impulsos) estão associados ao processamento anormal das informações no córtex orbitofrontal e na amígdala. Os sintomas cognitivos estão associados ao processamento problemático da informação no córtex pré-frontal dorsolateral. Embora haja superposição de funções entre diferentes regiões cerebrais, a compreensão de quais dessas regiões podem estar predominantemente envolvidas em sintomas específicos pode ajudar na personalização do tratamento do perfil sintomático específico de cada paciente com

esquizofrenia.

**Tabela 4.6** Sintomas cognitivos da esquizofrenia.

Problemas em estabelecer e manter metas
Problemas em alocar recursos atencionais
Problemas em focalizar a atenção
Problemas em manter a atenção
Problemas na avaliação de funções
Problemas no monitoramento do desempenho
Problemas em estabelecer prioridades
Problemas em modular o comportamento com base em pistas sociais
Problemas na aprendizagem sequencial
Fluência verbal prejudicada
Dificuldade na resolução de problemas

## Os sintomas da esquizofrenia não são necessariamente exclusivos

É importante reconhecer que várias outras doenças podem compartilhar algumas das mesmas cinco dimensões de sintomas descritas aqui para a esquizofrenia e mostradas na Figura 4.4. Assim, além da esquizofrenia, podem exibir *sintomas positivos* o transtorno bipolar, o transtorno esquizoafetivo, a depressão psicótica, a doença de Alzheimer e outras demências orgânicas, as doenças psicóticas da infância, as psicoses induzidas por substâncias e outros transtornos. Os *sintomas negativos* também podem ocorrer nos demais transtornos e igualmente se sobrepor aos sintomas cognitivos e afetivos observados em outros transtornos. Todavia, como estado de déficit primário, os sintomas negativos são bastante peculiares à esquizofrenia. A esquizofrenia certamente não é o único transtorno com *sintomas cognitivos*. O autismo, a demência pós-acidente vascular encefálico (vascular ou por múltiplos infartos), a doença de Alzheimer e muitas outras demências orgânicas (demência parkinsoniana/com corpúsculos de Lewy, demência frontotemporal/de Pick etc.) também podem estar associadas a disfunções cognitivas semelhantes àquelas observadas na esquizofrenia.

Os *sintomas afetivos* estão frequentemente associados à esquizofrenia, mas isso não significa necessariamente que eles preencham os critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade ou afetivo comórbido. Todavia, a esquizofrenia é frequentemente acompanhada de humor deprimido, humor ansioso, culpa, tensão, irritabilidade e preocupação. Esses vários sintomas também constituem características proeminentes do transtorno depressivo maior, da depressão psicótica, do transtorno bipolar, do transtorno esquizoafetivo, das demências orgânicas, dos transtornos psicóticos da infância e de casos de depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia resistentes ao tratamento, entre

outros. Por fim, ocorrem *sintomas agressivos e hostis* em vários outros transtornos, particularmente naqueles com problemas de controle dos impulsos. Os sintomas são franca hostilidade, como ofensa ou agressividade verbais ou físicas, comportamentos autoagressivos, como suicídio, e incêndio premeditado ou outros danos a bens pessoais. Outros tipos de impulsividade, como a sexual, também estão nessa categoria de sintomas agressivos e hostis. Esses mesmos sintomas estão frequentemente associados a transtorno bipolar, psicose da infância, transtorno de personalidade *borderline*, transtorno de personalidade antissocial, uso abusivo de substâncias, doença de Alzheimer e outras demências, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtornos de conduta em crianças e muitos outros.

## Circuitos cerebrais e dimensões dos sintomas na esquizofrenia

Os diversos sintomas da esquizofrenia estão hipoteticamente localizados em regiões específicas do cérebro (Figura 4.4). Especificamente, há muito tempo, foi aventada a hipótese de que os sintomas positivos da esquizofrenia tenham seu local de origem em circuitos mesolímbicos disfuncionais, envolvendo particularmente o *nucleus accumbens*. Considera-se esse núcleo parte do circuito de recompensa do cérebro. Assim, não surpreende que problemas relacionados com a recompensa e a motivação na esquizofrenia possam se sobrepor aos sintomas negativos e levar ao tabagismo e uso abusivo de substâncias psicoativas e de álcool, além de estar ligados a essa área do cérebro. O córtex pré-frontal é considerado ponto-chave dos circuitos cerebrais disfuncionais responsáveis pelos sintomas remanescentes da esquizofrenia: especificamente, o córtex pré-frontal mesocortical e o córtex pré-frontal ventromedial com sintomas negativos e sintomas afetivos; o córtex pré-frontal dorsolateral com os sintomas cognitivos; e o córtex orbitofrontal e suas conexões com a amígdala, com os sintomas agressivos e impulsivos (Figura 4.4).

Evidentemente, esse modelo é bem simplificado e reducionista, visto que cada área do cérebro desempenha várias funções e cada uma delas certamente está distribuída em mais de uma área cerebral. Todavia, a alocação de dimensões específicas dos sintomas a áreas cerebrais específicas não apenas ajuda nos estudos de pesquisa, como também tem valor heurístico e clínico. De modo mais específico, cada paciente tem sintomas e respostas próprios à medicação. Para otimizar e individualizar o tratamento, pode ser útil considerar quais sintomas específicos determinado paciente está manifestando e, portanto, quais áreas do cérebro desse paciente estão supostamente disfuncionais (Figura 4.4). Cada área do cérebro tem neurotransmissores, receptores, enzimas e genes específicos, que a regulam, havendo alguma sobreposição, mas também algumas diferenças regionais próprias. Saber disso pode ajudar o clínico a escolher as medicações e a monitorar a eficiência do tratamento.

## Neurotransmissores e circuitos na esquizofrenia

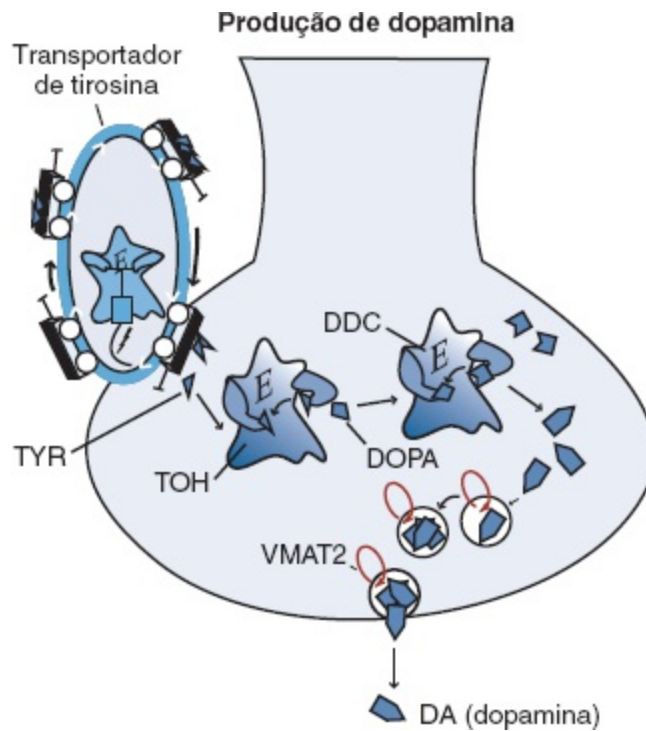
# Dopamina

A principal hipótese para a esquizofrenia baseia-se no neurotransmissor dopamina. Para entender o potencial papel da dopamina na esquizofrenia, é importante inicialmente rever como a dopamina é sintetizada, metabolizada e regulada, bem como a função dos receptores de dopamina e a localização das vias dopaminérgicas essenciais no cérebro.

## Neurônios dopaminérgicos

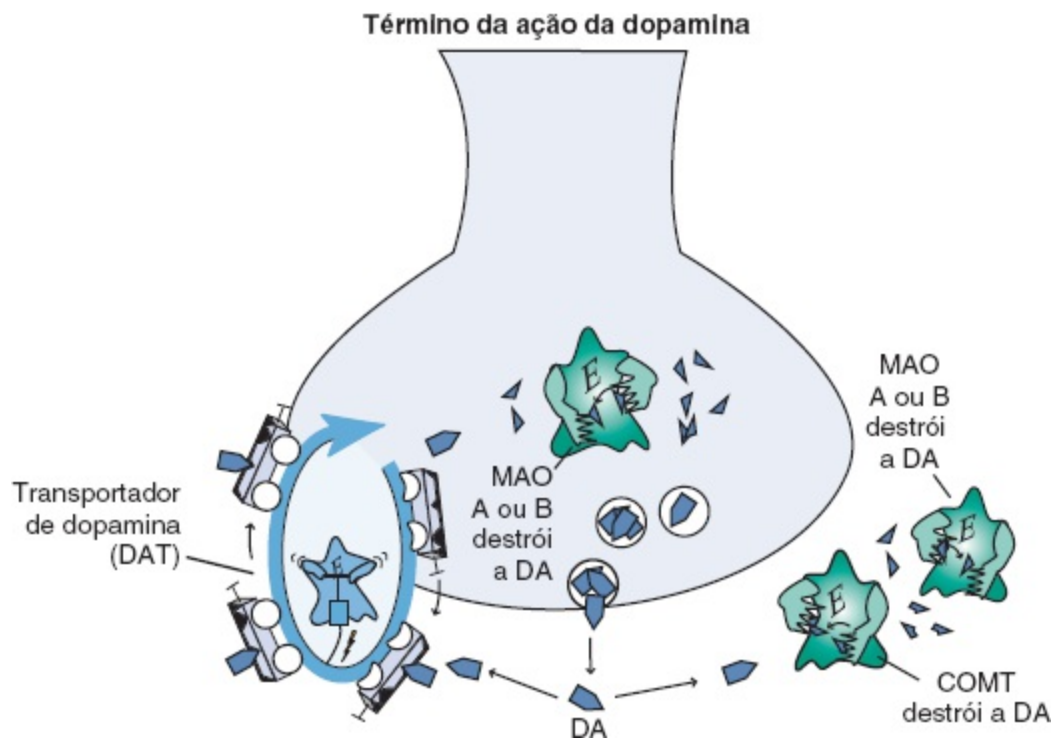
Os neurônios dopaminérgicos utilizam a dopamina (DA) como neurotransmissor. A dopamina é sintetizada nos terminais nervosos dopaminérgicos, a partir do aminoácido tirosina após sua captação do espaço extracelular e da corrente sanguínea no neurônio por uma bomba ou transportador de tirosina (Figura 4.5). A tirosina é convertida em DA inicialmente pela enzima tirosina hidroxilase (TOH) limitadora de velocidade e, em seguida, pela enzima DOPA descarboxilase (DDC) (Figura 4.5). A seguir, a DA é captada em vesículas sinápticas por um transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) e armazenada dentro dessas vesículas até ser utilizada durante a neurotransmissão.

O neurônio DA tem um transportador pré-sináptico (bomba de recaptção), denominado DAT, que é exclusivo para a DA e que interrompe a ação sináptica da DA ao retirá-la rapidamente da sinapse e transportá-la de volta ao terminal nervoso pré-sináptico. Neste último, pode ser novamente armazenada em vesículas sinápticas para reutilização subsequente em outra neurotransmissão (Figura 4.6). Os DAT não estão presentes em grande densidade nos terminais axônicos de todos os neurônios DA. Por exemplo, no córtex pré-frontal, os DAT são relativamente esparsos e a DA é inativada por outros mecanismos. O excesso de DA que escapa de seu armazenamento em vesículas sinápticas pode ser destruído dentro do neurônio pelas enzimas monoamina oxidases (MAO)-A ou B, ou fora do neurônio pela enzima catecol-*O*-metiltransferase (COMT) (Figura 4.6). A DA que se difunde a partir das sinapses também pode ser transportada por transportadores de noradrenalina (NAT) como substrato “falso”, interrompendo, dessa maneira, a ação da DA.

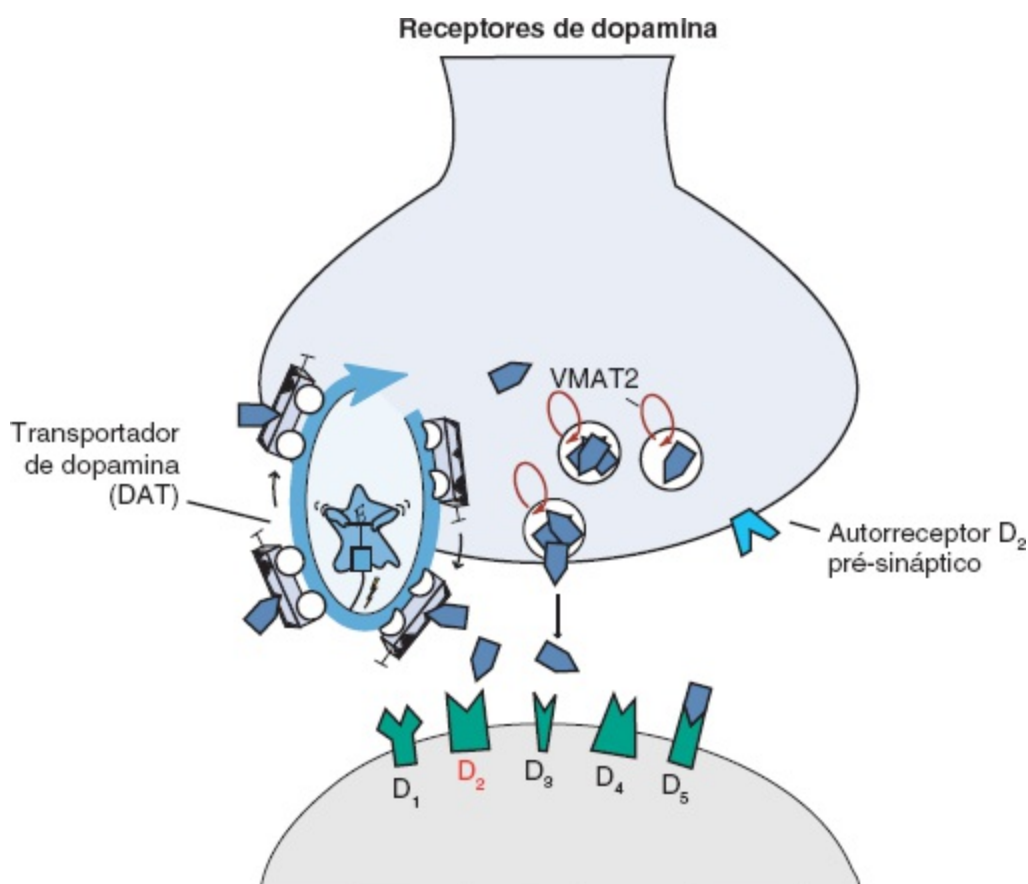


**Figura 4.5 Síntese da dopamina.** A tirosina (TYR), precursora da dopamina, é captada nos terminais nervosos dopaminérgicos por um transportador de tirosina e convertida em DOPA pela enzima tirosina hidroxilase (TOH). A DOPA é, então, convertida em dopamina (DA) pela enzima DOPA descarboxilase (DDC). Após sua síntese, a dopamina acondiciona-se em vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), no qual é armazenada até a sua liberação na sinapse durante a neurotransmissão.

Os receptores de dopamina também regulam a neurotransmissão dopaminérgica (Figura 4.7). O transportador de DA, DAT, e o transportador vesicular, VMAT2, são tipos de receptores. Existe uma plethora de outros receptores de dopamina, como, pelo menos, cinco subtipos farmacológicos e várias isoformas moleculares. Talvez o receptor de dopamina mais extensamente investigado seja o receptor de dopamina 2 ( $D_2$ ), visto que é estimulado por agonistas dopaminérgicos no tratamento da doença de Parkinson e bloqueado por antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos no tratamento da esquizofrenia. Conforme discutido de modo mais pormenorizado no Capítulo 5, referente aos antipsicóticos, os receptores de dopamina 1, 2, 3 e 4 são todos bloqueados por alguns antipsicóticos atípicos. No entanto, ainda não foi esclarecido até que ponto os receptores de dopamina 1, 3 ou 4 contribuem para as propriedades clínicas desses fármacos.



**Figura 4.6 Término da ação da dopamina.** A ação da dopamina pode ser interrompida por meio de múltiplos mecanismos. A dopamina pode ser transportada para fora da fenda sináptica, de volta ao neurônio pré-sináptico pelo transportador de dopamina (DAT), no qual pode ser novamente acondicionada para uso futuro. Por outro lado, a dopamina pode ser degradada no meio extracelular pela enzima catecol-O-metiltransferase (COMT). Outras enzimas que degradam a dopamina são a monoamina oxidase A (MAO-A) e a monoamina oxidase B (MAO-B), que estão presentes nas mitocôndrias dentro do neurônio pré-sináptico e em outras células, como a glia.



**Figura 4.7 Receptores de dopamina.** São mostrados aqui receptores para a dopamina, que regulam sua neurotransmissão. Responsável pela eliminação do excesso de dopamina na sinapse, o transportador de dopamina (DAT) é encontrado na região pré-sináptica. O transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) capta a dopamina em vesículas

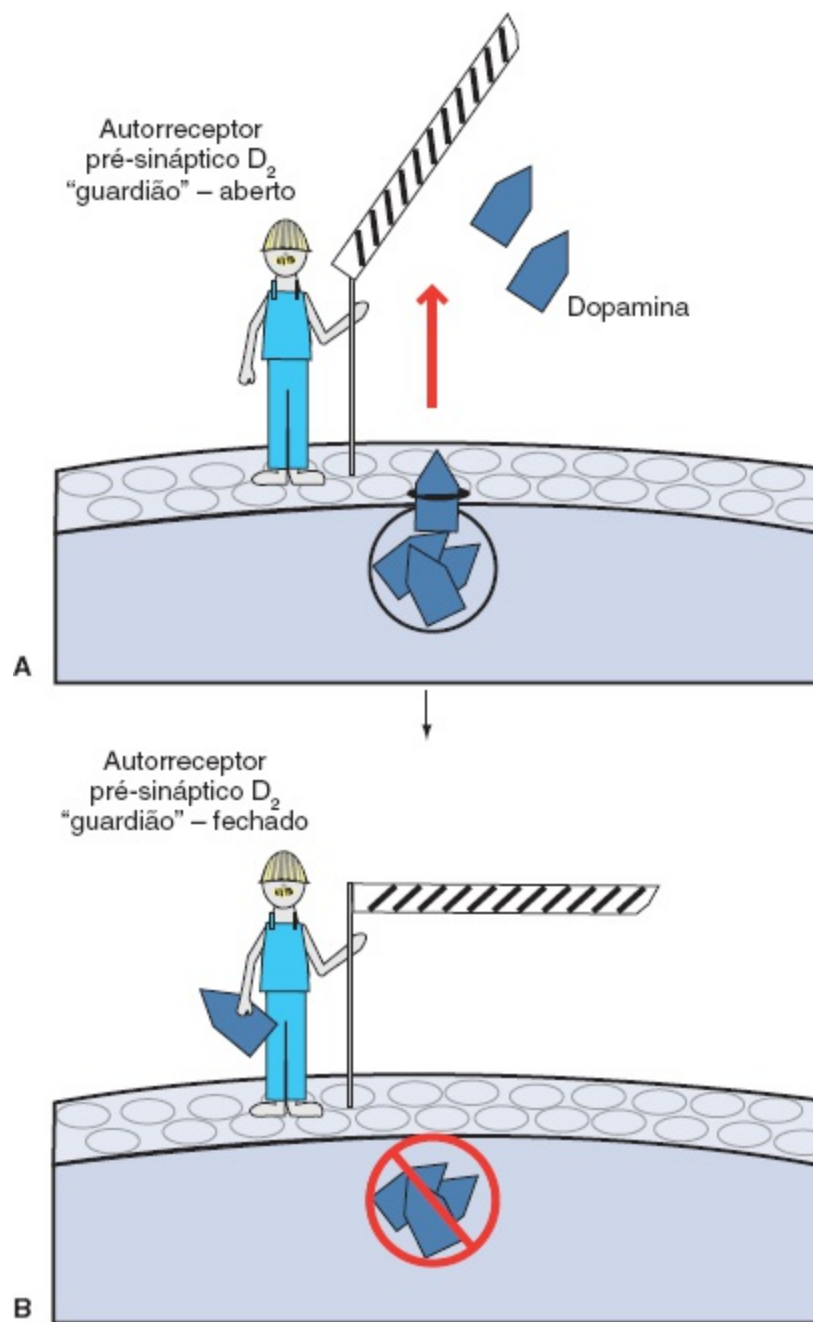
sinápticas para neurotransmissão futura. Existe também um autorreceptor de dopamina  $D_2$  pré-sináptico, que regula a liberação de dopamina pelo neurônio pré-sináptico. Além disso, existem vários receptores pós-sinápticos, como os  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$  e  $D_5$ . As funções dos receptores  $D_2$  estão mais bem elucidadas, já que se trata do principal sítio de ligação para praticamente todos os agentes antipsicóticos, bem como para os agonistas da dopamina usados no tratamento da doença de Parkinson.

Os receptores de dopamina 2 podem ser pré-sinápticos, atuando como autorreceptores (Figura 4.7). Os receptores  $D_2$  pré-sinápticos atuam, portanto, como “guardiões”, o que torna possível a liberação de DA quando não estão ocupados pela DA (Figura 4.8A) ou inibindo sua liberação quando a DA acumula-se na sinapse e ocupa esses autorreceptores pré-sinápticos “guardiões” (Figura 4.8B). Esses receptores estão localizados no terminal axônico (Figura 4.9) ou na outra extremidade do neurônio, na área somatodendrítica (Figura 4.10). Em ambos os casos, a ocupação desses receptores  $D_2$  proporciona um impulso de retroalimentação negativa ou uma ação de freio para a liberação de dopamina do neurônio pré-sináptico.

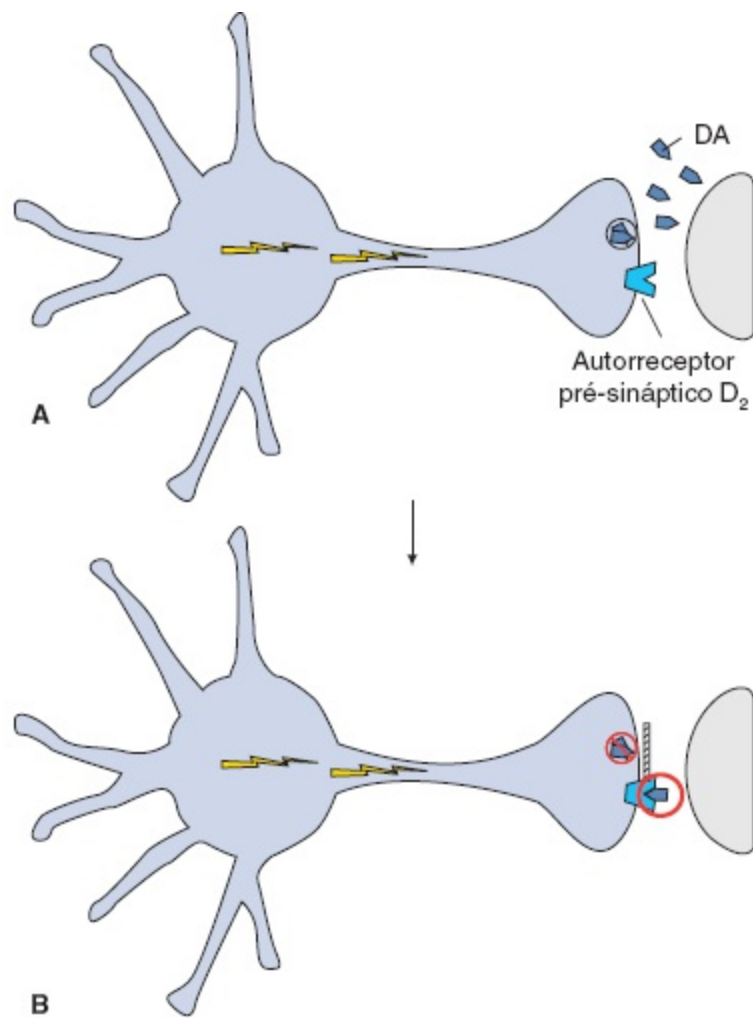
### **Vias dopaminérgicas essenciais no cérebro**

As cinco vias dopaminérgicas no cérebro estão ilustradas na Figura 4.11. Envolvem a via dopaminérgica mesolímbica, a via dopaminérgica mesocortical, a via dopaminérgica nigroestriatal, a via dopaminérgica tuberoinfundibular e uma quinta via que inerva o tálamo.

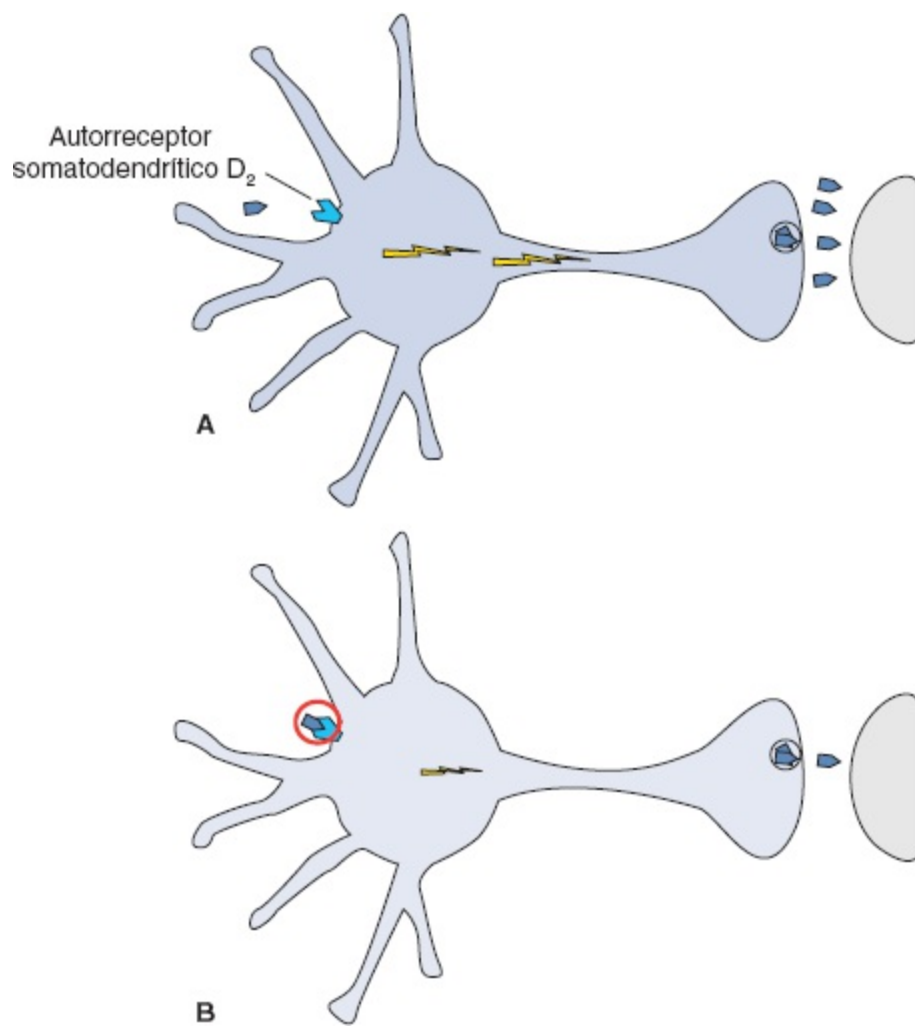




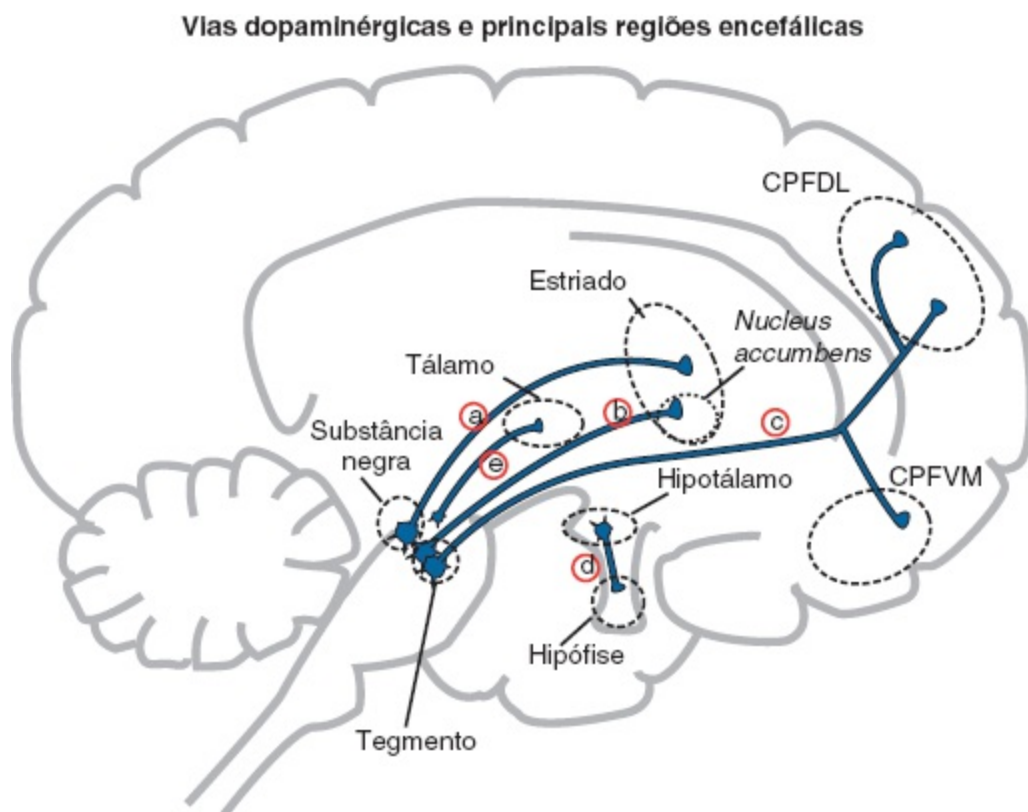
**Figura 4.8 Autorreceptores de dopamina 2 (D<sub>2</sub>) pré-sinápticos.** Os autorreceptores D<sub>2</sub> pré-sinápticos são “guardiões” para a dopamina. Isto é, quando esses receptores guardiões não estão ligados à dopamina (nenhuma dopamina na mão do guardião), eles abrem uma comporta molecular, o que possibilita a liberação de dopamina (**A**). Entretanto, quando a dopamina liga-se aos receptores guardiões (o guardião tem dopamina em sua mão), eles fecham a comporta molecular e impedem a liberação de dopamina (**B**).



**Figura 4.9 Autorreceptores de dopamina-2 pré-sinápticos.** Os autorreceptores D<sub>2</sub> pré-sinápticos podem estar localizados no terminal axônico, conforme ilustrado aqui. Quando ocorre acúmulo de dopamina na sinapse (**A**), ela se torna disponível para se ligar ao autorreceptor, que, então, inibe sua liberação (**B**).



**Figura 4.10 Autorreceptores de dopamina-2 somatodendríticos.** Os autorreceptores D<sub>2</sub> também podem se localizar na área somatodendrítica, conforme ilustrado aqui (A). Quando a dopamina se liga a esse receptor, ela interrompe o fluxo de impulsos neuronais no neurônio dopaminérgico (ver perda dos raios no neurônio em B), o que interrompe a liberação adicional de dopamina.



**Figura 4.11 Cinco vias dopaminérgicas no cérebro.** A neuroanatomia das vias neuronais dopaminérgicas no cérebro pode explicar os sintomas da esquizofrenia, bem como os efeitos terapêuticos e efeitos colaterais dos antipsicóticos. (a) A *via dopaminérgica nigroestriatal*, que se projeta da substância negra para os núcleos da base ou o estriado, faz parte do sistema nervoso extrapiramidal e controla a função motora e o movimento. (b) A *via dopaminérgica mesolímbica* projeta-se da área tegmental ventral do mesencéfalo para o *nucleus accumbens*, uma parte do sistema límbico do cérebro que se acredita estar envolvida em muitos comportamentos, como sensação de prazer, euforia intensa produzida por uso abusivo de substâncias psicoativas, bem como delírios e alucinações da psicose. (c) Uma via relacionada com a via dopaminérgica mesolímbica é a *via dopaminérgica mesocortical*. Essa via também se projeta da área tegmental ventral do mesencéfalo, porém envia axônios para áreas do córtex pré-frontal, onde podem desempenhar um papel na mediação dos sintomas cognitivos (córtex pré-frontal dorsolateral, CPFDL) e sintomas afetivos (córtex pré-frontal ventromedial, CPFVM) da esquizofrenia. (d) A quarta via dopaminérgica de interesse, a *via dopaminérgica tuberoinfundibular*, projeta-se do hipotálamo para a adeno-hipófise e controla a secreção de prolactina. (e) A quinta via dopaminérgica surge de múltiplos locais, como substância cinzenta central, parte ventral do mesencéfalo, núcleos hipotalâmicos e núcleo parabraquial lateral, e projeta-se para o tálamo. Sua função atualmente não está bem elucidada.

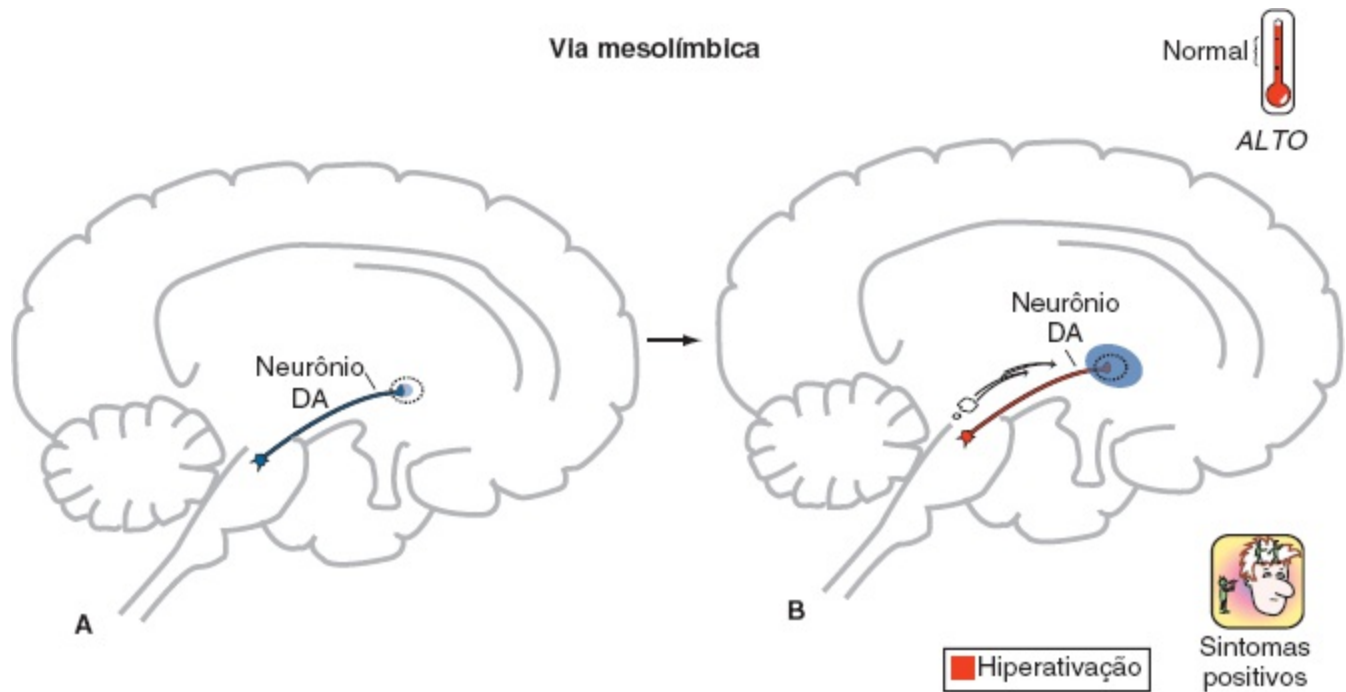
## Hipótese dopaminérgica da esquizofrenia | Via dopaminérgica mesolímbica e sintomas positivos da esquizofrenia

A *via dopaminérgica mesolímbica* projeta-se dos corpos celulares dopaminérgicos na área tegmental ventral do tronco encefálico até terminais axônicos em uma das áreas límbicas do cérebro, isto é, o *nucleus accumbens* no estriado ventral (Figura 4.11). Acredita-se que essa via desempenhe um importante papel em vários comportamentos emocionais, inclusive os sintomas positivos da psicose, como delírios e alucinações (Figura 4.12). A via dopaminérgica mesolímbica também é importante para a motivação, o prazer e a recompensa.

Por mais de 40 anos, foi observado que as doenças ou fármacos que aumentam a dopamina produzem sintomas psicóticos positivos ou os amplificam, enquanto os fármacos que diminuem a dopamina reduzem ou interrompem esses sintomas positivos. Por exemplo, substâncias estimulantes, como a anfetamina e a cocaína, liberam dopamina, e, se forem usadas repetidamente, podem causar psicose paranoide praticamente indistinguível dos sintomas positivos da esquizofrenia. As substâncias e os fármacos estimulantes são discutidos detalhadamente em outros capítulos sobre o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e sobre seu uso abusivo.

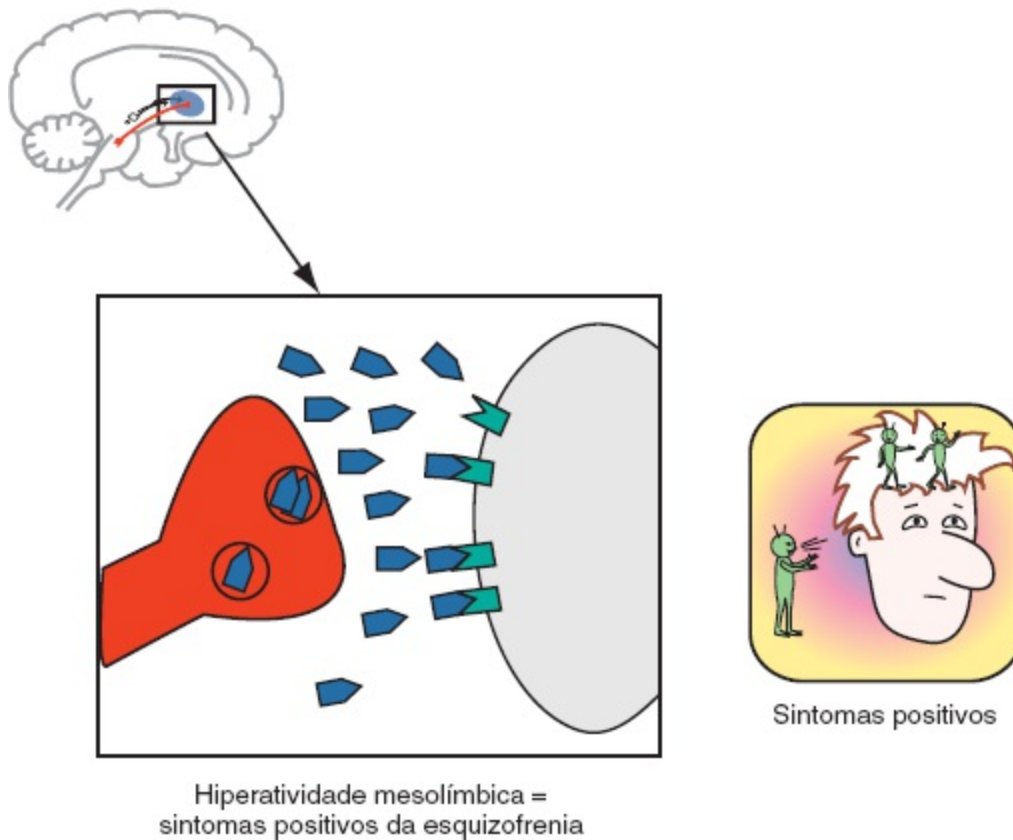
Todos os antipsicóticos conhecidos capazes de tratar os sintomas psicóticos positivos são bloqueadores do receptor de dopamina D<sub>2</sub>. Os antipsicóticos são discutidos no Capítulo 5. Essas observações foram formuladas em uma teoria da psicose denominada “hipótese dopaminérgica da esquizofrenia”. Talvez uma designação moderna mais precisa seja “hipótese dopaminérgica mesolímbica dos sintomas positivos da esquizofrenia”, visto que se acredita ser a hiperatividade, especificamente nessa via dopaminérgica particular, que medeia os sintomas positivos da psicose (Figura 4.13). A hiperatividade da via dopaminérgica mesolímbica hipoteticamente responde pelos sintomas psicóticos positivos, sejam esses sintomas parte da doença esquizofrênica, da psicose induzida por fármacos ou dos sintomas psicóticos positivos que acompanham a mania, a depressão

ou a demência. A hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos também pode desempenhar um papel nos sintomas agressivos e hostis na esquizofrenia e doenças relacionadas, particularmente se o controle serotoninérgico da dopamina for anormal em pacientes que carecem de controle dos impulsos. Embora não se saiba o que provoca essa hiperatividade da dopamina mesolímbica, as teorias atuais sustentam que ela represente a consequência distal de disfunção na atividade do glutamato no córtex pré-frontal e no hipocampo, conforme discutido adiante.



**Figura 4.12 Via dopaminérgica mesolímbica.** A via dopaminérgica mesolímbica, que se projeta da área tegmental ventral no tronco encefálico para o *nucleus accumbens* no estriado ventral (**A**), está envolvida na regulação dos comportamentos emocionais, e acredita-se que seja a via predominante que regula os sintomas positivos da psicose. Especificamente, acredita-se que a hiperatividade dessa via seja responsável pelos delírios e alucinações (**B**).

### Hipótese dopaminérgica mesolímbica dos sintomas positivos da esquizofrenia



**Figura 4.13 Hipótese dopaminérgica mesolímbica.** A hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos na via dopaminérgica mesolímbica teoricamente medeia os sintomas positivos da psicose, como delírios e alucinações. Essa via também está envolvida no prazer, na recompensa e no comportamento de reforço, e muitas substâncias de uso abusivo interagem aqui.

### Via dopaminérgica mesocortical e sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia

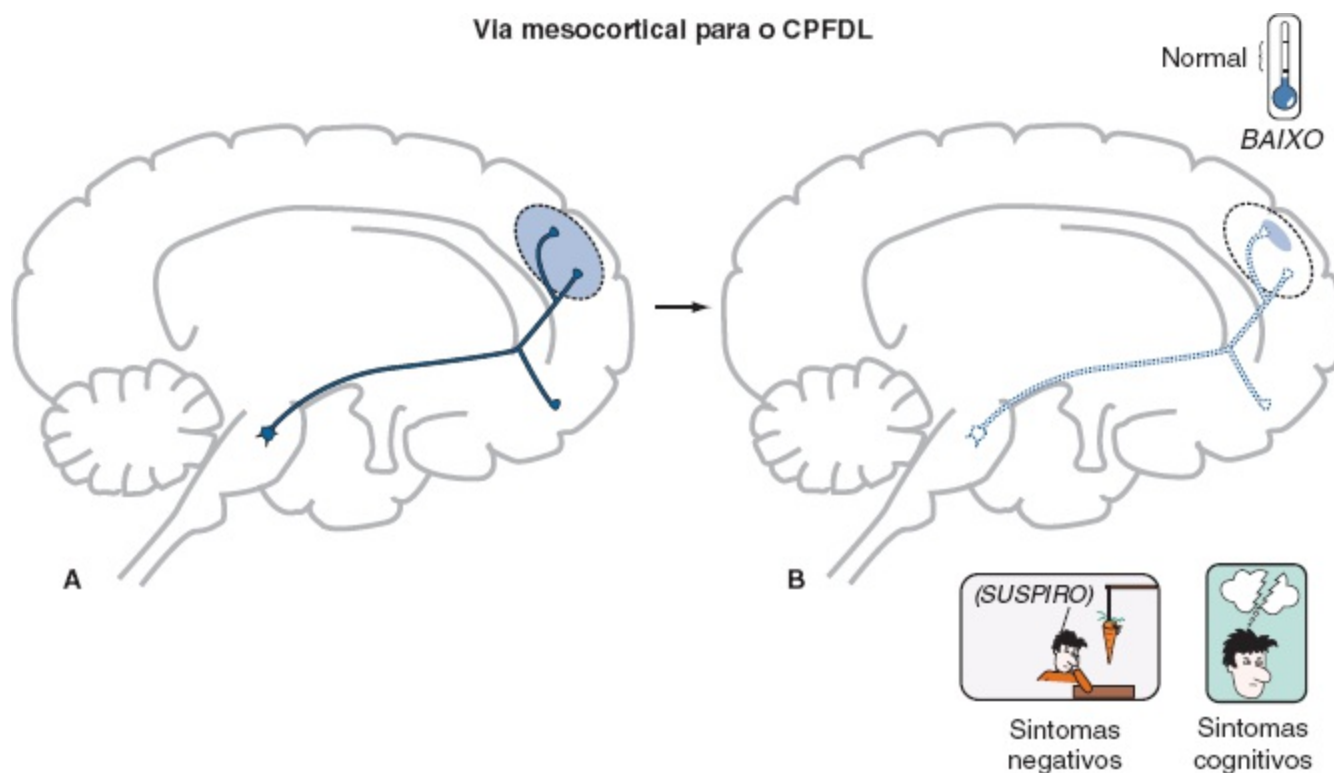
Outra via, que também surge de corpos celulares na área tegmental ventral, mas que se projeta para áreas do córtex pré-frontal, é conhecida como *via dopaminérgica mesocortical* (Figuras 4.14 e 4.15). Foi formulada a hipótese de que ramos dessa via no córtex pré-frontal dorsolateral regulam a cognição e as funções executivas (Figura 4.14), enquanto os ramos nas partes ventromediais do córtex pré-frontal supostamente regulam as emoções e o afeto (Figura 4.15). O papel exato da via dopaminérgica mesocortical na mediação dos sintomas da esquizofrenia continua sendo um assunto controverso. Entretanto, muitos pesquisadores acreditam que os sintomas cognitivos e alguns sintomas negativos da esquizofrenia possam ser atribuídos a um *déficit* da atividade da dopamina nas projeções mesocorticais para o córtex pré-frontal dorsolateral (Figura 4.14), enquanto os sintomas afetivos e outros sintomas negativos da esquizofrenia resultariam de um *déficit* da atividade da dopamina nas projeções mesocorticais para o córtex pré-frontal ventromedial (Figura 4.15).

O estado de déficit comportamental sugerido pelos sintomas negativos certamente implica atividade deficiente ou falta de funcionamento apropriado das projeções dopaminérgicas mesocorticais, que podem ser a consequência de anormalidades de neurodesenvolvimento no sistema glutamatérgico NMDA (*N*-metil-D-aspartato), descrito na próxima seção. Qualquer que seja a causa,



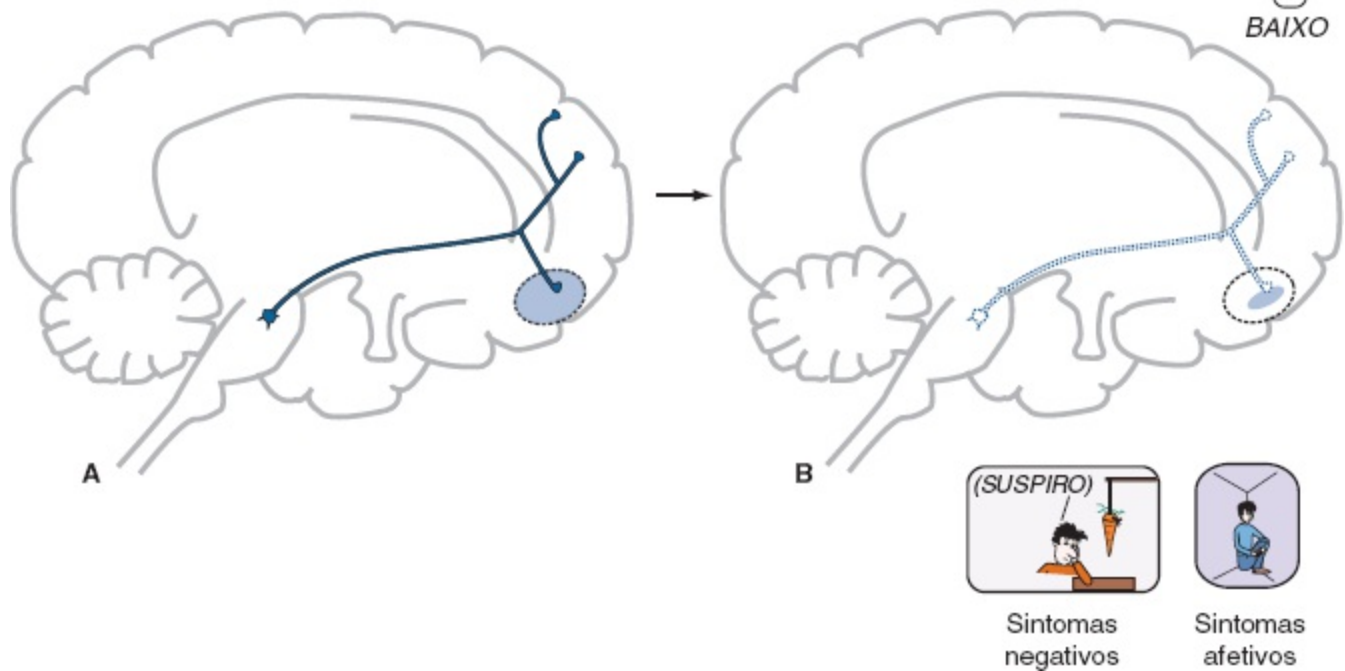
um corolário da hipótese DA original da esquizofrenia incorpora, hoje em dia, as teorias para os sintomas cognitivos, negativos e afetivos. Assim, poderia ser designada com mais precisão como a “hipótese dopaminérgica mesocortical dos sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia”. Isso porque se acredita que seja a atividade deficiente, especificamente nas projeções mesocorticais para o córtex pré-frontal, que medeia os sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia (Figura 4.16).

Teoricamente, o aumento da dopamina na via dopaminérgica mesocortical poderia melhorar os sintomas negativos, cognitivos e afetivos da esquizofrenia. Entretanto, como existe, hipoteticamente, excesso de dopamina em outras partes do cérebro – dentro da via dopaminérgica mesolímbica –, qualquer aumento da dopamina nessa via iria, na verdade, agravar os sintomas positivos. Dessa maneira, esse estado de atividade da dopamina no cérebro de pacientes com esquizofrenia representa um dilema terapêutico: como aumentar a dopamina na via mesocortical e, simultaneamente, diminuir sua atividade na via dopaminérgica mesolímbica? No Capítulo 5, será discutido até que ponto os antipsicóticos atípicos oferecem uma solução para esse dilema terapêutico.



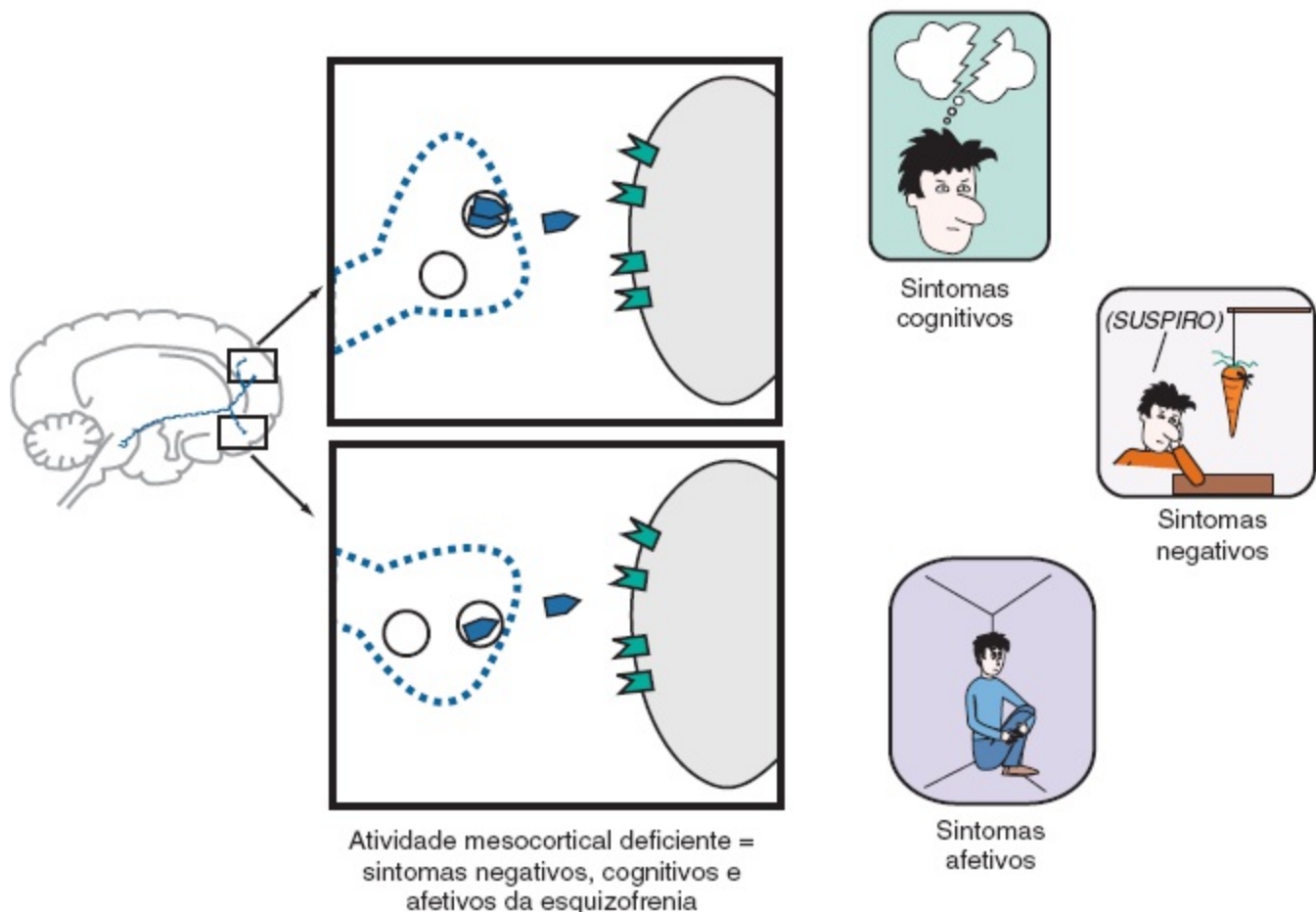
**Figura 4.14 Via mesocortical para o córtex pré-frontal dorsolateral.** Outra importante via dopaminérgica é a via dopaminérgica mesocortical, que se projeta da área tegmental ventral para o córtex pré-frontal (A). Acredita-se que as projeções especificamente para o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) estejam envolvidas nos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. Neste caso, acredita-se que a expressão desses sintomas esteja associada à hipoatividade dessa via (B).





**Figura 4.15 Via mesocortical para o córtex pré-frontal ventromedial.** Acredita-se que as projeções dopaminérgicas mesocorticais especificamente para o córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) mediem os sintomas negativos e afetivos associados à esquizofrenia (A). Acredita-se ainda que esses sintomas decorram da hipoatividade dessa via (B).

#### Hipótese dopaminérgica mesocortical dos sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia



**Figura 4.16 Hipótese dopaminérgica mesocortical dos sintomas negativos, cognitivos e afetivos da esquizofrenia.**

A hipoatividade dos neurônios dopaminérgicos na via dopaminérgica mesocortical teoricamente medeia os sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia.

## **Via dopaminérgica mesolímbica, recompensa e sintomas negativos**

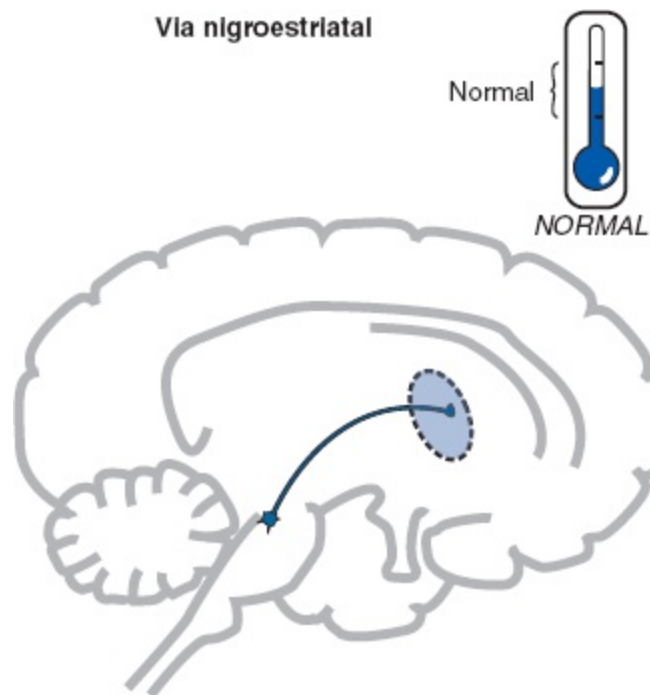
Quando um paciente com esquizofrenia perde a motivação e o interesse e apresenta anedonia e falta de prazer, esses sintomas também podem indicar funcionamento deficiente da via dopaminérgica mesolímbica, e não apenas função deficiente da via dopaminérgica mesocortical. Essa ideia é sustentada por observações de que o tratamento de pacientes com antipsicóticos, particularmente com os antipsicóticos convencionais, produz agravamento dos sintomas negativos e um estado de “neurolepsia”, que se assemelha muito aos sintomas negativos da esquizofrenia. Como o córtex pré-frontal não tem alta densidade de receptores  $D_2$ , isso significa possível deficiência de funcionamento dentro do sistema dopaminérgico mesolímbico, o que resulta em mecanismos de recompensa inadequados, na forma de comportamentos, como anedonia e uso abusivo de substâncias psicoativas, além de sintomas negativos, manifestados por falta de interação social gratificante e pela falta de motivação geral e de interesse. Talvez a incidência muito maior de uso abusivo de substâncias psicoativas na esquizofrenia, em comparação com adultos saudáveis, particularmente de nicotina, mas também de estimulantes e outras substâncias, seja explicada, em parte, como uma tentativa de reforçar a função dos centros dopaminérgicos mesolímbicos de prazer deficientes, possivelmente à custa da ativação de sintomas positivos.

## **Via dopaminérgica nigroestriatal**

Outra via dopaminérgica importante no cérebro é a via dopaminérgica nigroestriatal, que se projeta de corpos celulares dopaminérgicos na substância negra do tronco encefálico através de axônios que terminam nos núcleos da base ou no estriado (Figura 4.17). A via dopaminérgica nigroestriatal faz parte do sistema nervoso extrapiramidal e controla os movimentos motores. A deficiência de dopamina nessa via provoca distúrbios do movimento, como a doença de Parkinson, a qual se caracteriza por rigidez, acinesia/bradicinesia (*i. e.*, falta ou lentidão do movimento) e tremor. A deficiência de dopamina nos núcleos da base também pode produzir acatisia (um tipo de inquietação motora) e distonia (movimentos de torção, particularmente da face e do pescoço). Esses distúrbios do movimento podem ser reproduzidos por fármacos que bloqueiam os receptores  $D_2$  nessa via, o que será discutido de modo sucinto no Capítulo 5.

Acredita-se que a hiperatividade da dopamina na via nigroestriatal esteja na base de vários distúrbios hipercinéticos do movimento, como coreia, discinesias e tiques. O bloqueio crônico dos receptores  $D_2$  nessa via pode resultar em distúrbio de movimento hipercinético, conhecido como discinesia tardia induzida por neurolépticos. Esse distúrbio também será discutido de modo sucinto no Capítulo 5. Na esquizofrenia, a via nigroestriatal em pacientes não tratados pode estar

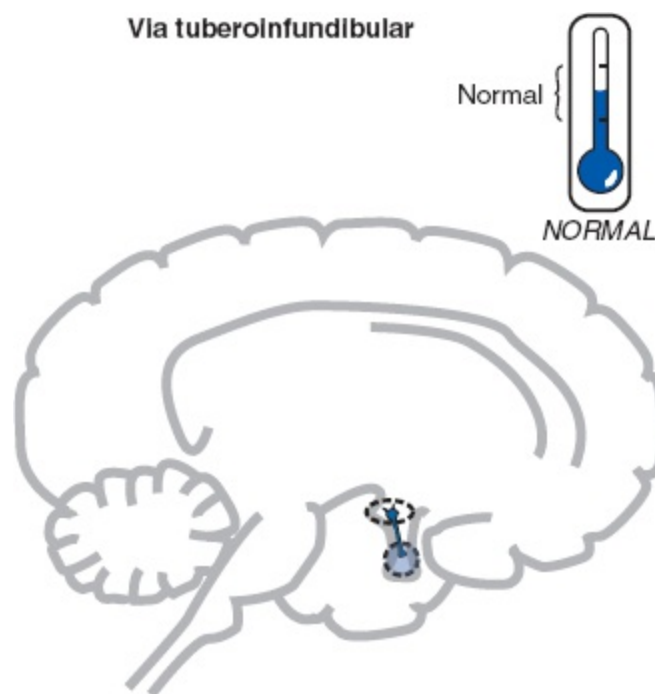
relativamente preservada (Figura 4.17).



**Figura 4.17 Via dopaminérgica nigroestriatal.** A via dopaminérgica nigroestriatal projeta-se da substância negra para os núcleos da base ou o estriado. Faz parte do sistema nervoso extrapiramidal e desempenha um papel essencial na regulação dos movimentos. Quando a dopamina está deficiente, pode causar parkinsonismo com tremor, rigidez e acinesia/bradicinesia. Quando presente em excesso, a DA pode causar movimentos hiperkinéticos, como tiques e discinesias. Na esquizofrenia sem tratamento, acredita-se que a ativação dessa via seja “normal”.

### Via dopaminérgica tuberoinfundibular

Os neurônios dopaminérgicos que se projetam do hipotálamo para a adeno-hipófise fazem parte da via dopaminérgica tuberoinfundibular (Figura 4.18). Normalmente, esses neurônios são ativos e *inibem* a liberação de prolactina. Entretanto, no estado pós-parto, a atividade desses neurônios dopaminérgicos diminui. Assim, os níveis de prolactina podem aumentar durante a amamentação, de modo que a lactação possa ocorrer. Se o funcionamento dos neurônios dopaminérgicos tuberoinfundibulares for interrompido por lesões ou substâncias, pode ocorrer também elevação dos níveis de prolactina. Os níveis elevados de prolactina estão associados à galactorreia (secreção da mama), à amenorreia (perda da ovulação e dos períodos menstruais) e, possivelmente, a outros problemas, como disfunção sexual. Esses problemas podem ser observados após o tratamento com muitos antipsicóticos, que bloqueiam os receptores  $D_2$ , conforme discutido de modo mais pormenorizado no Capítulo 5. Na esquizofrenia sem tratamento, a função da via tuberoinfundibular pode estar relativamente preservada (Figura 4.18).



**Figura 4.18 Via dopaminérgica tuberoinfundibular.** A via dopaminérgica tuberoinfundibular do hipotálamo para a adeno-hipófise regula a secreção de prolactina na circulação. A dopamina inibe a secreção de prolactina. Na esquizofrenia sem tratamento, acredita-se que a ativação dessa via seja “normal”.

## Via dopaminérgica talâmica

Recentemente, foi descrita uma via dopaminérgica que inerva o tálamo nos primatas. Origina-se de múltiplos locais, como a substância cinzenta central, a parte ventral do mesencéfalo, vários núcleos hipotalâmicos e o núcleo parabraquial lateral (Figura 4.11). Sua função ainda está em fase de investigação, mas pode estar envolvida nos mecanismos do sono e da ativação por meio de controle das informações que passam pelo tálamo até o córtex e outras áreas do cérebro. Não há evidências, a essa altura, de qualquer funcionamento anormal dessa via dopaminérgica na esquizofrenia.

## Glutamato

Nos últimos anos, o neurotransmissor glutamato conquistou um papel teórico essencial na hipótese fisiopatológica da esquizofrenia, bem como em vários outros transtornos psiquiátricos, inclusive a depressão. Hoje em dia, o glutamato também constitui um importante alvo de novas substâncias psicofarmacológicas para futuros tratamentos da esquizofrenia e da depressão. Para a compreensão das teorias acerca do glutamato na esquizofrenia e em outros transtornos psiquiátricos, de como o funcionamento inadequado dos sistemas glutamatérgicos tem impacto sobre os sistemas dopaminérgicos na esquizofrenia e de como os sistemas glutamatérgicos poderão se tornar alvos importantes de novas substâncias terapêuticas para a esquizofrenia, é necessário rever a regulação da neurotransmissão glutamatérgica. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e, às vezes, considerado como o “interruptor-mestre” do cérebro, uma vez que ele

pode excitar e ativar praticamente todos os neurônios do SNC. A síntese, o metabolismo, a regulação dos receptores e as principais vias do glutamato são, portanto, de suma importância para o funcionamento do cérebro e serão revisados aqui.

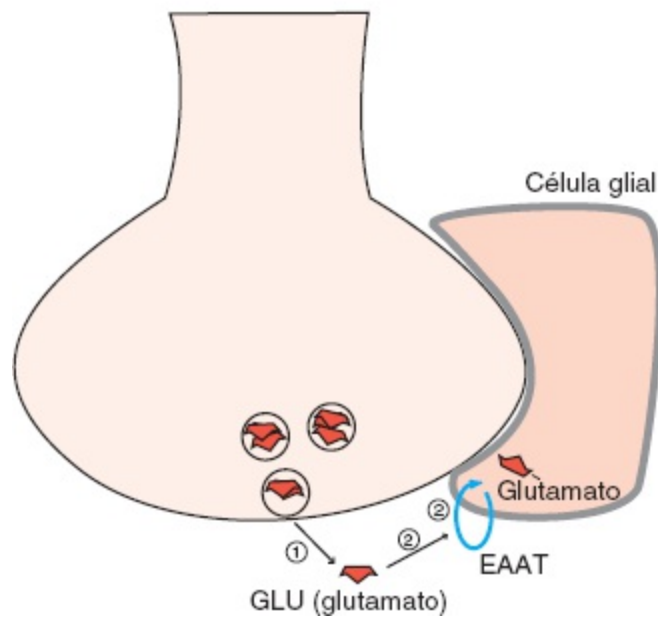
## **Síntese de glutamato**

O neurotransmissor glutamato, ou ácido glutâmico, é um aminoácido. Seu uso predominante não é como neurotransmissor, mas como aminoácido na biossíntese das proteínas. Quando usado como neurotransmissor, é sintetizado a partir da glutamina na glia, que também auxilia na reciclagem e na regeneração de mais glutamato após a sua liberação durante a neurotransmissão. Ao ser liberado pelas vesículas sinápticas que o armazenam nos neurônios glutamatérgicos, o glutamato interage com receptores na sinapse e é, em seguida, captado por células gliais vizinhas por meio de uma bomba de recaptação, conhecida como transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT) (Figura 4.19A). O neurônio glutamatérgico pré-sináptico e o local pós-sináptico de neurotransmissão do glutamato também podem apresentar EAAT (não mostrados nas figuras); todavia, esses EAAT não parecem desempenhar um papel tão importante na reciclagem e na recuperação do glutamato quanto os EAAT na neuróglia (Figura 4.19A).

Após sua recaptação na neuróglia, o glutamato é convertido em glutamina no interior das células gliais por uma enzima conhecida como glutamina sintetase (seta 3 na Figura 4.19B). É possível que o glutamato não seja simplesmente reutilizado, porém convertido em glutamina, para mantê-lo em um reservatório para uso como neurotransmissor, em lugar de ser perdido no reservatório para síntese de proteínas. A glutamina é liberada da neuróglia por transporte reverso por meio de uma bomba ou transportador conhecido como transportador específico de aminoácidos neutros (SNAT, seta 4 na Figura 4.19C). A glutamina também pode ser transportada para fora da neuróglia por um segundo transportador, denominado transportador de alanina-serina-cisteína glial ou ASC-T (não mostrado). Quando os SNAT e ASC-T gliais operam na direção interna, eles transportam glutamina e outros aminoácidos na neuróglia. Nessas células gliais, são revertidos, de modo que a glutamina pode sair da neuróglia e “pegar uma carona” até um neurônio por meio de um tipo diferente de SNAT neuronal, operando em direção interna, na forma de recaptação (seta 5 na Figura 4.19C).

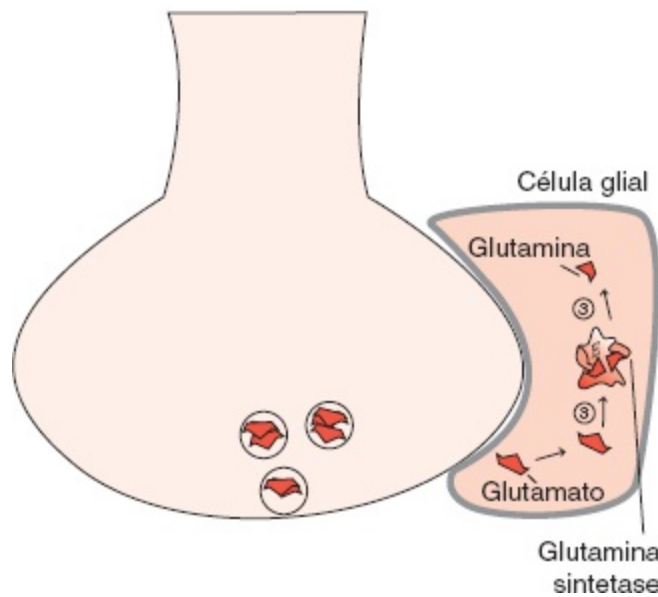
Uma vez no interior do neurônio, a glutamina é convertida de volta em glutamato para uso como neurotransmissor por uma enzima presente nas mitocôndrias, denominada glutaminase (seta 6 na Figura 4.19D). Em seguida, o glutamato é transportado para dentro de vesículas sinápticas por um transportador vesicular de glutamato (vGluT, seta 7 na Figura 4.19D), no qual é armazenado para liberação subsequente durante a neurotransmissão. Uma vez liberado, as ações do glutamato não são interrompidas por decomposição enzimática, como em outros sistemas de neurotransmissão, mas sim por remoção pelos EAAT em neurônios ou células gliais, e todo o ciclo então recomeça (Figuras 4.19A a D).

### O glutamato é reciclado e regenerado: parte 1



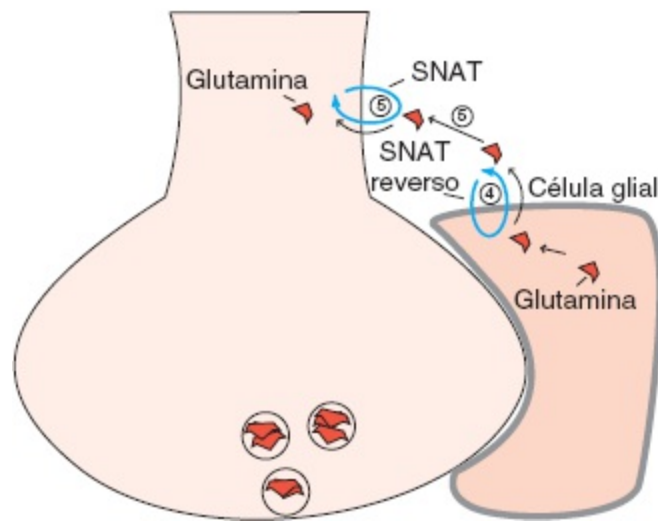
**Figura 4.19A O glutamato é reciclado e regenerado, parte 1.** Após sua liberação pelo neurônio pré-sináptico (1), o glutamato é captado pelas células gliais por meio do EAAT ou transportador de aminoácidos excitatórios (2).

### O glutamato é reciclado e regenerado: parte 2



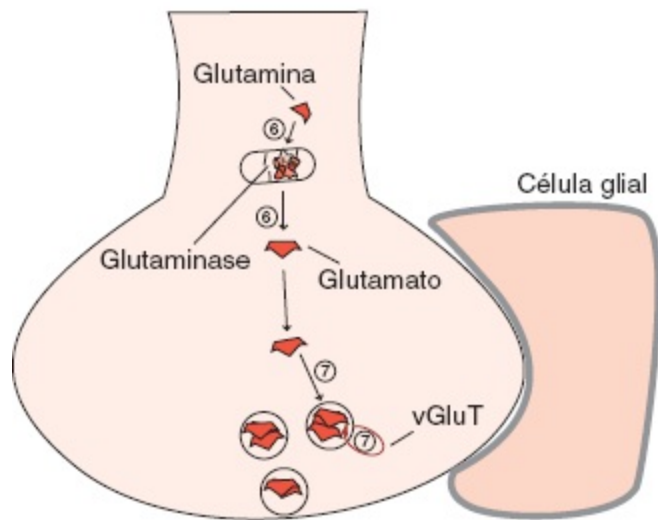
**Figura 4.19B O glutamato é reciclado e regenerado, parte 2.** Uma vez no interior da célula glial, o glutamato é convertido em glutamina pela enzima glutamina sintetase (3).

### O glutamato é reciclado e regenerado: parte 3



**Figura 4.19C O glutamato é reciclado e regenerado, parte 3.** A glutamina é liberada pelas células gliais por um transportador específico de aminoácidos neutros (SNAT glial) por meio do processo de transporte inverso (4) e, em seguida, captada pelos SNAT nos neurônios glutamatérgicos (5).

### O glutamato é reciclado e regenerado: parte 4



**Figura 4.19D O glutamato é reciclado e regenerado, parte 4.** A glutamina é convertida em glutamato no neurônio glutamatérgico pré-sináptico pela enzima glutaminase (6) e captada para dentro das vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de glutamato (vGluT), nas quais é armazenada para liberação futura (7).

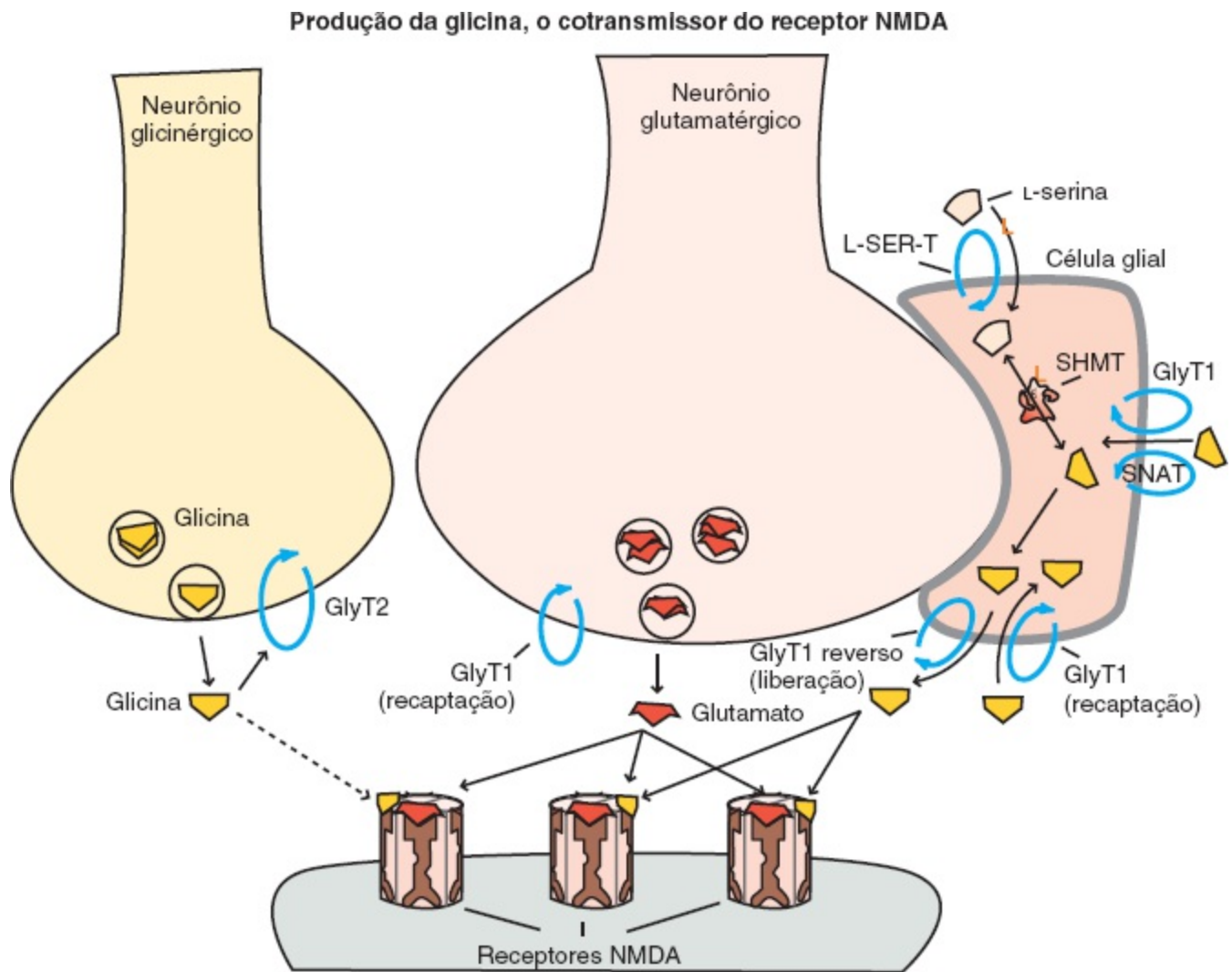
## Síntese dos cotransmissores de glutamato, glicina e D-Serina

Os sistemas glutamatérgicos são curiosos, já que um dos receptores essenciais para o glutamato exige um cotransmissor além do glutamato para funcionar. Esse receptor é o NMDA (*N*-metil-D-aspartato), descrito adiante, e o cotransmissor é o aminoácido glicina (Figura 4.20) ou outro aminoácido estreitamente relacionado com a glicina, conhecido como D-serina (Figura 4.21).

Pelo que se sabe, a glicina não é sintetizada pelos neurônios glutamatérgicos, de modo que esses neurônios precisam obter a glicina de que necessitam para seus receptores NMDA a partir de neurônios glicinérgicos ou da neurógia (Figura 4.20). Os neurônios glicinérgicos liberam glicina,



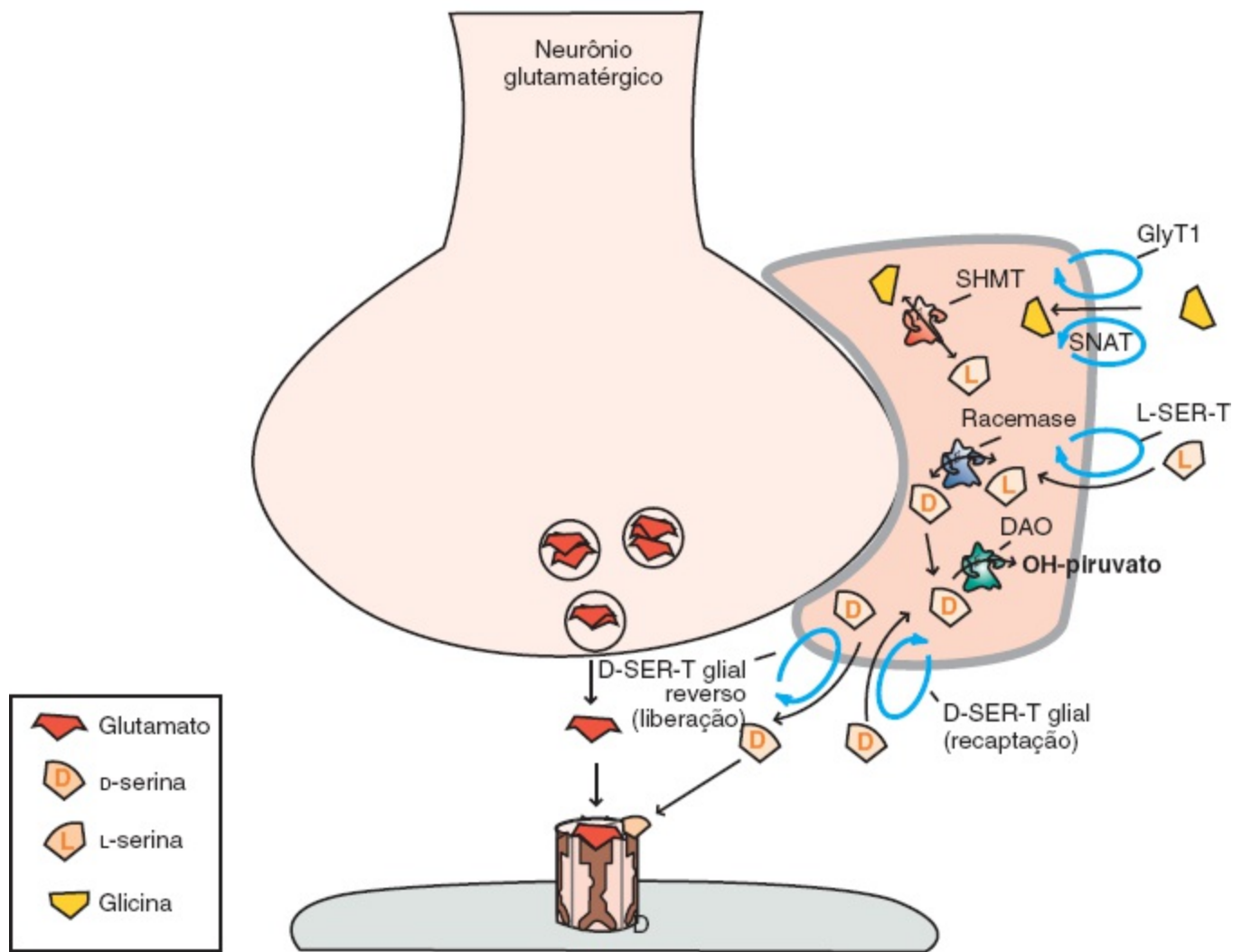
porém contribuem apenas com pequena quantidade de glicina para as sinapses glutamatérgicas; a glicina é incapaz de se difundir para muito longe dos neurônios glicinérgicos vizinhos, pois a glicina que eles liberam é captada de volta pelos neurônios por um tipo de bomba de recaptação de glicina, conhecida como transportador de glicina tipo 2 ou GlyT2 (Figura 4.20).



**Figura 4.20 Produção do cotransmissor do receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), glicina.** As ações do glutamato nos receptores NMDA dependem, em parte, da presença de um cotransmissor, a glicina ou a *D*-serina. A glicina pode ser obtida diretamente dos aminoácidos da dieta e transportada para dentro das células gliais por um transportador de glicina (GlyT1) ou por um transportador específico de aminoácidos neutros (SNAT). A glicina também pode ser produzida em neurônios glicinérgicos, bem como nas células da neuróglia. Os neurônios glicinérgicos fornecem apenas uma pequena quantidade de glicina nas sinapses glutamatérgicas. Isso porque a maior parte da glicina liberada pelos neurônios glicinérgicos é usada apenas nas sinapses glicinérgicas e, em seguida, captada de volta aos neurônios glicinérgicos pré-sinápticos pelo transportador de glicina 2 (GlyT2) antes que muita glicina possa se difundir para as sinapses glutamatérgicas. A glicina produzida pelas células gliais desempenha maior papel nas sinapses glutamatérgicas. Ela é produzida nas células gliais quando o aminoácido *L*-serina é captado nessas células por meio do transportador de *L*-serina (L-SER-T) e, em seguida, convertida em glicina pela enzima serina hidroximetiltransferase (SHMT). A glicina das células gliais é liberada na sinapse glutamatérgica por meio de transporte reverso pelo transportador de glicina 1 (GlyT1). A glicina extracelular é, então, transportada de volta às células gliais por uma bomba de recaptação, isto é, GlyT1.

Desse modo, acredita-se que as células gliais vizinhas sejam a fonte da maior parte da glicina disponível para as sinapses glutamatérgicas. A própria glicina pode ser captada pelas células gliais,

bem como em neurônios glutamatérgicos por um transportador de glicina tipo 1 ou GlyT1 (Figura 4.20). A glicina também pode ser captada nas células gliais por um SNAT (transportador específico de aminoácidos neutros) glial. A glicina, ao que se saiba, não é armazenada dentro de vesículas sinápticas das células da glia; todavia, como veremos mais adiante, acredita-se que o neurotransmissor associado, D-serina, seja possivelmente armazenado dentro de algum tipo de vesícula sináptica nas células da glia. Todavia, a glicina no citoplasma das células gliais está de algum modo disponível para liberação nas sinapses e escapa das células gliais, saindo delas e entrando na sinapse glutamatérgica por meio de um transportador GlyT1 reverso (Figura 4.20). Uma vez do lado de fora, a glicina pode retornar diretamente à célula glial por meio de um GlyT1 dirigido para o interior, que atua como bomba de recaptação e que constitui o principal mecanismo responsável pelo término da ação da glicina sináptica (Figura 4.20). Provavelmente, os transportadores GlyT1 estão também localizados no neurônio glutamatérgico, porém quaisquer liberação ou armazenamento a partir do neurônio glutamatérgico não estão bem caracterizados (Figura 4.20). Posteriormente, no Capítulo 5, iremos discutir novos tratamentos para a esquizofrenia que reforçam a ação da glicina e, portanto, a ação do glutamato nos receptores NMDA. Esses tratamentos estão em fase de testes clínicos e incluem inibidores do transportador de glicina essencial, GlyT1, denominados inibidores seletivos da recaptação de glicina ou ISRG.



**Figura 4.21 Produção do cotransmissor do receptor NMDA, D-serina.** O glutamato necessita da presença de glicina ou de D-serina nos receptores NMDA para exercer alguns de seus efeitos. Nas células da glia, a enzima serina racemase converte a L-serina em D-serina que, em seguida, é liberada na sinapse glutamatérgica por transporte reverso no transportador de D-serina glial (D-SER-T glial). A presença de L-serina nas células da glia resulta de seu transporte pelo transportador de L-serina (L-SER-T) ou de sua conversão em L-serina a partir da glicina pela enzima serina hidroximetiltransferase (SHMT). Uma vez liberada na sinapse, a D-serina é captada de volta à célula da glia por uma bomba de recaptação, denominada D-SER-T. O excesso de D-serina dentro da célula glial pode ser destruído pela enzima D-aminoácido oxidase (DAO), que converte a D-serina em hidroxipiruvato (OH-piruvato).

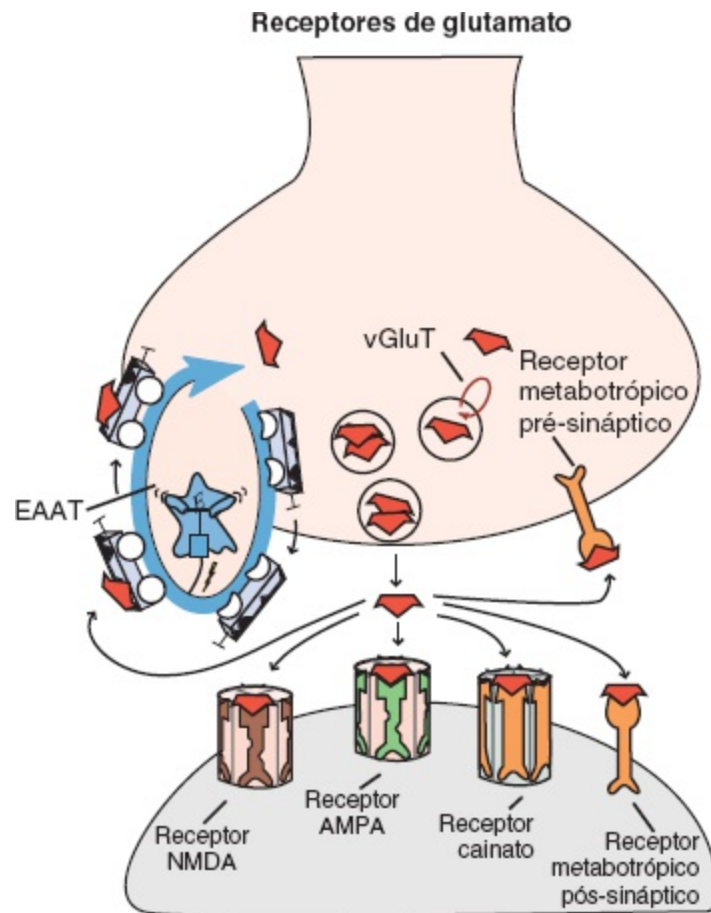
A glicina também pode ser sintetizada a partir do aminoácido L-serina, proveniente do espaço extracelular, da corrente sanguínea e da alimentação, transportada para dentro das células gliais por um transportador de L-serina (L-SER-T) e convertida em glicina pela enzima glial, a serina hidroximetiltransferase (SHMT) (Figura 4.20). Essa enzima atua em ambas as direções, convertendo a L-serina em glicina ou a glicina em L-serina.

Como o cotransmissor D-serina é produzido? A D-serina é incomum, pois se trata de um D-aminoácido, enquanto os 20 aminoácidos essenciais conhecidos são todos L-aminoácidos, como o aminoácido em imagem especular da D-serina, a L-serina. Ocorre justamente que a D-serina tem alta afinidade pelo sítio da glicina nos receptores NMDA e que as células gliais estão equipadas com uma enzima, denominada D-serina racemase, a qual tem a propriedade de converter a L-serina regular

no aminoácido neurotransmissor, a D-serina, e vice-versa (Figura 4.21). Desse modo, a D-serina pode ser proveniente da glicina ou da L-serina, as quais podem ser transportadas para dentro das células gliais pelos seus próprios transportadores. Em seguida, a glicina é convertida em L-serina pela enzima SHMT, e, por fim, a L-serina é convertida em D-serina pela enzima D-serina racemase (Figura 4.21). É interessante assinalar que a D-serina produzida pode ser armazenada em algum tipo de vesícula na célula glial para liberação subsequente por meio de um transportador de D-serina (D-SER-T) glial reverso para fins de neurotransmissão nas sinapses glutamatérgicas que contêm receptores NMDA. As ações da D-serina são interrompidas não apenas por recaptação sináptica pelo D-SER-T glial de ação interna, mas também por uma enzima, a D-aminoácido oxidase (DAO), que converte a D-serina em hidroxipiruvato inativo (Figura 4.21). Discutiremos, mais adiante, como o cérebro produz um ativador da DAO, denominado, não surpreendentemente, ativador da D-aminoácido oxidase ou DAOA. O gene que produz o DAOA pode ser um dos genes reguladores importantes que contribuem para a base genética da esquizofrenia, conforme explicado adiante, na seção sobre a hipótese de neurodesenvolvimento da esquizofrenia.

## **Receptores de glutamato**

Existem vários tipos de receptores de glutamato (Figura 4.22 e Tabela 4.7), como a bomba de recaptação pré-sináptica neuronal (EAAT ou transportador de aminoácidos excitatórios) e o transportador vesicular do glutamato para as vesículas sinápticas (vGluT), ambos os quais são tipos de receptores. As propriedades de vários transportadores são discutidas no Capítulo 2. São também mostrados os receptores metabotrópicos de glutamato no neurônio pré-sináptico, bem como no pós-sináptico (Figura 4.22). Os receptores metabotrópicos de glutamato são receptores de glutamato que estão ligados a proteínas G. As propriedades dos receptores ligados às proteínas G também são discutidas no Capítulo 2.



**Figura 4.22 Receptores de glutamato.** São mostrados aqui os receptores de glutamato que regulam sua neurotransmissão. O transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT) localiza-se na região pré-sináptica e é responsável pela eliminação do excesso de glutamato da sinapse. O transportador vesicular de glutamato (vGluT) transporta o glutamato para dentro das vesículas sinápticas, onde é armazenado até ser usado em uma futura neurotransmissão. Os receptores metabotrópicos de glutamato (ligados às proteínas G) podem ocorrer pré ou pós-sinapticamente. Três tipos de receptores de glutamato pós-sinápticos estão ligados a canais iônicos e são conhecidos como canais iônicos regulados por ligantes: os receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA), os receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e os receptores cainato, todos designados de acordo com os agonistas que se ligam a eles.

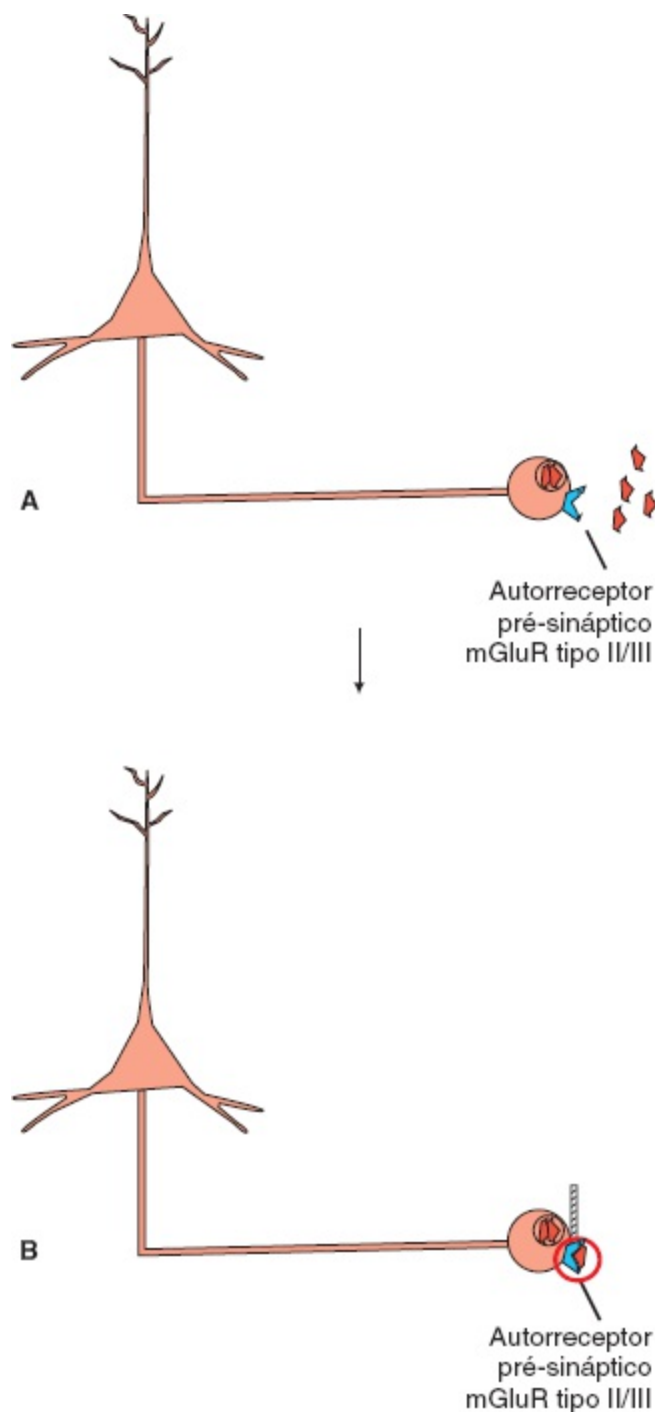
Existem, pelo menos, oito subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato, organizados em três grupos distintos (Tabela 4.7). As pesquisas sugerem que os receptores metabotrópicos dos grupos II e III possam ocorrer pré-sinapticamente, atuando como autorreceptores e bloqueando a liberação de glutamato (Figura 4.23). As substâncias que estimulam esses autorreceptores pré-sinápticos, como agonistas, podem *reduzir*, portanto, a liberação de glutamato e ser úteis como anticonvulsivantes e estabilizadores do humor. Além disso, podem proporcionar proteção contra a excitotoxicidade do glutamato, conforme explicado mais adiante. Os receptores metabotrópicos de glutamato do grupo I podem se localizar predominantemente na região pós-sináptica, onde hipoteticamente interagem com outros receptores pós-sinápticos de glutamato para facilitar e fortalecer as respostas mediadas por receptores de glutamato de canais iônicos regulados por ligantes durante a neurotransmissão glutamatérgica excitatória (Figura 4.22).

**Tabela 4.7** Receptores de glutamato.

Grupo I	mGluR1 mGluR5		
Grupo II	mGluR2 mGluR3		
Grupo III	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8		
Ionotrópicos (canais iônicos regulados por ligantes; receptores ligados a canais iônicos)			
Classe funcional	Família de genes	Agonistas	Antagonistas
AMPA	GluR1 GluR2 GluR3 GluR4	Glutamato AMPA Cainato	
Cainato	GluR5 GluR6 GluR7 KA1 KA2	Glutamato Cainato	
NMDA	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D	Glutamato Aspartato NMDA	MK801 Cetamina PCP (fenciclidina)

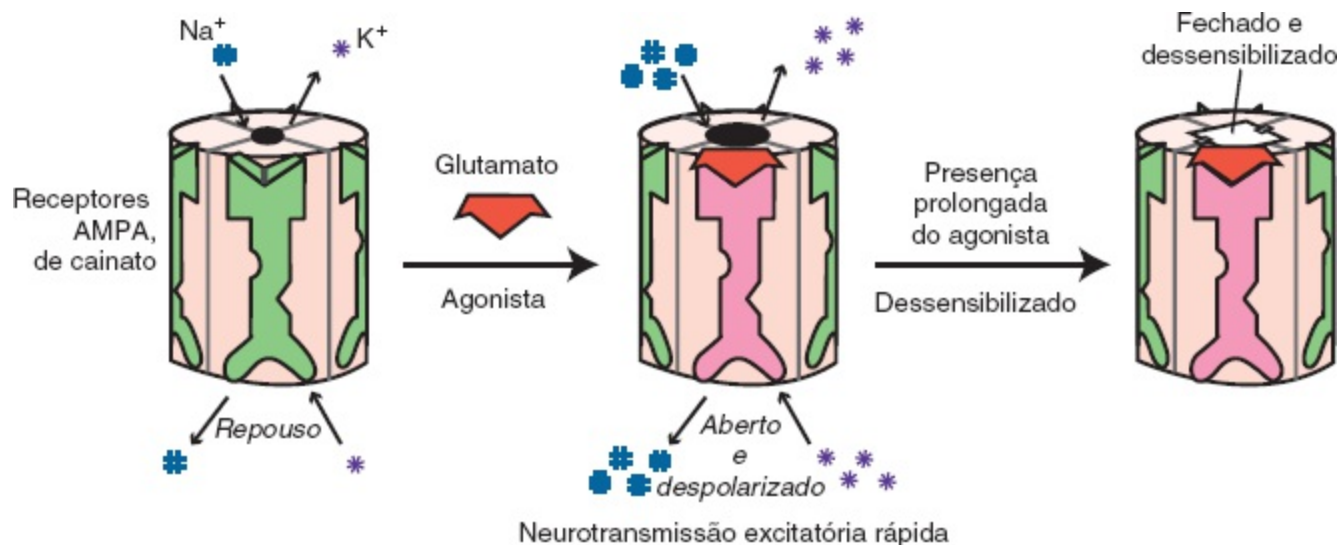
Os receptores de glutamato NMDA (*N*- metil-D-aspartato), AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiãoico) e cainato, designados de acordo com os agonistas aos quais se ligam seletivamente, são todos membros da família de receptores de canais iônicos regulados por ligantes (Figura 4.22 e Tabela 4.7). Esses canais iônicos regulados por ligantes são também conhecidos como receptores ionotrópicos e receptores ligados a canais iônicos. As propriedades dos canais iônicos regulados por ligantes são discutidas no Capítulo 3. Tendem a ser pós-sinápticos e a atuar em conjunto para modular a neurotransmissão pós-sináptica excitatória deflagrada pelo glutamato. Especificamente, os receptores AMPA e de cainato podem mediar a neurotransmissão excitatória rápida, o que possibilita a entrada de sódio no neurônio para despolarizá-lo (Figura 4.24). Os receptores NMDA no estado de repouso costumam ser bloqueados pelo magnésio, que obstrui o canal de cálcio (Figura 4.25). Os receptores NMDA constituem um tipo interessante de “detector de coincidências”, que pode se abrir para deixar o cálcio entrar no neurônio, desencadeando ações pós-sinápticas pela neurotransmissão glutamatérgica somente quando ocorrem três eventos ao mesmo tempo: o glutamato ocupa seu sítio de ligação no receptor NMDA, a glicina ou a D-serina ligam-se a seu sítio no receptor NMDA e ocorre despolarização. Isso possibilita a remoção do tampão de magnésio (Figuras 4.25 e 4.26). Alguns dos vários sinais importantes dos receptores NMDA, que são ativados quando os canais de cálcio do NMDA se abrem, são a potenciação a longo prazo e a

plasticidade sináptica, conforme explicado mais adiante, neste capítulo.

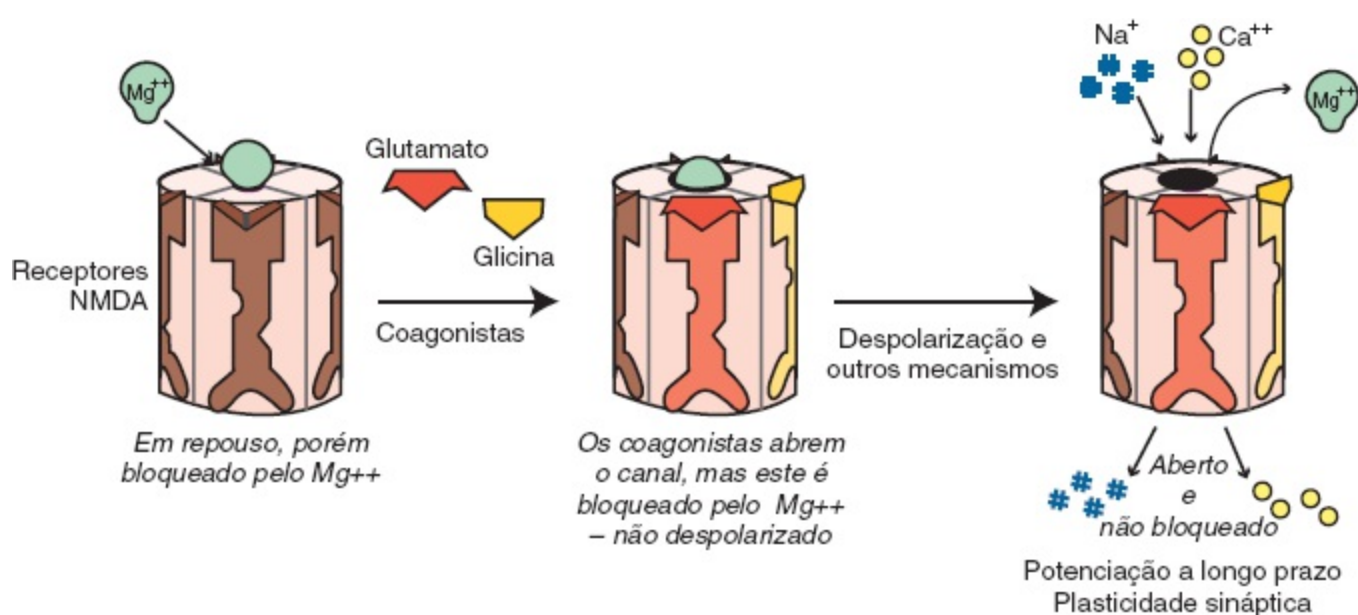


**Figura 4.23 Autorreceptores metabotrópicos de glutamato.** Os receptores metabotrópicos de glutamato dos grupos II e III podem existir na região pré-sináptica como autorreceptores para regular a liberação de glutamato. Quando se acumula na sinapse (A), o glutamato fica disponível para se ligar ao autorreceptor, que, então, inibe a liberação do próprio glutamato (B).





**Figura 4.24 Glutamato nos receptores AMPA e de cainato.** Diferentemente dos receptores NMDA, os receptores AMPA e de cainato exigem apenas a ligação do glutamato para que o canal se abra. Isso leva à neurotransmissão excitatória rápida e à despolarização da membrana. A ligação prolongada do agonista glutamato leva à dessensibilização do receptor, causando o fechamento do canal e a sua falta de capacidade de resposta transitória ao agonista.

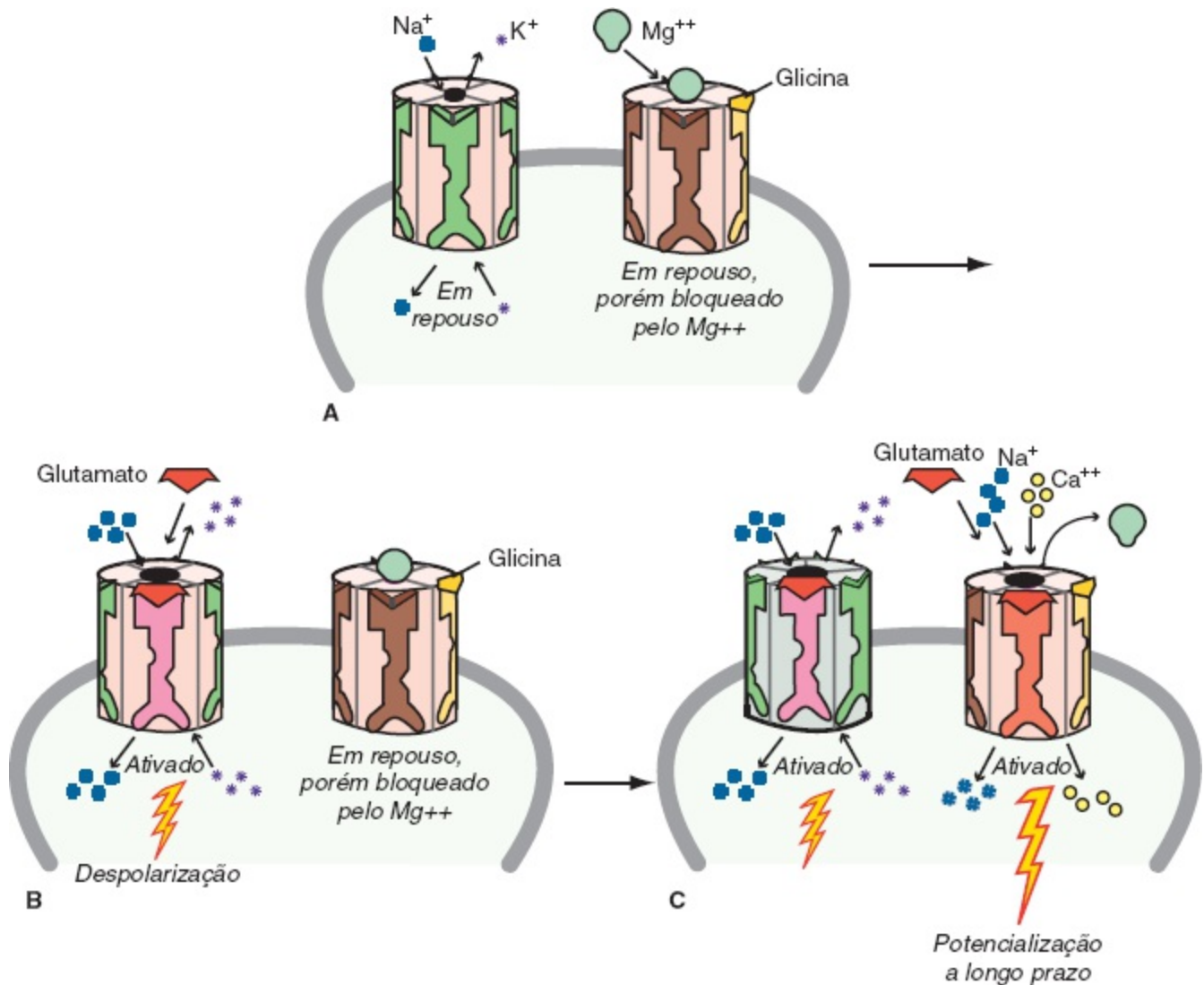


**Figura 4.25 Magnésio como modulador alostérico negativo.** O magnésio é um modulador alostérico negativo (NAM) nos receptores NMDA de glutamato. A abertura dos receptores NMDA de glutamato exige a presença tanto de glutamato quanto de glicina, em que cada um deles se liga a um sítio diferente do receptor. Quando o magnésio também está ligado e a membrana não está despolarizada, isso impede os efeitos do glutamato e da glicina e, portanto, não possibilita a abertura do canal iônico. Para que o canal possa se abrir, a despolarização precisa remover o magnésio, enquanto tanto o glutamato quanto a glicina se ligam a seus sítios no complexo do canal iônico controlado por ligantes.

## Principais vias do glutamato no cérebro

O glutamato é um neurotransmissor excitatório onipresente, que parece ser capaz de excitar praticamente qualquer neurônio no cérebro. Esta é a razão pela qual é, às vezes, denominado “interruptor-mestre”. Todavia, existem sete vias glutamatérgicas específicas, que são particularmente relevantes para a psicofarmacologia e, em particular, para a fisiopatologia da esquizofrenia (Figura 4.27). São elas:

- (a) Via entre o córtex e o tronco encefálico
- (b) Via corticoestriatal
- (c) Via hipocampoestriatal
- (d) Via talamocortical
- (e) Via corticotalâmica
- (f) Via corticocortical (direta)
- (g) Via corticocortical (indireta)

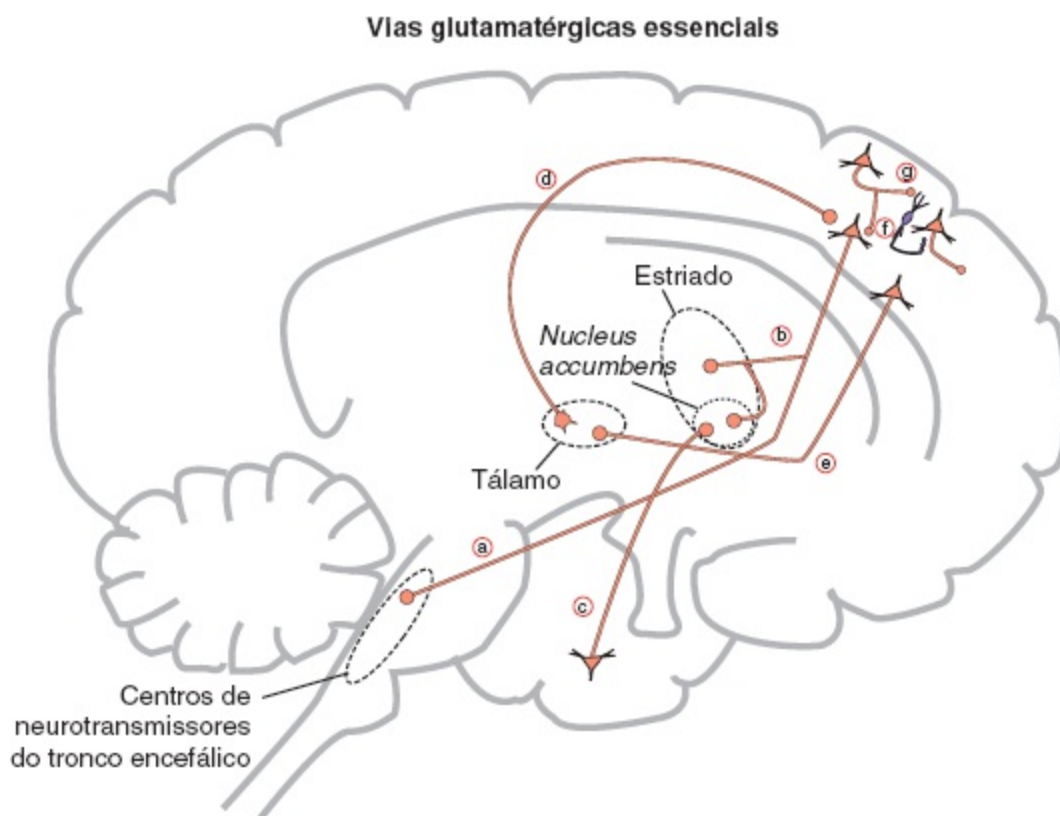


**Figura 4.26 Propagação do sinal por meio dos receptores glutamatérgicos.** **A.** À esquerda, está ilustrado um receptor AMPA com seu canal de sódio no estado de repouso, o que possibilita a entrada mínima de sódio dentro da célula em troca de potássio. À direita, está ilustrado um receptor NMDA, em que o magnésio bloqueia o canal de cálcio, e a glicina está ligada a seu sítio. **B.** Quando chega o glutamato, ele se liga ao receptor AMPA, o que ocasiona a abertura do canal de sódio e aumenta, assim, o fluxo de sódio no dendrito e o fluxo de potássio para fora do dendrito. Isso causa a despolarização da membrana e deflagra um impulso nervoso pós-sináptico. **C.** A despolarização da membrana remove o magnésio do canal de cálcio. Isso, acoplado com a ligação do glutamato ao receptor NMDA na presença de glicina, desencadeia a abertura do receptor NMDA e possibilita o influxo de cálcio. O influxo de cálcio por meio dos receptores NMDA contribui para a potencialização a longo prazo, um fenômeno que pode estar envolvido na aprendizagem a longo prazo, na sinaptogênese e em outras funções neuronais.

- (a) **Vias glutamatérgicas entre o córtex e o tronco encefálico.** Uma via glutamatérgica descendente muito importante projeta-se dos neurônios piramidais corticais para os centros neurotransmissores do tronco encefálico, como a rafe para a serotonina, a área tegmental ventral (VTA) e a substância negra para a dopamina e o *locus coeruleus* para a noradrenalina (via *a* na Figura 4.27). Esta é a via glutamatérgica cortical para o tronco encefálico, que constitui um regulador essencial da liberação do neurotransmissor. A inervação direta dos neurônios monoaminérgicos no tronco encefálico por esses neurônios glutamatérgicos corticais para o tronco encefálico ESTIMULA a liberação do neurotransmissor, enquanto a inervação indireta dos neurônios monoaminérgicos por esses neurônios excitatórios corticais glutamatérgicos por meio de interneurônios gabaérgicos no tronco encefálico *bloqueia* a liberação do neurotransmissor.
- (b) **Vias glutamatérgicas corticoestriatais.** Um segundo impulso glutamatérgico descendente dos neurônios piramidais corticais projeta-se para o estriado (via *b* na Figura 4.27). Essa via é conhecida como via glutamatérgica corticoestriatal quando se projeta para o estriado dorsal, ou via glutamatérgica *corticoaccumbens* quando se projeta para uma área específica do estriado ventral, conhecida como *nucleus accumbens*. Em ambos os casos, essas vias glutamatérgicas descendentes terminam em neurônios gabaérgicos destinados a uma estação de retransmissão em outra parte do complexo estriatal, denominada globo pálido.
- (c) **Via glutamatérgica hipocampoaccumbens.** Outra via glutamatérgica essencial projeta-se do hipocampo para o *nucleus accumbens* e é conhecida como via glutamatérgica *hipocampoaccumbens* (*c* na Figura 4.27). Teorias específicas associam essa via particular à esquizofrenia (ver adiante). À semelhança das vias glutamatérgicas corticoestriatais e *corticoaccumbens* (*b* na Figura 4.27), a projeção glutamatérgica do hipocampo para o *nucleus accumbens* também termina em neurônios gabaérgicos, que, por sua vez, projetam-se para uma estação de retransmissão no globo pálido.
- (d) **Via glutamatérgica talamocortical.** Essa via (*d* na Figura 4.27) transporta a informação do tálamo de volta ao córtex, frequentemente para processar informações sensoriais.
- (e) **Via glutamatérgica corticotalâmica.** Uma quinta via glutamatérgica, conhecida como via glutamatérgica corticotalâmica, projeta-se diretamente de volta ao tálamo (via *e* na Figura 4.27), onde pode dirigir o modo pelo qual os neurônios reagem à informação sensorial.
- (f) **Vias glutamatérgicas corticocorticais diretas.** Por fim, existe um complexo de muitas vias glutamatérgicas corticocorticais dentro do córtex (vias *f* e *g* na Figura 4.27). Por outro lado, os neurônios piramidais podem excitar um ao outro dentro do córtex cerebral por meio de impulsos sinápticos diretos de seu próprio neurotransmissor glutamato (*f* na Figura 4.27).
- (g) **Vias glutamatérgicas corticocorticais indiretas.** Por outro lado, um neurônio piramidal pode inibir outro por meio de impulso indireto, isto é, por meio de interneurônios que liberam GABA (*g* na Figura 4.27).

## Hipótese de hipofunção dos receptores NMDA na esquizofrenia | Cetamina e fenciclidina

Uma importante hipótese atual para a causa da esquizofrenia sugere que a atividade glutamatérgica nos receptores NMDA encontre-se hipofuncional, devido a anormalidades na formação de sinapses glutamatérgicas NMDA durante o neurodesenvolvimento. Essa denominada “hipótese da hipofunção dos receptores NMDA na esquizofrenia” origina-se, em parte, das observações de que, quando os receptores NMDA se tornam hipofuncionais por meio dos antagonistas dos receptores NMDA, PCP (fenciclidina) ou cetamina (Figura 4.28), isso produz um transtorno psicótico em humanos normais que se assemelha muito aos sintomas da esquizofrenia. Hipoteticamente, anormalidades genéticas também tornam os receptores NMDA e suas sinapses hipofuncionais, o que causa a esquizofrenia. A anfetamina, que libera dopamina, também provoca um transtorno psicótico com delírios e alucinações em seres humanos normais, que se assemelha aos sintomas positivos da esquizofrenia. O que torna tão atraente a hipótese de hipofunção dos receptores NMDA na esquizofrenia é o fato de que, diferentemente da anfetamina, que só ativa sintomas positivos, a PCP e a cetamina também simulam os sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia, como retraimento social e disfunção executiva. Outro aspecto atraente da hipótese de hipofunção dos receptores NMDA é que ela também pode explicar a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia, isto é, como consequência “corrente abaixo” da hipofunção dos receptores NMDA.



**Figura 4.27 Vias glutamatérgicas no cérebro.** Embora o glutamato possa exercer ações em praticamente todos os neurônios do cérebro, existem cinco vias glutamatérgicas essenciais, que são particularmente relevantes para a esquizofrenia. (a) A *projeção glutamatérgica cortical para o tronco encefálico* é uma via descendente que se projeta de neurônios piramidais corticais no córtex pré-frontal para os centros neurotransmissores do tronco encefálico (rafe, *locus coeruleus*, área tegmental ventral, substância negra) e regula a liberação de neurotransmissor. (b) Outra via glutamatérgica

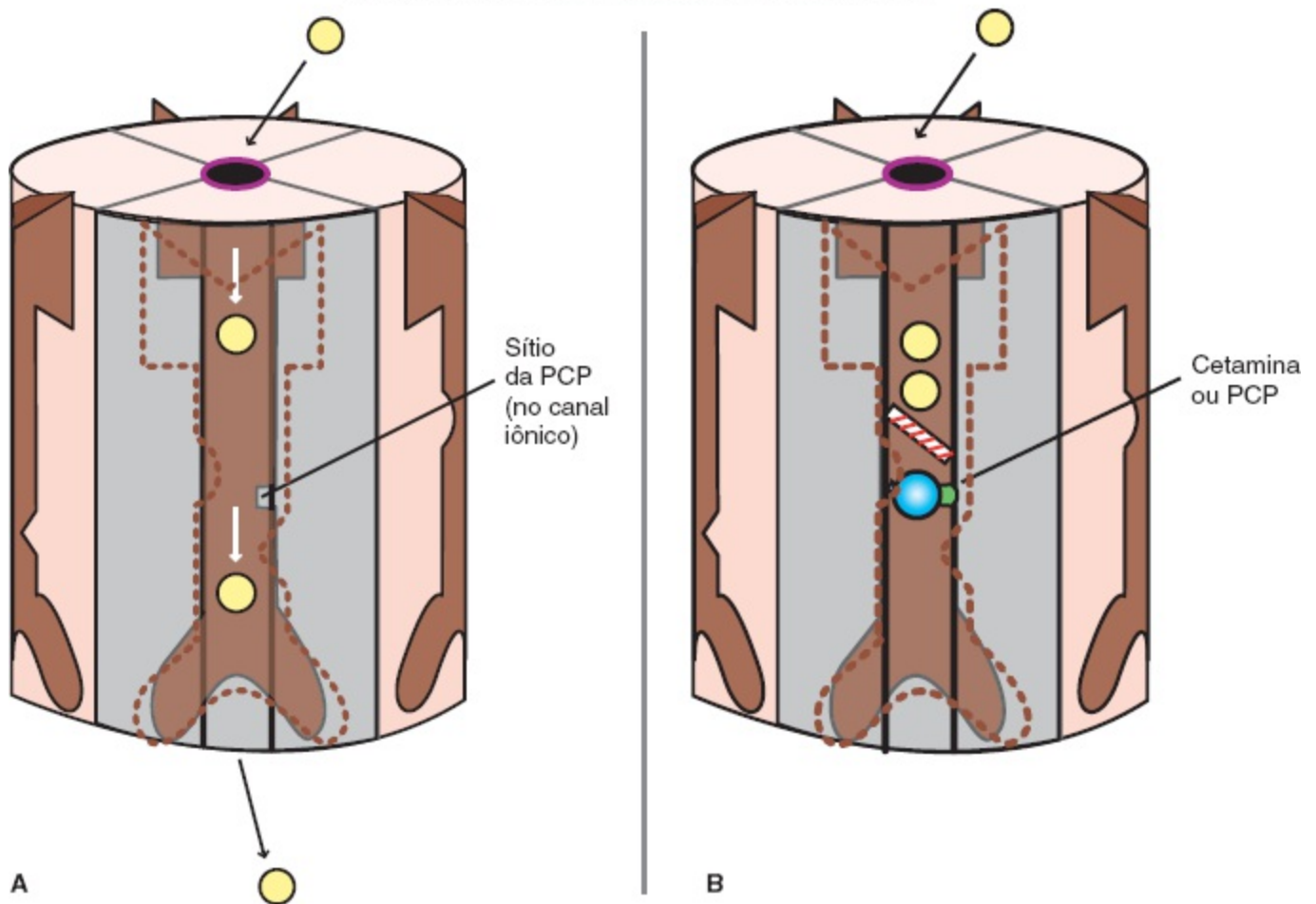
descendente projeta-se do córtex pré-frontal para o estriado (*via glutamatérgica corticoestriatal*) e para o *nucleus accumbens* (*via glutamatérgica corticoaccumbens*) e constitui a parte “corticoestriatal” das alças corticoestriatotalâmica. (c) Existe também uma projeção glutamatérgica do hipocampo ventral para o *nucleus accumbens*. (d) As *vias glutamatérgicas talamocorticais* ascendem do hipotálamo e inervam neurônios piramidais no córtex. (e) As *vias glutamatérgicas corticotálâmicas* descem do córtex pré-frontal para o tálamo. (f) Os neurônios piramidais intracorticais podem se comunicar diretamente entre si por meio do neurotransmissor glutamato; essas vias são conhecidas como *vias glutamatérgicas corticocorticais*. (g) Os neurônios piramidais intracorticais também podem se comunicar por meio de interneurônios gabaérgicos.

## **Hipótese da hipofunção dos receptores NMDA na esquizofrenia | Sinapses NMDA defeituosas nos interneurônios gabaérgicos do córtex pré-frontal**

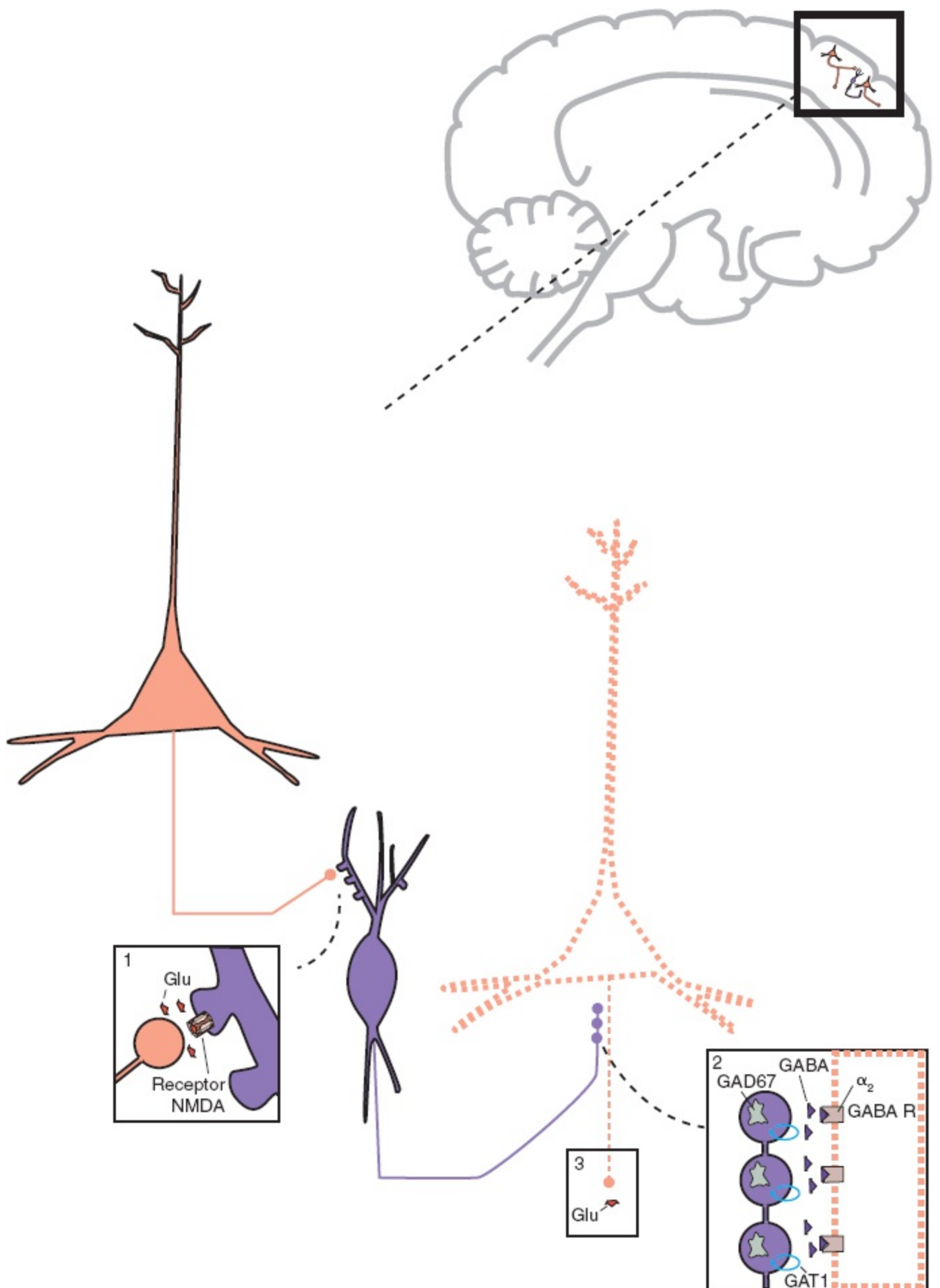
Embora os receptores e sinapses NMDA sejam onipresentes em todo o cérebro, e todos eles sejam bloqueados pela PCP ou pela cetamina, uma importante atual teoria sobre a esquizofrenia sugere que essa doença possa ser causada por anormalidades de neurodesenvolvimento na formação de sinapses glutamatérgicas em um local específico: em determinados interneurônios gabaérgicos do córtex cerebral (ver g na Figura 4.27, bem como no detalhe ampliado 1 da Figura 4.29A e da Figura 4.29B). Algo parece estar errado na programação genética dos interneurônios gabaérgicos particulares que podem ser identificados no córtex pré-frontal, contendo uma proteína de ligação do cálcio, denominada parvalbumina (Figura 4.29B). Esses interneurônios gabaérgicos que contêm parvalbumina parecem ser parceiros pós-sinápticos defeituosos para a chegada do glutamato proveniente de neurônios piramidais no córtex pré-frontal, e também parecem formar um receptor NMDA defeituoso contendo conexões sinápticas com neurônios piramidais (Figura 4.29B, detalhe ampliado 1; compare com a Figura 4.29A, detalhe ampliado 1). Assim, apresentam receptores NMDA hipofuncionantes em seus dendritos, sinapses defeituosas entre os axônios neuronais glutamatérgicos e os dendritos interneuronais gabaérgicos e, portanto, informação glutamatérgica defeituosa proveniente do interneurônio gabaérgico (Figura 4.29B, detalhe ampliado 1). Essa denominada “desconexão” pode ser geneticamente programada a partir de uma variedade de genes defeituosos, que convergem para a formação dessas sinapses de NMDA particulares.



Local de ação da PCP e da cetamina: ligação ao canal aberto no sítio da PCP para bloquear o receptor NMDA



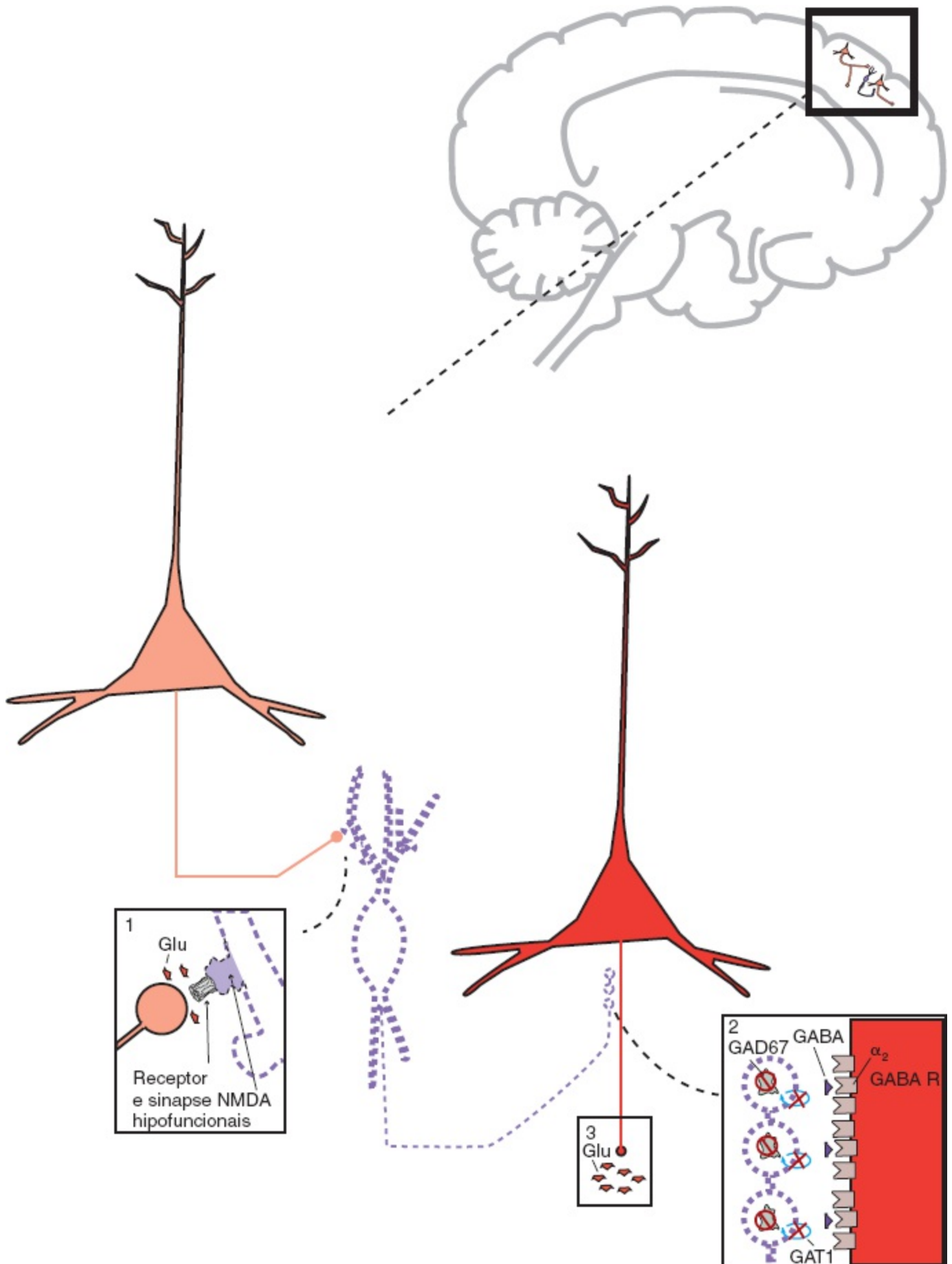
**Figura 4.28 Local de ação da PCP e da cetamina.** O anestésico cetamina liga-se à conformação de canal aberto do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Especificamente, liga-se a um sítio dentro do canal de cálcio desse receptor, frequentemente denominado sítio da PCP, pois é também o local onde se liga a fenciclidina (PCP). O bloqueio dos receptores NMDA pode impedir as ações excitatórias do glutamato.



**Figura 4.29A Local hipotético da disfunção glutamatérgica na esquizofrenia, parte 1.** A figura mostra uma visão ampliada dos neurônios piramidais corticais comunicando-se por meio de interneurônios gabaérgicos. (1) O glutamato é liberado por um neurônio piramidal intracortical e liga-se a um receptor NMDA em um interneurônio gabaérgico. (2) O GABA



é então liberado do interneurônio e liga-se a receptores gabaérgicos do subtipo  $\alpha_2$ , que estão localizados no axônio de outro neurônio piramidal glutamatérgico. (3) Isso inibe o neurônio piramidal, o que reduz, assim, a liberação de glutamato corrente abaixo.



**Figura 4.29B** Local hipotético da disfunção glutamatérgica na esquizofrenia, parte 2. Mostra-se aqui uma visão

ampliada de neurônios piramidais corticais comunicando-se por meio de interneurônios gabaérgicos na presença de receptores NMDA hipofuncionais. (1) O glutamato é liberado de um neurônio piramidal intracortical. Entretanto, o receptor NMDA ao qual se liga é hipofuncional, o que impede que o glutamato exerça seus efeitos totais por meio do receptor NMDA. (2) Isso impede a liberação de GABA do interneurônio; em consequência, não ocorre estimulação dos receptores gabaérgicos  $\alpha_2$  no axônio de outro neurônio glutamatérgico. (3) Quando o GABA não se liga aos receptores gabaérgicos  $\alpha_2$  em seu axônio, o neurônio piramidal não é mais inibido. Em lugar disso, é desinibido e torna-se hiperativo, liberando glutamato em excesso corrente abaixo.

Os interneurônios gabaérgicos que contêm parvalbumina no córtex pré-frontal de pacientes com esquizofrenia apresentam outros problemas em consequência dessa desconexão, já que eles também exibem déficit da enzima que produz seu próprio neurotransmissor GABA (*i. e.*, atividade diminuída da GAD67 [ácido glutâmico descarboxilase]). Isso causa aumento compensatório na quantidade pós-sináptica de receptores GABA<sub>A</sub> contendo a subunidade  $\alpha_2$  no segmento inicial axônico pós-sináptico dos neurônios piramidais que eles inervam (Figura 4.29B, detalhe ampliado 2; compare com a Figura 4.29A, detalhe ampliado 2).

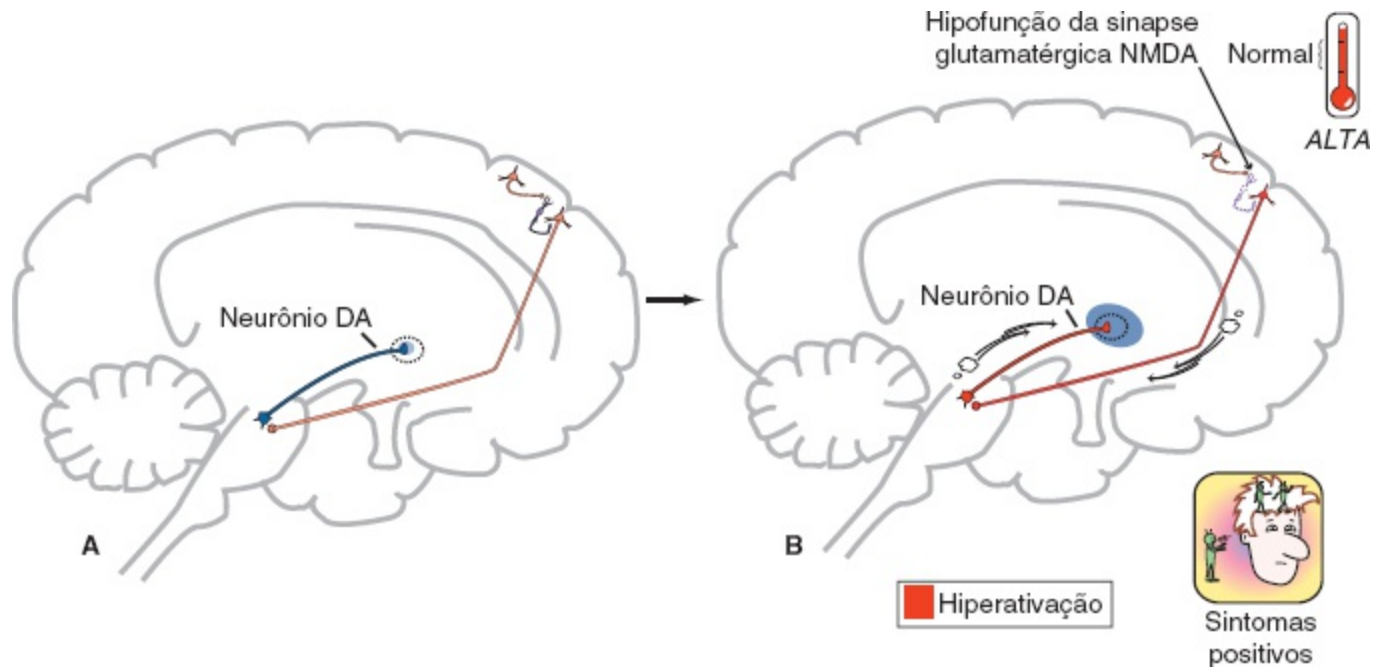
Quais são as consequências da desconexão hipotética do glutamato com esses interneurônios gabaérgicos particulares? Quando os interneurônios gabaérgicos contendo parvalbumina deixam de funcionar adequadamente, eles não conseguem inibir neurônios piramidais glutamatérgicos essenciais no córtex pré-frontal, tornando esses neurônios glutamatérgicos hiperativos (Figura 4.29B, detalhe ampliado 3; compare com a Figura 4.29A, detalhe ampliado 3). Isso interrompe hipoteticamente o funcionamento dos neurônios distais, em particular os neurônios dopaminérgicos (Figuras 4.30B, 4.31B e 4.32B, explicadas adiante). Dessa maneira, uma sinapse enferma em um circuito neuronal pode afetar todo o circuito, desde o interneurônio gabaérgico e os neurônios glutamatérgicos que ele inerva até os neurônios dopaminérgicos distais e à frente deles.

## **Ligação da hipótese da hipofunção dos receptores NMDA da esquizofrenia com a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia | Sintomas positivos**

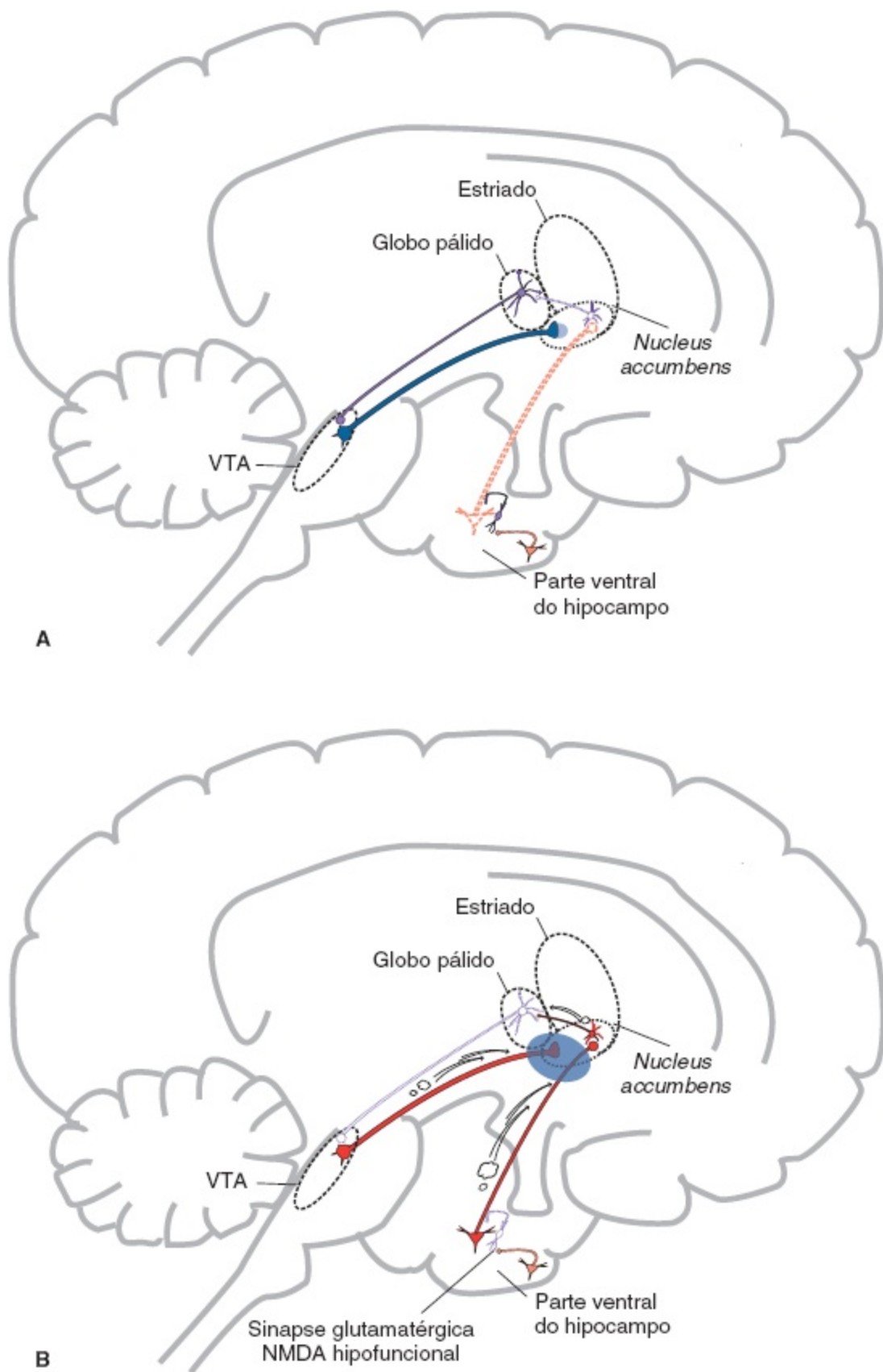
Um complexo conjunto de interações faz com que o glutamato determine a liberação de dopamina. De maior relevância para a esquizofrenia são as vias glutamatérgicas que regulam as vias dopaminérgicas mesolímbicas e mesocorticais mostradas nas Figuras 4.11 a 4.16. As vias glutamatérgicas do córtex para o tronco encefálico regulam o débito de glutamato do córtex para o centro neurotransmissor do tronco encefálico, conhecido como área tegmental ventral (VTA) para a projeção dopaminérgica mesolímbica (via *a* na Figura 4.27 e na Figura 4.30A) e para a projeção dopaminérgica mesocortical (via *a* na Figura 4.27 e na Figura 4.32A).

Em primeiro lugar, iremos discutir a regulação dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos pelo glutamato (Figura 4.30). Parece que os neurônios glutamatérgicos do córtex para o tronco encefálico que inervam apenas os neurônios dopaminérgicos que se projetam da VTA para o *nucleus accumbens* – isto é, a via dopaminérgica mesolímbica – inervam *diretamente* esses neurônios dopaminérgicos

específicos (Figura 4.30A) e, portanto, os *estimulam*. Você pode imaginar o que aconteceria se esses neurônios glutamatérgicos corrente acima fossem demasiado ativos (Figuras 4.29B e 4.30B): eles causariam hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos corrente abaixo (Figura 4.30B). Isso é exatamente o que se acredita que acontece na esquizofrenia. A hiperatividade da dopamina nesses neurônios dopaminérgicos mesolímbicos corrente abaixo está associada aos sintomas positivos da esquizofrenia, porém é causada, na realidade, hipoteticamente por uma desconexão nos neurônios glutamatérgicos corrente acima, isto é, inervação glutamatérgica deficiente e hipofuncional durante o neurodesenvolvimento dos interneurônios gabaérgicos contendo parvalbumina nas sinapses que contêm receptores NMDA (Figura 4.29B e 4.30B).



**Figura 4.30 Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia, parte 1.** **A.** A projeção glutamatérgica cortical do tronco encefálico comunica-se com a via dopaminérgica mesolímbica na área tegmental ventral (VTA) para regular a liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. **B.** Se os receptores NMDA nos interneurônios gabaérgicos corticais estiverem hipoativos, a via cortical do tronco encefálico para a VTA será hiperativada, o que leva à liberação excessiva de glutamato na VTA. Isso irá resultar em estimulação excessiva da via dopaminérgica mesolímbica e, portanto, na liberação excessiva de dopamina no *nucleus accumbens*. Esta é base biológica teórica para a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica, a qual talvez esteja associada aos sintomas positivos de psicose.



**Figura 4.31 Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas positivos da esquizofrenia, parte 2.** Os receptores NMDA hipofuncionais nas sinapses glutamatergicas no hipocampo ventral também podem contribuir para a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica. **A.** O glutamato liberado na parte ventral do hipocampo liga-se aos receptores NMDA em um interneurônio gabaérgico, o que estimula a liberação de GABA. O GABA liga-se a receptores em um neurônio glutamatergico piramidal que se projeta para o *nucleus accumbens*, e isso inibe a liberação de glutamato. A ausência relativa de glutamato no *nucleus accumbens* possibilita a ativação normal de um neurônio gabaérgico que se projeta para o globo pálido, o qual, por sua vez, possibilita a ativação normal de um neurônio gabaérgico que se projeta na área tegmental ventral (VTA). Isso leva à ativação normal da via dopaminérgica mesolímbica da VTA para o *nucleus accumbens*. **B.** Se os

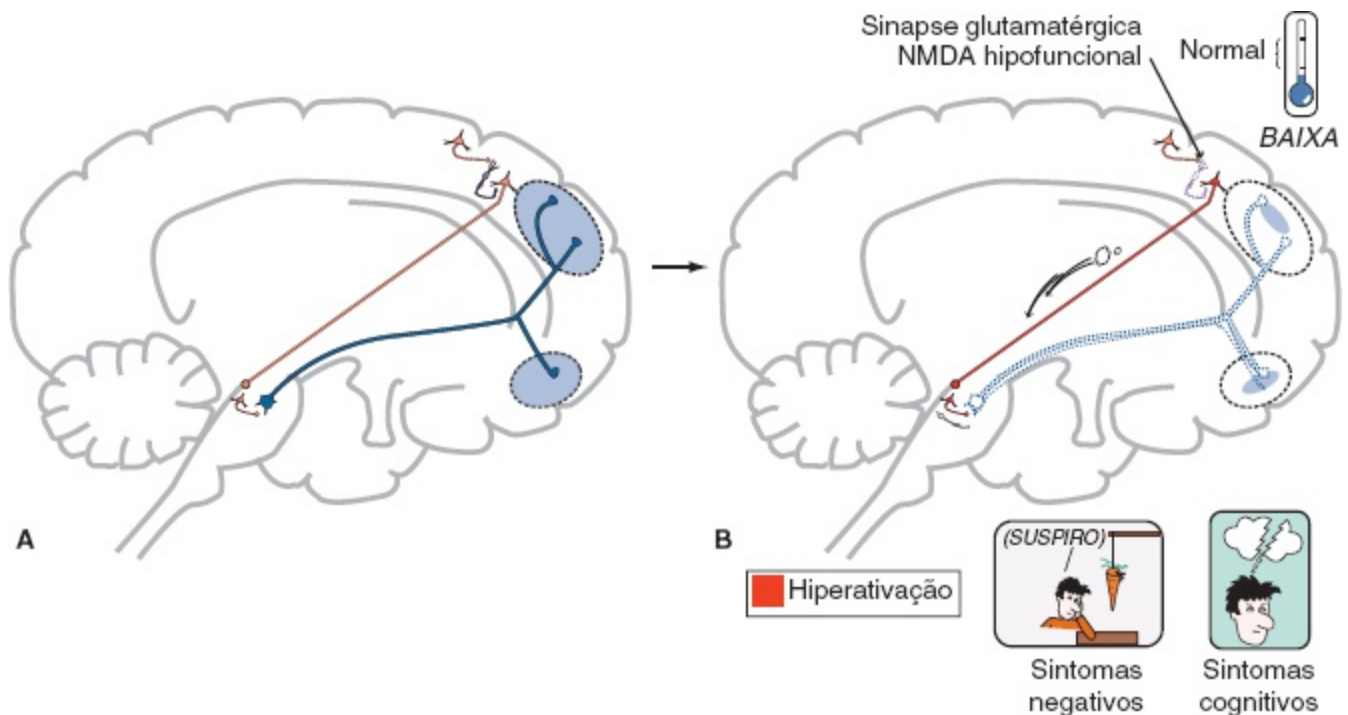
receptores NMDA nos interneurônios gabaérgicos da parte ventral do hipocampo forem hipoativos, a via glutamatérgica para o *nucleus accumbens* será hiperativada, com consequente liberação excessiva de glutamato no *nucleus accumbens*. Isso leva à estimulação excessiva dos neurônios gabaérgicos que se projetam para o globo pálido que, por sua vez, inibe a liberação de GABA do globo pálido para a VTA. Isso resulta em desinibição da via dopaminérgica mesolímbica e, portanto, na liberação excessiva de dopamina no *nucleus accumbens*.

É também possível que a desconexão dos neurônios glutamatérgicos corrente acima no *hipocampo* contribua para a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica corrente abaixo por meio de um circuito de quatro neurônios (Figura 4.31A). Esse circuito consiste (1) no interneurônio gabaérgico contendo parvalbumina desconectado e defeituoso no hipocampo, que se dirige para (2) o neurônio glutamatérgico hipocampal, o qual se projeta para o *nucleus accumbens*; em seguida, esse neurônio projeta-se para dois neurônios espinhosos gabaérgicos em sequência, (3) o primeiro neurônio espinhoso gabaérgico estende-se do *nucleus accumbens* até o globo pálido, e, finalmente (4) o segundo neurônio espinhoso gabaérgico que se estende do globo pálido até a VTA (Figura 4.31A). A perda da função glutamatérgica adequada nos interneurônios gabaérgicos contendo parvalbumina no hipocampo pode levar a um débito hiperativo de glutamato dos neurônios glutamatérgicos que se projetam por esse circuito até os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos na VTA, com consequente hiperatividade da dopamina e sintomas positivos da esquizofrenia (Figura 4.31B). A estimulação de dois neurônios gabaérgicos em sequência tem o efeito final de desinibição (inibição da inibição) na VTA, mesmo resultado que a estimulação direta, (ilustrada para o córtex pré-frontal na Figura 4.30A). O fato é que o débito excessivo de glutamato corrente acima do córtex pré-frontal ou do hipocampo pode contribuir para a hiperatividade da dopamina corrente abaixo e para os sintomas positivos da esquizofrenia.

## **Ligação da hipótese de hipofunção dos receptores NMDA da esquizofrenia com a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia | Sintomas negativos**

Iremos discutir, em seguida, a regulação dos neurônios dopaminérgicos mesocorticais pelo glutamato (Figura 4.32). Parece que diferentes neurônios glutamatérgicos do córtex para o tronco encefálico regulam os neurônios dopaminérgicos específicos na VTA que se projetam apenas para o córtex pré-frontal – a via dopaminérgica mesocortical (Figura 4.32A) –, em vez de regular os neurônios dopaminérgicos na VTA que se projetam para o *nucleus accumbens* como via dopaminérgica mesolímbica (Figura 4.30A). Assim, diferentes populações de neurônios glutamatérgicos regulam as diferentes populações de neurônios dopaminérgicos. Os neurônios glutamatérgicos do córtex para o tronco encefálico destinados a regular os neurônios dopaminérgicos mesocorticais na VTA não os inervam diretamente (Figura 4.32A) como o fazem os neurônios glutamatérgicos do córtex para o tronco encefálico destinados a regular os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos na VTA (Figura 4.30A). Com efeito, os neurônios glutamatérgicos que regulam os neurônios dopaminérgicos mesocorticais o fazem ao inervar indiretamente um interneurônio gabaérgico inibitório que inerva os

neurônios dopaminérgicos mesocorticais (Figura 4.32A). Desse modo, a ativação desses neurônios glutamatérgicos particulares leva, inicialmente, à ativação de interneurônios gabaérgicos, que, em seguida, inibem neurônios dopaminérgicos mesocorticais (Figura 4.32A). Você pode imaginar o que aconteceria se esses neurônios glutamatérgicos fossem demasiado ativos (Figura 4.29 e 4.32B): hipoatividade dos neurônios dopaminérgicos mesocorticais (Figura 4.31B). Isso é exatamente o que se acredita que ocorra na esquizofrenia. A hipoatividade dopaminérgica desses neurônios dopaminérgicos mesocorticais está associada aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. É causada hipoteticamente pela mesma desconexão corrente acima do glutamato com interneurônios gabaérgicos que provoca hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, isto é, anormalidade de neurodesenvolvimento na inervação glutamatérgica de interneurônios gabaérgicos contendo parvalbumina em suas sinapses de NMDA (Figuras 4.29B e 4.30B). Só que, neste caso, está afetando uma população diferente de neurônios glutamatérgicos no córtex pré-frontal e com diferentes consequências distais: produção dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, em lugar de sintomas positivos.



**Figura 4.32 Hipofunção dos receptores NMDA e sintomas negativos da esquizofrenia.** **A** A projeção glutamatérgica cortical para o tronco encefálico comunica-se com a via dopaminérgica mesocortical na área tegmental ventral (VTA) por meio de interneurônios piramidais, regulando, assim, a liberação de dopamina no córtex pré-frontal. **B**. Se os receptores NMDA nos interneurônios gabaérgicos corticais forem hipoativos, a via cortical do tronco encefálico para a VTA será hiperativada, o que resulta em liberação excessiva de glutamato na VTA. Isso leva à estimulação excessiva dos neurônios piramidais do tronco encefálico, o que, por sua vez, leva à inibição dos neurônios dopaminérgicos mesocorticais. Isso reduz a liberação de dopamina no córtex pré-frontal e constitui a base biológica teórica dos sintomas negativos da psicose.

Desse modo, populações diferentes de projeções glutamatérgicas do córtex para o tronco encefálico regulam a liberação de dopamina de ambas as projeções dopaminérgicas mesocortical e mesolímbica. No entanto, parece que essa regulação é o oposto para os neurônios glutamatérgicos



que regulam a via dopaminérgica mesolímbica, em comparação com os neurônios glutamatérgicos que regulam a via dopaminérgica mesocortical (compare as Figuras 4.30A e 4.32A), devido à presença ou à ausência de um interneurônio gabaérgico na VTA.

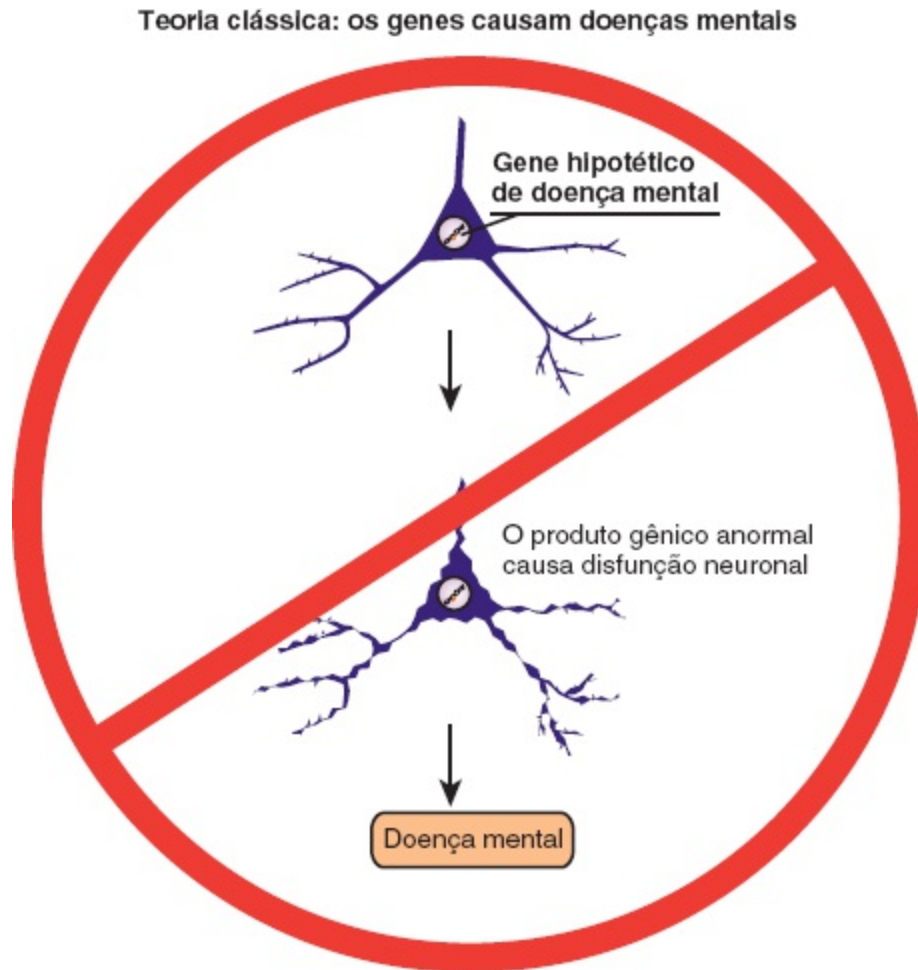
## Neurodesenvolvimento e genética na esquizofrenia

O que causa a esquizofrenia? A natureza (*i. e.*, a genética) ou a criação (*i. e.*, o ambiente ou a epigenética)? A resposta atual parece ser: ambas. As modernas teorias já não propõem mais que um único gene possa causar a doença (exclusivamente a natureza) (Figura 4.33), nem que a mãe má também leve à esquizofrenia (exclusivamente a criação). Em vez disso, parece mais provável que a esquizofrenia seja uma “conspiração” entre muitos genes e muitos estressores ambientais, o que causa o desenvolvimento anormal de conexões cerebrais durante a vida. De fato, não apenas não existe nenhum gene isolado para a esquizofrenia (ou para qualquer outro transtorno psiquiátrico importante) (Figura 4.33) como também não há nenhum gene isolado para quaisquer sintomas psiquiátricos específicos, comportamentos, personalidades ou temperamentos (Figura 4.34). Os genes não codificam doenças mentais nem sintomas psiquiátricos. Em vez disso, os genes codificam proteínas (Figura 4.35). Hoje em dia, acredita-se que as doenças mentais estejam ligadas, em parte, à herança de todo um portfólio de vários genes que carregam o risco de doença mental, particularmente em combinação, e que criam as condições para o desenvolvimento de uma doença mental, mas que não a causam por si sós (Figura 4.36). Na esquizofrenia, teoricamente diversos genes de risco codificam, cada um deles, uma anormalidade molecular sutil (Figura 4.35). Assim, qualquer um desses genes, isoladamente, pode ser clinicamente silencioso até que o estresse do ambiente sobrecarregue esses genes defeituosos. Isso também faz com que até mesmo genes normais sejam expressos quando deveriam ser silenciados, ou silenciados quando deveriam ser expressos (Figura 4.36), um processo denominado epigenética (discutida de modo sucinto no Capítulo 1: Figura 1.30).

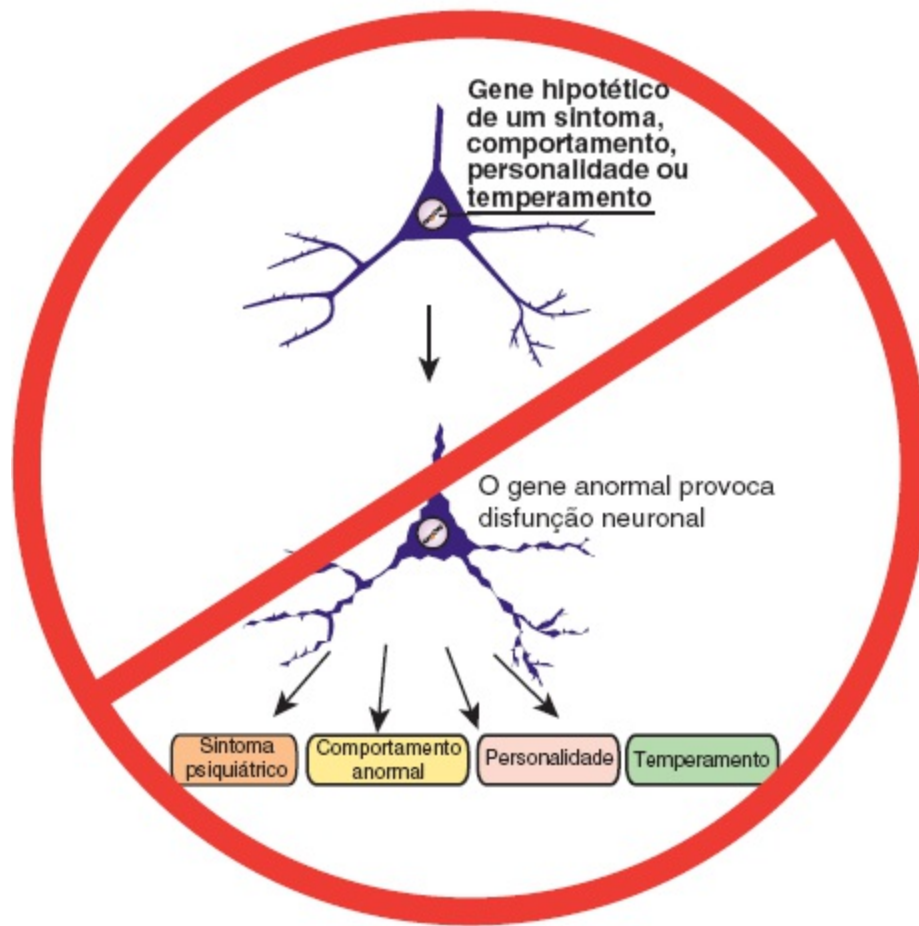
Desse modo, as doenças mentais devem-se não apenas a genes anormais no seu DNA e na função das proteínas que codificam, mas também a genes normais que produzem proteínas funcionais normais, mas que são ativados ou silenciados nos momentos errados pelo ambiente (natureza e criação, Figura 4.36). No caso da esquizofrenia, o problema parece estar na “desconexão” dos neurônios, particularmente no hipocampo e no córtex pré-frontal e, especificamente, nas sinapses glutamatérgicas com receptores NMDA que se tornaram hipofuncionais. O estresse, as experiências traumáticas, a aprendizagem, as experiências sensoriais, a privação de sono, as toxinas e as substâncias são, todos eles, exemplos de como genes normais, como os que regulam a formação e a remoção de sinapses, são ativados e desativados pelo ambiente (Figura 4.36). O uso da maconha é um estressor ambiental particularmente maligno para as pessoas vulneráveis à esquizofrenia. Estes são exemplos do conceito do desenvolvimento de conexões sinápticas “dependente da experiência”, um processo que está hipoteticamente anormal na esquizofrenia, tanto como resultado das



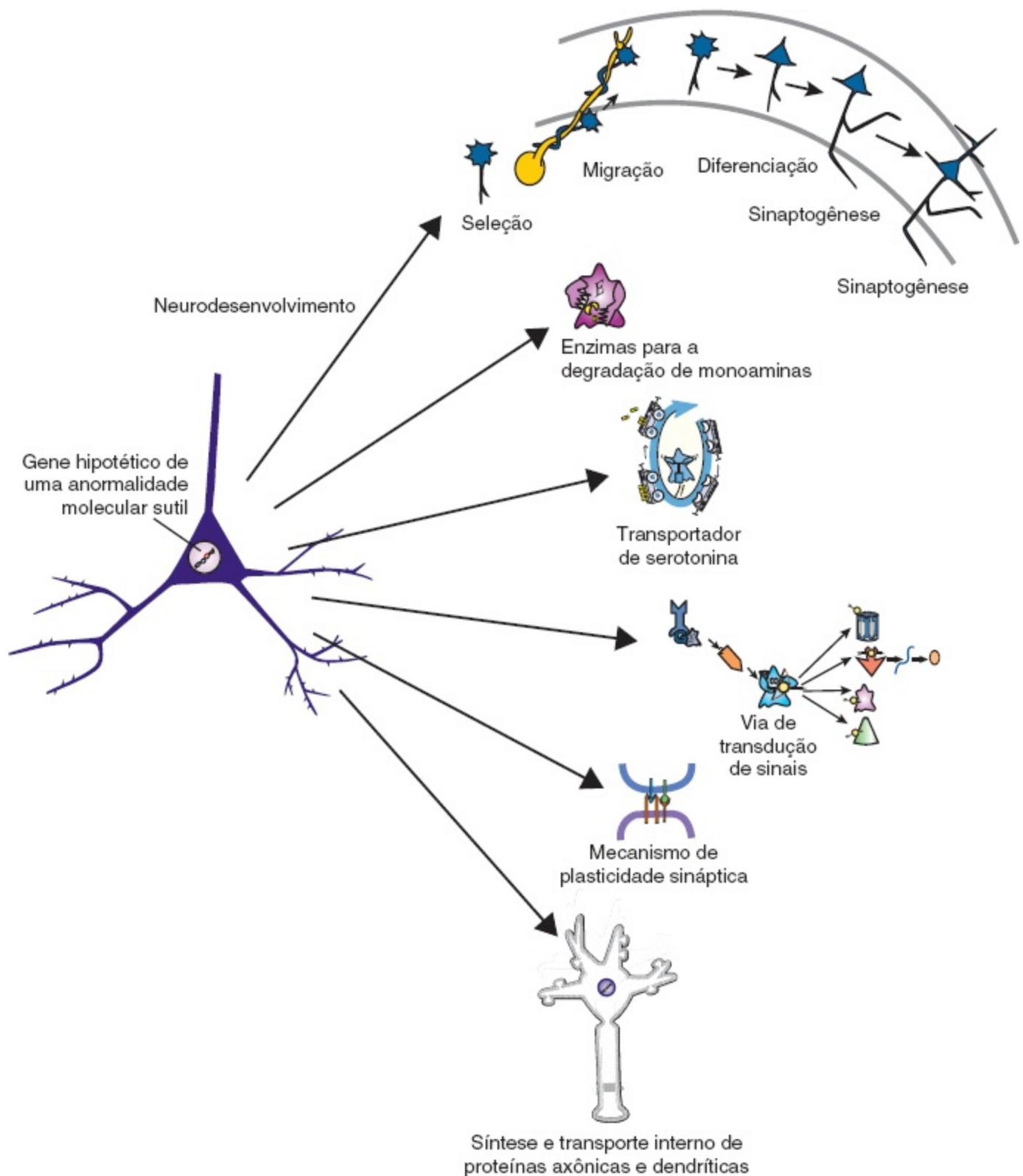
experiências que o paciente possa ter tido quanto dos genes que respondem a essas experiências. Assim, na esquizofrenia, o indivíduo não apenas herda, supostamente, muitos genes anormais, que podem convergir para a formação de sinapses glutamatérgicas contendo receptores de NMDA, mas também apresenta, teoricamente, experiências notáveis de um ambiente estressante. Estas provocariam a expressão anormal ou o silenciamento também anormal de genes perfeitamente normais, exatamente na sequência necessária para causar tal doença (Figura 4.36).



**Figura 4.33 Teoria clássica das doenças hereditárias.** De acordo com a teoria clássica das doenças hereditárias, um único gene anormal pode causar doença mental. Isto é, um gene anormal irá produzir um produto gênico anormal, o que, por sua vez, leva a uma disfunção neuronal que causa diretamente a doença mental. Todavia, nenhum gene desse tipo foi identificado, e não há mais qualquer expectativa de que essa descoberta possa ser feita. Isso está indicado pelo sinal vermelho cruzando essa teoria.

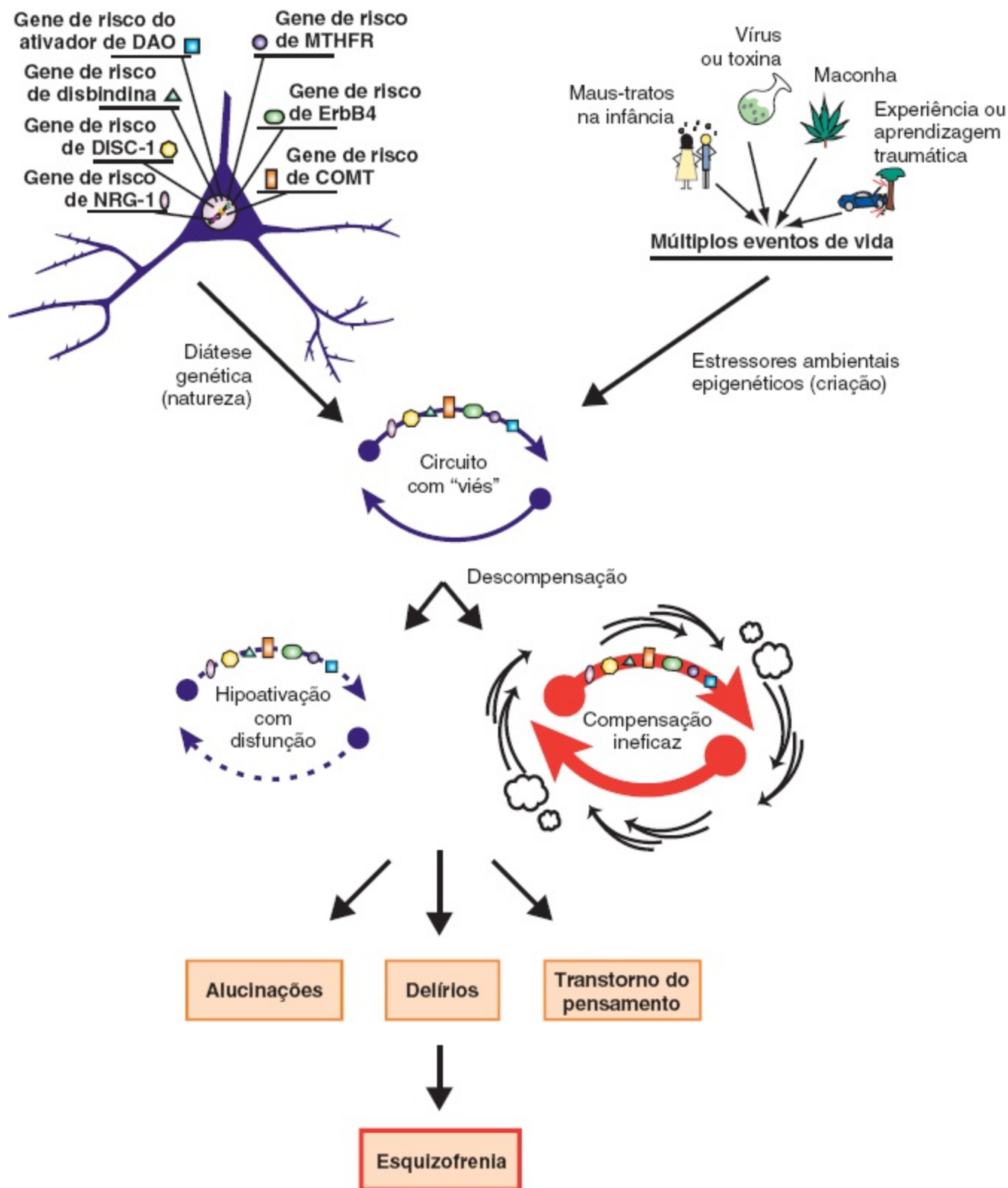


**Figura 4.34 Modelo do endofenótipo sintomático.** Outra teoria, a do modelo do endofenótipo sintomático, postula que, em vez de os genes causarem doença mental, eles produzem sintomas individuais, comportamentos, personalidades ou temperamentos. Assim, um gene anormal que codifica um sintoma, um comportamento ou um traço causaria disfunção neuronal, que levaria ao respectivo sintoma, comportamento ou traço. Entretanto, nenhum gene desse tipo foi identificado para a personalidade ou comportamento, e não há mais expectativa de que essa descoberta possa ser feita – conforme indicado pelo sinal vermelho cruzando essa teoria.



**Figura 4.35 Anormalidades moleculares sutis.** Os genes não codificam diretamente doenças mentais, comportamentos ou personalidades. Em vez disso, codificam proteínas. Em alguns casos, os genes podem produzir proteínas geneticamente alteradas, que codificam anormalidades moleculares sutis que, por sua vez, podem estar ligadas ao desenvolvimento de sintomas psiquiátricos. Desse modo, um gene pode codificar uma anormalidade no processo de neurodesenvolvimento ou na síntese ou atividade de enzimas, transportadores, receptores, componentes da transdução de sinais, mecanismo de plasticidade sináptica e outros componentes neuronais. Cada anormalidade molecular sutil pode transmitir um risco de desenvolvimento de doença mental, em vez de causá-la diretamente.

**Natureza vs. criação: genética mais epigenética como modelo de estresse-diátese da esquizofrenia:**  
*vieses genéticos em excesso combinados a estressores em excesso resultam na esquizofrenia*



**Figura 4.36 Modelo de estresse-diátese da esquizofrenia.** Pode ocorrer esquizofrenia em consequência de fatores tanto genéticos (natureza) quanto epigenéticos (criação). Isto é, um indivíduo com múltiplos fatores de risco genéticos, combinados com múltiplos estressores que causem alterações epigenéticas, pode não ter mecanismos de apoio suficientes para compensar o processamento deficiente das informações dentro de um circuito com "viés" genético. O circuito pode ser compensado sem sucesso por hiperativação, ou pode desmoronar e não ser ativado de modo algum. Em ambos os casos, o endofenótipo biológico anormal irá se associar a um fenótipo comportamental anormal e, portanto, a

sintomas psiquiátricos, como alucinações, delírios e transtorno do pensamento. Essa ativação anormal do circuito seria potencialmente detectável por técnicas de imagem funcional do cérebro e os sintomas psiquiátricos se manifestariam na entrevista clínica.

A melhor evidência de que o ambiente está envolvido na esquizofrenia é a constatação de que apenas metade dos gêmeos idênticos de pacientes com esquizofrenia também apresenta a doença. Assim, a presença de genes idênticos não é suficiente para causar esquizofrenia. No entanto, a epigenética presumivelmente também desempenha um papel, de modo que o gêmeo afetado não apenas expressa alguns genes anormais que o gêmeo não afetado poderia não expressar, mas também expressa alguns genes normais no momento incorreto e silencia outros genes normais também no momento incorreto. Esses fatores é que causam esquizofrenia em um gêmeo, mas não no outro.

A melhor evidência que sustenta o papel dos genes de desconexão na esquizofrenia é a convergência de evidências implicando múltiplos genes que regulam não apenas a conexão neuronal em geral, mas também a formação e a remoção de sinapses glutamatérgicas, em particular (Tabela 4.8). Isso inclui a *disbindina*, a *neurregulina*, o *ErbB4* e o *DISC1*, entre outros (Figuras 4.36 e 4.37). A disbindina, também conhecida como proteína de ligação da distrobrevina 1, está envolvida na formação de estruturas sinápticas e na regulação da atividade do transportador vesicular de glutamato, vGluT. A neurregulina está envolvida na migração neuronal, na gênese de células gliais e na mielinização subsequente dos neurônios por essas células. A neurregulina também ativa um sistema de sinalização de ErbB4, localizado com os receptores NMDA. Esses receptores ErbB4 também interagem com a densidade pós-sináptica de sinapses glutamatérgicas e podem estar envolvidos na mediação da neuroplasticidade desencadeada por receptores NMDA. Tanto a disbindina quanto a neurregulina exercem influência na formação e na função da densidade pós-sináptica, um conjunto de proteínas que interagem com a membrana pós-sináptica, a fim de fornecer elementos reguladores tanto estruturais quanto funcionais para a neurotransmissão e para os receptores NMDA. A DISC1 (desorganizada na esquizofrenia 1) é um termo apropriado para referir-se a um gene desorganizado ligado à esquizofrenia, que produz uma proteína envolvida na neurogênese, na migração neuronal e na organização dendrítica e que também afeta o transporte de vesículas sinápticas nos terminais nervosos glutamatérgicos pré-sinápticos e que regula a sinalização do cAMP, o que afetaria as funções da neurotransmissão glutamatérgica mediada por receptores metabotrópicos de glutamato.

**Tabela 4.8** Genes de suscetibilidade para a esquizofrenia.

Genes
Disbindina (proteína de ligação da distrobrevina 1 ou DTNBP1)
Neurregulina (NRG1)
DISC1 (desorganizada na esquizofrenia 1)
DAOA (ativador da D-aminoácido oxidase; G72/G30)



DAAO (D-aminoácido oxidase)
RGS4 (regulador de sinalização das proteínas G 4)
COMT (catecol- <i>O</i> -metiltransferase)
CHRNA7 (receptor colinérgico nicotínico α <sub>7</sub> )
GAD1 (ácido glutâmico descarboxilase 1)
GRM3 (mGluR <sub>3</sub> )
PPP3CC
PRODH2
AKT1
ErbB4
FEZ1
MUTED
MRDS1 (OFCC1)
BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro)
Nur77
MAO-A (monoamina oxidase A)
Espinofilina
Calcion
Tirosina hidroxilase
Receptor de dopamina D <sub>2</sub> (D <sub>2</sub> R)
Receptor de dopamina D <sub>3</sub> (D <sub>3</sub> R)

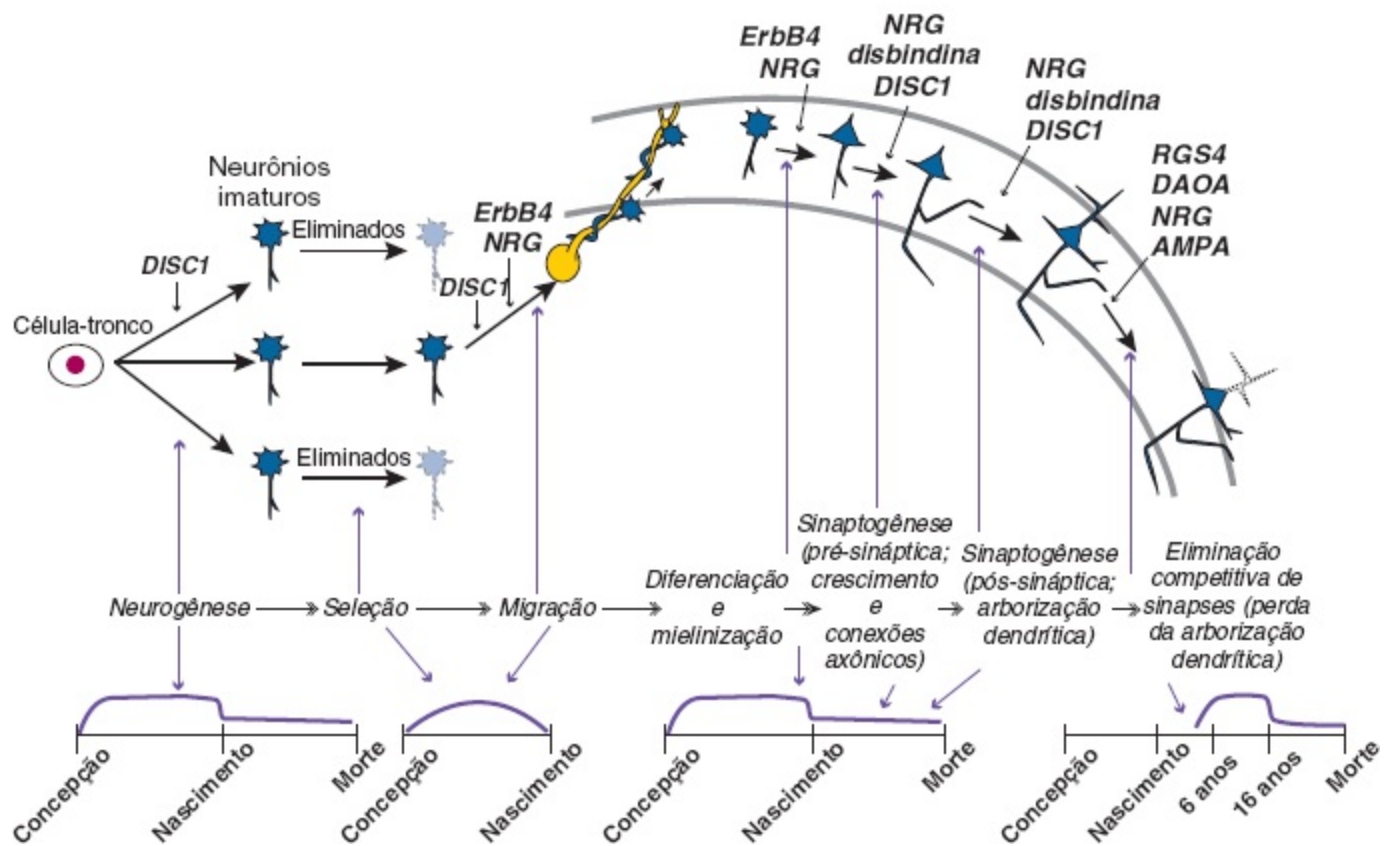
A disbindina, a DISC1 e a neurregulina afetam a formação normal de sinapses. Afetam, ainda, o número de receptores NMDA ao alterarem o tráfego dos receptores NMDA para a membrana pós-sináptica, a fixação do receptor dentro dessa membrana e a endocitose dos receptores NMDA que possibilita a ciclagem desses receptores para fora da membrana pós-sináptica para removê-los. Assim, é fácil perceber como múltiplas anormalidades genéticas ou epigenéticas na expressão desses genes particulares levariam a uma desconexão dos neurônios glutamatérgicos na esquizofrenia (Figuras 4.37 e 4.38).

Outros genes de risco implicam proteínas específicas que regulam diretamente as sinapses glutamatérgicas e que, se forem anormalmente expressos, podem contribuir para o infortúnio de uma sinapse NMDA glutamatérgica desconectada e disfuncional (Figura 4.38). Por exemplo, o gene para o DAOA (ativador da D-aminoácido oxidase) codifica uma proteína que ativa a enzima DAO (D-aminoácido oxidase). A DAO degrada o cotransmissor D-serina, que atua nas sinapses glutamatérgicas e nos receptores NMDA. O DAOA ativa essa enzima DAO, razão pela qual se pode

esperar que a ocorrência de anormalidades no gene do DAOA altere o metabolismo da D-serina. Isso, por sua vez, alteraria a neurotransmissão glutamatérgica nos receptores NMDA. Outro gene de suscetibilidade para a esquizofrenia, ativo diretamente nas sinapses glutamatérgicas, é o RSG4 (regulador da sinalização da proteína G). Esse produto gênico também exerce impacto na sinalização do receptor metabotrópico de glutamato por meio do sistema de transdução de sinais acoplado à proteína G.

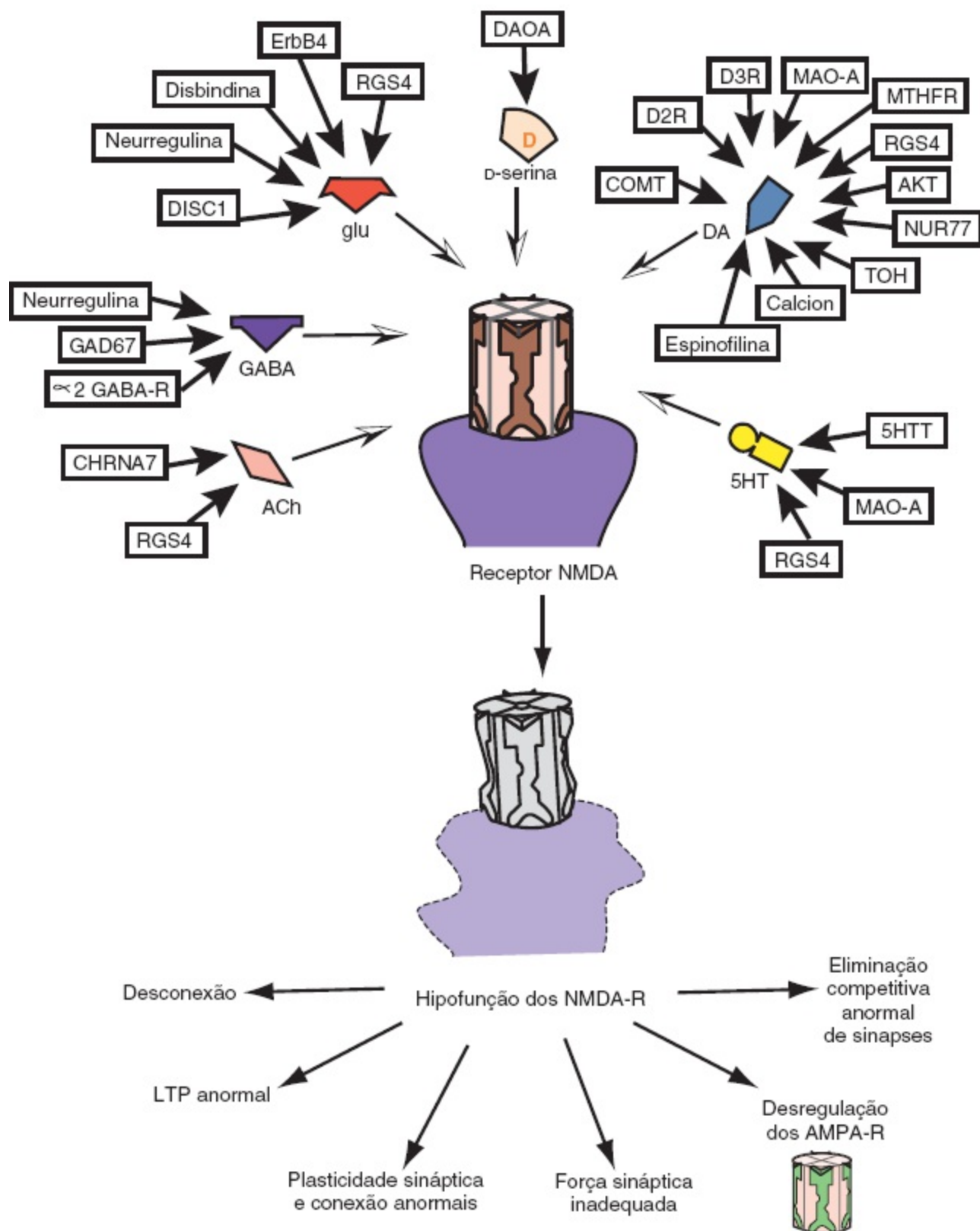
Normalmente, quando as sinapses glutamatérgicas são ativas, seus receptores NMDA desencadeiam um fenômeno elétrico, conhecido como potenciação a longo prazo (LTP). Com o auxílio da disbindina, da DISC1 e da neurregulina, a LTP leva a alterações estruturais e funcionais da sinapse que tornam a neurotransmissão mais eficiente, denominada “fortalecimento” das sinapses (Figura 4.39). Isso inclui o aumento no número de receptores AMPA. Os receptores AMPA são importantes para a mediação da neurotransmissão excitatória e para a despolarização das sinapses glutamatérgicas. Dessa maneira, mais receptores AMPA podem significar sinapse “fortalecida”. As conexões sinápticas que são usadas com frequência desenvolvem LTP recorrente e, conseqüentemente, influências neuroplásticas robustas, o que as fortalece de acordo com o antigo ditado: “nervos que disparam juntos se conectam juntos.” Entretanto, se houver algo errado com os genes que regulam o fortalecimento sináptico, é possível que isso cause o uso menos efetivo dessas sinapses e torne os receptores NMDA hipoativos, levando a uma LTP ineficaz e ao tráfego de menor número de receptores AMPA no neurônio pós-sináptico (Figura 4.39). Essa sinapse seria “fraca”, o que causaria, teoricamente, processamento ineficiente das informações em seu circuito. Possivelmente, causaria também sintomas de esquizofrenia. O fortalecimento ou o enfraquecimento da sinapse glutamatérgica fornecem um exemplo de regulação “dependente de atividade” ou “dependente de uso” ou “dependente de experiência” dos receptores NMDA e da funcionalidade nas sinapses glutamatérgicas. Isso ocorre não apenas quando essas sinapses se formam pela primeira vez, porém continua durante toda a vida como uma espécie de remodelagem contínua em resposta às experiências do indivíduo e, portanto, do quanto essa sinapse é usada ou negligenciada. Anormalidades nessa dinâmica contínua dos receptores NMDA e das sinapses glutamatérgicas podem explicar por que o curso da esquizofrenia é progressivo e modifica-se com o passar do tempo na maioria dos pacientes, isto é, de um período assintomático, ao pródrômo, ao primeiro episódio de psicose com acentuada resposta ao tratamento, até diversos episódios psicóticos com declínio da capacidade de resposta ao tratamento e estado de sintomas negativos e cognitivos globais sem recuperação.





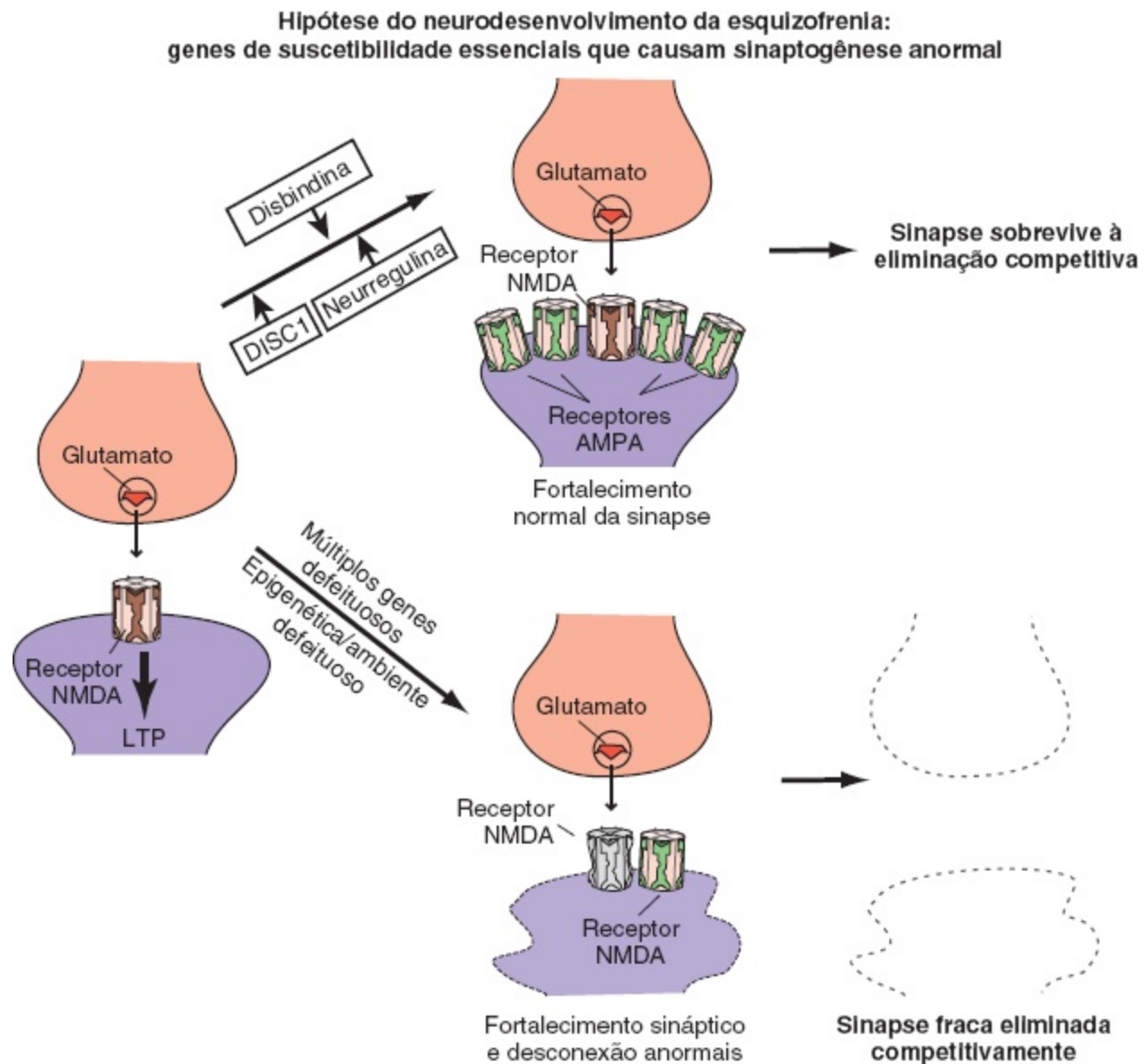
**Figura 4.37 Visão geral do neurodesenvolvimento.** Mostra-se aqui o processo de desenvolvimento do cérebro. Após a concepção, as células-tronco diferenciam-se em neurônios imaturos. Aqueles que são selecionados migram e, em seguida, diferenciam-se em tipos diferentes de neurônios, sendo esse processo seguido de sinaptogênese, mesmo no adulto. Após o nascimento, a diferenciação e a mielinização dos neurônios, bem como a sinaptogênese, continuam durante toda a vida. Ocorre, também, reestruturação do cérebro no decorrer de toda vida, mas esse processo, conhecido como eliminação competitiva, é mais ativo durante a infância e a adolescência. Os genes essenciais envolvidos no processo do neurodesenvolvimento são o *DISC1* (desorganizado na esquizofrenia 1), o *ErbB4*, a neurregulina (*NRG*), a disbindina, o regulador da sinalização das proteínas G 4 (*RGS4*), o ativador da D-aminoácido oxidase (*DAOA*) e os genes para *AMPA*.

**Múltiplos genes de suscetibilidade convergem para as sinapses NMDA na esquizofrenia**



**Figura 4.38 Múltiplos genes de suscetibilidade convergem para as sinapses de NMDA na esquizofrenia.** Existe uma forte convergência de genes de suscetibilidade da esquizofrenia para a conexão, a sinaptogênese e a neurotransmissão nas sinapses glutamatérgicas e, especificamente, nos receptores NMDA. Os genes de suscetibilidade mostrados aqui são os que afetam vários neurotransmissores envolvidos na modulação dos receptores NMDA, isto é, glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), acetilcolina (ACh), dopamina (DA) e serotonina (5HT). Isto é, anormalidades nos genes para diversos neurotransmissores que regulam os receptores NMDA poderiam ter outras ações corrente abaixo sobre o funcionamento do glutamato nesses receptores. Assim, os genes que regulam esses outros neurotransmissores também podem constituir genes de suscetibilidade à esquizofrenia. A ideia é a de que qualquer desses genes de

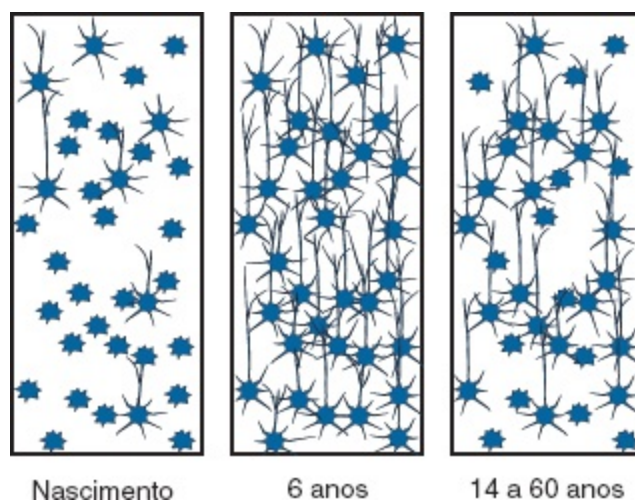
suscetibilidade pode conspirar para provocar hipofunção dos receptores NMDA, o que levaria a uma potenciação a longo prazo (LTP) anormal, plasticidade sináptica e conexão anormais, força sináptica inadequada e/ou desregulação dos receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA). Qualquer combinação com estresse ou risco ambiental suficientes resultará em suscetibilidade à esquizofrenia, com presença dos sintomas da síndrome completa.



**Figura 4.39 Hipótese do neurodesenvolvimento da esquizofrenia.** A disbindina, a DISC1 (desorganizada na esquizofrenia 1) e a neurregulina estão envolvidas no “fortalecimento” das sinapses glutamatérgicas. Em circunstâncias normais, os receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) nas sinapses glutamatérgicas ativas desencadeiam a potenciação a longo prazo (LTP), o que leva a alterações estruturais funcionais da sinapse, tornando-a mais eficiente ou “fortalecida”. Em particular, esse processo leva a um aumento na quantidade de receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), que são importantes para mediar a neurotransmissão glutamatérgica. O fortalecimento sináptico normal significa que a sinapse irá sobreviver durante a eliminação competitiva. Se os genes que regulam o fortalecimento das sinapses glutamatérgicas forem anormais, isso pode causar hipofunção dos receptores NMDA, com consequente diminuição da LTP e menor número de receptores AMPA. Esse fortalecimento sináptico e essa desconexão anormais resultam em sinapses fracas, que não sobreviverão à eliminação competitiva. Teoricamente, isso leva a maior risco de desenvolver esquizofrenia, e essas sinapses anormais podem mediar os sintomas da esquizofrenia.

Outro aspecto importante da força sináptica é que ela, provavelmente, determina se a sinapse será eliminada ou mantida. Especificamente, as sinapses “fortes” com neurotransmissão NMDA eficiente e muitos receptores AMPA sobrevivem, enquanto as sinapses “fracas” com poucos

receptores AMPA podem ser alvos de eliminação (Figura 4.39). Normalmente, isso molda os circuitos cerebrais, de modo que as sinapses mais críticas não são apenas fortalecidas, mas também sobrevivem ao processo constante de seleção, sendo mantidas as sinapses mais eficientes e usadas com mais frequência, enquanto são eliminadas as sinapses ineficientes e raramente usadas. Entretanto, se sinapses críticas não forem adequadamente fortalecidas na esquizofrenia, isso pode levar à sua eliminação incorreta, causando desconexão, que interrompe o fluxo de informações de circuitos agora privados de conexões sinápticas nas quais a comunicação precisa ser eficiente (Figura 4.39). A eliminação competitiva de sinapses “fracas”, porém críticas, durante a adolescência pode até mesmo explicar por que a esquizofrenia tem início nessa fase da vida. Normalmente, quase metade das sinapses cerebrais é eliminada na adolescência (Figura 4.40). Na vida adulta, você pode perder (e substituir em outro local) cerca de 7% das sinapses em seu córtex semanalmente! Se anormalidades nos genes da disbindina, da neurregulina e/ou da DISC1 resultarem na ausência de fortalecimento de sinapses críticas, essas sinapses importantes podem ser erroneamente eliminadas durante a adolescência, com consequências desastrosas, ou seja, o início dos sintomas da esquizofrenia. Além disso, é possível que a desconexão de sinapses glutamatérgicas anormais presentes por ocasião do nascimento seja mascarada pela presença de muitas conexões fracas adicionais antes da adolescência, atuando com exuberância para compensar a conexão glutamatérgica deficiente. Quando essa compensação é destruída pela eliminação competitiva normal das sinapses na adolescência, surge a esquizofrenia.



**Figura 4.40 Formação de sinapses de acordo com a idade.** As sinapses formam-se em ritmo acelerado entre o nascimento e os 6 anos de idade. A eliminação competitiva e a reestruturação das sinapses alcançam seu pico na puberdade e durante a adolescência, de modo que cerca da metade a dois terços das sinapses presentes na infância sobrevivem na vida adulta.

## Neuroimagem dos circuitos na esquizofrenia

A ressonância magnética funcional (RMf) dos circuitos cerebrais em pacientes com esquizofrenia revela um processamento anormal das informações em áreas cerebrais ligadas à cognição e à

emoção. As modernas técnicas de pesquisa em psiquiatria possibilitam a colocação de uma “carga” nos circuitos cerebrais, realizando, assim, um tipo de “teste de estresse” psiquiátrico, enquanto se visualiza a atividade dos circuitos cerebrais. A RMf do cérebro pode detectar quase imediatamente a atividade dos neurônios próximos à superfície do cérebro, que consistem, em sua maior parte, em neurônios piramidais do córtex, embora também se obtenha a imagem de algumas áreas mais profundas de substância cinzenta, como o estriado e a amígdala. A atividade dos neurônios assim visualizados no córtex constitui a primeira perna de vários circuitos cerebrais, particularmente neurônios glutamatérgicos, como mostra a Figura 4.27, que atuam dentro de alças de retroalimentação do córtex para o complexo estriatal. Tal informação é retransmitida ao tálamo por meio de um neurônio gabaérgico e, em seguida, de volta ao córtex por outro neurônio glutamatérgico, como alças de retroalimentação corticoestriado talamocorticais ou CSTC. Esses tipos de circuitos cerebrais são “máquinas” de processamento das informações, ativadas por várias tarefas ou cargas impostas a elas, e vê-las brilhar pode literalmente significar estar vendo o cérebro “pensar”.

A função no cérebro é topográfica, o que significa que diferentes circuitos cerebrais processam diferentes tipos de informação. Por exemplo, acredita-se que o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) esteja mais estreitamente ligado ao funcionamento cognitivo, como resolução de problemas, enquanto se acredita que o córtex pré-frontal ventromedial (CPF VM) – com a amígdala – esteja mais estreitamente ligado ao funcionamento emocional, como o humor. Os neurônios em várias áreas cerebrais “estressadas” com uma “carga” de processamento de informação literalmente acendem uma área específica do cérebro, que pode ser visualizada com as atuais técnicas de neuroimagem. Assim, a realização de um cálculo pode acender o CPF DL, enquanto ver um rosto triste pode ativar o CPF VM e a amígdala.

Estudos realizados em pacientes com esquizofrenia sugerem que eles não conseguem recrutar adequadamente o hipocampo durante a evocação da memória, embora o impulso que parte do hipocampo pareça ser inicialmente alto. Além disso, pacientes com esquizofrenia não parecem ser capazes de ativar apropriadamente o CPF DL durante uma tarefa que exija a memória de trabalho (compare as Figuras 4.41A e 4.41B), e a redução do recrutamento está correlacionada com o agravamento dos sintomas cognitivos (Figura 4.41C). Na verdade, os resultados são um tanto inconsistentes entre vários estudos. Desse modo, parece que a disfunção cortical pré-frontal ou hipocampal na esquizofrenia, provavelmente, seja mais complexa do que apenas “alta” (hiperativação) ou “baixa” (hipoativação), o que pode ser mais bem caracterizado como “fora de sintonia”. De acordo com esse conceito, a ativação excessiva ou insuficiente da atividade neuronal no córtex pré-frontal está subótima e pode ser sintomática, assim como uma corda de violão está desafinada se estiver com muita ou pouca tensão.

Como os circuitos na esquizofrenia podem estar tanto hiperativos quanto hipoativos? Os pacientes com esquizofrenia parecem utilizar mais recursos pré-frontais na execução de tarefas



cognitivas e, mesmo assim, alcançam menor acurácia, já que apresentam prejuízo cognitivo a despeito de seus melhores esforços. Para ter um desempenho quase normal, os pacientes com esquizofrenia recrutam o CPFDL. No entanto, fazem isso de modo ineficiente, recrutando mais recursos neurais e hiperativando esse circuito. Quando têm desempenho ruim, os pacientes com esquizofrenia não recrutam e mantêm adequadamente o CPFDL e, portanto, exibem hipoativação. Assim, os circuitos do CPFDL em pacientes com esquizofrenia podem estar hipoativos e hipofrontais ou hiperativos e ineficientes.

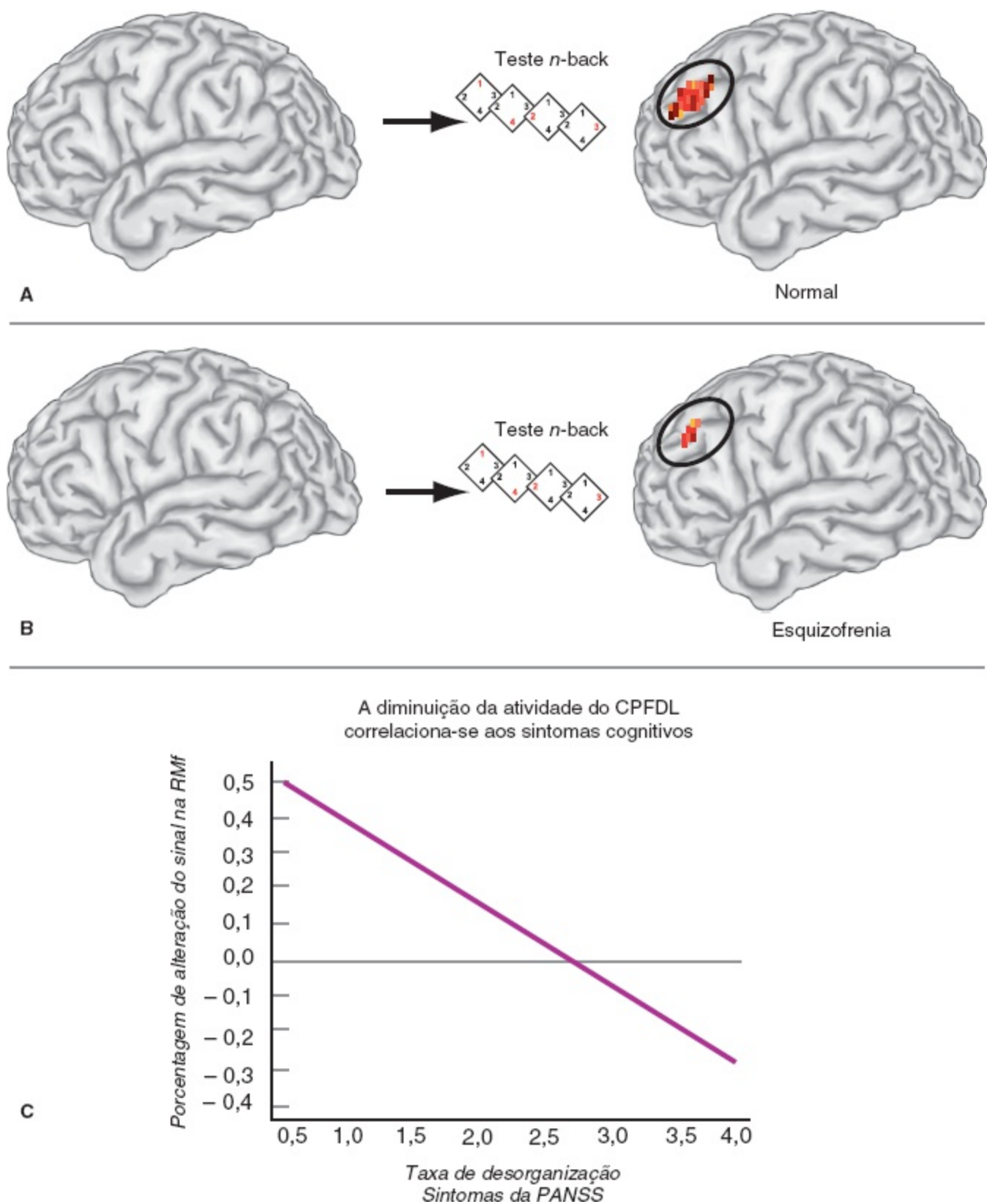
É interessante observar que os irmãos não afetados de pacientes com esquizofrenia podem ter o mesmo processamento ineficiente da informação dos pacientes esquizofrênicos no CPFDL. Embora possam ter um ligeiro grau de prejuízo cognitivo, os irmãos não afetados de pacientes com esquizofrenia não compartilham a síndrome completa da esquizofrenia. Entretanto, exames de neuroimagem revelam que eles podem compartilhar o mesmo funcionamento ineficiente do CPFDL durante a realização de tarefas cognitivas que caracteriza o seu irmão esquizofrênico. Os irmãos não afetados de um paciente com esquizofrenia podem, portanto, compartilhar alguns dos genes de suscetibilidade para a esquizofrenia com o irmão afetado, porém não um número suficiente desses genes de risco para apresentar a síndrome completa da esquizofrenia. A neuroimagem funcional também pode revelar processamento ineficiente da informação em pacientes pré-sintomáticos clinicamente silenciosos destinados a evoluir para a síndrome completa da esquizofrenia. Todavia, são necessárias muitas outras pesquisas para verificar se isso terá alguma utilidade clínica.

Foi também constatado, há muito tempo, que a esquizofrenia apresenta prejuízos na capacidade de identificar e interpretar acuradamente emoções de fontes definidas, como expressões faciais. Esse prejuízo pode se dever ao processamento ineficiente da informação no CPFVM e na amígdala e ser avaliado por meio de neuroimagem da resposta desta ao estímulo emocional, particularmente expressões faciais. A amígdala costuma ser ativada quando o indivíduo olha para faces assustadoras e ameaçadoras ou pela avaliação de quão alegre ou triste um rosto possa estar e procurando fazer corresponder as emoções com os rostos (Figura 4.42). Enquanto controles saudáveis podem ativar a amígdala em resposta a rostos assustadores ou assustados ou emocionalmente carregados (Figura 4.42A), os pacientes com esquizofrenia podem não ter essa capacidade (Figura 4.42B). Isso pode representar uma distorção da realidade, bem como um prejuízo no reconhecimento de emoções negativas e na decodificação de emoções negativas na esquizofrenia. A incapacidade de elaborar a resposta emocional “normal” a um rosto assustador também pode levar à incapacidade de interpretar pistas sociais e a distorções de julgamento e raciocínio na esquizofrenia. Por isso, esses sintomas negativos e afetivos da esquizofrenia talvez se devam, em parte, à falta de processamento emocional em circunstâncias nas quais deveria ocorrer.

Por outro lado, um rosto neutro ou um estímulo também neutro podem provocar pouca ativação da amígdala no indivíduo saudável (Figura 4.43A). Contudo, pode causar uma reação excessiva no

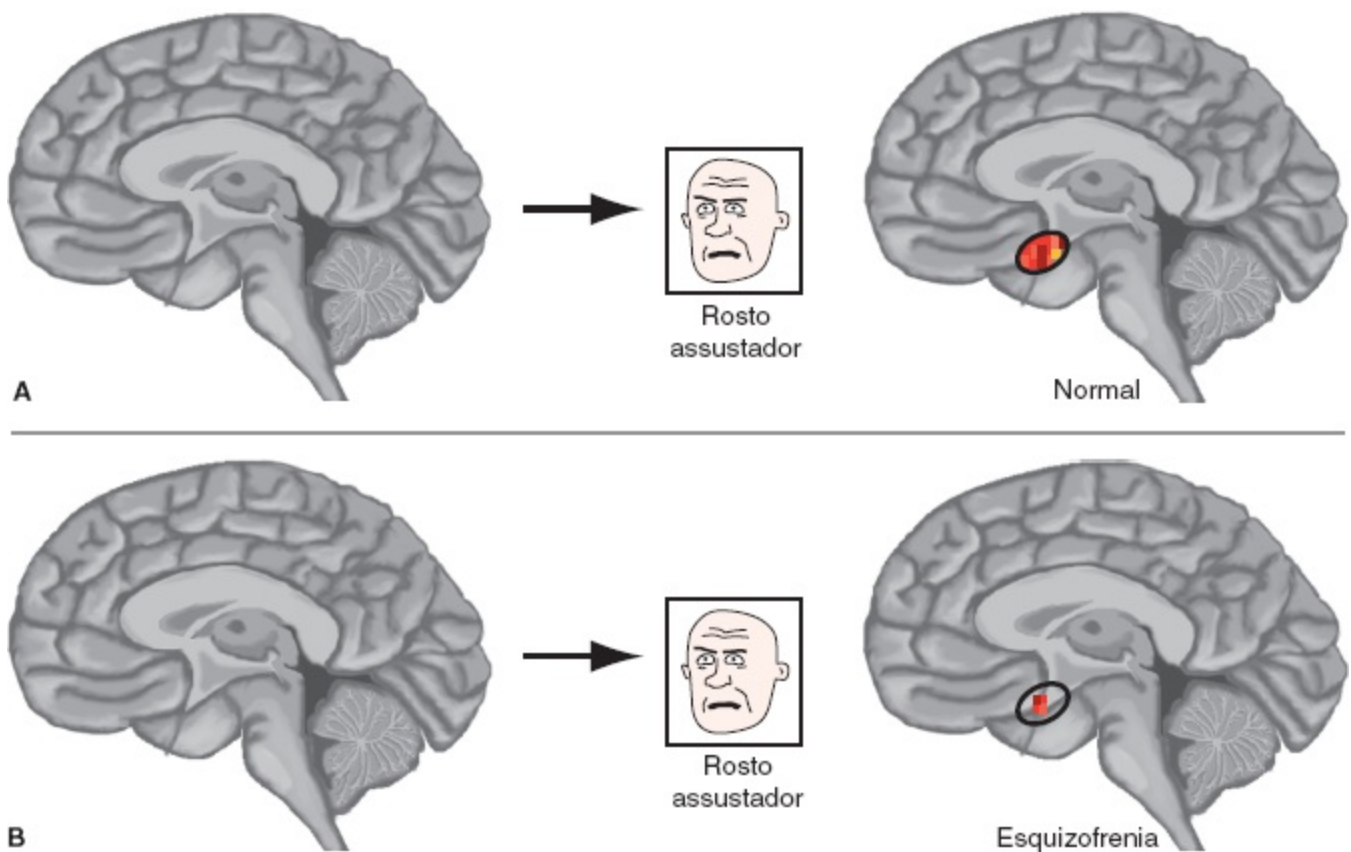


paciente com esquizofrenia (Figura 4.43B), o qual pode julgar erroneamente pessoas de modo negativo ou concluir incorretamente que outra pessoa tem fortes impressões desfavoráveis sobre ele ou que pode até ameaçá-lo. A ativação do processamento emocional na amígdala, quando inadequada, pode acompanhar o sintoma paranoia e levar a prejuízo do funcionamento interpessoal, com problemas de comunicação em âmbito social. Dessa maneira, os pacientes com esquizofrenia podem ter déficits no reconhecimento das emoções, que podem se manifestar como sintomas positivos ou negativos desse transtorno. O endofenótipo biológico subjacente à ativação (ou falta de ativação) da amígdala pode ser avaliado por neuroimagem, quer o paciente esteja apresentando ou não esses sintomas. A avaliação da eficiência do processamento de informações emocionais pode ajudar os médicos a identificarem e compreenderem os sintomas emocionais que os pacientes com esquizofrenia têm dificuldade de expressar.

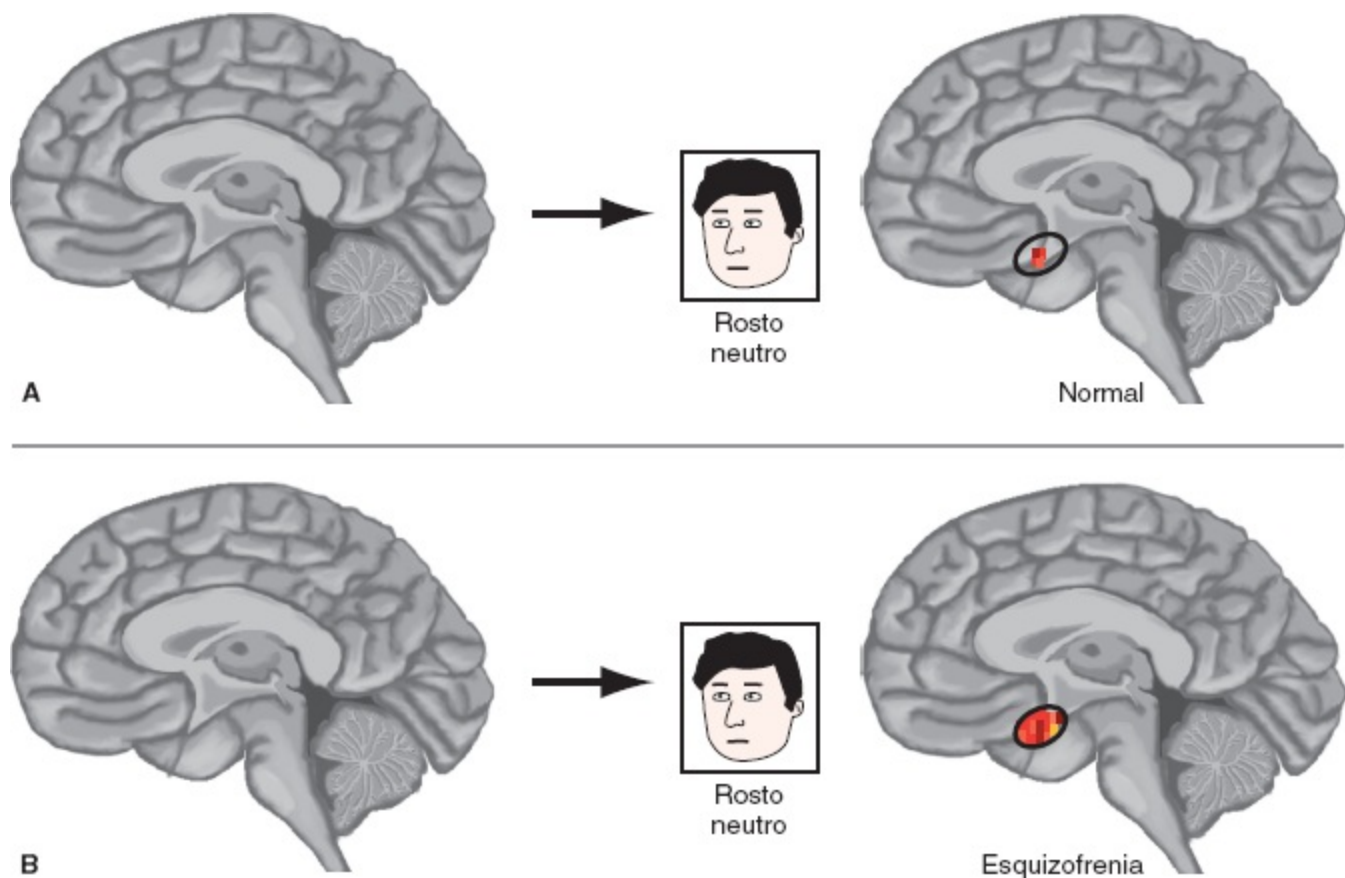


**Figura 4.41 Teste  $n$ -back na esquizofrenia.** **A.** Estudos de neuroimagem funcional sugeriram que o processamento da informação na esquizofrenia está anormal em certas regiões cerebrais. O processamento da informação durante tarefas cognitivas foi avaliado utilizando o teste  $n$ -back. Na variante 0-back do teste, apresenta-se ao participante um número em uma tela, e, em seguida, ele deve indicar qual foi esse número. No teste 1-back, apresenta-se um estímulo ao participante, que não responde; após ver o segundo estímulo, o participante aperta, então, um botão correspondente ao primeiro estímulo. O  $n$  pode ser qualquer número, estando os números mais altos associados a maior dificuldade. A realização do teste  $n$ -back resulta em ativação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). O grau de ativação indica o grau de eficiência do processamento da informação no CPFDL, estando a hiperativação e a hipoativação associadas a um processamento ineficiente da informação. **B.** Os pacientes com esquizofrenia exibem processamento ineficiente da informação durante desafios cognitivos, como o teste  $n$ -back. Para ter desempenho próximo ao normal, esses indivíduos precisam recrutar

maiores recursos neuronais, o que resulta, inicialmente, em hiperativação do córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Entretanto, quando submetidos a uma carga cognitiva maior, os pacientes com esquizofrenia não recrutam nem mantêm apropriadamente o CPFDL, com consequente hipoativação. **C.** O grau de atividade do CPFDL, medido por neuroimagem funcional, correlaciona-se ao número de sintomas cognitivos apresentado pelo paciente.



**Figura 4.42 Estímulos de medo e esquizofrenia.** **A.** Normalmente, a exposição a um estímulo emocional, como um rosto assustador, provoca hiperativação da amígdala. **B.** Pacientes com esquizofrenia costumam apresentar problemas na capacidade de identificar e interpretar estímulos emocionais. A explicação neurobiológica subjacente pode consistir em processamento ineficiente da informação no sistema ventral. Neste exemplo, a amígdala não foi adequadamente recrutada durante a exposição a um estímulo emocional.



**Figura 4.43 Estímulos neutros e esquizofrenia.** **A.** Normalmente, a exposição a um estímulo neutro, como um rosto neutro, causa pouca ativação da amígdala. **B.** Os pacientes com esquizofrenia podem julgar incorretamente outras pessoas como ameaçadoras, com hiperativação inapropriada associada da amígdala.

## Imagem em genética e epistasia

Não apenas o impacto de uma doença mental, como a esquizofrenia, pode ser hoje em dia avaliado por meio de neuroimagem, como também o impacto de certos genes. Isto é, genes específicos podem alterar a eficiência do processamento de informações em qualquer pessoa e, assim, conferir um risco de doença mental, mas não causar doença mental por si só, conforme discutido anteriormente (Figura 4.36). Assim, os indivíduos com o gene da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) com maior atividade enzimática (denominado Val, devido à substituição pelo aminoácido valina em um local crítico) apresentam níveis mais baixos de dopamina no CPFDL e, portanto, processamento menos eficiente de informações, em comparação com indivíduos com o gene para a COMT com menor atividade enzimática e níveis mais elevados de dopamina (denominado Met) (Figura 4.44). Essa diferença de “esforço” neuronal não costuma se manifestar na forma de dificuldades cognitivas na população normal, mas pode atuar como um dos vários fatores de risco para a esquizofrenia (Tabela 4.8 e Figura 4.38).

## Não tenha T com Val

Os efeitos de dois ou mais genes de risco atuando em conjunto para aumentar o risco de desenvolver

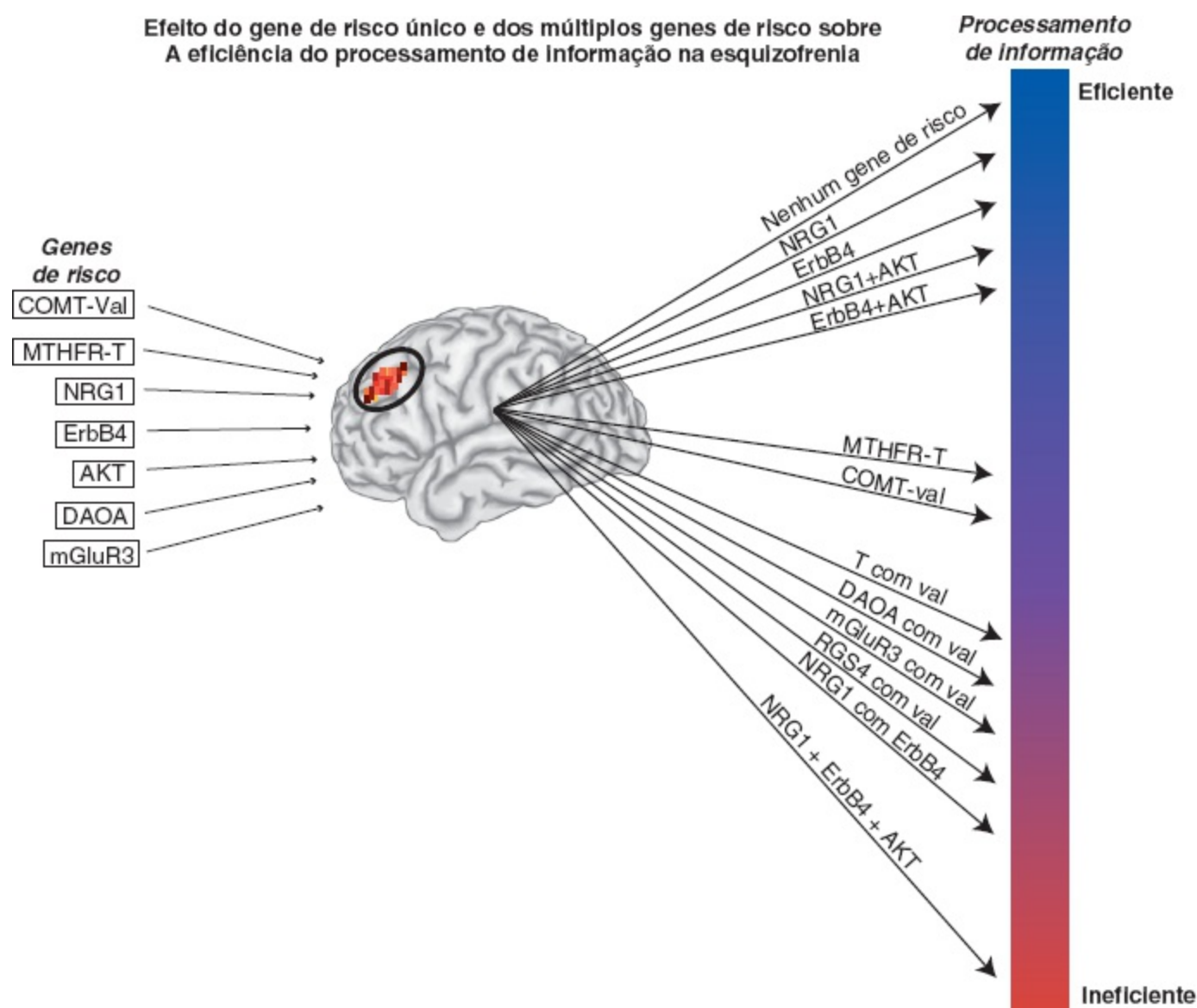
esquizofrenia podem ser atualmente demonstrados por neuroimagem, que revela como determinados genes de risco “conspiram” para diminuir a eficiência do processamento de informações no CPFDL durante uma carga cognitiva na esquizofrenia (Figura 4.44). Isto é, a variante Val da COMT por si só pode ou não alterar consistentemente a atividade do CPFDL durante um teste para a memória de trabalho na esquizofrenia, em comparação com indivíduos que apresentam a variante Met da COMT. Entretanto, quando combinada com outra variante genética de outra enzima que reduz independentemente a disponibilidade de dopamina no córtex pré-frontal, observa-se aumento mais substancial na atividade do CPFDL durante uma carga de memória de trabalho (Figura 4.44). Essa variante é a forma T da enzima MTHFR (metileno tetraidrofolato redutase), envolvida na formação da dopamina e na regulação da atividade da COMT na expressão gênica. Pode haver redução da eficiência do processamento de informações durante uma carga de memória de trabalho com a forma T da MTHFR isoladamente. No entanto, quando combinada com a forma Val da COMT, a alteração no processamento de informações é mais substancial, demonstrando, assim, a epistasia do MTHFR-T com o COMT-Val (Figura 4.44).

### **Atenção à sopa de letras**

Outro exemplo de epistasia é como a eficiência do processamento de informações no CPFDL piora se houver combinação de dois ou três dos vários genes de risco para a esquizofrenia que receberam nomes espantosos a partir da reunião de várias letras do alfabeto, como NRG1 (neurregulina), ErbB4 e AKT. Já mencionamos que a NRG1 está envolvida na migração neuronal e na formação de sinapses e que pode ter impacto na formação e na função da densidade pós-sináptica, um conjunto de proteínas que interagem com a membrana pós-sináptica para proporcionar elementos reguladores tanto estruturais quanto funcionais para a neurotransmissão e os receptores NMDA. A NRG1 também afeta o número de receptores NMDA ao alterar o tráfego desses receptores até a membrana pós-sináptica, sua fixação dentro dessa membrana e endocitose, completando o ciclo desses receptores para fora da membrana pós-sináptica e removendo-os. A NRG1 interage diretamente com o ErbB4 e ativa o sistema de sinalização do ErbB4, que está localizado junto aos receptores NMDA e que interage com a densidade pós-sináptica de sinapses glutamatérgicas, estando envolvido na mediação da neuroplasticidade induzida pelos receptores NMDA. Assim, é fácil perceber como uma anormalidade genética na proteína NRG1 poderia interagir de modo indesejável com uma anormalidade genética em seu receptor ErbB4, o que causa problemas no processamento de informações e aumenta o risco de esquizofrenia. De fato, quando pacientes com esquizofrenia apresentam os genes de risco para NRG1 e para ErbB4, mas não quando têm apenas um deles, seu processamento de informações no CPFDL é anormal (Figura 4.44).

E quanto à AKT? Esta é uma enzima quinase que faz parte das cascatas de transdução de sinais intracelulares discutidas no Capítulo 1 (Figuras 1.9, 1.16, 1.18 e 1.28). Essa quinase particular

interage especificamente com a  $\beta$ -arrestina 2 e a GSK-3 durante a transdução de sinais. Foi demonstrado que ela regula o tamanho das células neuronais e a sobrevivência celular, além de aumentar a plasticidade sináptica. A disfunção da AKT pode levar à hiperativação da GSK-3 e à falta de internalização dos receptores de dopamina D<sub>2</sub>, o que contribui para a hiperatividade da dopamina e o risco de esquizofrenia. O gene de risco para a AKT, por si só ou em combinação com o gene de risco para NRG1 ou ErbB4, não parece comprometer a eficiência do processamento de informações no CPFDL de pacientes com esquizofrenia (Figura 4.44). Entretanto, quando combinado com ambos os genes de risco para NRG1 e ErbB4, o da AKT aumenta ainda mais a ativação e a ineficiência do processamento de informações no CPFDL de pacientes com esquizofrenia que apresentem ambos os genes de risco para NRG1 e ErbB4. Isso oferece outro exemplo de epistasia – desta vez, entre três genes de risco (Figura 4.44). Por isso, é evidente que, quanto maior o número de genes de risco, maior a tendência à ruptura do circuito na esquizofrenia e maior a probabilidade de manifestação da doença, conforme mostrado nas interações hipotéticas das Figuras 4.36 e 4.38.



**Figura 4.44 Genes de risco e eficiência do processamento da informação na esquizofrenia.** Foram identificados vários genes que podem conferir risco de processamento ineficiente da informação na esquizofrenia. Os genes específicos com maior risco podem ser o alelo Val da catecol-O-metiltransferase (COMT-Val) e o alelo T da metileno tetraidrofolato



redutase (MTHFR-T). O risco pode ser ainda maior para indivíduos que apresentem múltiplos genes de risco e, em particular, em pacientes com o alelo COMT-Val e outro gene de risco. Talvez o maior risco tenha sido observado em indivíduos portadores dos genes de risco de neuregulina 1 (NRG1), ErbB4 e AKT.

## Resumo

Este capítulo forneceu uma descrição clínica da psicose, com ênfase especial na doença psicótica, a esquizofrenia. Explicamos a hipótese dopaminérgica da esquizofrenia e a hipótese correlata da hipofunção dos receptores NMDA nesse transtorno, que são as principais hipóteses formuladas para explicar o mecanismo de seus sintomas. Foram descritas as principais vias dopaminérgicas e glutamatérgicas no cérebro. A hiperatividade do sistema dopaminérgico mesolímbico pode mediar os sintomas positivos da psicose e estar ligada ao hipofuncionamento dos receptores glutamatérgicos NMDA nos interneurônios GABA que contêm parvalbumina no córtex pré-frontal e no hipocampo. Da mesma maneira, a hipoatividade do sistema dopaminérgico mesocortical pode mediar os sintomas negativos, cognitivos e afetivos da esquizofrenia e também estar ligada ao hipofuncionamento dos receptores NMDA em diferentes interneurônios gabaérgicos.

A síntese, o metabolismo, a recaptação e os receptores tanto de dopamina quanto de glutamato foram descritos neste capítulo. Os receptores de dopamina D<sub>2</sub> atuam como alvos para todos os antipsicóticos conhecidos. Já os receptores glutamatérgicos NMDA exigem interação não apenas com o neurotransmissor glutamato, mas também com os cotransmissores glicina ou D-serina. A desconexão das sinapses contendo receptores NMDA, causada por influências genéticas e ambientais/epigenéticas, constitui uma importante hipótese formulada para a causa da esquizofrenia, como a hiperatividade glutamatérgica corrente acima e a hipofunção dos receptores NMDA, bem como o aumento corrente abaixo da dopamina mesolímbica, porém com diminuição da dopamina mesocortical. Inúmeros genes de suscetibilidade que regulam a conexão neuronal e a formação de sinapses também aumentam o risco de se desenvolver esquizofrenia e convergem para a sinapse glutamatérgica contendo receptores NMDA como um defeito biológico central hipotético na esquizofrenia. A disfunção dos circuitos neuronais pode ser visualizada em neuroimagens obtidas de pacientes com esquizofrenia, como aqueles no córtex pré-frontal dorsolateral ligados aos sintomas cognitivos e aqueles da amígdala, ligados aos sintomas de desregulação emocional. Os efeitos dos genes de risco sobre o funcionamento eficiente dos circuitos cerebrais também podem ser visualizados com neuroimagem, como a interação epistática de dois ou mais genes de risco.

**Antipsicóticos convencionais**

O que torna um antipsicótico “convencional”?

Neurolepsia

Sintomas extrapiramidais e discinesia tardia

Elevação da prolactina

O dilema do bloqueio dos receptores de dopamina  $D_2$  em todas as vias dopaminérgicas

Propriedades bloqueadoras colinérgicas muscarínicas dos antipsicóticos convencionais

Outras propriedades farmacológicas dos antipsicóticos convencionais

**Antipsicóticos atípicos**

O que torna um antipsicótico “atípico”?

Síntese e término de ação da serotonina

Receptores  $5HT_{2A}$

O agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  também pode tornar um antipsicótico atípico

Receptores  $5HT_{1B/D}$

Receptores  $5HT_{2C}$

Receptores  $5HT_3$

Receptores  $5HT_6$

Receptores  $5HT_7$

O agonismo parcial de  $D_2$  (APD) torna um antipsicótico atípico

**Relações entre propriedades de ligação e ações clínicas dos antipsicóticos**

Ações antidepressivas na depressão bipolar e unipolar

Ações antimaníacas

Ações ansiolíticas

Ações sedativo-hipnóticas e sedativas

Ações cardiometabólicas

**Propriedades farmacológicas dos antipsicóticos individuais | Os “pina”, os “dona”, dois ‘pip’ e um ‘rip’ e outros**

Antipsicóticos “pina”

Antipsicóticos “dona”

Dois antipsicóticos ‘pip’ e um ‘rip’

Outros antipsicóticos

**Antipsicóticos na prática clínica**

A arte de mudar de antipsicótico

Resistência ao tratamento e violência

Psicoterapia e esquizofrenia

**Tratamentos futuros para a esquizofrenia**

Este capítulo explora os antipsicóticos, com ênfase nos tratamentos da esquizofrenia. Tais tratamentos incluem não apenas agentes antipsicóticos convencionais, como também os antipsicóticos atípicos mais recentes, que praticamente substituíram os agentes convencionais mais antigos. A designação de antipsicótico atípico é, na verdade, incorreta, visto que esses fármacos também são usados para o tratamento das fases tanto maníaca quanto depressiva do transtorno bipolar, como agentes potencializadores para a depressão resistente ao tratamento e “sem indicação na bula” para vários outros transtornos, como os de ansiedade, igualmente resistentes. O leitor deve consultar manuais e tratados de referência padrões para obter informações práticas de prescrição, como doses dos fármacos, visto que este capítulo sobre antipsicóticos enfatiza conceitos farmacológicos básicos no que se refere aos mecanismos de ação, e não questões práticas, como a maneira de prescrever esses fármacos (para essas informações, ver, por exemplo, a obra associada, *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*).

Os antipsicóticos apresentam, possivelmente, os mais complexos mecanismos farmacológicos entre qualquer classe de fármacos no campo da psicofarmacologia clínica. Os conceitos farmacológicos desenvolvidos aqui devem ajudar o leitor a compreender a base racional para saber como usar cada um dos diferentes agentes antipsicóticos, com base em suas interações com diferentes sistemas de neurotransmissores (Figura 5.1). Essas interações frequentemente podem explicar tanto as ações terapêuticas quanto os efeitos colaterais de vários antipsicóticos e, portanto, podem fornecer informações básicas muito úteis para aqueles que prescrevem esses agentes terapêuticos.



**Figura 5.1 Representação qualitativa e semiquantitativa das propriedades de ligação aos receptores.** Ao longo do capítulo, as propriedades de ligação dos antipsicóticos atípicos aos receptores são representadas tanto na forma de gráfico quanto em termos semiquantitativos. Cada fármaco é representado como uma esfera azul, estando suas propriedades de ligação mais potentes em toda a borda externa da esfera. Além disso, cada fármaco tem uma série de quadrinhos coloridos associados a ele. Cada quadrinho colorido representa uma diferente propriedade de ligação, e a sua força de ligação é indicada pelo tamanho do quadrinho e pela quantidade de sinais positivos. Quanto à série de quadrinhos coloridos para determinado antipsicótico, os quadrinhos maiores com maior quantidade de sinais positivos (localizados à esquerda) indicam afinidade de ligação mais forte, enquanto os quadrinhos menores com menor quantidade de sinais positivos (localizados à direita) representam afinidade de ligação mais fraca. A série de quadrinhos associados a cada fármaco está disposta de tal modo que o tamanho e a posição de determinado quadrinho refletem a potência de ligação a determinado receptor. A linha tracejada vertical atravessa o box de ligação do receptor de dopamina 2 ( $D_2$ ), estando as propriedades de ligação mais potentes do que a de  $D_2$  à esquerda, e aquelas menos potente do que a de  $D_2$  à direita. Todas as propriedades de ligação baseiam-se nos valores médios dos dados publicados de  $K_i$  (afinidade de ligação) (para mais

informações, consulte <http://pdsp.med.unc.edu>). A representação semiquantitativa usada ao longo deste capítulo fornece uma rápida referência visual sobre o grau de força com que determinado fármaco se liga a um receptor específico. Possibilita também uma comparação fácil das propriedades de ligação de determinado fármaco com as de outros antipsicóticos atípicos.

## Antipsicóticos convencionais

### O que torna um antipsicótico “convencional”?

Nesta seção, serão discutidas as propriedades farmacológicas dos primeiros fármacos que demonstraram ser efetivos no tratamento da esquizofrenia. A Tabela 5.1 apresenta uma lista de muitos antipsicóticos convencionais. Esses fármacos são habitualmente conhecidos como antipsicóticos *convencionais*, porém são também algumas vezes denominados antipsicóticos *clássicos* ou antipsicóticos *típicos* ou antipsicóticos de *primeira geração*. Os primeiros tratamentos efetivos da esquizofrenia e de outras doenças psicóticas surgiram de observações clínicas casuais há mais de 60 anos, e não do conhecimento científico da base neurobiológica da psicose, ou do mecanismo de ação dos agentes antipsicóticos efetivos. Assim, os primeiros antipsicóticos foram descobertos, casualmente, na década de 1950, quando foi constatado que um fármaco com propriedades anti-histamínicas (clorpromazina) surtiu efeitos antipsicóticos quando testado em pacientes esquizofrênicos. A clorpromazina apresenta, de fato, atividade anti-histamínica, porém suas ações terapêuticas na esquizofrenia não são mediadas por essa propriedade. Uma vez constatada a eficácia da clorpromazina como agente antipsicótico, esse fármaco foi testado experimentalmente para descobrir seu mecanismo de ação antipsicótica.

**Tabela 5.1** Alguns antipsicóticos convencionais ainda em uso.

Nome genérico	Comentário
Clorpromazina	Baixa potência
Ciamemazina	Antipsicótico atípico em doses baixas; popular na França; não disponível nos EUA
Flupentixol	De depósito; não disponível nos EUA
Flufenazina	Alta potência; de depósito
Haloperidol	Alta potência; de depósito
Loxapina	Atípico em doses baixas
Mesoridazina	Baixa potência; problemas relacionados com o QT <sub>c</sub> ; fármaco de segunda linha
Perfenazina	Alta potência
Pimozida	Alta potência; síndrome de Tourette; problemas relacionados com o QT <sub>c</sub> ; fármaco de segunda linha
Pipotiazina	De depósito; não disponível nos EUA
Sulpirida	Pode ter algumas propriedades atípicas; não disponível nos EUA
Tioridazina	Baixa potência; problemas relacionados com o QT <sub>c</sub> ; fármaco de segunda linha

Tiotixeno	Alta potência
Trifluoperazina	Alta potência
Zuclopentixol	De depósito; não disponível nos EUA

No início do processo de testes, observou-se que a clorpromazina e outros agentes antipsicóticos causavam, todos eles, “neurolepsia”, uma forma extrema de alentecimento ou ausência de movimentos motores, bem como indiferença comportamental em animais de laboratório. Inicialmente, os antipsicóticos originais foram descobertos, em grande parte, por sua capacidade de produzir esse efeito em animais de laboratório e, por esse motivo, são denominados “neurolépticos”. Um equivalente da neurolepsia nos seres humanos também é causado por esses antipsicóticos originais (*i. e.*, convencionais) e caracteriza-se por retardo psicomotor, tranquilização emocional e indiferença afetiva.

### O antagonismo dos receptores de D<sub>2</sub> torna o antipsicótico convencional

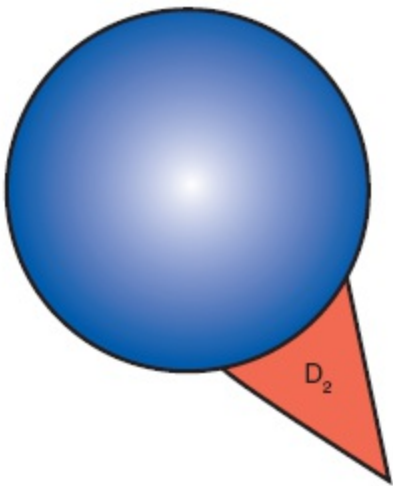
Na década de 1970, era amplamente reconhecido que a propriedade farmacológica essencial de todos os “neurolépticos” com propriedades antipsicóticas era sua capacidade de bloquear os receptores de dopamina D<sub>2</sub> (Figura 5.2). Essa ação demonstrou ser responsável não apenas pela eficácia antipsicótica dos antipsicóticos convencionais, mas também pela maioria de seus efeitos colaterais indesejáveis, como a “neurolepsia”.

As ações terapêuticas dos antipsicóticos convencionais devem-se, talvez, ao bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>, especificamente na via dopaminérgica mesolímbica (Figura 5.3). Esse bloqueio tem o efeito de reduzir a hiperatividade dessa via, que se acredita ser a causa dos sintomas positivos da psicose, conforme discutido no Capítulo 4 (Figuras 4.12 e 4.13). Todos os antipsicóticos convencionais reduzem os sintomas psicóticos positivos de modo aproximadamente igual nos pacientes com esquizofrenia estudados em ensaios clínicos multicêntricos de grande porte, quando administrados em doses que bloqueiam uma quantidade substancial de receptores D<sub>2</sub> nessa via (Figura 5.4). Infelizmente, para bloquear uma quantidade adequada de receptores D<sub>2</sub> na via dopaminérgica mesolímbica com o objetivo de eliminar os sintomas positivos, é preciso bloquear simultaneamente a mesma quantidade de receptores D<sub>2</sub> em todo cérebro, e isso provoca efeitos colaterais indesejáveis, que representam o “alto custo de fazer negócio” com antipsicóticos convencionais (Figuras 5.5 a 5.8). Embora as técnicas modernas de neuroimagem sejam capazes de medir diretamente o bloqueio dos receptores D<sub>2</sub> no estriado dorsal (motor) da via nigroestriatal, como mostra a Figura 5.4, acredita-se que, no caso dos antipsicóticos convencionais, a mesma quantidade de receptores D<sub>2</sub> seja bloqueada em todas as áreas do cérebro, inclusive a área límbica ventral do estriado, conhecida como *nucleus accumbens* da via dopaminérgica mesolímbica, o córtex pré-frontal da via dopaminérgica mesocortical e a hipófise da via dopaminérgica

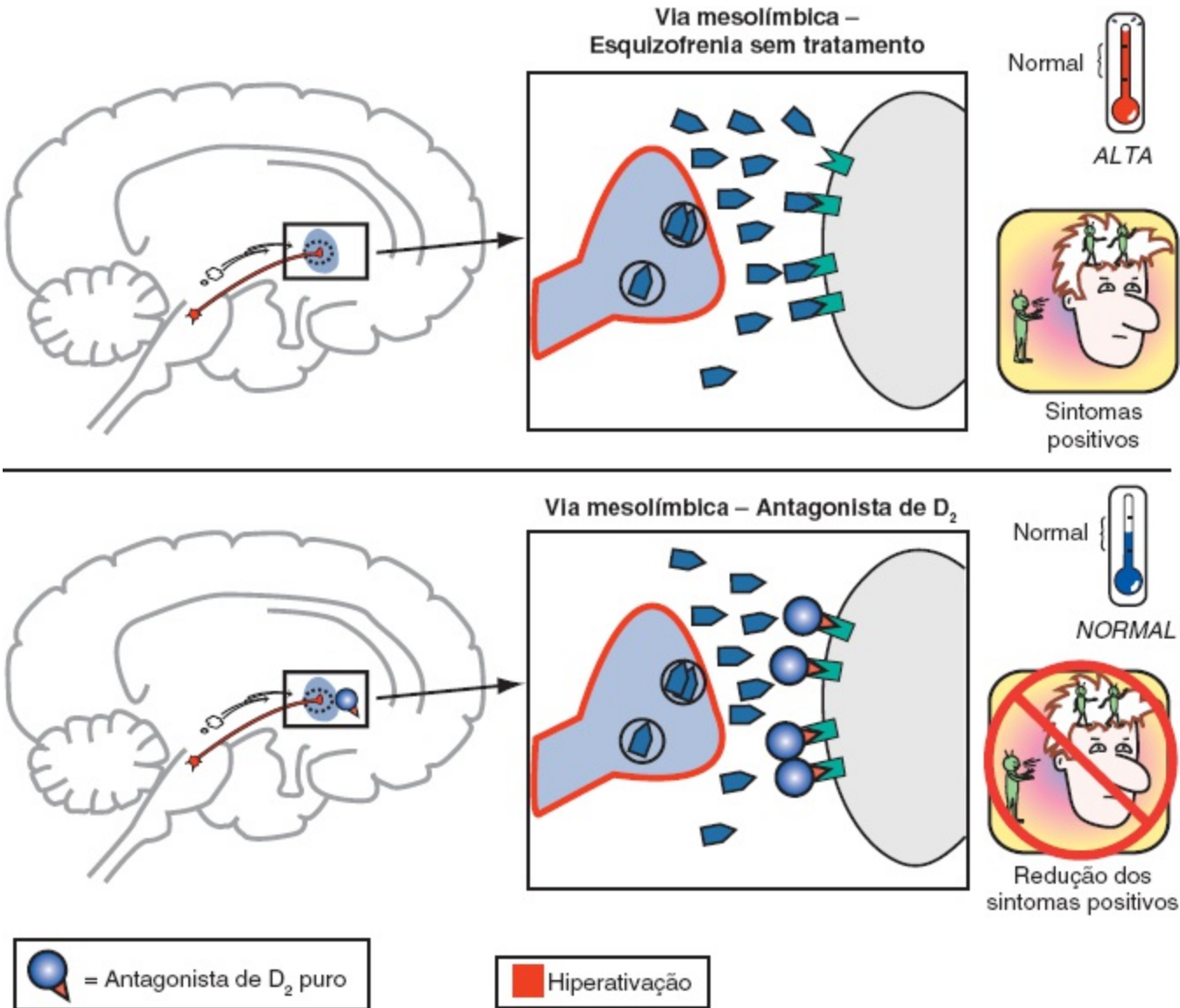
tuberoinfundilar.

O que torna um antipsicótico convencional?

Ações antagonistas de D<sub>2</sub>

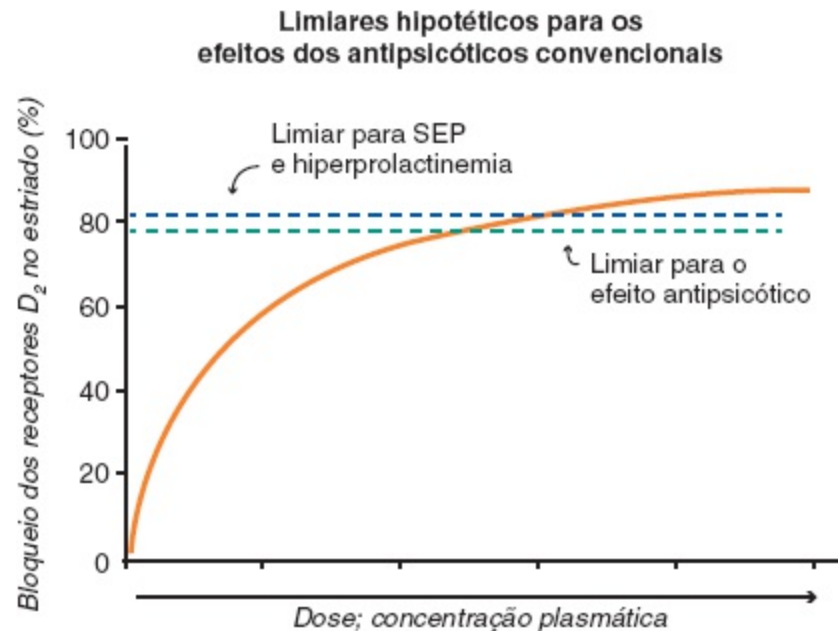


**Figura 5.2 Antagonista de D<sub>2</sub>.** Os antipsicóticos convencionais, também denominados antipsicóticos de primeira geração ou antipsicóticos típicos, compartilham a propriedade farmacológica básica de antagonismo de D<sub>2</sub>, que é responsável não apenas por sua eficácia antipsicótica, mas também por muitos de seus efeitos colaterais. Esta figura mostra um ícone representando essa ação farmacológica individual.





**Figura 5.3 Via dopaminérgica mesolímbica e antagonistas de D<sub>2</sub>.** Na esquizofrenia sem tratamento, foi formulada a hipótese de que a via dopaminérgica mesolímbica está hiperativa, indicada aqui em vermelho, bem com o excesso de dopamina na sinapse. Isso ocasiona sintomas positivos, como delírios e alucinações. A administração de um antagonista de D<sub>2</sub>, como um antipsicótico convencional, bloqueia a ligação da dopamina ao receptor D<sub>2</sub>, o que reduz a hiperatividade nessa via e, portanto, os sintomas positivos.



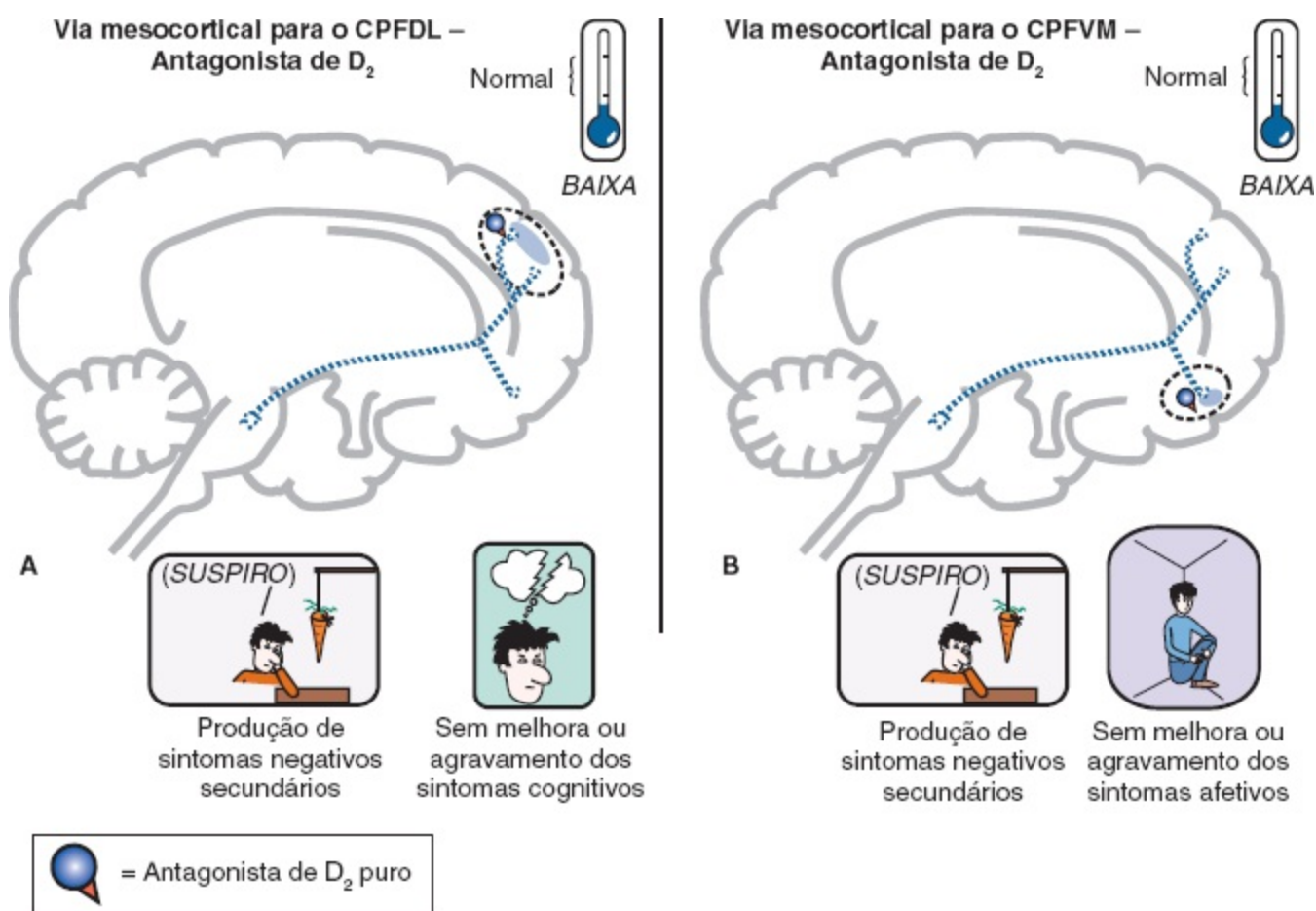
**Figura 5.4 Limiares hipotéticos para os efeitos de agentes antipsicóticos convencionais.** Todos os antipsicóticos conhecidos ligam-se ao receptor de dopamina D<sub>2</sub>, cujo grau de ligação determina se o indivíduo apresentará efeitos terapêuticos e/ou efeitos colaterais. No caso da maioria dos antipsicóticos convencionais, o grau de ligação aos receptores D<sub>2</sub> na via mesolímbica, necessário para produzir efeitos antipsicóticos, é de quase 80%, enquanto uma ocupação de mais de 80% dos receptores D<sub>2</sub> no estriado dorsal está associada a efeitos colaterais extrapiramidais (SEP) e, na hipófise, ao desenvolvimento de hiperprolactinemia. No caso dos antipsicóticos convencionais (*i. e.*, antagonismo puro de D<sub>2</sub>), postula-se que o mesmo número de receptores D<sub>2</sub> seja bloqueado em todas as áreas do cérebro. Assim, existe uma janela estreita entre o limiar para a eficácia antipsicótica e para os efeitos colaterais em termos de ligação aos receptores D<sub>2</sub>.

## Neurolepsia

Postula-se que os receptores D<sub>2</sub> no sistema dopaminérgico mesolímbico medeiam não apenas os sintomas positivos da psicose, mas também o sistema de recompensa normal do cérebro, e o *nucleus accumbens* é amplamente considerado como o “centro do prazer” no cérebro. Pode constituir a via final comum de toda a recompensa e reforço – não apenas a recompensa normal (como o prazer de comer uma boa comida, o orgasmo e ouvir música), como também a recompensa artificial do uso abusivo de substâncias. Se os receptores D<sub>2</sub> forem estimulados em algumas partes da via mesolímbica, isso pode levar à experiência do prazer. Assim, se esses mesmos receptores no sistema mesolímbico forem bloqueados, isso pode não apenas reduzir os sintomas positivos da esquizofrenia, como também bloquear os mecanismos de recompensa. Desse modo, os pacientes ficam apáticos, com anedonia e falta de motivação, de interesse e de alegria com as interações sociais, um estado que se assemelha muito ao dos sintomas negativos da esquizofrenia. A quase paralisação da via

dopaminérgica mesolímbica necessária para melhorar os sintomas positivos da psicose (Figura 5.4) pode contribuir para o agravamento da anedonia, da apatia e dos sintomas negativos, o que pode explicar, em parte, a elevada incidência de tabagismo e uso abusivo de drogas ilícitas na esquizofrenia.

Os antipsicóticos também bloqueiam os receptores  $D_2$  na via DA mesocortical (Figura 5.5), em que a DA já pode estar deficiente na esquizofrenia (ver Figuras 4.14 a 4.16). Isso pode causar ou agravar os sintomas negativos e cognitivos, embora exista apenas baixa densidade de receptores  $D_2$  no córtex. Um estado comportamental adverso pode ser produzido pelos antipsicóticos convencionais; esse estado é denominado “síndrome de déficit induzida por neurolépticos”, visto que se assemelha muito aos sintomas negativos produzidos pela própria esquizofrenia e lembra a “neurolepsia” em animais.

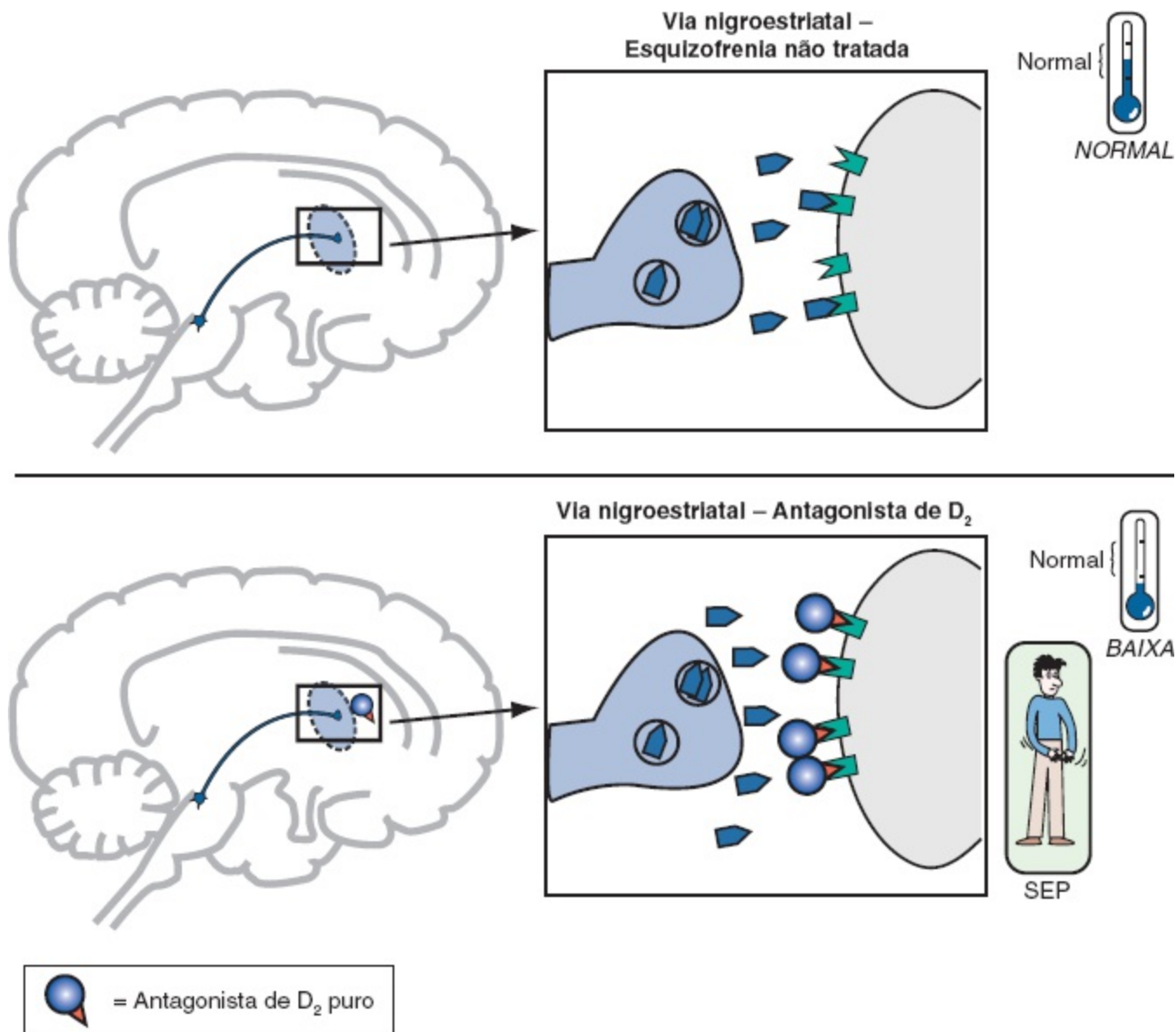


**Figura 5.5 Via dopaminérgica mesocortical e antagonistas de  $D_2$ .** Na esquizofrenia sem tratamento, as vias dopaminérgicas mesocorticais para o córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL) e para o córtex pré-frontal ventromedial (CPF VM) são hipoteticamente hipoativas, o que é indicado aqui pelas linhas tracejadas da via. Essa hipoatividade está relacionada com os sintomas cognitivos (no CPF DL), com os sintomas negativos (no CPF DL e no CPF VM) e com os sintomas afetivos da esquizofrenia (no CPF VM). A administração de um antagonista de  $D_2$  pode reduzir ainda mais a atividade nessa via e, portanto, não apenas melhorar esses sintomas, como também, na verdade, agravá-los potencialmente.

Sintomas extrapiramidais e discinesia tardia

Quando um número substancial de receptores  $D_2$  é bloqueado na via DA nigroestriatal, esse bloqueio pode provocar vários distúrbios do movimento, que podem se assemelhar muito aos da doença de Parkinson. Este é o motivo pelo qual esses movimentos são, às vezes, chamados de parkinsonismo induzido por fármacos. Como a via nigroestriatal faz parte do sistema nervoso extrapiramidal, esses efeitos colaterais motores associados ao bloqueio dos receptores  $D_2$  nessa parte do cérebro também são denominados sintomas extrapiramidais ou SEP (Figuras 5.4 e 5.6).

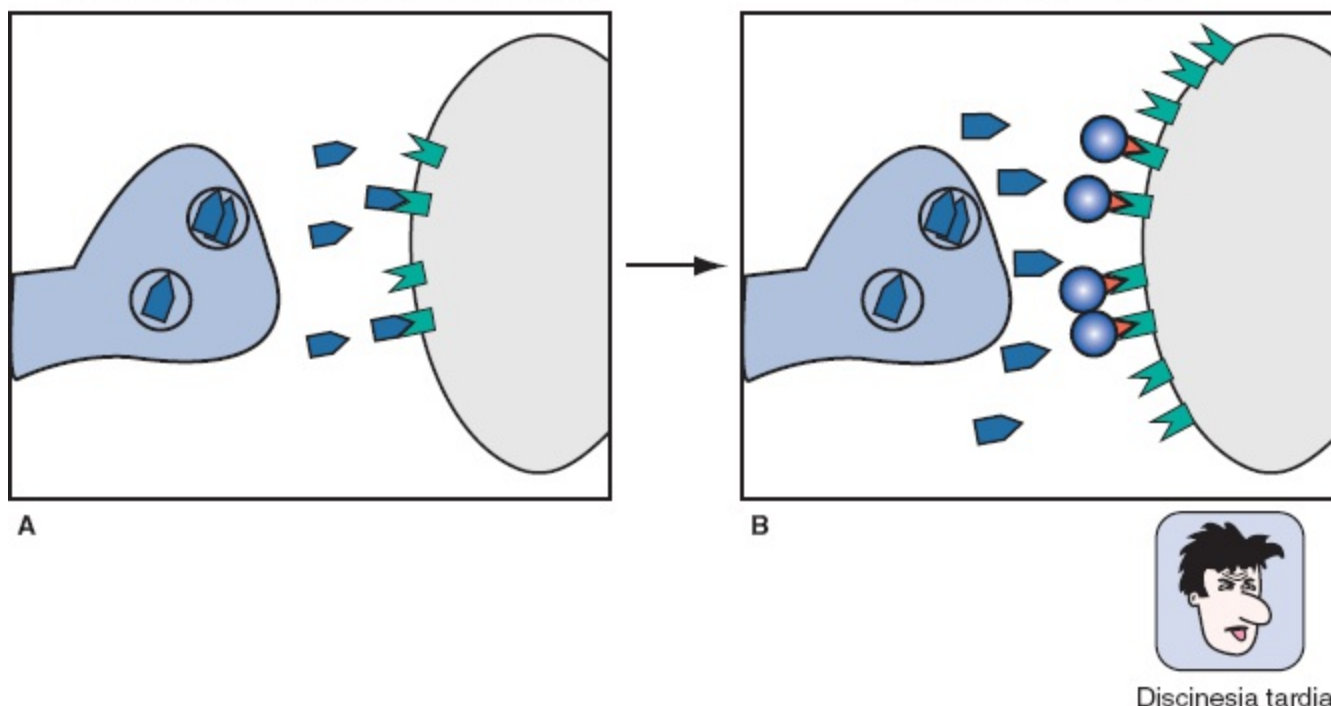
A situação é pior ainda se esses receptores  $D_2$  na via DA nigroestriatal forem bloqueados constantemente (Figura 5.7). Assim, podem produzir um distúrbio de movimento hiperkinético, conhecido como discinesia tardia. Esse distúrbio provoca movimentos faciais e da língua. Mastigação constante, protrusão da língua, caretas e movimentação dos membros – que podem ser rápidos, espasmódicos ou coreiformes (em “dança”) – são alguns deles. Desse modo, a discinesia tardia é causada pela administração prolongada de antipsicóticos convencionais, e acredita-se que seja mediada por alterações, por vezes irreversíveis, dos receptores  $D_2$  da via DA nigroestriatal. Especificamente, a hipótese formulada é a de que esses receptores se tornam supersensíveis ou “suprarregulados” (*i. e.*, em maior número, talvez na tentativa inútil de superar o bloqueio dos receptores  $D_2$  induzido por fármaco no estriado (Figura 5.7).



**Figura 5.6 Via dopaminérgica nigroestriatal e antagonistas de D<sub>2</sub>.** A via dopaminérgica nigroestriatal teoricamente não é afetada na esquizofrenia sem tratamento. Entretanto, o bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>, como aquele produzido por um antipsicótico convencional, impede a ligação da dopamina e pode causar efeitos colaterais motores, que frequentemente são conhecidos, em seu conjunto, como sintomas extrapiramidais (SEP).

O bloqueio dos receptores  $D_2$  na via dopaminérgica nigroestriatal provoca a sua suprarregulação

Essa suprarregulação pode levar à discinesia tardia



**Figura 5.7 Discinesia tardia.** O bloqueio prolongado dos receptores  $D_2$  na via dopaminérgica nigroestriatal pode causar suprarregulação desses receptores, o que pode levar ao aparecimento de uma condição motora hiperkinética, conhecida como discinesia tardia. A discinesia tardia caracteriza-se por movimentos faciais e da língua (p. ex., protrusão da língua, caretas, mastigação constante), bem como por espasmos rápidos dos membros. Essa suprarregulação pode representar a tentativa inútil pelo neurônio superar o bloqueio de seus receptores dopaminérgicos induzido pelo fármaco.

Cerca de 5% dos pacientes mantidos com antipsicóticos convencionais irão desenvolver discinesia tardia todos os anos (*i. e.*, cerca de 25% dos pacientes dentro de 5 anos), o que não representa uma perspectiva muito animadora para uma doença que dura a vida inteira e que começa em torno dos 20 anos. O risco de desenvolver discinesia tardia em indivíduos idosos pode alcançar até 25% no primeiro ano de exposição aos antipsicóticos convencionais. Entretanto, se o bloqueio dos receptores  $D_2$  for removido cedo o suficiente, a discinesia tardia pode ser reversível. Teoricamente, essa reversão deve-se a um “reajuste” desses receptores  $D_2$  por redução apropriada de seu número ou de sua sensibilidade na via nigroestriatal, uma vez removido o antipsicótico que estava bloqueando esses receptores. Todavia, após tratamento prolongado, os receptores  $D_2$  aparentemente não podem ser reajustados de volta ao normal, mesmo quando os antipsicóticos convencionais são suspensos. Isso resulta em discinesia tardia, que é irreversível e continua independentemente da administração ou não de antipsicóticos convencionais.

Existe alguma maneira de prever quais pacientes serão prejudicados pelo desenvolvimento de discinesia tardia após o tratamento crônico com antipsicóticos convencionais? Os pacientes que desenvolvem SEP no início do tratamento podem ter probabilidade duas vezes maior de apresentar discinesia tardia se o tratamento com antipsicótico convencional for mantido cronicamente. Além disso, genótipos específicos dos receptores de dopamina podem conferir um importante fator de risco genético para o desenvolvimento de discinesia tardia com tratamento crônico com antipsicótico

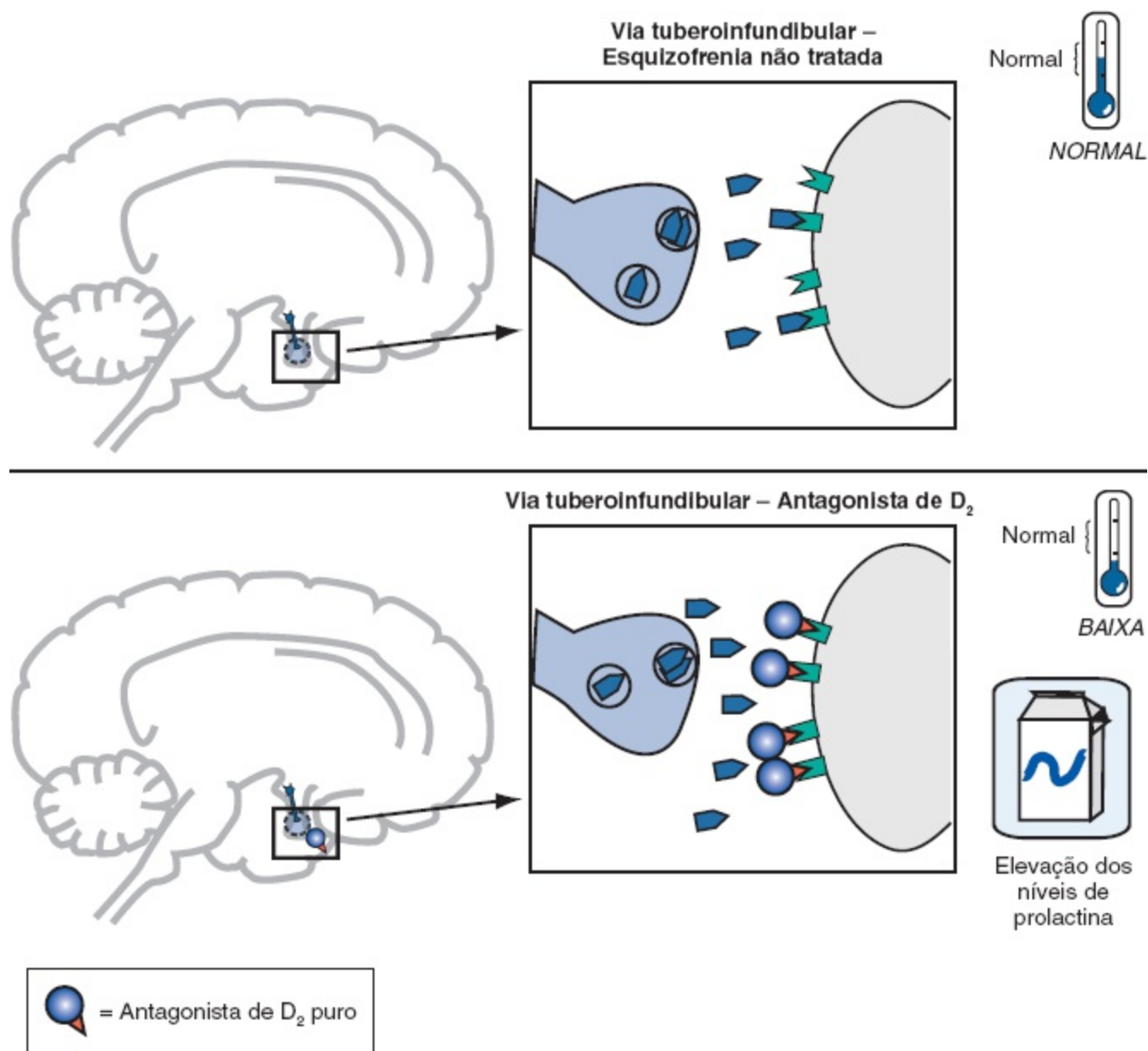
convencional. Entretanto, o risco de novos casos de discinesia tardia pode diminuir consideravelmente após 15 anos de tratamento, presumivelmente porque os pacientes que não desenvolveram discinesia tardia apesar de 15 anos de tratamento com antipsicótico convencional apresentam um fator de risco genético menor para isso.

Uma complicação rara, porém fatal, denominada “síndrome neuroléptica maligna”, associada a rigidez muscular extrema, febre alta, coma e até mesmo morte, e possivelmente relacionada, em parte, com o bloqueio dos receptores  $D_2$  na via nigroestriatal, também ocorre, às vezes, com o uso de agentes antipsicóticos convencionais.

## Elevação da prolactina

Os receptores de dopamina  $D_2$  na via DA tuberoinfundibular também são bloqueados pelos antipsicóticos convencionais, o que provoca elevação das concentrações plasmáticas de prolactina, uma condição denominada hiperprolactinemia (Figura 5.8). Essa condição está associada a galactorreia (*i. e.*, secreção mamária) e amenorreia (*i. e.*, períodos menstruais irregulares ou ausentes). Desse modo, a hiperprolactinemia pode interferir na fertilidade, particularmente nas mulheres. A hiperprolactinemia também pode levar a desmineralização mais rápida dos ossos, particularmente em mulheres na pós-menopausa que não estejam recebendo terapia de reposição estrogênica. Outros problemas possíveis associados a níveis elevados de prolactina podem incluir disfunção sexual e ganho de peso, embora o papel da prolactina na etiologia desses problemas ainda não esteja esclarecido.





**Figura 5.8 Via dopaminérgica tuberoinfundibular e antagonistas de D<sub>2</sub>.** A via dopaminérgica tuberoinfundibular, que se projeta do hipotálamo para a hipófise, está teoricamente “normal” na esquizofrenia não tratada. Os antagonistas de D<sub>2</sub> reduzem a atividade nessa via ao impedir a ligação da dopamina aos receptores D<sub>2</sub>. Isso provoca elevação dos níveis de prolactina, o que está associado a efeitos colaterais, como galactorreia (secreções mamárias) e amenorreia (períodos menstruais irregulares).

## O dilema do bloqueio dos receptores de dopamina D<sub>2</sub> em todas as vias dopaminérgicas

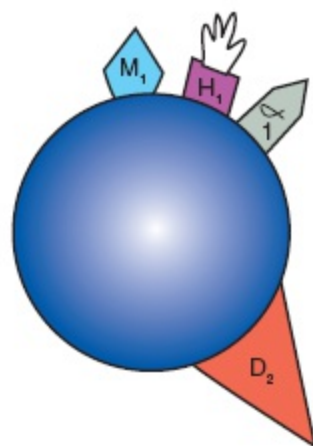
Deve ter ficado mais evidente, agora, que o uso dos antipsicóticos convencionais representa um sério dilema. Isto é, não há dúvida de que os antipsicóticos convencionais exerçam ações terapêuticas notáveis sobre os sintomas positivos da esquizofrenia, bloqueando os neurônios dopaminérgicos hiperativos na via dopaminérgica mesolímbica. Entretanto, existem *várias* vias dopaminérgicas no cérebro, e parece que o bloqueio dos receptores de dopamina é eficaz em *apenas uma* delas (Figura 5.3), enquanto o bloqueio dos receptores dopaminérgicos nas outras vias pode ser prejudicial (Figuras 5.4 a 5.8). O questionamento farmacológico aqui é o que fazer quando se deseja *reduzir* a dopamina na via dopaminérgica mesolímbica para tratar os sintomas psicóticos positivos.

Teoricamente, estes são mediados pela hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos e simultaneamente *aumentar* a dopamina na via dopaminérgica mesocortical para tratar os sintomas negativos e cognitivos, sem alterar o tônus dopaminérgico nas vias dopaminérgicas nigroestriatal e tuberoinfundibular para evitar os efeitos colaterais. Esse dilema pode ter sido solucionado, em parte, pelos antipsicóticos atípicos, descritos nas seções subsequentes, e constitui um dos motivos pelas quais os antipsicóticos atípicos substituíram, em grande parte, os antipsicóticos convencionais no tratamento da esquizofrenia e de outros transtornos psicóticos no mundo todo.

## Propriedades bloqueadoras colinérgicas muscarínicas dos antipsicóticos convencionais

Além de bloquear os receptores  $D_2$  em todas as vias dopaminérgicas (Figuras 5.3 a 5.8), os antipsicóticos convencionais apresentam outras propriedades farmacológicas importantes (Figura 5.9). Uma ação farmacológica particularmente importante de alguns antipsicóticos convencionais consiste na sua capacidade de bloquear os receptores colinérgicos muscarínicos  $M_1$  (Figuras 5.9 a 5.11). Isso pode causar efeitos colaterais indesejáveis, como boca seca, visão turva, constipação intestinal e embotamento cognitivo (Figura 5.10). Graus diferentes de bloqueio colinérgico muscarínico também podem explicar o motivo pelo qual alguns antipsicóticos convencionais têm menos propensão a provocar sintomas extrapiramidais (SEP) do que outros. Isto é, os antipsicóticos convencionais que causam mais SEP são aqueles que apresentam apenas propriedades anticolinérgicas *fracas*, enquanto os que causam menos SEP são agentes com propriedades anticolinérgicas *mais fortes*.

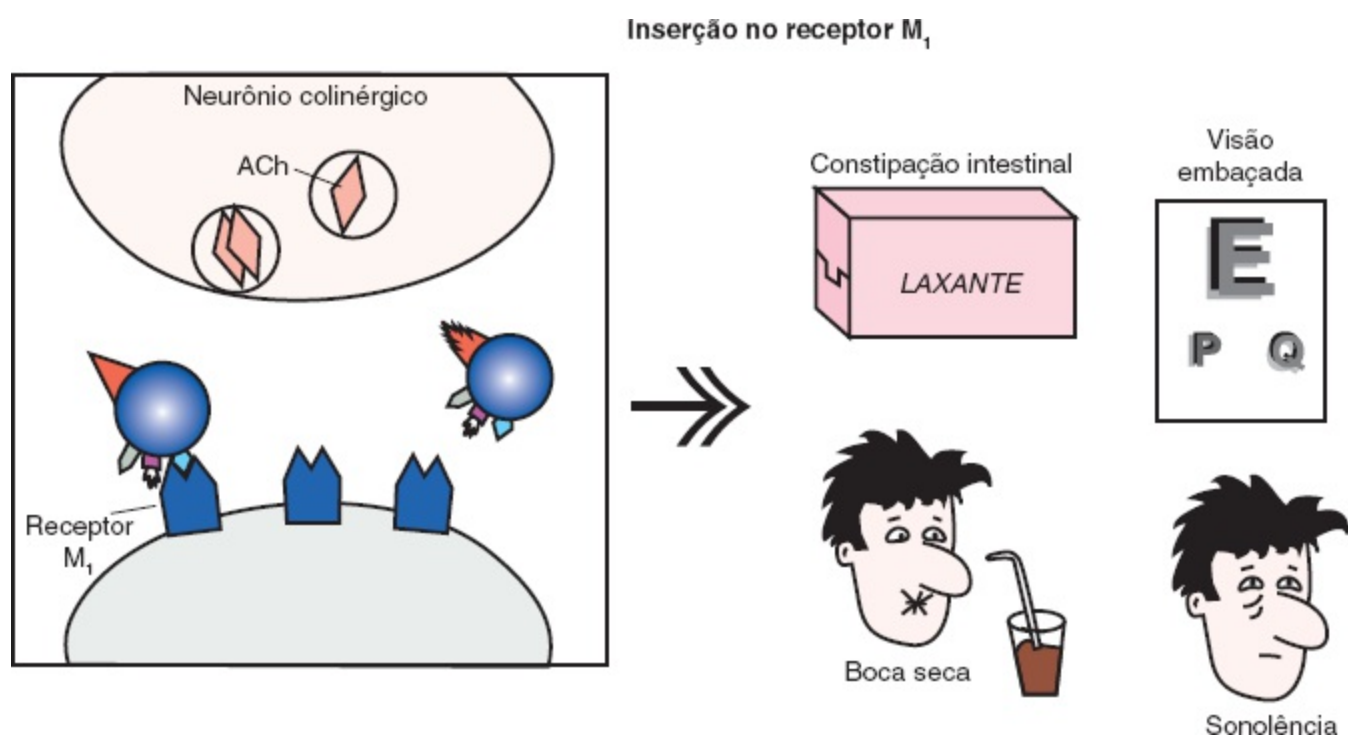
Várias propriedades de ligação  
dos antipsicóticos convencionais



**Figura 5.9 Antipsicótico convencional.** Esta figura mostra um ícone representando um antipsicótico convencional. Os antipsicóticos convencionais apresentam outras propriedades farmacológicas além do antagonismo de dopamina  $D_2$ . Os perfis de receptores diferem para cada agente, o que contribui com perfis de efeitos colaterais divergentes. Todavia, algumas características importantes compartilhadas por vários agentes consistem na sua capacidade de bloquear os receptores colinérgicos muscarínicos, os receptores de histamina  $H_1$  e/ou os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos.

De que maneira o bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos reduz os SEP causados pelo

bloqueio dos receptores de dopamina  $D_2$  na via nigroestriatal? O motivo disso parece depender do fato de que a dopamina e a acetilcolina têm uma relação recíproca entre si na via nigroestriatal (Figura 5.11). Os neurônios dopaminérgicos da via dopaminérgica nigroestriatal estabelecem conexões pós-sinápticas com neurônios colinérgicos (Figura 5.11A). Normalmente, a dopamina *inibe* a liberação de acetilcolina dos neurônios colinérgicos nigroestriatais pós-sinápticos, suprimindo, assim, a atividade da acetilcolina (Figura 5.11A). Se a dopamina não puder mais suprimir a liberação de acetilcolina, devido ao bloqueio de seus receptores por um antipsicótico convencional, a acetilcolina torna-se, então, excessivamente ativa (Figura 5.11B).



**Figura 5.10 Efeitos colaterais do bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos.** Neste diagrama, observa-se o ícone de um agente antipsicótico convencional, com sua parte anticolinérgica/antimuscarínica  $M_1$  inserida nos receptores de acetilcolina, o que provoca os efeitos colaterais constipação intestinal, visão turva, boca seca e sonolência.

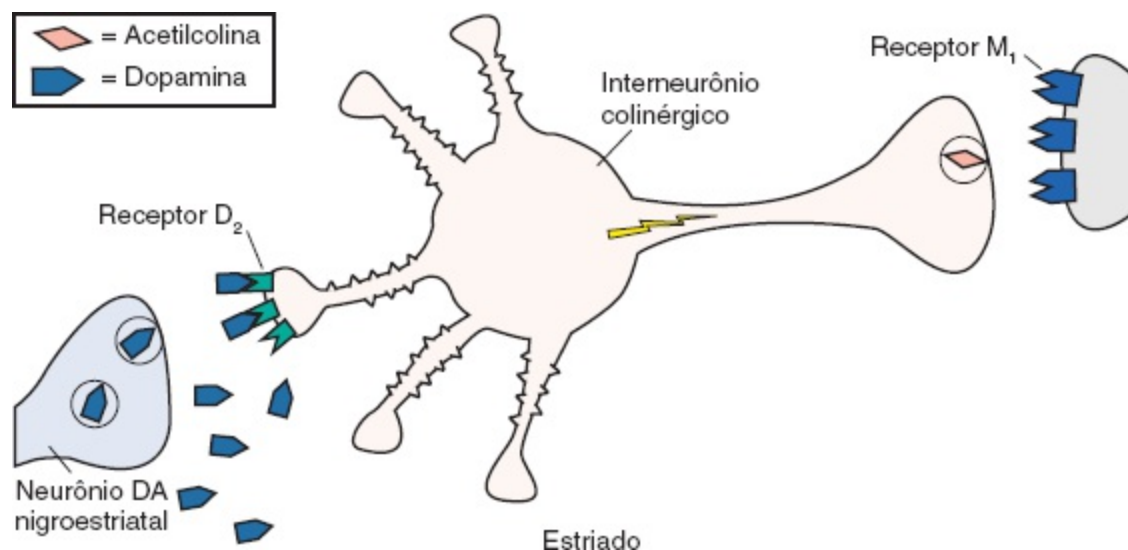
Uma compensação para essa hiperatividade da acetilcolina consiste em bloqueá-la com um agente anticolinérgico (Figura 5.11C). Desse modo, os fármacos com ações anticolinérgicas irão diminuir a atividade excessiva da acetilcolina causada pela remoção da inibição da dopamina quando os receptores de dopamina são bloqueados (Figuras 5.10 e 5.11C). Se o mesmo fármaco tiver propriedades anticolinérgicas com propriedades bloqueadoras de  $D_2$ , as anticolinérgicas tendem a reduzir os efeitos do bloqueio de  $D_2$  na via dopaminérgica nigroestriatal. Assim, os antipsicóticos convencionais com propriedades anticolinérgicas potentes produzem menos SEP do que tais antipsicóticos fracos. Além disso, os efeitos do bloqueio  $D_2$  no sistema nigroestriatal podem ser aliviados pela coadministração de um agente com propriedades anticolinérgicas. Isso levou à estratégia comum de administrar agentes anticolinérgicos com antipsicóticos convencionais para reduzir os SEP. Infelizmente, esse uso concomitante de agentes anticolinérgicos não diminui a capacidade dos antipsicóticos convencionais de causar discinesia tardia. Ocorrem, também, efeitos

colaterais bem conhecidos associados aos agentes anticolinérgicos, como boca seca, visão turva, constipação intestinal, retenção urinária e disfunção cognitiva (Figura 5.10).

## Outras propriedades farmacológicas dos antipsicóticos convencionais

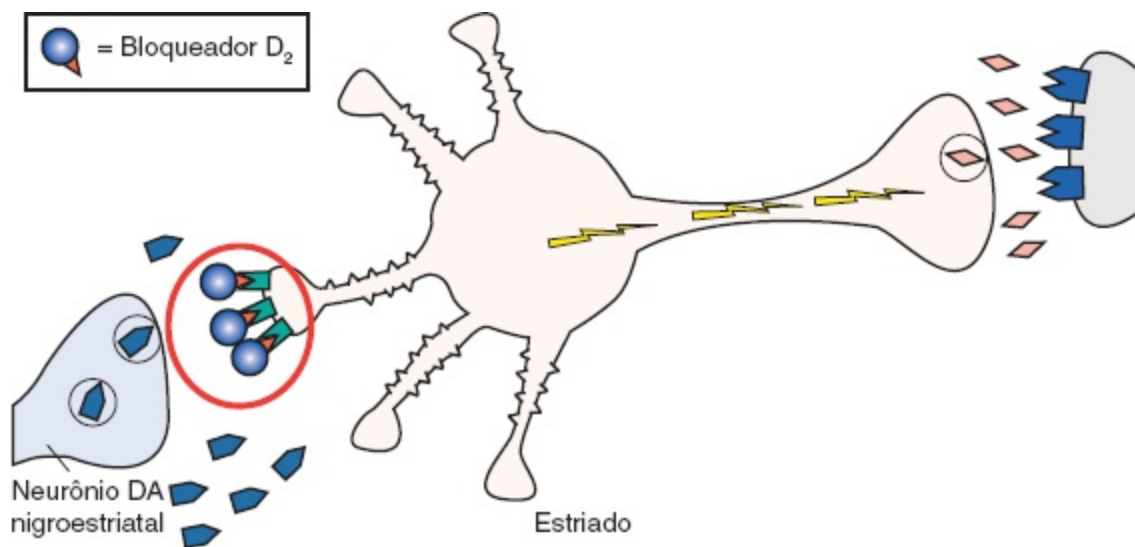
Os antipsicóticos convencionais ainda exercem outras ações farmacológicas. Essas ações incluem bloqueio, geralmente indesejado, dos receptores de histamina  $H_1$  (Figura 5.9), o que causa ganho de peso e sonolência, bem como bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, provocando efeitos colaterais cardiovasculares, como hipotensão ortostática e sonolência. Os antipsicóticos convencionais diferem quanto à capacidade de bloquear os diversos receptores representados na Figura 5.9. Por exemplo, o haloperidol, um antipsicótico convencional popular, tem relativamente pouca atividade de ligação anticolinérgica ou anti-histamínica, enquanto a clorpromazina, o antipsicótico convencional clássico, apresenta potente ligação anticolinérgica e anti-histamínica. Por esse motivo, os antipsicóticos convencionais distinguem-se um pouco quanto aos perfis de efeitos colaterais, mesmo quando não diferem de modo global nos seus perfis terapêuticos. Isto é, alguns antipsicóticos convencionais são mais sedativos do que outros; alguns têm maior capacidade de provocar efeitos colaterais cardiovasculares; e outros, de causar SEP.

Uma maneira um tanto obsoleta de subclassificar os antipsicóticos convencionais é dividi-los em agentes de “baixa potência” *versus* de “alta potência” (Tabela 5.1). Em geral, como o próprio nome indica, os agentes de baixa potência necessitam de doses mais altas do que os de alta potência. Todavia, além disso, os agentes de baixa potência tendem a apresentar mais das propriedades adicionais discutidas aqui do que os denominados agentes de alta potência. Ou seja, os agentes de baixa potência apresentam maiores propriedades anticolinérgicas, anti-histamínicas e antagonistas  $\alpha_1$  do que os fármacos de alta potência e são, provavelmente, mais sedativos em geral. Dispõe-se de vários antipsicóticos convencionais em formulações de depósito de ação prolongada (Tabela 5.1).

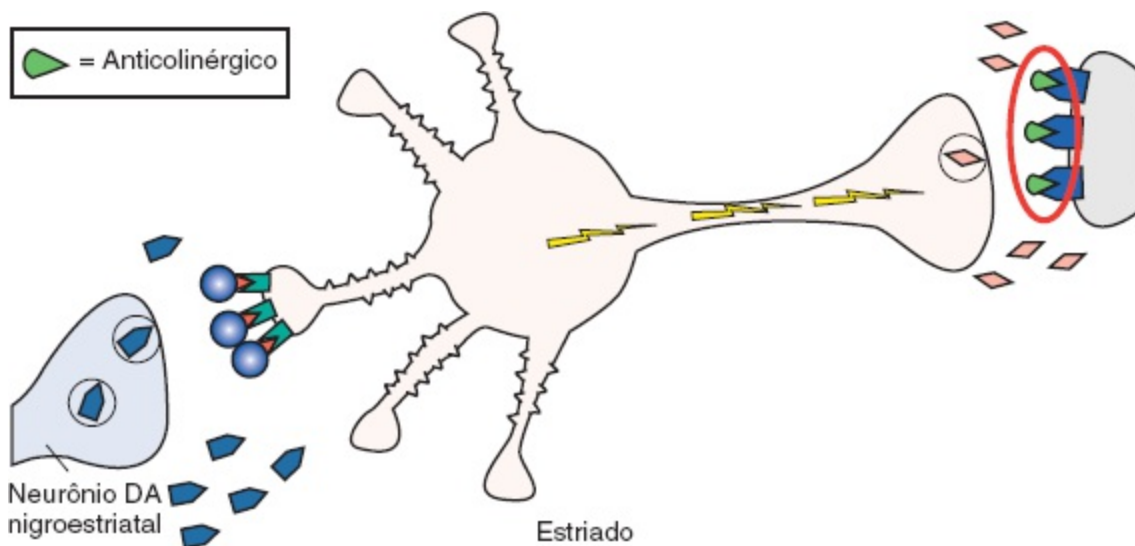


**Figura 5.11A** Relação recíproca da dopamina e da acetilcolina. A dopamina e a acetilcolina têm uma relação recíproca

na via dopaminérgica nigroestriatal. Os neurônios dopaminérgicos nessa via fazem conexões pós-sinápticas com o dendrito de um neurônio colinérgico. Normalmente, a dopamina suprime a atividade da acetilcolina (não há liberação de acetilcolina pelo axônio colinérgico à direita).



**Figura 5.11B Dopamina, acetilcolina e antagonismo de  $D_2$ .** A figura mostra o que acontece com a atividade da acetilcolina quando os receptores de dopamina são bloqueados. Como a dopamina normalmente suprime a atividade da acetilcolina, a retirada da inibição dopaminérgica provoca aumento na atividade da acetilcolina. Assim, se os receptores de dopamina  $D_2$  estiverem bloqueados no dendrito colinérgico, à esquerda, a acetilcolina torna-se então excessivamente ativa, com aumento de sua liberação pelo axônio colinérgico, à direita. Isso está associado à produção de sintomas extrapiramidais (SEP). O mecanismo farmacológico dos SEP, portanto, parece consistir em deficiência relativa de dopamina e excesso relativo de acetilcolina.



**Figura 5.11C Antagonismo de  $D_2$  e agentes anticolinérgicos.** Uma compensação para a hiperatividade que ocorre quando os receptores dopaminérgicos são bloqueados consiste em conter os receptores de acetilcolina com um agente anticolinérgico (estando os receptores  $M_1$  bloqueados por um anticolinérgico na extrema direita). Assim, os agentes anticolinérgicos superam a atividade excessiva da acetilcolina causada pela inibição da dopamina quando os receptores de dopamina são bloqueados por antipsicóticos convencionais. Isso também significa redução dos sintomas extrapiramidais (SEP).

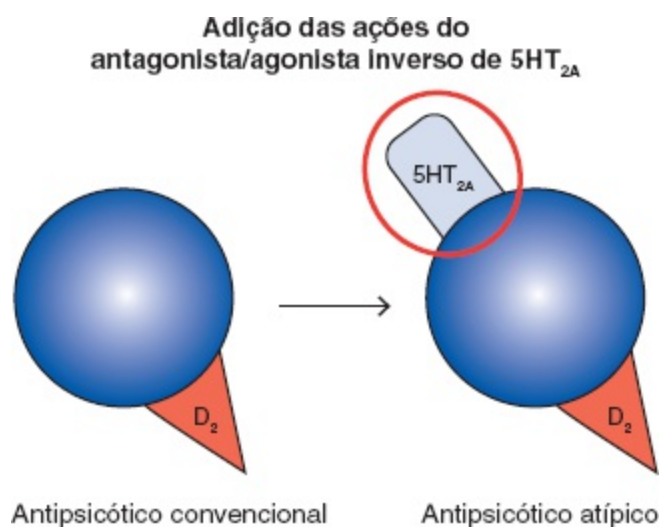
## Antipsicóticos atípicos



# O que torna um antipsicótico “atípico”?

Dentro de uma perspectiva clínica, um “antipsicótico atípico” é definido, em parte, pelas propriedades clínicas “atípicas” que o distinguem dos antipsicóticos convencionais. Isto é, os antipsicóticos atípicos têm o perfil clínico de ações antipsicóticas *iguais sobre os sintomas positivos*, porém *com poucos sintomas extrapiramidais e menos hiperprolactinemia*, em comparação com os antipsicóticos convencionais. Desse modo, são “atípicos” em comparação com o que se espera de um antipsicótico convencional clássico de primeira geração. Como quase todos os agentes com esse perfil atípico foram desenvolvidos após a introdução da clozapina, os antipsicóticos atípicos são também denominados antipsicóticos de *segunda geração*.

Do ponto de vista farmacológico, os antipsicóticos atípicos atuais como classe podem ser definidos como *antagonistas da serotonina-dopamina*, com antagonismo simultâneo dos receptores de serotonina  $5HT_{2A}$  que acompanha o antagonismo de  $D_2$  (Figura 5.12). As ações farmacológicas, além do antagonismo de  $5HT_{2A}$ , que também podem mediar hipoteticamente o perfil dos antipsicóticos atípicos de menos SEP e menos hiperprolactinemia, com efeitos antipsicóticos comparáveis, incluem ações agonistas parciais nos receptores  $5HT_{1A}$  e parciais nos receptores  $D_2$ . Cada um desses mecanismos será discutido adiante. Para compreender o mecanismo dos antipsicóticos atípicos e como ele difere dos convencionais, é necessário ter um entendimento mais ou menos detalhado do neurotransmissor serotonina e seus receptores. Por esse motivo, a farmacologia da serotonina será discutida detalhadamente ao longo deste capítulo.



**Figura 5.12 Antagonista de serotonina-dopamina.** A “atipicidade” dos antipsicóticos atípicos costuma ser atribuída ao acoplamento do antagonismo de  $D_2$  com o da serotonina  $5HT_{2A}$ . À direita, a figura mostra um ícone representando essa dupla ação farmacológica.

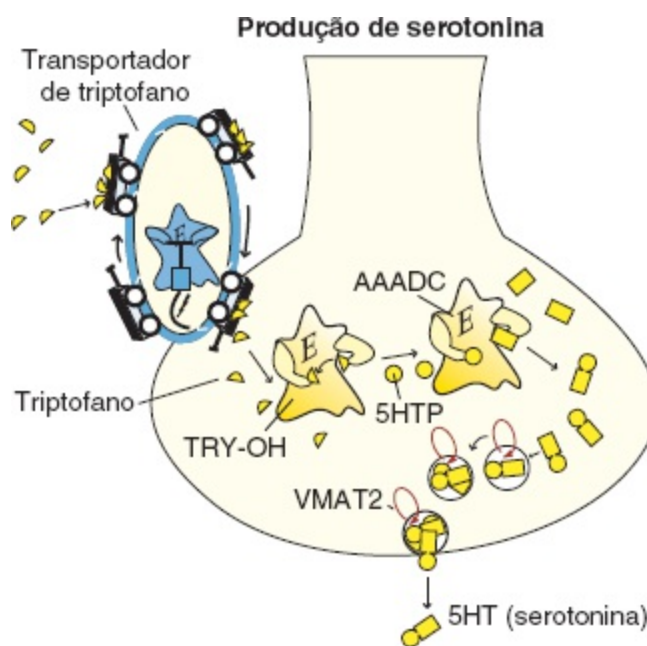
## Síntese e término de ação da serotonina

A serotonina é também conhecida como 5-hidroxitriptamina e abreviada como 5HT. A síntese de 5HT começa pelo aminoácido triptofano, que é transportado do plasma para o cérebro, onde atua

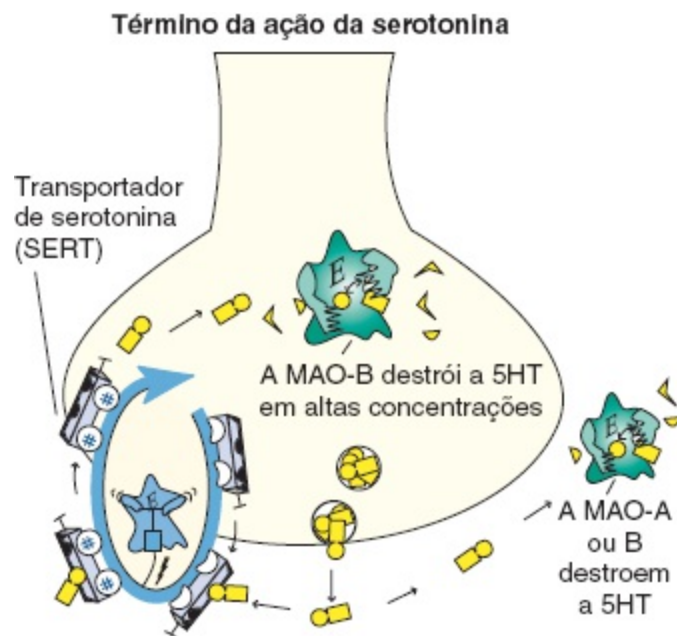


como precursor da 5HT (Figura 5.13). Em seguida, duas enzimas de síntese convertem o triptofano em serotonina: primeiramente, o triptofano hidroxilase (TRY-OH) converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano e, depois, a descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AAADC) converte o 5HTP em 5HT (Figura 5.13). Após sua síntese, a 5HT é captada dentro de vesículas sinápticas por um transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), no qual é armazenada até ser usada durante a neurotransmissão.

A ação da 5HT termina quando é destruída enzimaticamente pela monoamina oxidase (MAO) e convertida em metabólito inativo (Figura 5.14). Os próprios neurônios serotoninérgicos contêm MAO-B, de baixa afinidade com a 5HT; desse modo, acredita-se que grande parte da 5HT seja degradada enzimaticamente pela MAO-A fora do neurônio após a liberação da 5HT. O neurônio 5HT também tem uma bomba de transporte pré-sináptica para a serotonina, denominada transportador de serotonina (SERT), que é exclusivo da 5HT e que interrompe as ações da serotonina ao bombeá-la para fora da sinapse e de volta ao terminal nervoso pré-sináptico, onde pode ser novamente armazenada em vesículas sinápticas para uso subsequente em outra neurotransmissão (Figura 5.14).



**Figura 5.13 Produção de serotonina.** A serotonina (5-hidroxitriptamina [5HT]) é produzida por enzimas após o transporte do aminoácido precursor, o triptofano, até o neurônio serotoninérgico. A bomba de transporte de triptofano é distinta do transportador de serotonina. Uma vez transportado para dentro do neurônio serotoninérgico, o triptofano é convertido pela enzima triptofano hidroxilase (TRY-OH) em 5-hidroxitriptofano (5HTP), que, então, é convertido em 5HT pela enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AAADC). Em seguida, a serotonina é captada por vesículas sinápticas por meio de transportador vesicular de monoaminas (VMAT2), permanecendo nessas vesículas até ser liberada por um impulso neuronal.



**Figura 5.14 Término da ação da serotonina.** A ação da serotonina (5HT) é interrompida pelas enzimas monoamina oxidase A (MAO-A) e MAO-B fora do neurônio e pela MAO-B dentro do neurônio, quando presente em altas concentrações. Essas enzimas convertem a serotonina em um metabólito inativo. Existe também uma bomba de transporte pré-sináptica seletiva para a serotonina, denominada transportador de serotonina ou SERT, que remove a serotonina da sinapse e a devolve ao neurônio pré-sináptico.

## Receptores 5HT<sub>2A</sub>

A chave para compreender por que os antipsicóticos são atípicos é conhecer a farmacologia dos receptores 5HT<sub>2A</sub>, assim como o significado dos eventos que ocorrem quando são bloqueados por esses fármacos. Todos os receptores 5HT<sub>2A</sub> são pós-sinápticos e estão localizados em muitas regiões do cérebro. Quando localizados nos neurônios piramidais corticais, os receptores 5HT<sub>2A</sub> são excitatórios (Figura 5.15A, detalhe ampliado 1) e, portanto, podem potencializar a liberação de glutamato corrente abaixo (Figura 5.15A, detalhe ampliado 2). Conforme discutido no Capítulo 4, o glutamato regula a liberação de dopamina corrente abaixo, de modo que a estimulação (Figura 5.15A) ou o bloqueio (Figura 5.15B) dos receptores 5HT<sub>2A</sub> podem também regular a liberação de dopamina. Igualmente, os receptores de 5HT<sub>1A</sub> de localização cortical regulam a liberação de dopamina corrente abaixo (Figura 5.15C, discutido adiante).

### Os receptores 5HT<sub>2A</sub> atuam como freios sobre a liberação de dopamina no estriado

A estimulação 5HT<sub>2A</sub> dos neurônios piramidais corticais pela serotonina (Figura 5.15A, detalhe ampliado 1) *bloqueia* hipoteticamente a liberação de dopamina corrente abaixo no estriado. Essa ação é produzida pela estimulação da liberação de glutamato no tronco encefálico, que desencadeia a liberação de GABA inibitório (Figura 5.15A, detalhe ampliado 2). Assim, a liberação de dopamina dos neurônios no estriado é inibida (Figura 5.15A).

## **O antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> corta o cabo do freio**

O antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> dos neurônios piramidais corticais por um antipsicótico atípico interfere na ação da serotonina como freio contra a liberação de dopamina por meio dos receptores 5HT<sub>2A</sub> (Figura 5.15B, detalhe ampliado 1). Desse modo, o antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> no córtex *estimula* hipoteticamente a liberação de dopamina corrente abaixo no estriado (Figura 5.15B). Isso se deve à redução da liberação de glutamato no tronco encefálico, de modo que a liberação de GABA inibitório nos neurônios dopaminérgicos não é desencadeada (Figura 5.15B, detalhe ampliado 2). Consequentemente, a liberação de dopamina por neurônios corrente abaixo no estriado é inibida, o que teoricamente deve reduzir os SEP.

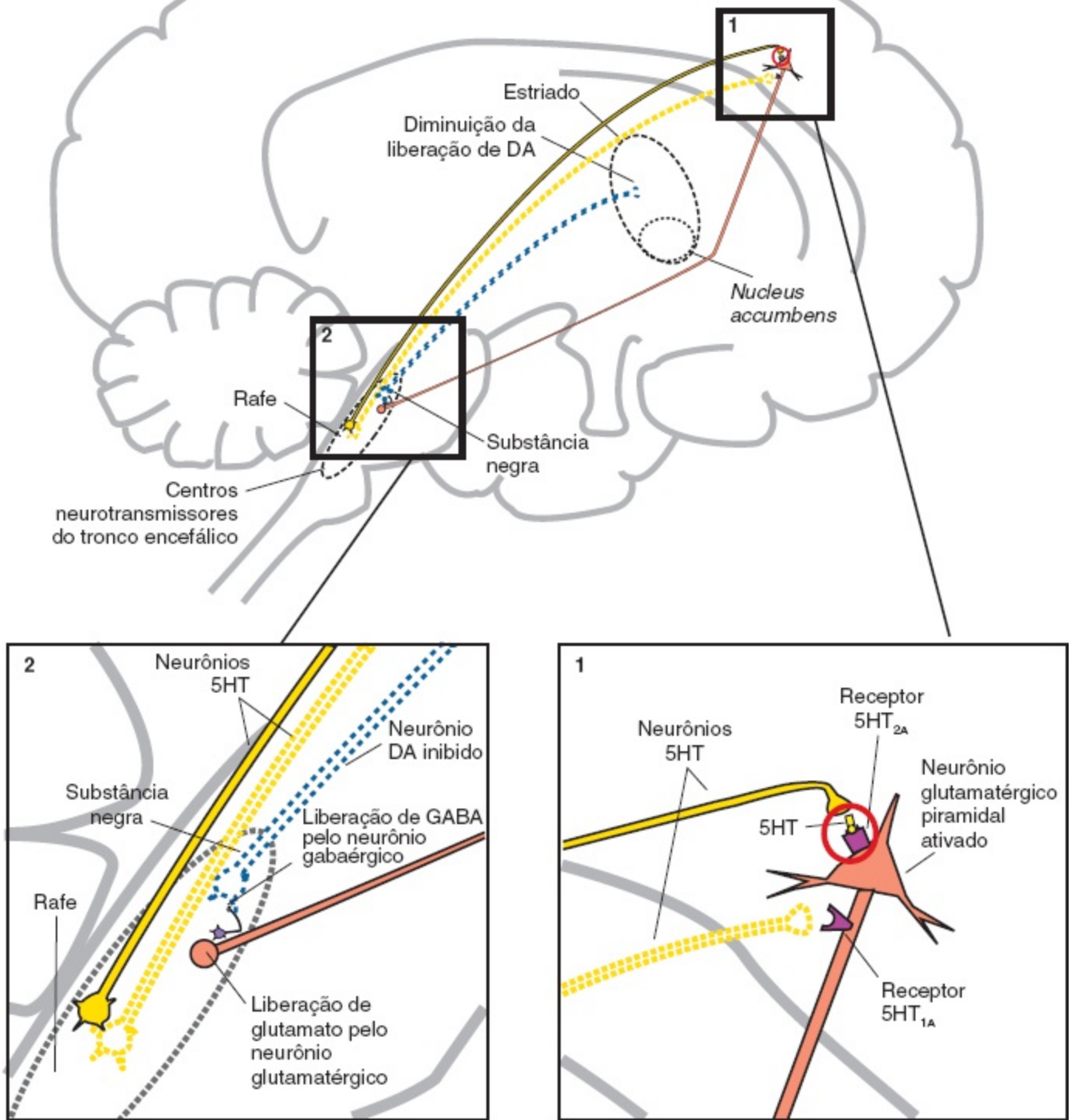
## **Os receptores 5HT<sub>2A</sub> em outras áreas cerebrais também atuam como freio sobre a liberação de dopamina no estriado**

Teoricamente, os receptores 5HT<sub>2A</sub> regulam a liberação de dopamina pelos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais por meio de outros mecanismos em outras áreas cerebrais. Isto é, os neurônios serotoninérgicos cujos corpos celulares se encontram na rafe do tronco encefálico podem inervar neurônios dopaminérgicos nigroestriatais tanto em nível dos corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos na substância negra (Figura 5.16A, detalhe ampliado 2) quanto nos terminais axônicos de neurônios dopaminérgicos no estriado (Figura 5.16A, detalhe ampliado 1). Essa inervação pode ocorrer por uma conexão direta entre o neurônio serotoninérgico e o neurônio dopaminérgico, ou por meio de uma conexão indireta com um neurônio gabaérgico. A estimulação dos receptores 5HT<sub>2A</sub> pela serotonina em ambas as extremidades dos neurônios da substância negra, hipoteticamente, *bloqueia a liberação de dopamina* no estriado (Figura 5.16A). Por outro lado, o antagonismo dos receptores 5HT<sub>2A</sub> por um antipsicótico atípico nesses mesmos locais *estimula* hipoteticamente a liberação de dopamina corrente abaixo no estriado (Figura 5.16B). Essa liberação de dopamina no estriado deve reduzir os SEP, o que teoricamente explica por que os antipsicóticos com propriedades antagonistas de 5HT<sub>2A</sub> são atípicos. Os receptores 5HT<sub>1A</sub> também regulam a liberação de dopamina no estriado (Figura 5.16C, discutidos adiante).

## **O antagonismo dos receptores 5HT<sub>2A</sub> pode tornar um antipsicótico atípico | Redução dos SEP**

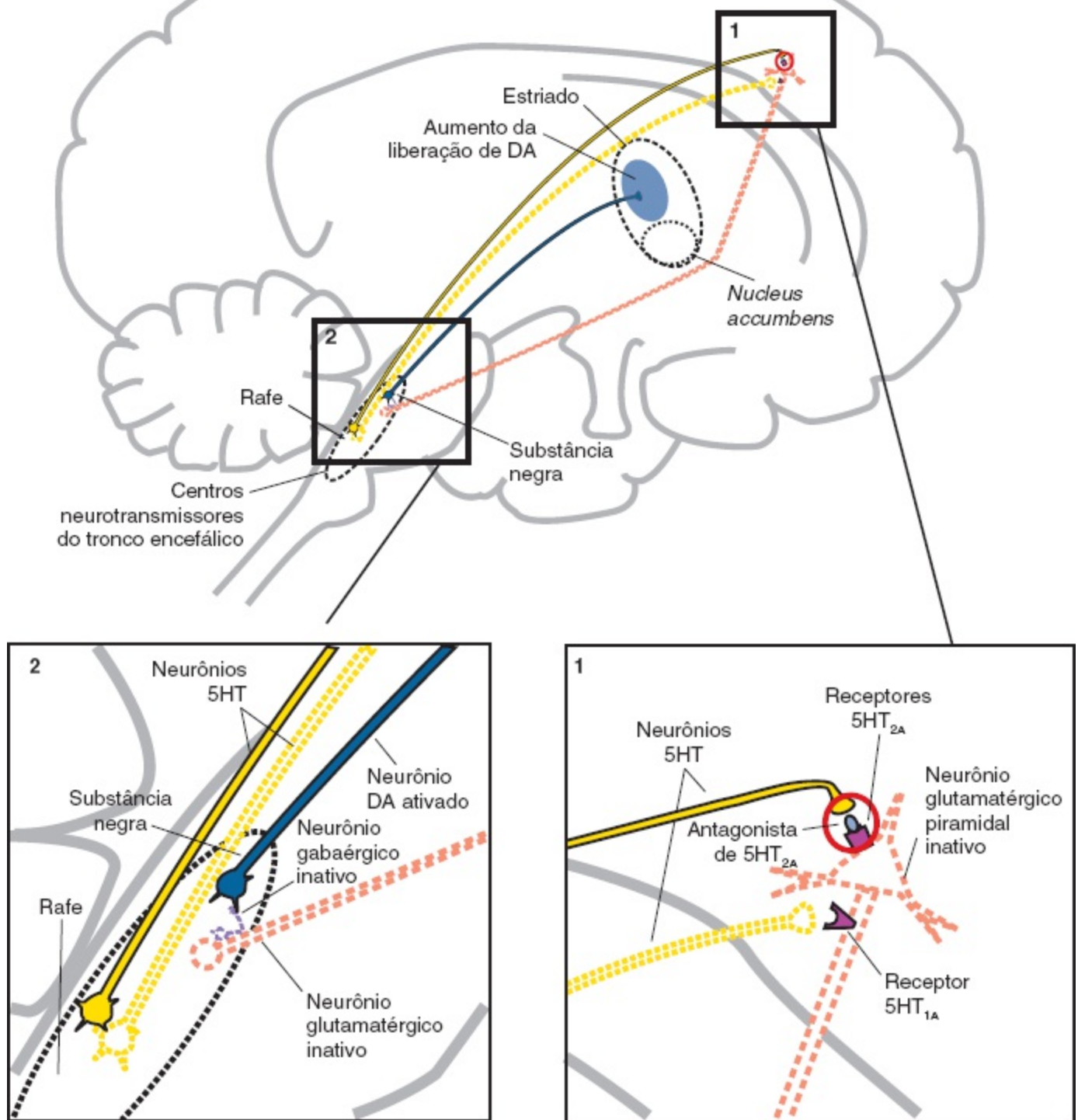
Assim, como exatamente essa liberação de dopamina por meio do antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> reduz os SEP? A resposta é mostrada nas Figuras 5.17 e 5.18. Normalmente, a serotonina reduz a liberação de dopamina do estriado pelas suas ações nos vários receptores 5HT<sub>2A</sub> discutidos anteriormente (Figuras 5.15A, 5.16A e 5.17). Por outro lado, as duas ações de um antipsicótico atípico, isto é, bloqueio de ambos os receptores D<sub>2</sub> e receptores 5HT<sub>2A</sub>, são mostradas na Figura 5.18, separadamente. À esquerda, os receptores D<sub>2</sub> são bloqueados pelas ações antagonistas de D<sub>2</sub> do

antipsicótico atípico, exatamente como um convencional (Figura 5.18A). Se esta fosse a única ação do fármaco, ocorreria SEP, com uma ocupação dos receptores  $D_2$  alcançando 80% ou mais (Figura 5.18A). Esta é exatamente a situação que ocorre com um antipsicótico convencional. Entretanto, os antipsicóticos atípicos têm uma segunda propriedade, isto é, a de bloquear os receptores  $5HT_{2A}$ , os quais, conforme discutido anteriormente, apresentam múltiplos mecanismos pelos quais eles aumentam a liberação de dopamina no estriado (Figuras 5.15B, 5.16B, 5.18B). O resultado dessa liberação de dopamina é que ela compete com antagonistas dos receptores  $D_2$  no estriado, nos quais reduz a ligação aos receptores  $D_2$  para menos de 80% a mais de, provavelmente, 60%, uma diminuição suficiente para eliminar os sintomas extrapiramidais (Figura 5.18B). Esta é a hipótese mais frequentemente apresentada para explicar o mecanismo das propriedades clínicas mais importantes dos antipsicóticos atípicos, isto é, *redução dos sintomas extrapiramidais* (SEP) com ações antipsicóticas comparáveis.



**Figura 5.15A Os receptores 5HT<sub>2A</sub> corticais diminuem a liberação de dopamina.** Esta figura mostra o mecanismo pelo qual a liberação de serotonina no córtex pode levar a uma redução da liberação de dopamina no estriado. (1) A serotonina é liberada no córtex e liga-se aos receptores 5HT<sub>2A</sub> nos neurônios piramidais glutamatérgicos, causando ativação desses neurônios. (2) A ativação dos neurônios piramidais glutamatérgicos leva à liberação de glutamato no tronco encefálico, que, por sua vez, estimula a liberação de GABA. O GABA liga-se aos neurônios dopaminérgicos, que se projetam da substância negra para o estriado, inibindo a liberação de dopamina (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio dopaminérgico).





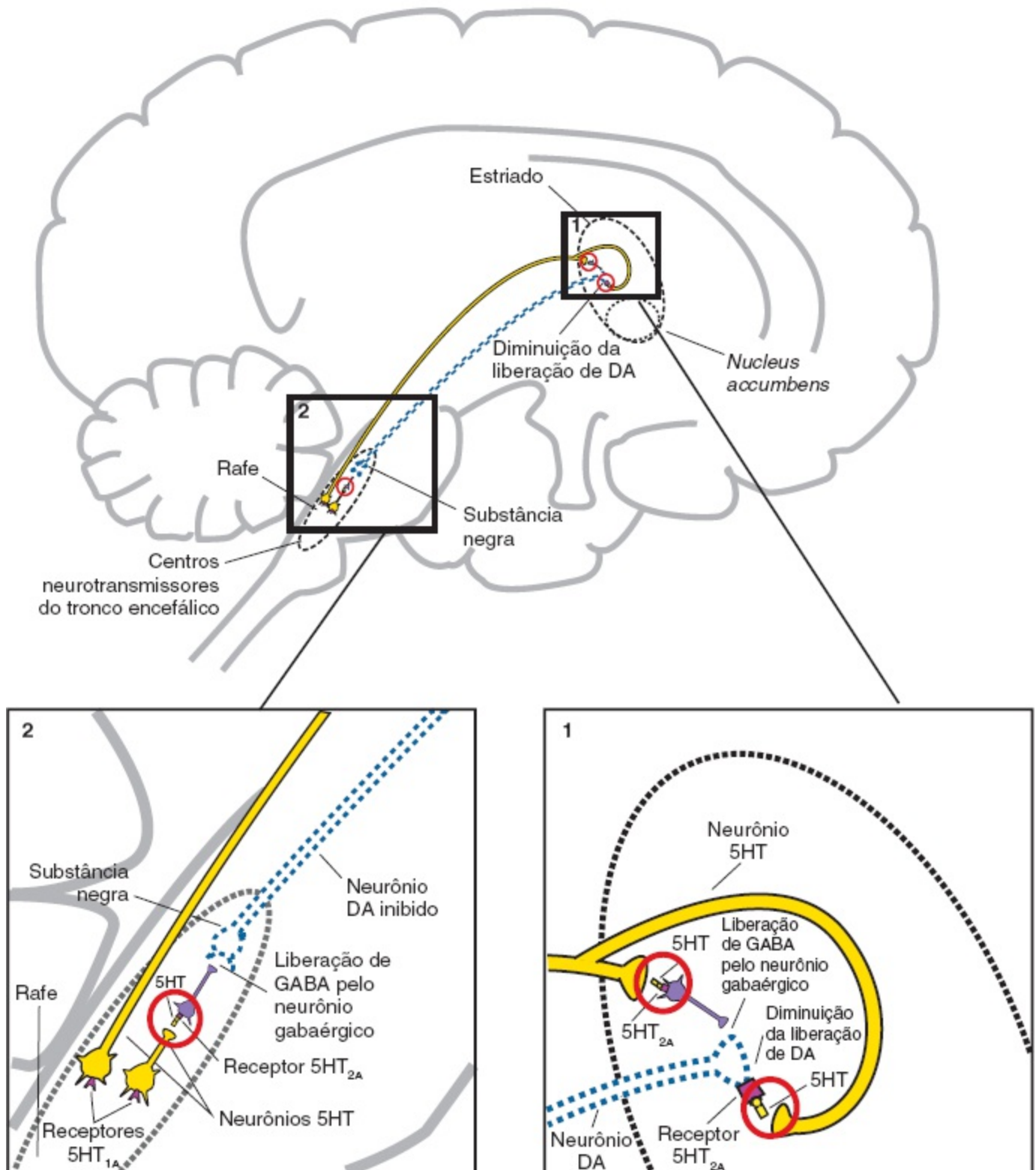
**Figura 5.15B** O bloqueio dos receptores 5HT<sub>2A</sub> corticais aumenta a liberação de dopamina. (1) Se os receptores 5HT<sub>2A</sub> nos neurônios glutamatergicos piramidais forem bloqueados, eles não podem ser ativados pela liberação de serotonina no córtex (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio glutamatergico). (2) Se não houver liberação de glutamato pelos neurônios glutamatergicos piramidais no tronco encefálico, a liberação de GABA não é estimulada. Assim, o GABA não pode inibir a liberação de dopamina pela substância negra no estriado.

**Figura 5.15C** A estimulação dos receptores 5HT<sub>1A</sub> corticais aumenta a liberação de dopamina. As projeções serotoninérgicas do núcleo da rafe para o córtex também fazem conexões axoaxônicas com neurônios glutamatergicos



piramidais. (1) A serotonina liberada nessas sinapses pode ligar-se a receptores  $5HT_{1A}$ , o que causa inibição do neurônio glutamatérgico (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio glutamatérgico). (2) Se não houver liberação de glutamato pelos neurônios glutamatérgicos piramidais no tronco encefálico, a liberação de GABA não é estimulada. Assim, o GABA não pode inibir a liberação de dopamina pela substância negra no estriado. Por isso, a *estimulação* dos receptores  $5HT_{1A}$  corticais é funcionalmente análoga ao *bloqueio* dos receptores  $5HT_{2A}$  corticais, pois ambos levam a um aumento da liberação de dopamina no estriado.

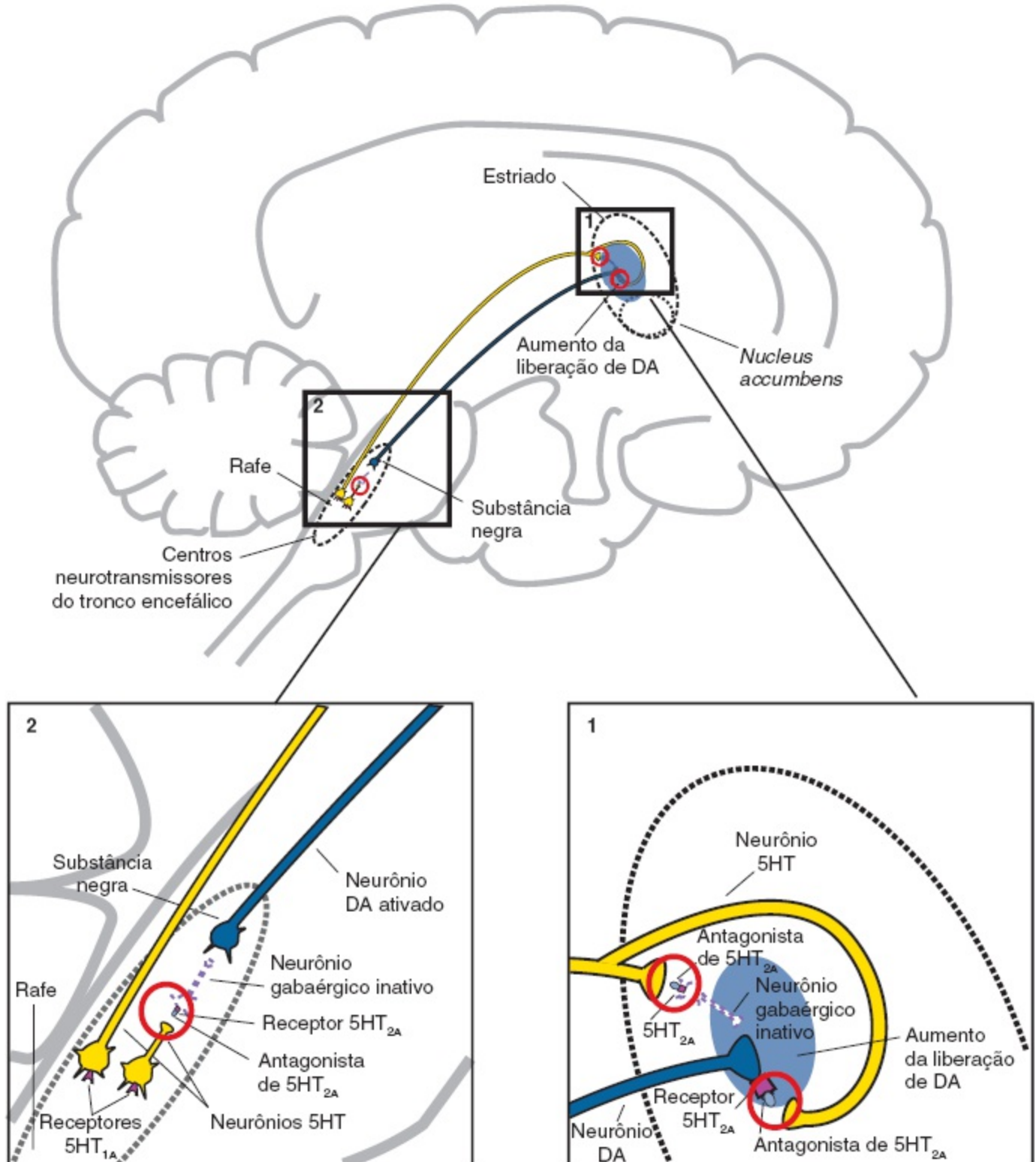
#### Os receptores $5HT_{2A}$ nigrais e estriatais diminuem a liberação de dopamina



**Figura 5.16A** A estimulação dos receptores  $5HT_{2A}$  nigrais e estriatais diminui a liberação de dopamina. (1) No estriado, as projeções serotoninérgicas fazem sinapse diretamente com neurônios dopaminérgicos e indiretamente por meio de neurônios gabaérgicos. Nos neurônios gabaérgicos, a ligação da serotonina aos receptores  $5HT_{2A}$  desinibe a

liberação de GABA, que, por sua vez, diminui a liberação de dopamina (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio dopaminérgico). De modo semelhante, quando a serotonina une-se a receptores  $5HT_{2A}$  diretamente nos neurônios dopaminérgicos, essa ligação provoca diminuição da liberação de dopamina. (2) A serotonina também pode diminuir a liberação de dopamina no estriado por meio de sua ligação aos receptores  $5HT_{2A}$  no tronco encefálico. Isto é, a serotonina liberada no núcleo da rafe liga-se a receptores  $5HT_{2A}$  nos interneurônios gabaérgicos. Isso provoca a liberação de GABA nos neurônios dopaminérgicos da substância negra, inibindo, assim, a liberação de dopamina no estriado (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio dopaminérgico).

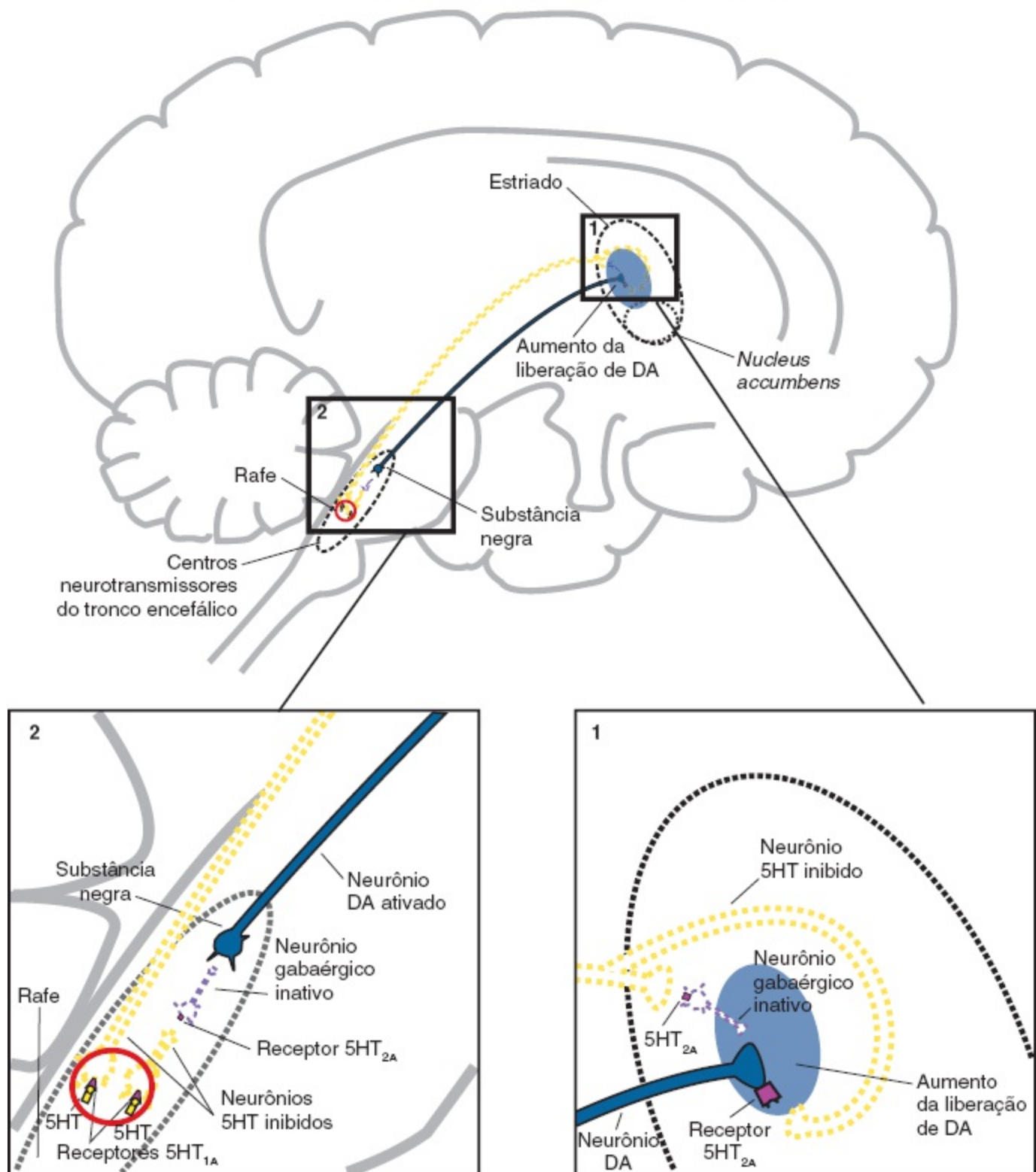
**O bloqueio dos receptores  $5HT_{2A}$  nigrais e estriatais aumenta a liberação de dopamina**



**Figura 5.16B** O bloqueio dos receptores  $5HT_{2A}$  nigrais e estriatais aumenta a liberação de dopamina. (1) Se os receptores  $5HT_{2A}$  nos interneurônios gabaérgicos do estriado forem bloqueados, a serotonina é, então, incapaz de

estimular esses receptores para produzir a liberação de GABA (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio gabaérgico). Assim, o GABA é incapaz de inibir a liberação de dopamina. De modo semelhante, o bloqueio dos receptores  $5HT_{2A}$  diretamente nos neurônios dopaminérgicos do estriado impede a inibição da liberação de dopamina, com consequente aumento da dopamina estriatal. (2) No tronco encefálico, o bloqueio dos receptores  $5HT_{2A}$  nos interneurônios gabaérgicos impede a liberação de GABA nos neurônios dopaminérgicos da substância negra (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio gabaérgico). Por fim, a dopamina pode ser liberada no estriado.

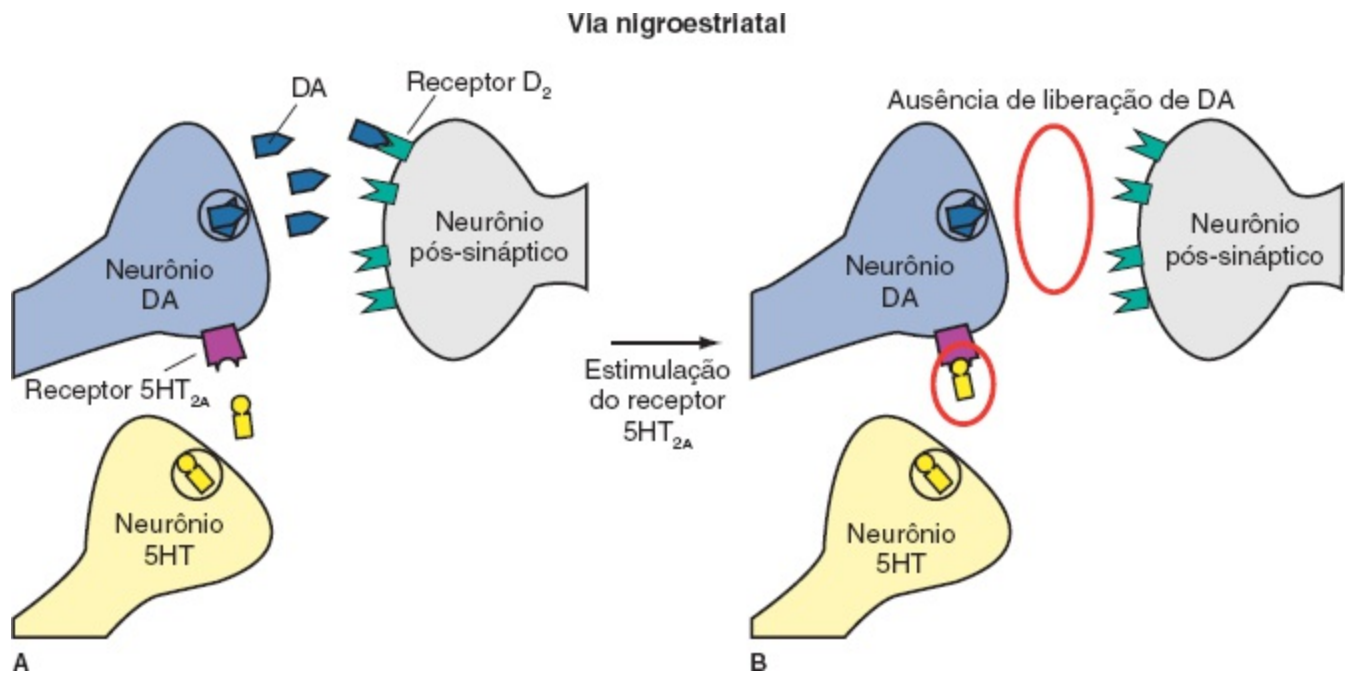
#### Os receptores $5HT_{1A}$ da rafe aumentam a liberação de dopamina



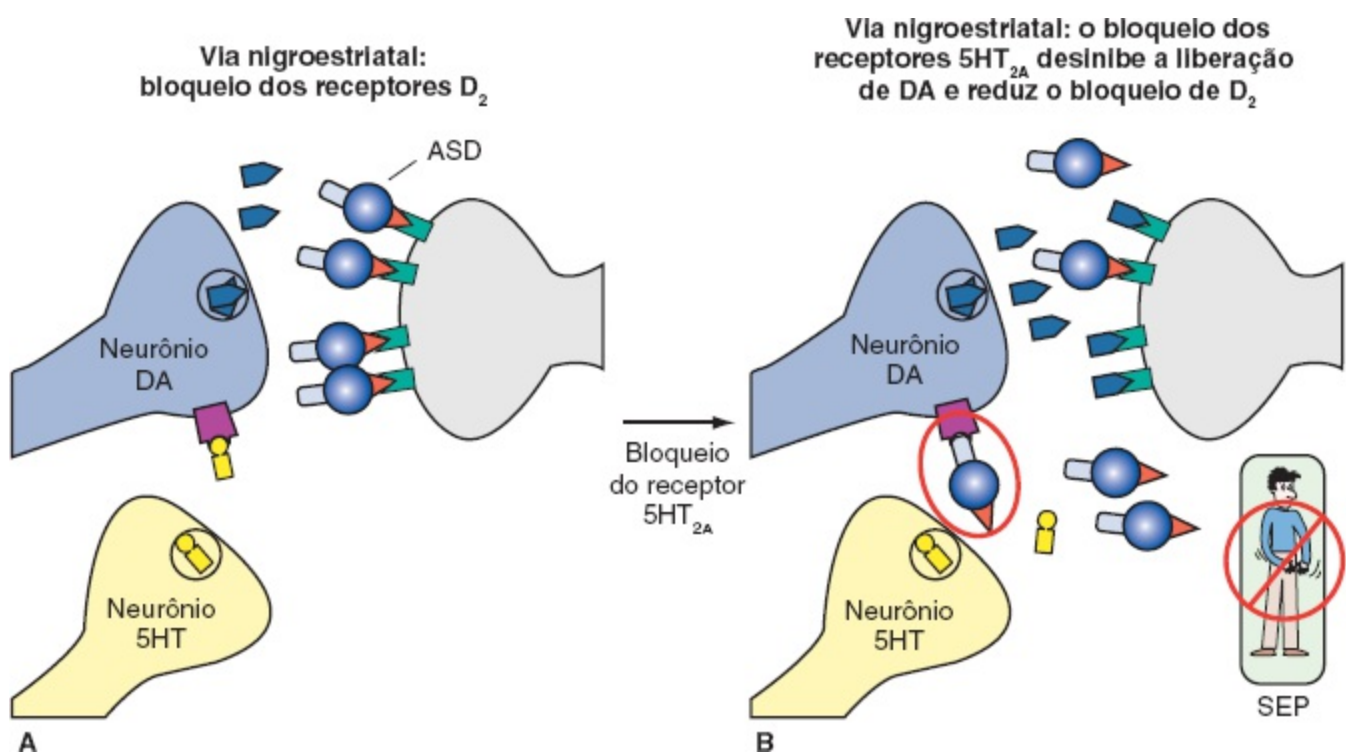
**Figura 5.16C** A estimulação dos receptores  $5HT_{1A}$  da rafe aumenta a liberação de dopamina. A ligação da serotonina aos receptores  $5HT_{1A}$  no núcleo da rafe inibe sua própria liberação (indicada pelo contorno pontilhado dos neurônios serotoninérgicos). (1) No estriado, a liberação reduzida de serotonina significa que os receptores  $5HT_{2A}$  nos neurônios



gabaérgicos e dopaminérgicos não são estimulados, o que, por sua vez, quer dizer que a liberação de dopamina não é inibida. (2) De modo semelhante, no tronco encefálico, a menor liberação de serotonina significa que os receptores  $5HT_{2A}$  nos interneurônios gabaérgicos não são estimulados, e, portanto, não há liberação de GABA (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio gabaérgico). Por fim, a dopamina não pode ser liberada no estriado.



**Figura 5.17** Vista ampliada das interações entre serotonina (5HT) e dopamina (DA) na via DA nigroestriatal nos terminais axônicos do estriado. Normalmente, a 5HT inibe a liberação de DA. **A.** A DA está sendo liberada, pois não há 5HT para interromper sua liberação. Especificamente, não há 5HT no receptor  $5HT_{2A}$  do neurônio DA nigroestriatal. **B.** Agora, a liberação de DA está sendo inibida pela 5HT na via dopaminérgica nigroestriatal. Quando a 5HT ocupa seu receptor  $5HT_{2A}$  no neurônio DA (círculo vermelho inferior), isso inibe a liberação de DA, de modo que não há DA presente na sinapse (círculo vermelho superior).

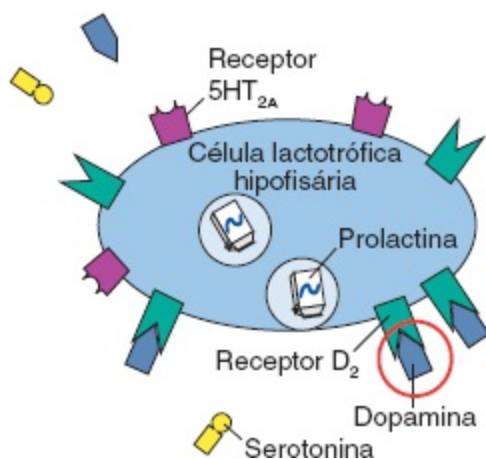


**Figura 5.18** Antagonistas de serotonina 2A na via nigroestriatal. **A.** Os receptores de dopamina 2 ( $D_2$ ) pós-sinápticos estão sendo bloqueados por um antagonista de serotonina e de dopamina (ASD) na via dopaminérgica nigroestriatal. Isso

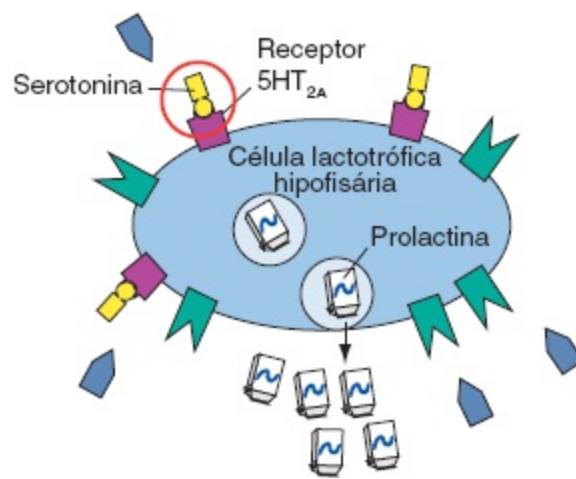
mostra o que aconteceria se o bloqueio de  $D_2$  fosse a única ação ativa de um antipsicótico atípico – o fármaco só iria se ligar aos receptores  $D_2$  pós-sinápticos, bloqueando-os. Em contrapartida, **(B)** mostra a dupla ação dos ASD, em que ocorre bloqueio tanto dos receptores  $D_2$  quanto dos receptores  $5HT_{2A}$ . O fato interessante é que a segunda ação do antagonismo de  $5HT_{2A}$  reverte, na realidade, a primeira ação do antagonismo de  $D_2$ . Isso acontece devido à liberação de dopamina quando a serotonina não pode mais inibir a sua liberação. Outro termo empregado para isso é desinibição. Assim, o bloqueio do receptor  $5HT_{2A}$  desinibe o neurônio dopaminérgico, com consequente extravasamento da dopamina. Em consequência, a dopamina pode, então, competir com o ASD pelo receptor  $D_2$  e reverter a inibição. Como o bloqueio de  $D_2$  é assim revertido, os ASD causam poucos sintomas extrapiramidais (SEP) ou nenhum e tampouco ocorre discinesia tardia.

## O antagonismo dos receptores $5HT_{2A}$ pode tornar um antipsicótico atípico | Redução da hiperprolactinemia

Como as ações antagonistas de  $5HT_{2A}$  reduzem a hiperprolactinemia? A serotonina e a dopamina desempenham papéis recíprocos na regulação da secreção de prolactina pelas células lactotróficas da hipófise. Isto é, dopamina inibe a liberação de prolactina ao estimular os receptores  $D_2$  (Figura 5.19), enquanto a serotonina promove a liberação de prolactina ao estimular os receptores  $5HT_{2A}$  (Figura 5.20). Assim, quando apenas os receptores  $D_2$  são bloqueados por um antipsicótico convencional, a dopamina não pode mais inibir a liberação de prolactina, de modo que ocorre elevação de seus níveis (Figura 5.21). Entretanto, no caso de um antipsicótico atípico, ocorre inibição simultânea dos receptores  $5HT_{2A}$ , de modo que a serotonina não pode mais estimular a liberação de prolactina (Figura 5.22). Isso reduz a hiperprolactinemia do bloqueio dos receptores  $D_2$ . Embora isso seja um assunto interessante do ponto de vista de farmacologia teórica, na prática nem todos os antagonistas de serotonina e de dopamina reduzem em mesmo grau a secreção de prolactina; outros nem sequer reduzem as elevações de seus níveis.



**Figura 5.19** Inibição da prolactina pela dopamina. A dopamina inibe a liberação de prolactina pelas células lactotróficas da hipófise quando se liga aos receptores  $D_2$  (círculo vermelho).

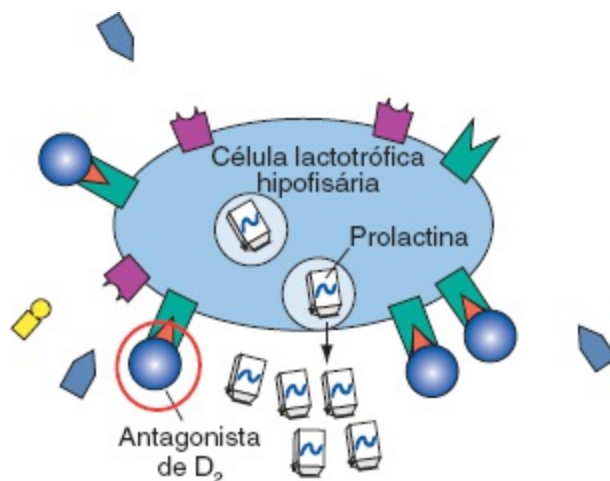


**Figura 5.20 Estimulação da prolactina pela serotonina.** A serotonina (5HT) estimula a liberação de prolactina pelas células lactotróficas da hipófise quando se liga aos receptores 5HT<sub>2A</sub> (círculo vermelho). Desse modo, a serotonina e a dopamina exercem ação reguladora recíproca sobre a liberação de prolactina.

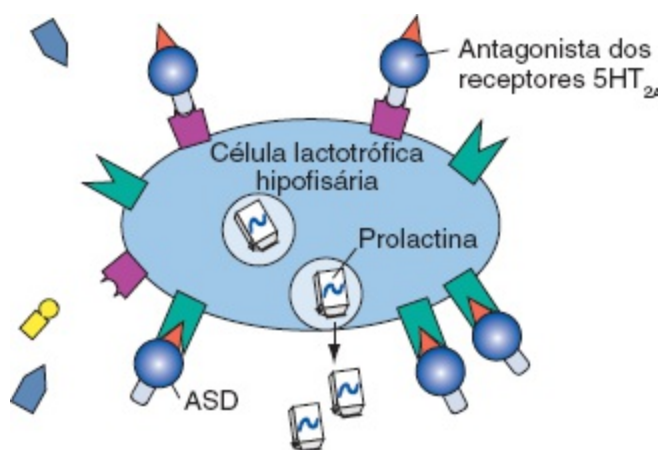
## O antagonismo dos receptores 5HT<sub>2A</sub> pode tornar um antipsicótico atípico | Ações antipsicóticas comparáveis

Por que o antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> não reverte as ações antipsicóticas? Embora um antipsicótico convencional só possa reduzir a dopamina (o que ele faz nos receptores D<sub>2</sub> em todo o cérebro), os antipsicóticos atípicos com suas propriedades antagonistas adicionais de 5HT<sub>2A</sub> exercem ações efetivas muito mais complicadas sobre a atividade da dopamina. Isso porque eles não apenas diminuem a atividade da dopamina por meio do bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>, mas também podem aumentar a sua liberação e, portanto, sua atividade ao estimularem indiretamente os receptores dopaminérgicos. Entretanto, essas ações parecem ser muito diferentes em partes distintas do cérebro. Na via dopaminérgica nigroestriatal e na via dopaminérgica tuberoinfundibular, ocorre liberação de dopamina suficiente pelos antipsicóticos atípicos para reverter, em parte, as ações indesejadas dos SEP e da hiperprolactinemia. Isso não parece ocorrer na via dopaminérgica mesolímbica, pois as ações antipsicóticas dos antipsicóticos atípicos são exatamente tão eficazes quanto as dos antipsicóticos convencionais, presumivelmente devido a diferenças regionais no modo pelo qual os receptores 5HT<sub>2A</sub> podem ou não exercer um controle sobre a liberação de dopamina. A estratégia tem sido explorar esses diferentes mecanismos farmacológicos regionais para obter os melhores resultados clínicos por meio do bloqueio simultâneo dos receptores D<sub>2</sub> e dos receptores 5HT<sub>2A</sub>, em que fortuitamente pode ocorrer bloqueio efetivo de quantidades diferentes de receptores D<sub>2</sub> em diferentes áreas do cérebro, ao mesmo tempo e com o mesmo fármaco. Embora existam evidentemente muitos outros fatores atuantes, e esta seja claramente uma explicação simplista, trata-se de um ponto de partida útil para começar a perceber as ações farmacológicas dos antagonistas de serotonina e de dopamina como classe singular de antipsicóticos atípicos.





**Figura 5.21 Antipsicóticos convencionais e prolactina.** Os antipsicóticos convencionais são antagonistas de  $D_2$  e, portanto, se opõem ao papel inibitório da dopamina sobre a secreção de prolactina pelas células lactotróficas da hipófise. Desse modo, esses fármacos aumentam os níveis de prolactina (círculo vermelho).



**Figura 5.22 Antipsicóticos atípicos e prolactina.** Esta figura mostra como o antagonismo de  $5HT_{2A}$  reverte a capacidade de o antagonismo de  $D_2$  aumentar a secreção de prolactina. Como a dopamina e a serotonina desempenham papéis reguladores recíprocos no controle da secreção de prolactina, uma cancela a outra. Assim, a estimulação dos receptores  $5HT_{2A}$  reverte os efeitos da estimulação dos receptores  $D_2$ . O mesmo processo funciona ao inverso, isto é, o bloqueio dos receptores  $5HT_{2A}$  (mostrados aqui) reverte os efeitos daqueles dos receptores  $D_2$  (mostrado na Figura 5.21).

## Criação de janela terapêutica

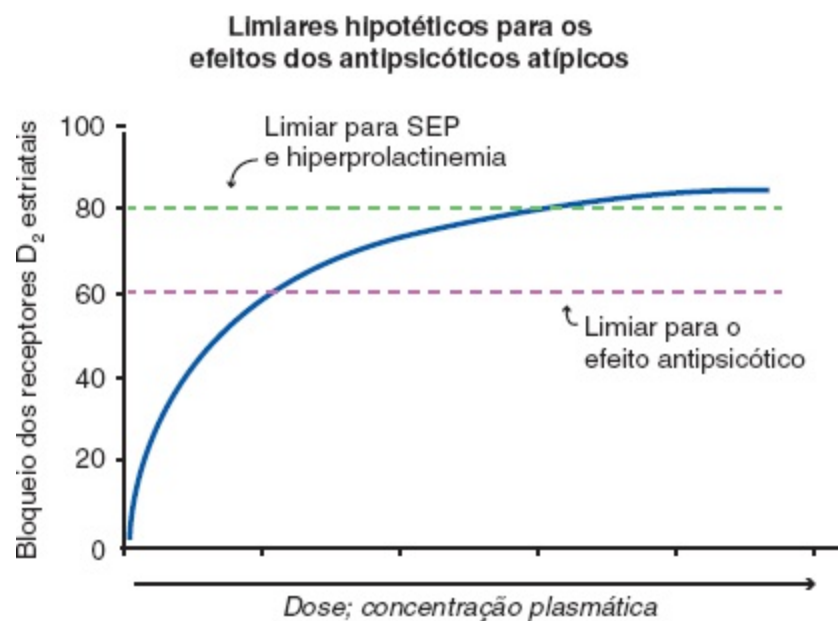
Uma maneira de expor esse fenômeno das diferentes ações clínicas dos antipsicóticos atípicos é comparar o que acontece com a ligação dos receptores de dopamina  $D_2$  no estriado quando se administra um antagonista de  $D_2$  puro (Figura 5.4) e um antagonista atípico que reúne uma potência igual ou maior de bloqueio dos receptores  $5HT_{2A}$  com antagonismo de  $D_2$  (Figura 5.23). No caso de um antagonista de  $D_2$  puro, como um antipsicótico convencional, supõe-se que a quantidade de antagonismo dos receptores  $D_2$  mostrada na Figura 5.4 para o estriado seja a *mesma quantidade* na área límbica e na hipófise. Esta é a razão pela qual ocorrem SEP e hiperprolactinemia com a *mesma dose* para obter ações antipsicóticas, isto é, quando todos esses receptores  $D_2$  são substancialmente bloqueados em todas essas áreas cerebrais (muitos autores estimam que essa ocupação seja de, aproximadamente, 80%). Existe pouco ou até mesmo nenhum espaço sobrando entre as ações

terapêuticas e os efeitos colaterais (Figura 5.4).

Todavia, no caso dos antipsicóticos atípicos, em que praticamente todos apresentam afinidade pelo bloqueio dos receptores 5HT<sub>2A</sub> igual ou superior à sua afinidade pelo bloqueio dos receptores D<sub>2</sub>, a quantidade de antagonismo de D<sub>2</sub> no estriado é *reduzida* com a mesma dose em que esses fármacos exercem ações antipsicóticas. Isso cria uma *janela entre a dose que exerce ações antipsicóticas e a dose que provoca SEP ou níveis elevados de prolactina* (Figura 5.23). Enquanto se acredita que 80% dos receptores D<sub>2</sub> devam ser bloqueados nas áreas límbicas para produzir ações antipsicóticas, os receptores D<sub>2</sub> tanto no estriado quanto na hipófise supostamente devem ser contidos em apenas cerca de 60% abaixo do limiar para provocar efeitos colaterais. Naturalmente, se a dose de um antipsicótico atípico for aumentada o suficiente, haverá efetivamente um bloqueio de 80% até mesmo no estriado e na hipófise e o fármaco perderá suas propriedades atípicas. Assim, o fármaco só é “atípico” na janela de dose mostrada na Figura 5.23. Essa janela é criada pelo fato de que os antipsicóticos atípicos quase sempre apresentam maior afinidade pelos receptores 5HT<sub>2A</sub> do que pelos receptores D<sub>2</sub>.

É possível visualizar as ações relativas dos antipsicóticos ativos nos receptores 5HT<sub>2A</sub> *versus* receptores D<sub>2</sub> ao se observar simultaneamente as potências relativas dos antipsicóticos atípicos individuais quanto à sua ligação aos receptores 5HT<sub>2A</sub> *versus* receptores D<sub>2</sub> (Figura 5.24). Os antipsicóticos atípicos podem ser categorizados de muitas maneiras; entretanto, para nossa discussão ao longo deste capítulo, iremos organizá-los em antipsicóticos “pina” (Figura 5.24A), “dona” (Figura 5.24B) ou “dois antipsicóticos ‘pip’ e ‘rip’” (Figura 5.24C). Especificamente, as propriedades farmacológicas de ligação de cada fármaco são representadas na forma de uma fileira de potências semiquantitativas e por ordem de classificação em numerosos receptores de neurotransmissores. Essas figuras são conceituais e não são precisamente quantitativas. Podem diferir de um laboratório para outro, de uma espécie para outra, de um método para outro, e os valores consensuais para as propriedades de ligação modificam-se, conseqüentemente, com o tempo. A ligação de maior potência (maior afinidade) é mostrada à esquerda do valor para o receptor D<sub>2</sub>, enquanto a ligação de menor potência (menor afinidade) é mostrada à direita. Como todos esses agentes são administrados em doses para ocupar cerca de 60% ou mais dos receptores D<sub>2</sub> estriatais (Figura 5.23), todos os receptores à esquerda de D<sub>2</sub> na Figura 5.24 estão ocupados em 60% ou mais na presença de níveis antipsicóticos. Para os receptores à esquerda, ocorrem também ações dos receptores potencialmente relevantes do ponto de vista clínico, mesmo em doses inferiores àquelas necessárias para tratar a psicose. Os receptores à direita de D<sub>2</sub> na Figura 5.24 estão ocupados abaixo de 60% na presença de níveis de doses antipsicóticas. Apenas os receptores ligados pelo fármaco dentro de uma ordem de magnitude de potência de afinidade por D<sub>2</sub> são mostrados à direita de D<sub>2</sub>. As ações desses receptores são mais relevantes do ponto de vista clínico, apesar de menores níveis de ocupação do que os dos receptores D<sub>2</sub>, com redução dos níveis de ocupação dos receptores localizados cada vez mais à direita, bem como quando são administradas doses mais baixas do que as que produzem níveis

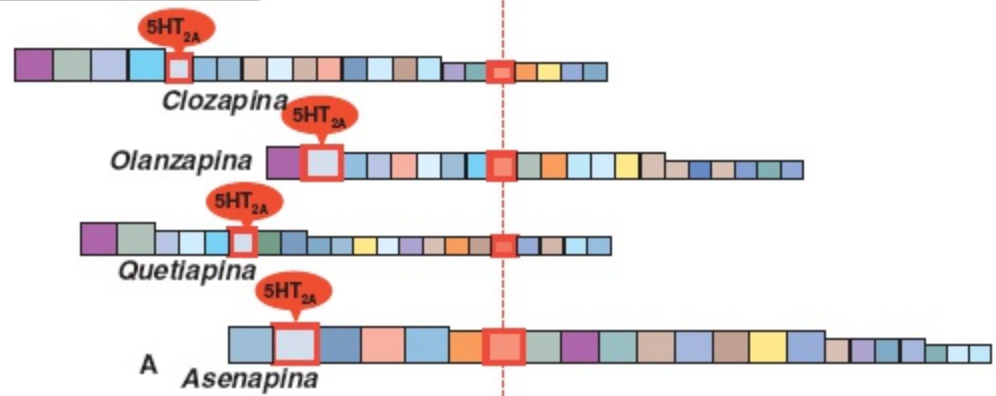
antipsicóticos normais.



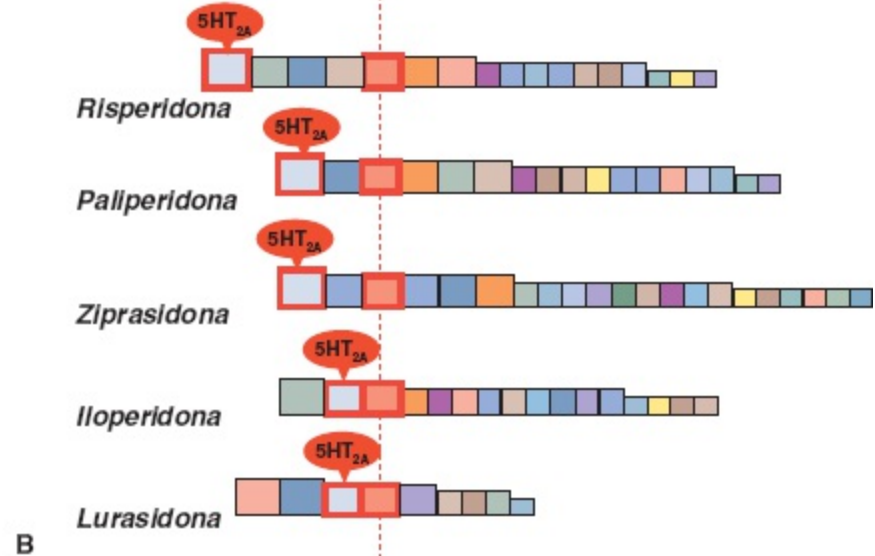
**Figura 5.23 Limiares hipotéticos para os efeitos dos antipsicóticos atípicos.** Todos os antipsicóticos conhecidos ligam-se ao receptor de dopamina 2, cujo grau de ligação determina se o indivíduo apresentará efeitos terapêuticos e/ou efeitos colaterais. Para a maioria dos antipsicóticos atípicos, é necessária a ocupação de mais de 80% dos receptores D<sub>2</sub> na via mesolímbica para obter efeitos terapêuticos, enquanto a ocupação dos receptores D<sub>2</sub> acima de 80% no estriado dorsal está associada a efeitos colaterais extrapiramidais (SEP). Enquanto isso, a ocupação dos receptores D<sub>2</sub> de mais de 80% na hipófise está associada ao desenvolvimento de hiperprolactinemia. No caso dos antipsicóticos convencionais (*i. e.*, antagonistas de D<sub>2</sub> puros), acredita-se que a mesma quantidade de receptores D<sub>2</sub> seja bloqueada em todas as áreas do cérebro (ver Figura 5.4). Entretanto, as propriedades 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>1A</sub> dos antipsicóticos atípicos podem reduzir o grau de antagonismo de D<sub>2</sub> no estriado dorsal e na hipófise, mas não na área límbica. Dessa maneira, pode haver maior ocupação dos receptores D<sub>2</sub> na área límbica do *nucleus accumbens* (não mostrado), talvez de até 80%, enquanto a ocupação dos receptores D<sub>2</sub> nigroestriatais e hipofisários é de apenas 60%, devido às propriedades 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>1A</sub> dos antipsicóticos atípicos.

O fato é que, embora não existam dois antipsicóticos atípicos que tenham exatamente o mesmo perfil farmacológico de ligação, é fácil perceber que, para os antipsicóticos *pina* (Figura 5.24A) e para os antipsicóticos *dona* (Figura 5.24B), a ligação aos receptores 5HT<sub>2A</sub> é sempre à esquerda da ligação ao receptor D<sub>2</sub>. Essa propriedade de ligação de maior potência de ligação ao 5HT<sub>2A</sub> do que ao D<sub>2</sub> é o que se acredita que torne esses antipsicóticos “atípicos” e crie a “janela” de ação dos antipsicóticos atípicos, que teoricamente está ligada a redução dos SEP, bem como a baixa tendência a elevar os níveis de prolactina. Observe que, para os dois antipsicóticos *pip* e *rip*, a potência de ligação ao receptor 5HT<sub>2A</sub> está situada à direita da ligação de D<sub>2</sub> e, portanto, é menos potente que a ligação ao receptor D<sub>2</sub> (Figura 5.24C). O fato de que os dois antipsicóticos *pip* e *rip* ainda sejam antipsicóticos atípicos em suas propriedades clínicas é atribuído a outras ações, como será explicado nas seções sobre os receptores 5HT<sub>1A</sub> e o agonismo parcial dos receptores D<sub>2</sub>. Em vez de apresentar uma ligação mais potente aos receptores 5HT<sub>2A</sub> do que aos receptores D<sub>2</sub>, como no caso dos antipsicóticos *pina* e *dona*, a ligação aos receptores 5HT<sub>1A</sub> e o agonismo parcial dos receptores D<sub>2</sub> podem responder pelas propriedades atípicas dos dois antipsicóticos *pip* e *rip*.

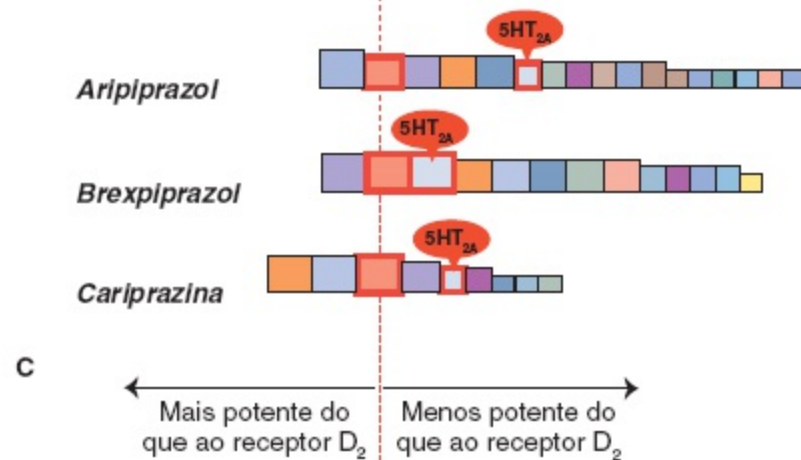
### Ligação a 5HT<sub>2A</sub> por antipsicóticos “pina”



### Ligação a 5HT<sub>2A</sub> por antipsicóticos “dona”



### Ligação a 5HT<sub>2A</sub> por “dois antipsicóticos ‘pip’ e um ‘rip’”



**Figura 5.24 Ligação dos antipsicóticos atípicos aos receptores 5HT<sub>2A</sub>.** Esta figura mostra uma representação visual dos perfis de ligação dos antipsicóticos atípicos (ver Figura 5.1). Cada quadrinho colorido representa uma propriedade de ligação diferente. Em cada uma, o tamanho e a posição do quadrinho refletem a potência de ligação (*i. e.*, o tamanho indica a potência em relação a uma escala K<sub>i</sub> padrão, enquanto a posição significa a potência em relação às outras propriedades de ligação do fármaco). A linha pontilhada vertical passa pelo quadrinho de ligação do receptor de dopamina 2 (D<sub>2</sub>), estando as propriedades de ligação mais potentes do que a de D<sub>2</sub> à esquerda e as menos potentes, à direita. É interessante assinalar que a ligação ao receptor D<sub>2</sub> não é a propriedade mais potente de qualquer dos antipsicóticos atípicos. **A.** Todos os antipsicóticos *pina* (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) ligam-se com potência muito maior ao receptor 5HT<sub>2A</sub>

do que ao receptor D<sub>2</sub>. **B.** Os antipsicóticos *donas* (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) também se ligam com mais potência ao receptor 5HT<sub>2A</sub> do que ao receptor D<sub>2</sub> ou exibem potência semelhante com ambos os receptores. **C.** Tanto o aripiprazol quanto a cariprazina ligam-se mais potentemente ao receptor D<sub>2</sub> do que ao receptor 5HT<sub>2A</sub>, enquanto o brexpiprazol apresenta potência semelhante com ambos os receptores.

## O agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub> também pode tornar um antipsicótico atípico

Para entender como o agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub> também pode reduzir os SEP, é importante perceber como os receptores 5HT<sub>1A</sub> funcionam em várias partes do cérebro e como eles podem regular a liberação de dopamina no estriado.

### **Os receptores 5HT<sub>1A</sub> pós-sinápticos no córtex pré-frontal são aceleradores da liberação de dopamina no estriado**

Enquanto a estimulação de 5HT<sub>2A</sub> é o “freio” para *interromper* a liberação de dopamina corrente abaixo (Figura 5.15A), e o antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> “corta o cabo do freio”, que *potencializa* a liberação de dopamina (Figura 5.15B), qual é o acelerador para a liberação de dopamina corrente abaixo no estriado? A resposta é o receptor 5HT<sub>1A</sub> pós-sináptico nos neurônios piramidais do córtex (Figura 5.15C, detalhe ampliado 1). A estimulação dos receptores 5HT<sub>1A</sub> no córtex *estimula* hipoteticamente a *liberação de dopamina corrente abaixo* no estriado ao reduzir a liberação de glutamato no tronco encefálico, de modo que a liberação do GABA inibitório nos neurônios dopaminérgicos não é desencadeada (Figura 5.15C, detalhe ampliado 2). Desse modo, os neurônios dopaminérgicos são desinibidos, exatamente como o são por um antagonista de 5HT<sub>2A</sub>. Teoricamente, isso causaria a liberação de dopamina no estriado, o que reduz os SEP.

### **Os receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos na rafe também são aceleradores da liberação de dopamina no estriado**

Os receptores 5HT<sub>1A</sub> não apenas podem ser pós-sinápticos em todo o cérebro (Figuras 5.15C, 5.16B, 5.16C), mas também pré-sinápticos nos dendritos e corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos na rafe do mesencéfalo (Figura 5.25A). Com efeito, o único tipo de receptor de 5HT pré-sináptico na extremidade somatodendrítica de um neurônio serotoninérgico é um receptor 5HT<sub>1A</sub> (Figura 5.25A). Quando a 5HT é detectada em receptores 5HT<sub>1A</sub> somatodendríticos pré-sinápticos em dendritos neuronais e no corpo celular, isso ativa um autorreceptor, que produz redução na velocidade do fluxo de impulsos neuronais por meio do neurônio serotoninérgico e diminuição da liberação de serotonina pelo seu terminal axônico (Figura 5.25B). Acredita-se que a infrarregulação e a dessensibilização desses autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> somatodendríticos pré-sinápticos sejam de importância fundamental para as ações antidepressivas dos fármacos que bloqueiam a recaptação de serotonina. Esse aspecto é discutido com mais detalhes no Capítulo 7 sobre antidepressivos.

Quando a serotonina ocupa um autorreceptor somatodendrítico 5HT<sub>1A</sub> pré-sináptico na rafe do

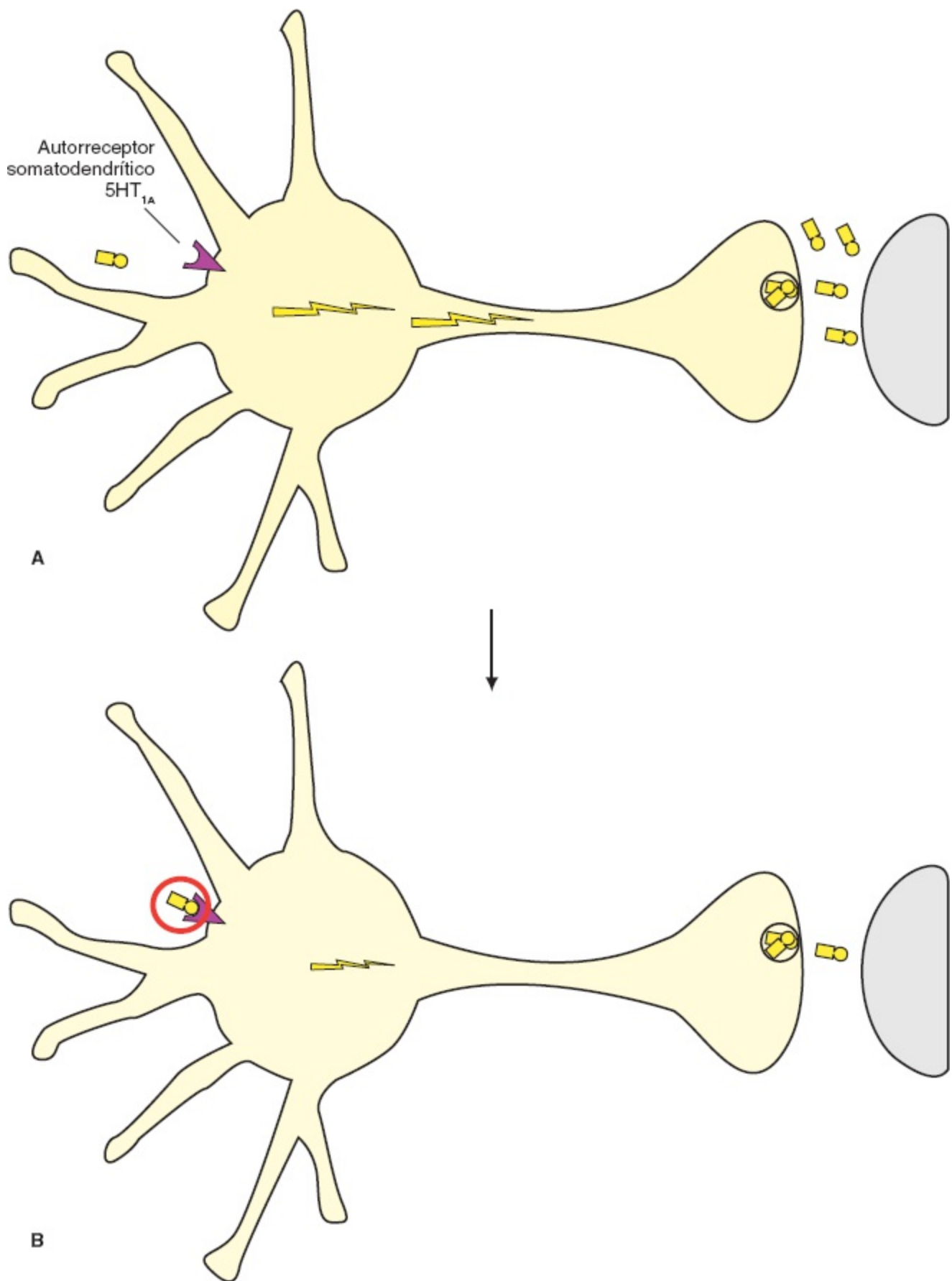
mesencéfalo, onde se localiza (Figura 5.15C, detalhe ampliado 2), essa ocupação desativa os neurônios serotoninérgicos. As vias serotoninérgicas da rafe (Figura 5.16C, detalhe ampliado 2) para a substância negra (Figura 5.16C, detalhe ampliado 2) e para o estriado (Figura 5.16, detalhe ampliado 1) são, assim, “desativadas” na presença de serotonina nos receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos. Em consequência, a serotonina não é liberada nos receptores 5HT<sub>2A</sub> pós-sinápticos dos neurônios nigroestriatais, cuja ativação normalmente iria inibir a liberação de dopamina no estriado (Figura 5.16A). A ausência de liberação da serotonina decorrente da estimulação dos receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos, portanto, faz com que os neurônios dopaminérgicos nigroestriatais sejam ativos. Assim, libera dopamina no estriado (Figura 5.16C). Os receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos e pós-sinápticos atuam em conjunto para potencializar a liberação de dopamina no estriado, e, quando ambos são estimulados por determinados antipsicóticos atípicos, isso teoricamente reduz os SEP.

Alguns antipsicóticos atípicos, mas nem todos, apresentam propriedades potentes de agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub> (Figura 5.26). Em particular, os dois antipsicóticos *pip* e o *rip*, isto é, o aripiprazol e os antipsicóticos experimentais brexpiprazol e cariprazina, exercem ações agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub>, não apenas mais potentes do que suas ações antagonistas de 5HT<sub>2A</sub>, mas comparáveis às suas ações antagonistas de D<sub>2</sub> (Figura 5.26C). As ações antagonistas de 5HT<sub>2A</sub> também podem contribuir para as propriedades atípicas desses três agentes (Figura 5.26C). No entanto, provavelmente a redução dos SEP com esses agentes recebe um importante reforço com a presença adicional de ações agonistas parciais potentes de 5HT<sub>1A</sub>. Além disso, convém observar que as ações agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub> potencialmente relevantes do ponto de vista clínico são observadas em alguns dos antipsicóticos *pina* (particularmente, a clozapina e a quetiapina) (Figura 5.26A) e alguns dos antipsicóticos *dona* (particularmente, lurasidona, iloperidona e ziprasidona) (Figura 5.26B). Desse modo, as propriedades de ligação mais à esquerda são relativamente mais potentes e, portanto, também potencialmente mais relevantes do ponto de vista clínico nos níveis de dosagem antipsicóticos.

### **Pode haver liberação máxima de dopamina e ocorrência mínima de SEP quando se retira o pé do freio e também se pisa no acelerador**

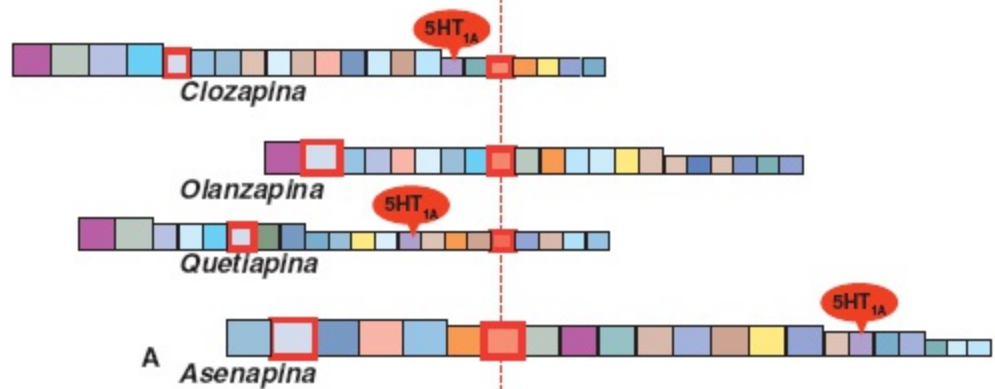
Se o bloqueio dos receptores 5HT<sub>2A</sub> equivale a retirar o pé do freio, e se a estimulação dos receptores 5HT<sub>1A</sub> equivale a pisar no acelerador, isso pode explicar por que ambas essas ações que liberam dopamina do estriado podem ser aditivas. Isso também pode explicar por que os antipsicóticos atípicos com propriedades de agonismo potente de 5HT<sub>2A</sub> (Figura 5.24) ou propriedades agonistas/agonistas parciais potentes de 5HT<sub>1A</sub> (Figura 5.26), ou com ambas as ações, apresentam incidência reduzida de SEP. Dessa maneira, tanto uma ação farmacológica isolada quanto ambas as ações farmacológicas em conjunto parecem contribuir para os perfis antipsicóticos atípicos de agentes antipsicóticos atípicos específicos.



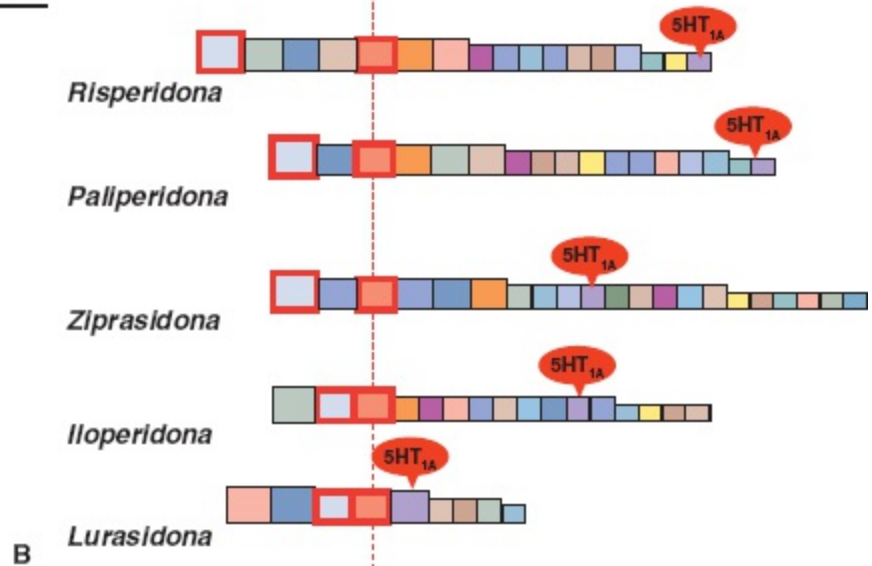


**Figura 5.25 Autorreceptores 5HT<sub>1A</sub>.** Os receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos são autorreceptores localizados no corpo celular e nos dendritos e denominados autorreceptores somatodendríticos (**A**). Quando se liga a esses receptores 5HT<sub>1A</sub>, a serotonina (5HT) provoca interrupção do fluxo de impulsos neuronais 5HT, ilustrada aqui como uma redução da atividade elétrica e da liberação de 5HT pela sinapse à direita (**B**).

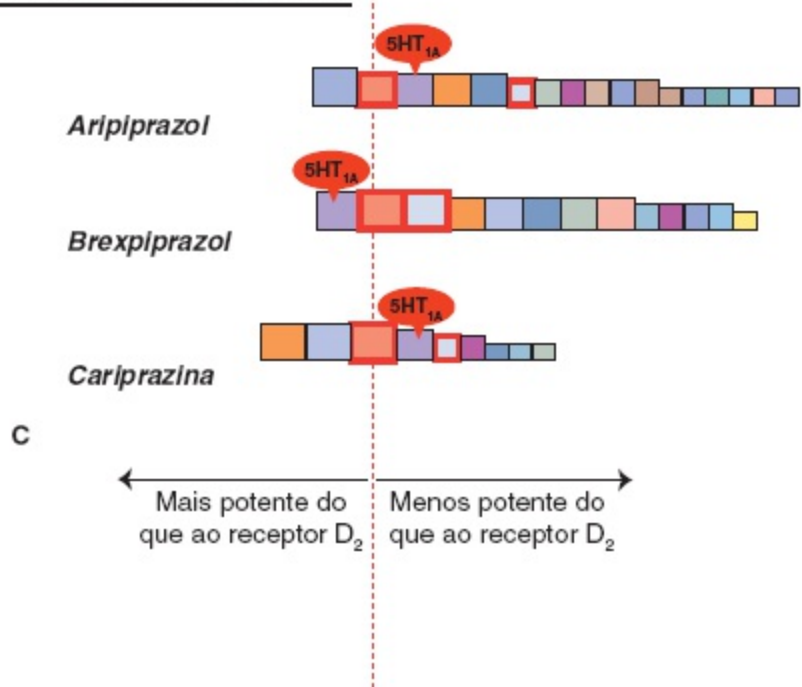
### Ligação dos antipsicóticos “pina” ao receptor 5HT<sub>1A</sub>



### Ligação dos antipsicóticos “dona” a 5HT<sub>1A</sub>



### Ligação de “dois antipsicóticos ‘pip’ e de um ‘rip’” ao receptor 5HT<sub>1A</sub>



**Figura 5.26 Ligação dos antipsicóticos atípicos aos receptores 5HT<sub>1A</sub>.** Esta figura mostra uma representação visual dos perfis de ligação dos antipsicóticos atípicos (ver Figura 5.1). **A.** Tanto a clozapina quanto a quetiapina ligam-se mais potently ao receptor 5HT<sub>1A</sub> do que ao receptor D<sub>2</sub>, enquanto a asenapina liga-se com menos potência ao receptor 5HT<sub>1A</sub>, e a olanzapina não se liga a ele. **B.** Todos os antipsicóticos “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona e lurasidona) ligam-se ao receptor 5HT<sub>1A</sub> com menos potência do que ao receptor D<sub>2</sub>. **C.** O aripiprazol, o

brexpiprazol e a cariprazina apresentam potência relativa semelhante em termos de sua ligação aos receptores  $D_2$  e  $5HT_{1A}$ . A ligação ao receptor  $5HT_{1A}$  constitui, na realidade, a propriedade mais potente do brexpiprazol.

Não apenas vários antipsicóticos atípicos exercem ações antagonistas parciais de  $5HT_{1A}$  (Figura 5.26), como também diversos agentes com ações antidepressivas conhecidas ou suspeitas exercem a mesma ação, desde a vilazodona até a buspirona (potencialização dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRS]/inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina [IRSN]) e agentes experimentais com agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  seletivo ou misto (p. ex., vortioxetina). Isso levou a especular que os antipsicóticos atípicos com ações de agonismo parcial de  $5HT_{1A}$ , antidepressivos comprovados (como a quetiapina e o aripiprazol), podem atuar, em parte, por meio desse mecanismo, e que outros antipsicóticos atípicos com ações agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  também são antidepressivos potenciais (como brexpiprazol, cariprazina, lurasidona, iloperidona e outros agentes). O mecanismo pelo qual o antagonismo parcial de  $5HT_{1A}$  exerce possível eficácia antidepressiva não é conhecido. No entanto, pode estar ligado à liberação de dopamina e de noradrenalina no córtex pré-frontal ou à potencialização dos níveis de serotonina na presença de um inibidor da recaptação de serotonina, que, teoricamente, está ligado às ações antidepressivas.

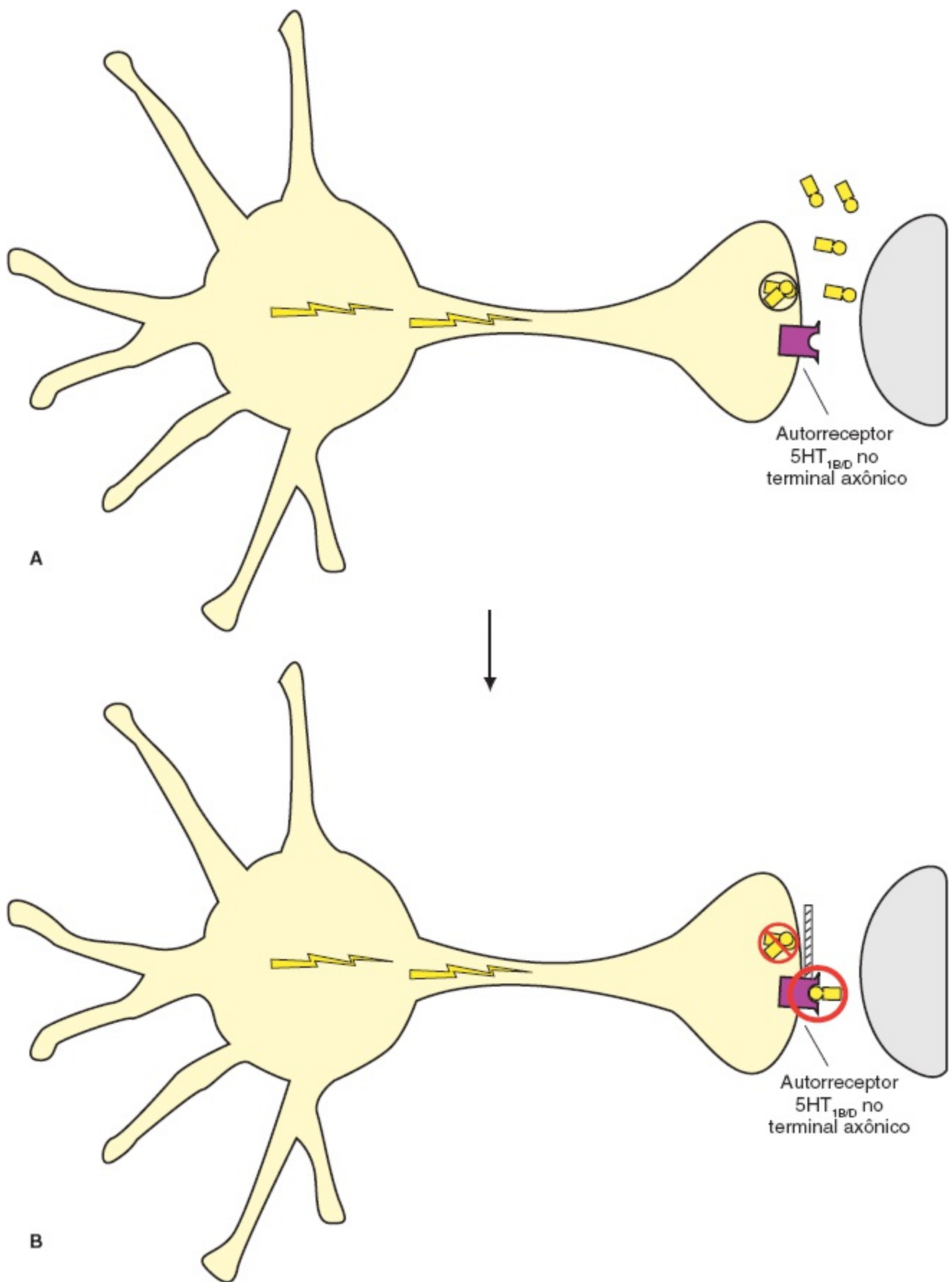
## Receptores $5HT_{1B/D}$

Os receptores de 5HT pré-sinápticos são autorreceptores e detectam a presença de 5HT, o que causa a interrupção de sua liberação subsequente e do fluxo de impulsos neuronais serotoninérgicos. Os receptores  $5HT_{1A}$  pré-sinápticos na extremidade somatodendrítica do neurônio serotoninérgico já foram discutidos (Figura 5.25). Existe, também, outro tipo de receptor de serotonina pré-sináptico, localizado na outra extremidade do neurônio, nos terminais axônicos (Figura 5.27). Quando a 5HT é detectada na sinapse por receptores de 5HT pré-sinápticos nos terminais axônicos, isso ocorre por meio do receptor  $5HT_{1B/D}$ , também denominado *autorreceptor terminal* (Figura 5.27). No caso do autorreceptor terminal  $5HT_{1B/D}$ , sua ocupação pela 5HT provoca bloqueio de sua própria liberação (Figura 5.27B). Por outro lado, os fármacos que bloqueiam o autorreceptor  $5HT_{1B/D}$  podem promover a liberação de 5HT, e isso, hipoteticamente, deve resultar em ações antidepressivas, como no caso da vortioxetina, um antidepressivo experimental discutido no Capítulo 7. Entre os antipsicóticos atípicos, apenas a iloperidona, a ziprasidona (Figura 5.28B) e a asenapina (Figura 5.28A), que ainda não foram comprovadas como antidepressivos, apresentam ligação ao receptor  $5HT_{1B/D}$  mais potente ou de potência comparável à ligação ao receptor  $D_2$ , embora muitos outros agentes exibam baixa potência para esse receptor (Figura 5.28), como os antidepressivos comprovados, a olanzapina, a quetiapina e o aripiprazol. Todavia, a ligação do receptor  $5HT_{1B/D}$  com as ações antidepressivas desses fármacos, apesar de plausível, ainda não foi comprovada.

## Receptores 5HT<sub>2C</sub>

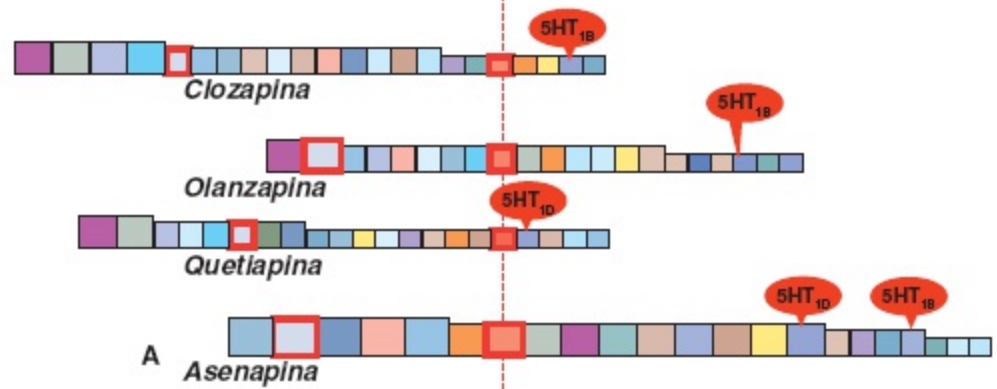
Os receptores 5HT<sub>2C</sub> são pós-sinápticos e regulam a liberação tanto de dopamina quanto de noradrenalina. A *estimulação* dos receptores 5HT<sub>2C</sub> é uma abordagem experimental para um novo antipsicótico, pois isso suprime a liberação de dopamina, curiosamente mais da via mesolímbica do que da via nigroestriatal. Isso produz um excelente perfil pré-clínico: isto é, um antipsicótico sem SEP. Um agente desse tipo, o agonista seletivo de 5HT<sub>2C</sub>, a vabacaserina, está em fase de ensaios clínicos para o tratamento da esquizofrenia. A *estimulação* dos receptores 5HT<sub>2C</sub> também é uma abordagem experimental no tratamento da obesidade, visto que resulta em perda de peso em estudos tanto pré-clínicos quanto clínicos. Outro agonista seletivo de 5HT<sub>2C</sub>, a lorcaserina, está atualmente aprovada para o tratamento da obesidade. Os tratamentos psicofarmacológicos para a obesidade, inclusive a terapia com lorcaserina, são discutidos no Capítulo 14.

O *bloqueio* dos receptores 5HT<sub>2C</sub> estimula a liberação de dopamina e de noradrenalina no córtex pré-frontal e exerce ações pró-cognitivas, porém particularmente antidepressivas em animais de laboratório. Vários antidepressivos conhecidos e experimentais são antagonistas de 5HT<sub>2C</sub>, desde alguns antidepressivos tricíclicos até a mirtazapina e agomelatina. Tais fármacos são discutidos no Capítulo 7 sobre antidepressivos. Alguns antipsicóticos atípicos têm propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> potentes, particularmente os antipsicóticos “*pina*”, como aqueles com ação antidepressiva conhecida, como a quetiapina e a olanzapina (Figura 5.29A). A olanzapina costuma ser associada à fluoxetina para reforçar as ações antidepressivas da primeira na depressão bipolar e resistente ao tratamento. A fluoxetina não é apenas um ISRS bem conhecido, mas também apresenta potentes propriedades agonistas de 5HT<sub>2C</sub>, que podem não apenas contribuir para seus efeitos antidepressivos para monoterapia, mas também contribuir para as ações antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> da olanzapina quando se administra uma associação de olanzapina e fluoxetina. No caso da quetiapina, há algumas evidências de sinergismo farmacológico entre suas propriedades bloqueadoras de recaptação da noradrenalina e suas propriedades de antagonista 5HT<sub>2C</sub> (ver NAT para a quetiapina na Figura 5.47, à esquerda, e mais potente do que o antagonismo de 5HT<sub>2C</sub>). Esses dois mecanismos podem, cada um deles, reforçar a liberação de dopamina e de noradrenalina no córtex pré-frontal, o que, teoricamente, está ligado às ações antidepressivas. Isso também é discutido no Capítulo 7, sobre antidepressivos. As ações antagonistas 5HT<sub>2C</sub> potentes sugerem efeitos antidepressivos teóricos para a asenapina (Figura 5.29A), porém a maioria dos outros antipsicóticos atípicos exibe apenas uma potência de ligação relativamente fraca ao receptor 5HT<sub>2C</sub> (Figura 5.29B e C).

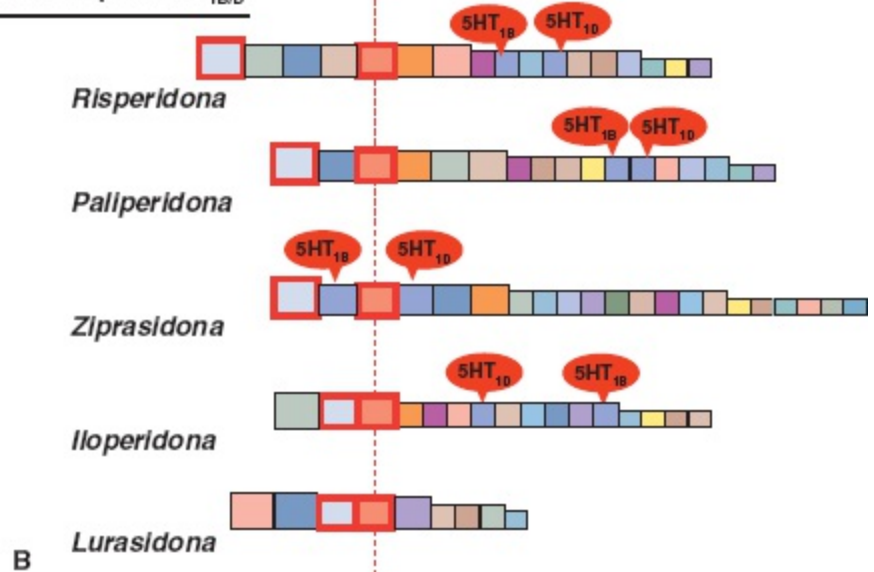


**Figura 5.27 Autorreceptores 5HT<sub>1B/D</sub>.** Os receptores 5HT<sub>1B/D</sub> pré-sinápticos são autorreceptores localizados no terminal axônico pré-sináptico. Atuam ao detectar a presença de serotonina (5HT) na sinapse e ao provocar a interrupção de qualquer liberação adicional de 5HT. Quando se acumula na sinapse (A), a 5HT fica disponível para se ligar ao autorreceptor, que, em seguida, inibe a liberação de serotonina (B).

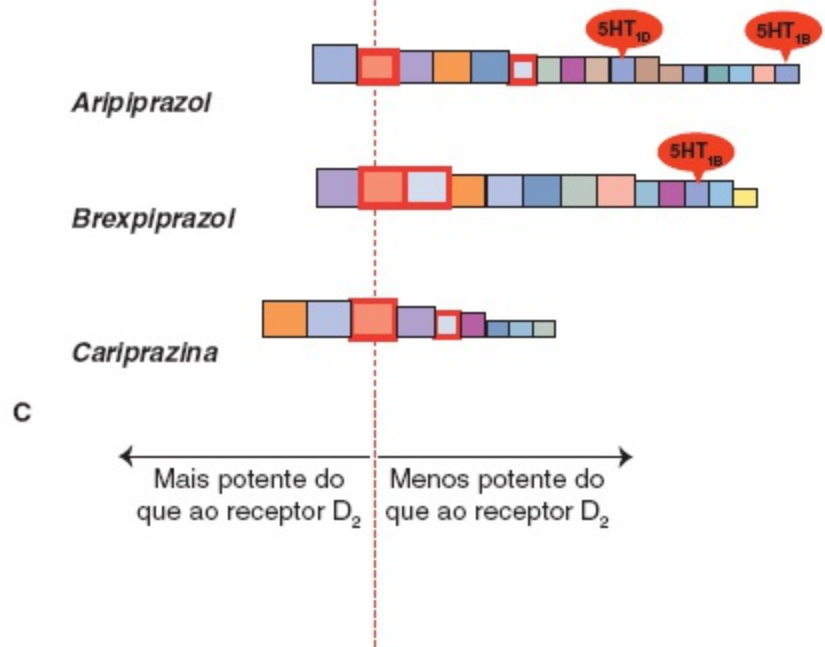
### Ligação dos antipsicóticos “pina” aos receptores 5HT<sub>1B/D</sub>



### Ligação dos antipsicóticos “dona” ao receptor 5HT<sub>1B/D</sub>



### Ligação de “dols antipsicóticos ‘plp’ e de um ‘rip’” ao receptor 5HT<sub>1B/D</sub>

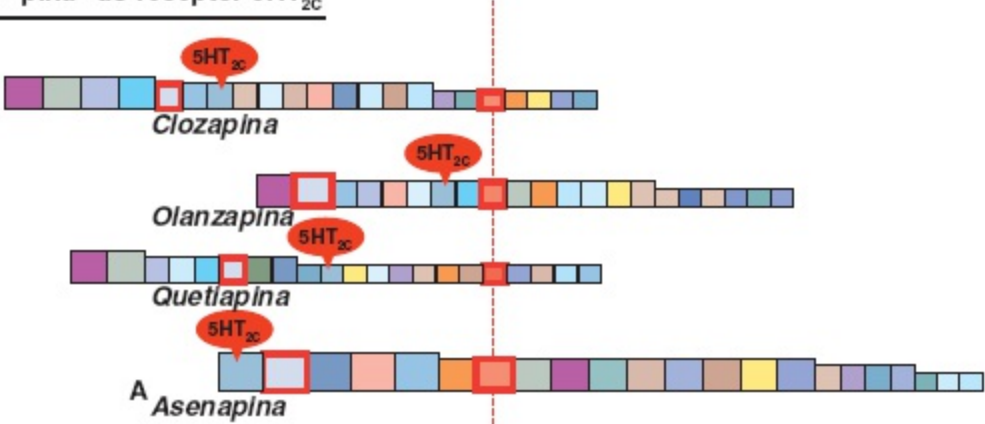


**Figura 5.28 Ligação dos antipsicóticos atípicos ao receptor 5HT<sub>1B/D</sub>.** Esta figura mostra uma representação visual dos perfis de ligação dos antipsicóticos atípicos (Figura 5.1). **A.** A clozapina, a olanzapina e a asenapina ligam-se de modo relativamente fraco ao receptor 5HT<sub>1B</sub>. Enquanto isso, a quetiapina e a asenapina ligam-se ao receptor 5HT<sub>1D</sub>. **B.** A risperidona, a paliperidona, a ziprasidona e a iloperidona exibem alguma afinidade pelos receptores 5HT<sub>1B</sub> e 5HT<sub>1D</sub>. Em particular, a ziprasidona liga-se com mais potência ao receptor 5HT<sub>1B</sub> do que ao receptor D<sub>2</sub>. A lurasidona não se liga ao

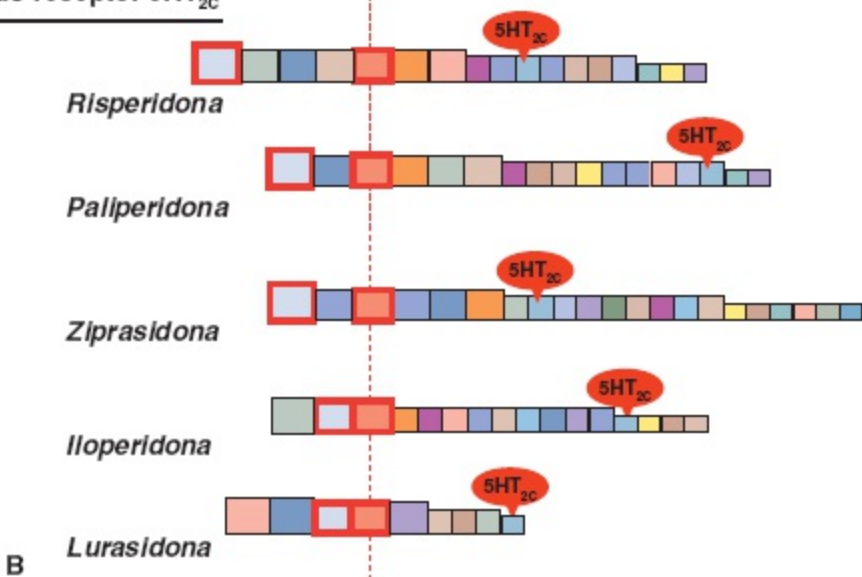


receptor 5HT<sub>1B/D</sub>. **C.** O brexpiprazol e o aripiprazol ligam-se fracamente ao receptor 5HT<sub>1B</sub>. O aripiprazol também se liga ao receptor 5HT<sub>1D</sub>, enquanto a cariprazina não se liga ao receptor 5HT<sub>1B/D</sub>.

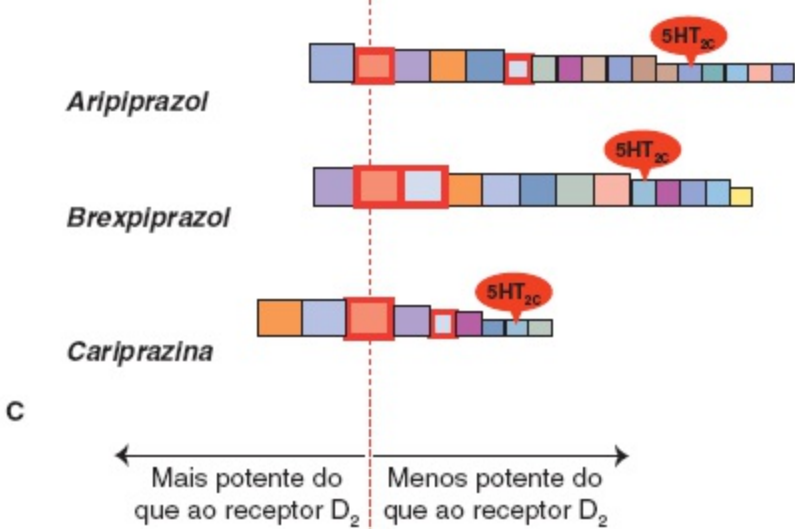
**Ligação dos antipsicóticos “pina” ao receptor 5HT<sub>2C</sub>**



**Ligação dos antipsicóticos “dona” ao receptor 5HT<sub>2C</sub>**



**Ligação de “dois antipsicóticos ‘pip’ e de um ‘rip’” ao receptor 5HT<sub>2C</sub>**



**Figura 5.29** Ligação dos antipsicóticos atípicos ao receptor 5HT<sub>2C</sub>. Esta figura mostra uma representação dos perfis

de ligação de antipsicóticos atípicos (Figura 5.1). **A.** Todos os antipsicóticos “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) ligam-se mais fortemente ao receptor 5HT<sub>2C</sub> do que ao receptor D<sub>2</sub>. **B.** Todos os antipsicóticos “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona e lurasidona) exibem alguma afinidade pelo receptor 5HT<sub>2C</sub>, embora nenhum deles com mais potência do que sua ligação ao receptor D<sub>2</sub>. **C.** O aripiprazol, o brexpiprazol e a cariprazina apresentam afinidade relativamente fraca pelo receptor 5HT<sub>2C</sub>.

## Receptores 5HT<sub>3</sub>

Os receptores 5HT<sub>3</sub> são pós-sinápticos e regulam os interneurônios gabaérgicos inibitórios em várias áreas cerebrais que, por sua vez, controlam a liberação de vários neurotransmissores, da própria serotonina à acetilcolina, à noradrenalina, à dopamina e à histamina. Os receptores 5HT<sub>3</sub> também estão envolvidos nos vômitos mediados centralmente e, possivelmente também, nas náuseas. Os receptores 5HT<sub>3</sub> periféricos no intestino regulam a motilidade intestinal.

O bloqueio dos receptores 5HT<sub>3</sub> na zona de gatilho quimiorreceptora do tronco encefálico constitui uma abordagem terapêutica estabelecida para alívio das náuseas e dos vômitos causados pela quimioterapia do câncer. Já o bloqueio dos receptores 5HT<sub>3</sub> nos interneurônios gabaérgicos aumenta a liberação de serotonina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina e histamina no córtex e representa uma nova abordagem para um agente antidepressivo e um agente pró-cognitivo. O antidepressivo de eficácia comprovada, a mirtazapina, e o antidepressivo experimental, a vortioxetina, são antagonistas potentes de 5HT<sub>3</sub>, o que pode contribuir para ações antidepressivas desses fármacos, particularmente junto à inibição da recaptação de serotonina, de noradrenalina e/ou de dopamina. As ações antidepressivas ligadas aos receptores 5HT<sub>3</sub> e a outros receptores serotoninérgicos são discutidas no Capítulo 7 sobre antidepressivos. Entre os antipsicóticos atípicos, apenas a clozapina apresenta potência de ligação aos receptores 5HT<sub>3</sub> comparável à sua potência de ligação aos receptores D<sub>2</sub>, enquanto os outros exibem afinidade muito fraca ou essencialmente nula por esse receptor. Assim, provavelmente o antagonismo de 5HT<sub>3</sub> não contribui para as ações clínicas dos antipsicóticos atípicos.

## Receptores 5HT<sub>6</sub>

Os receptores 5HT<sub>6</sub> são pós-sinápticos e podem constituir reguladores essenciais da liberação de acetilcolina e dos processos cognitivos. O bloqueio desse receptor melhora a aprendizagem e a memória em animais de laboratório. Os antagonistas dos receptores 5HT<sub>6</sub> foram propostos como novos agentes pró-cognitivos para os sintomas cognitivos da esquizofrenia, quando acrescentados a um antipsicótico atípico. Alguns antipsicóticos atípicos são potentes antagonistas dos receptores 5HT<sub>6</sub> (clozapina, olanzapina, asenapina) com relação à ligação aos receptores D<sub>2</sub> (Figura 5.30A), enquanto outros apresentam ligação moderada ou fraca aos receptores 5HT<sub>6</sub> em comparação com os receptores D<sub>2</sub> (quetiapina, ziprasidona, iloperidona, aripiprazol, brexpiprazol) (Figuras 5.30A, B,

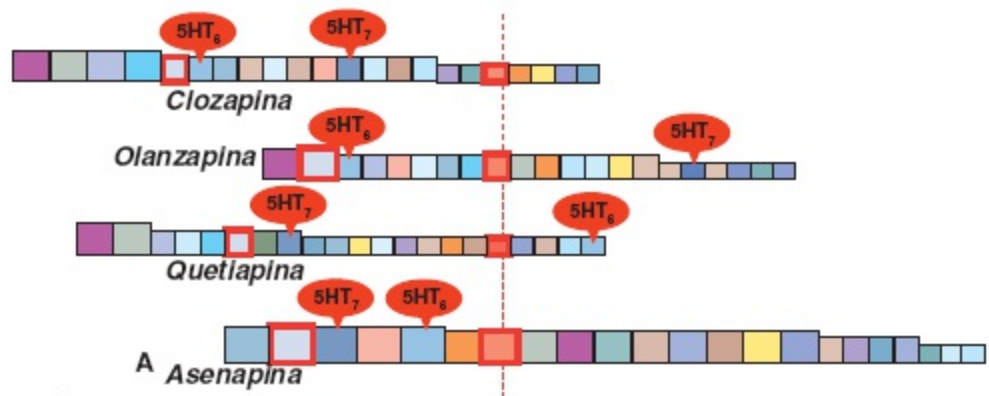
C). Todavia, ainda não foi esclarecido como essa ação contribui para qualquer de seus perfis clínicos.

## Receptores 5HT<sub>7</sub>

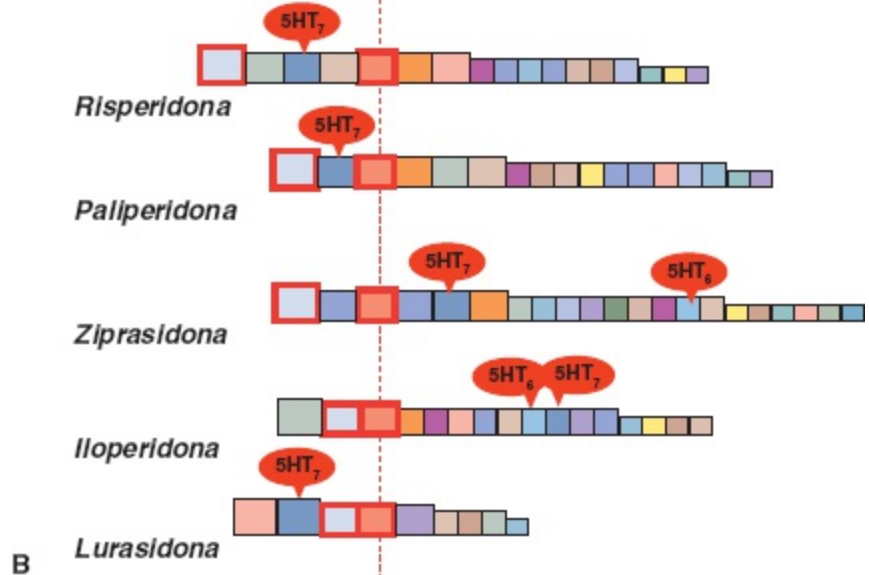
Os receptores 5HT<sub>7</sub> são pós-sinápticos e constituem reguladores importantes da liberação de serotonina. Quando bloqueados, a liberação de serotonina é desinibida, particularmente quando o antagonismo de 5HT<sub>7</sub> é combinado com a inibição da recaptação de serotonina. Isso é discutido mais detalhadamente neste capítulo, bem como no Capítulo 7 sobre antidepressivos. Acredita-se que os novos antagonistas seletivos de 5HT<sub>7</sub> sejam reguladores dos ritmos circadianos, do sono e do humor em animais de laboratório. Vários antidepressivos de eficácia comprovada apresentam, pelo menos, afinidade moderada pelos receptores 5HT<sub>7</sub> como antagonistas, como a amoxapina, a desipramina, a imipramina, a mianserina, a fluoxetina e o antidepressivo experimental, a vortioxetina. Vários antipsicóticos “*pina*” e “*dona*” são potentes antagonistas dos receptores 5HT<sub>7</sub>, em comparação com sua ligação aos receptores D<sub>2</sub> (à esquerda de D<sub>2</sub> para a clozapina, a quetiapina e a asenapina na Figura 5.30A e à esquerda de D<sub>2</sub> para a risperidona, a paliperidona e a lurasidona na Figura 5.30B). Outros antipsicóticos “*pina*”, “*dona*” e os dois antipsicóticos “*pip*” e o “*rip*” também apresentam afinidades moderadas (à direita na Figura 5.30A, B, C), que são potencialmente relevantes do ponto de vista clínico.

É plausível, porém ainda sem comprovação, que o antagonismo de 5HT<sub>7</sub> contribua para as ações antidepressivas conhecidas da quetiapina, particularmente em combinação com os ISRS/IRSN, e em associação a seus outros mecanismos antidepressivos potenciais discutidos anteriormente para a quetiapina, como inibição do NAT, antagonismo de 5HT<sub>2C</sub> e agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub>. É também possível, porém ainda não comprovado, que o antagonismo de 5HT<sub>7</sub> contribua para as ações antidepressivas conhecidas do aripiprazol, particularmente em combinação com ISRS/IRSN e em associação a seu agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub>. Isso leva a especular que a lurasidona, a azenapina, o brexpiprazol e outros antipsicóticos atípicos possam ter um potencial antidepressivo no transtorno depressivo maior unipolar, particularmente em combinação com ISRS/IRSN. Entretanto, são necessários mais ensaios clínicos para provar essa hipótese. Dados recentes já indicam que a lurasidona tem ações antidepressivas na depressão bipolar.

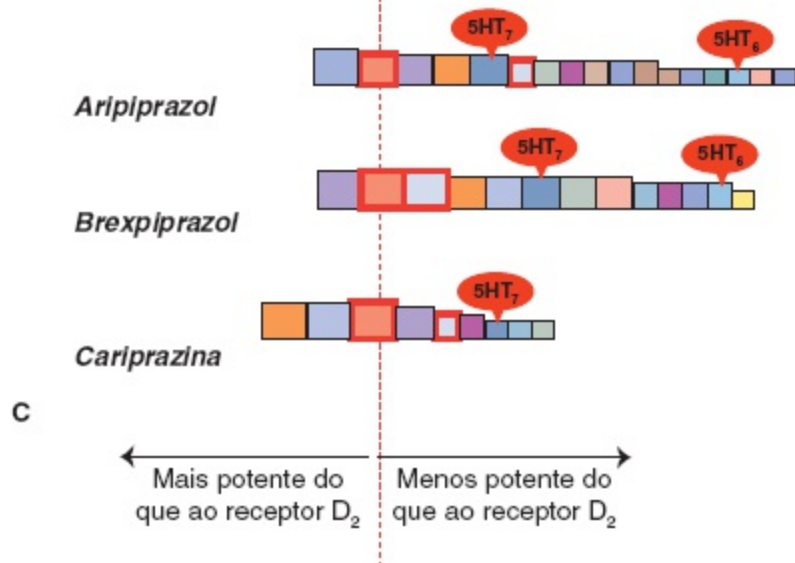
### Ligação dos antipsicóticos “pina” aos receptores 5HT<sub>6</sub> e 5HT<sub>7</sub>



### Ligação dos antipsicóticos “dona” aos receptores 5HT<sub>6</sub> e 5HT<sub>7</sub>



### Ligação de “dois antipsicóticos ‘pip’ e de um ‘rip’” aos receptores 5HT<sub>6</sub> e 5HT<sub>7</sub>



**Figura 5.30** Ligação dos antipsicóticos atípicos aos receptores 5HT<sub>6</sub> e 5HT<sub>7</sub>. Esta figura mostra uma representação dos perfis de ligação dos antipsicóticos atípicos (Figura 5.1). **A.** A clozapina, a olanzapina e a asenapina ligam-se mais potentemente ao receptor 5HT<sub>6</sub>, enquanto a ligação da quetiapina aos receptores 5HT<sub>6</sub> é relativamente fraca. A clozapina, a quetiapina e a asenapina exibem maior afinidade pelo receptor 5HT<sub>7</sub>, em comparação com o receptor D<sub>2</sub>. A olanzapina também se liga ao receptor 5HT<sub>7</sub>, porém com potência relativamente fraca. **B.** Entre os antipsicóticos “dona”, apenas a ziprasidona e a iloperidona ligam-se aos receptores 5HT<sub>6</sub>, e, em ambos os casos, essa afinidade pelo receptor 5HT<sub>6</sub> é mais fraca do que pelo receptor D<sub>2</sub>. Já a risperidona, a paliperidona e a lurasidona têm maior afinidade pelo receptor 5HT<sub>7</sub>

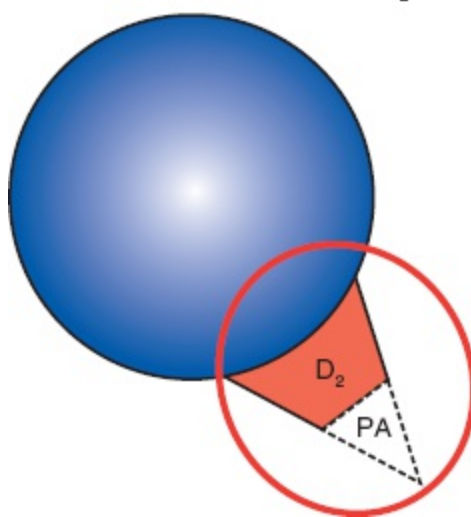
do que pelo receptor  $D_2$ . A ziprasidona também apresenta uma ligação relativamente potente ao receptor  $5HT_7$ , embora com menos afinidade em comparação com os receptores  $D_2$ . **C.** O aripiprazol e o brexpiprazol exibem afinidade relativamente fraca pelos receptores  $5HT_6$ . O aripiprazol, o brexpiprazol e a cariprazina ligam-se aos receptores  $5HT_7$ , embora nenhum com mais potência do que aos receptores  $D_2$ .

## O agonismo parcial de $D_2$ (APD) torna um antipsicótico atípico

Alguns antipsicóticos atuam ao estabilizar a neurotransmissão dopaminérgica em um estado entre o antagonismo silencioso e a estimulação completa/ação agonista, atuando como agonistas parciais dos receptores  $D_2$  (Figura 5.31). As ações agonistas parciais nos receptores ligados às proteínas G, uma categoria à qual pertencem os receptores  $D_2$ , estão explicadas no Capítulo 2 e ilustradas nas Figuras 2.3 a 2.10. Teoricamente, os agonistas parciais dopaminérgicos (APD) ligam-se ao receptor  $D_2$ , de uma maneira que não é nem antagonista demais, como os antipsicóticos convencionais (“frios demais”, com ações antipsicóticas, mas também com sintomas extrapiramidais; Figura 5.32A), nem estimulante demais, como um estimulante ou a própria dopamina (“quentes demais”, com sintomas positivos de psicose; Figura 5.32B). Em vez disso, o agonista parcial liga-se de maneira intermediária (“no ponto certo”, com ações antipsicóticas, porém sem sintomas extrapiramidais; Figura 5.32C). Por esse motivo, às vezes os agonistas parciais são chamados de fármacos “Goldilocks” quando conseguem o equilíbrio “no ponto certo” entre agonismo total e antagonismo completo. Entretanto, como veremos adiante, essa explicação é uma simplificação excessiva, e o equilíbrio é diferente para cada fármaco na classe dos agonistas parciais de  $D_2$ .

O que torna um antipsicótico atípico?

Ações agonistas parciais de  $D_2$  (APD)



**Figura 5.31 Agonismo parcial de  $D_2$ .** Uma terceira propriedade que pode tornar um antipsicótico atípico é o agonismo parcial do receptor de dopamina 2 (APD). Esses agentes podem estabilizar a neurotransmissão dopaminérgica em um estado entre o antagonismo silencioso e a estimulação total.

Os agonistas parciais têm a capacidade intrínseca de se ligar a receptores, de modo a fazer com que a transdução de sinais do receptor seja intermediária entre impulsos completos e ausência de

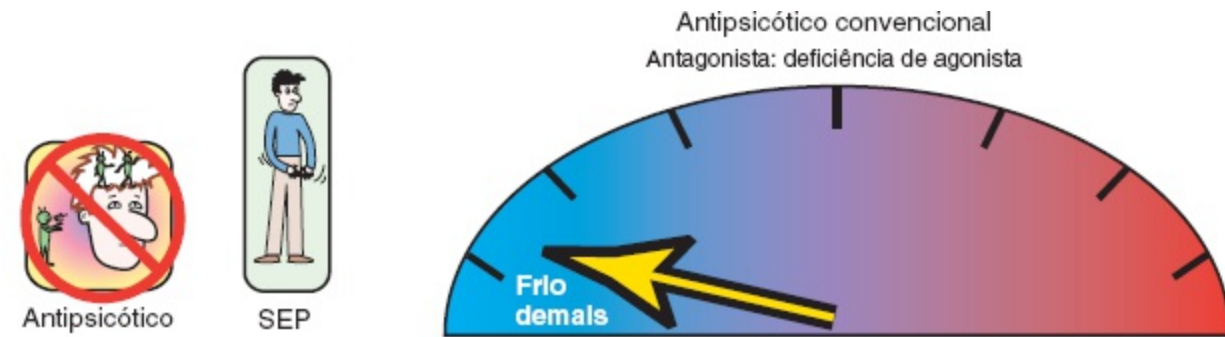
impulsos (Figura 5.33). Em geral, o neurotransmissor de ocorrência natural funciona como agonista completo e provoca transdução máxima de sinais a partir do receptor que ele ocupa (Figura 5.33, parte superior), enquanto os antagonistas, essencialmente, interrompem os impulsos do receptor que eles ocupam, tornando-o “silencioso” em termos de comunicação com cascatas de transdução de sinais corrente abaixo (Figura 5.33, parte do meio). Os agonistas parciais provocam mais impulsos dos receptores do que os antagonistas silenciosos, porém menos do que os agonistas completos (Figura 5.33, parte inferior). Assim, são possíveis muitos graus de agonismo parcial entre esses dois extremos. Os agonistas completos, os antagonistas e os agonistas parciais podem causar diferentes mudanças na conformação do receptor, que levam a uma gama correspondente de impulsos de transdução de sinais a partir do receptor (Figura 5.34).

Uma característica surpreendente dos receptores  $D_2$  é que é necessária apenas uma quantidade muito pequena de transdução de sinais por meio dos receptores  $D_2$  no estriado para que um agonista parcial dos receptores de dopamina  $D_2$  evite os efeitos colaterais extrapiramidais. Assim, um grau muito leve de propriedade agonista parcial, denominada “atividade intrínseca”, pode ter um conjunto muito diferente de consequências clínicas, em comparação com um receptor  $D_2$  totalmente silencioso ou bloqueado por completo – é o que fazem quase todos os antipsicóticos convencionais e atípicos. Todos esses agentes estão situados no lado da extrema esquerda no espectro dos agonistas parciais de  $D_2$  na Figura 5.35. Os agonistas parciais capazes de tratar a esquizofrenia situam-se bem à esquerda no espectro dos agonistas parciais de  $D_2$ , mas não em toda a extensão dos antagonistas totais. Em contrapartida, a própria dopamina, o agonista total de ocorrência natural, encontra-se à direita no espectro dos agonistas parciais de  $D_2$  na Figura 5.35. Os agentes capazes de tratar a doença de Parkinson (como o ropinirol e o pramipexol) situam-se bem à direita no espectro dos agonistas parciais de  $D_2$ .

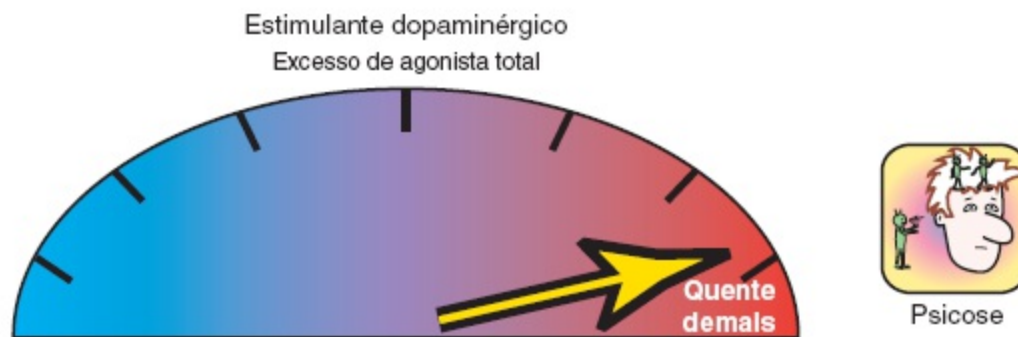
O interessante é verificar como movimentos muito pequenos a partir da extrema esquerda e em direção ao espectro dos agonistas parciais na Figura 5.35 podem ter efeitos profundos sobre as propriedades clínicas de um antipsicótico: apenas ligeiramente próximo demais de um antagonista puro (na extrema esquerda). Assim, temos exatamente um antipsicótico convencional com SEP e acatisia, a não ser que tenha outras propriedades  $5HT_{2A}/5HT_{1A}$  que compensem a sua localização excessivamente na extrema esquerda (comparar com “frio demais” na Figura 5.32A). Por outro lado, apenas ligeiramente próximo demais na extrema direita, e trata-se de um antipsicótico atípico sem SEP nem acatisia, porém demasiado ativador, capaz de agravar os sintomas positivos da esquizofrenia e também causar náuseas e vômitos intoleráveis (comparáveis ao “quente demais” na Figura 5.32B). A difícil solução Goldilocks de um fármaco que seja antipsicótico em alta dose tolerável, sem SEP, e antidepressivo em baixa dose tolerável está sendo investigada empiricamente pela introdução interativa de uma série de agonistas parciais. Cada um deles difere na atividade intrínseca, o que demonstra as consequências de estar próximo demais ou longe demais da extremidade antagonista do espectro. Esta é a apenas uma teoria de como a introdução de minúsculos



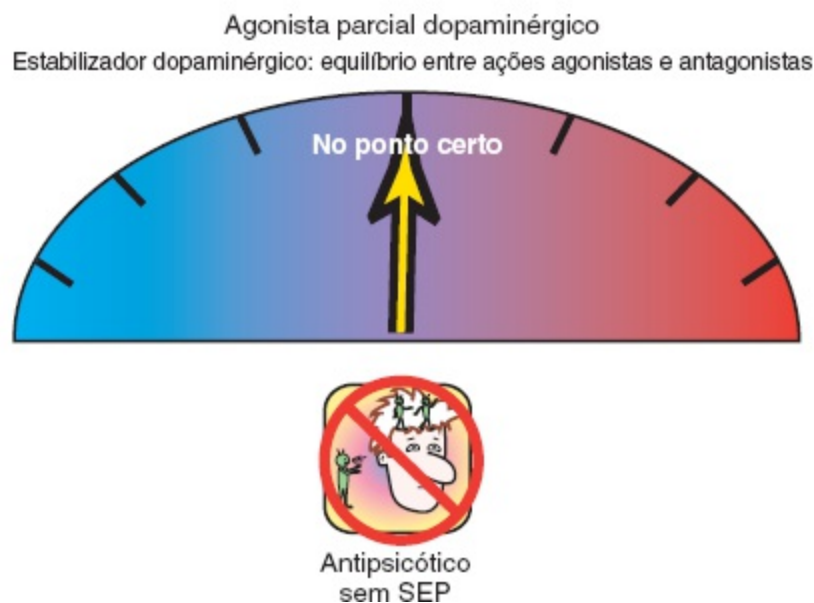
acréscimos de agonismo parcial em um antagonista de  $D_2$  pode modificar radicalmente suas propriedades clínicas. Todavia, há algumas evidências razoáveis dessa possibilidade, já que existem diversos agentes com testes clínicos significativos ou experiências disponíveis, que testaram esse conceito farmacológico em pacientes com esquizofrenia.



A



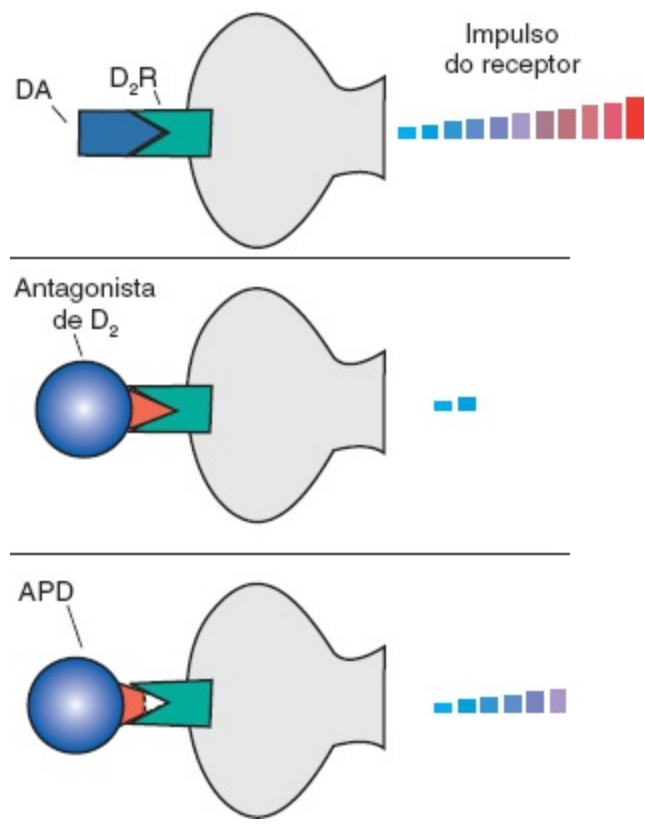
B



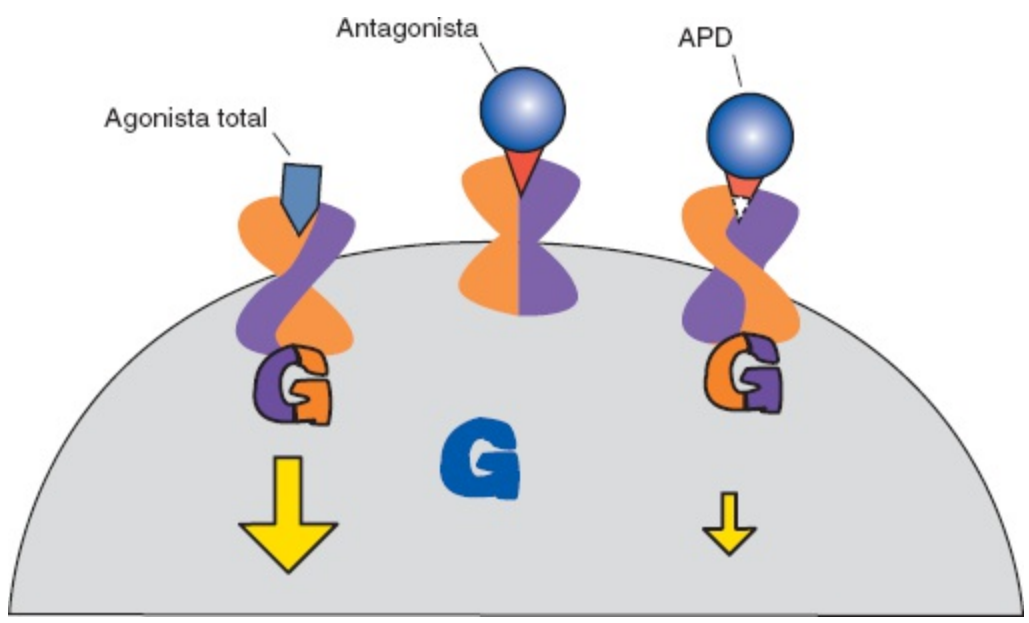
C

**Figura 5.32 Espectro da neurotransmissão dopaminérgica.** Explicação simplificada das ações sobre a dopamina. **A.** Os antipsicóticos convencionais ligam-se ao receptor  $D_2$  de maneira “fria demais”, isto é, apresentam ações antagonistas potentes e, ao mesmo tempo, impedem ações agonistas e podem reduzir os sintomas positivos da psicose, mas também

causam sintomas extrapiramidais (SEP). **B.** Os agonistas dos receptores  $D_2$ , como a própria dopamina, são “quentes demais” e, portanto, podem provocar sintomas positivos. **C.** Os agonistas parciais de  $D_2$  ligam-se de maneira intermediária aos receptores  $D_2$  e, portanto, ficam no “ponto certo”, com ações antipsicóticas, porém sem SEP.

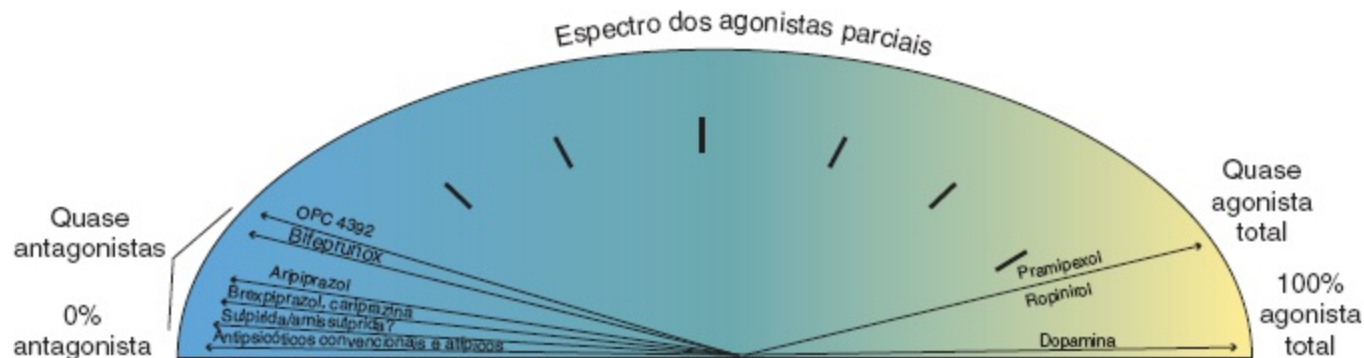


**Figura 5.33 Impulsos do receptor dopaminérgico.** A própria dopamina é um agonista total, que provoca estimulação total do receptor (parte superior). Os antipsicóticos convencionais são antagonistas completos e possibilitam pouca ou nenhuma estimulação do receptor (parte do meio). O mesmo se aplica aos antipsicóticos atípicos, que são antagonistas de serotonina e dopamina. Entretanto, os agonistas parciais de  $D_2$  (APD) podem ativar parcialmente os impulsos do receptor dopaminérgico e produzir um equilíbrio estabilizador entre estimulação e bloqueio dos receptores dopaminérgicos (parte inferior).



**Figura 5.34 Espectro agonista e conformação dos receptores.** Esta figura mostra a ocorrência de mudanças na conformação do receptor em resposta a agonistas totais *versus* antagonistas *versus* agonistas parciais. No caso dos agonistas totais, a conformação do receptor é tal que ocorre forte transdução de sinais por meio do sistema de segundos

mensageiros ligados às proteínas G dos receptores D<sub>2</sub> (à esquerda). Por outro lado, os antagonistas ligam-se ao receptor D<sub>2</sub>, de maneira a produzir uma conformação do receptor incapaz de emitir qualquer transdução de sinais (no meio). Os agonistas parciais, como o agonista parcial dopaminérgico (APD), produzem uma conformação do receptor tal que ocorre um grau intermediário de transdução de sinais (à direita). Todavia, o agonista parcial não induz o mesmo grau de transdução de sinais que um agonista total.



**Figura 5.35 Espectro dos agonistas parciais dopaminérgicos.** Os agonistas parciais da dopamina podem se distribuir ao longo de um espectro, em que alguns apresentam ações mais próximas de um antagonista silencioso, enquanto outros exibem ações mais próximas de um agonista total. Os agentes com agonismo excessivo podem ser psicotomiméticos e, portanto, ineficazes como antipsicóticos. Por outro lado, os agonistas parciais mais próximos da extremidade antagonista do espectro (como o aripirazol, a cariprazina ou o brexpirazol, porém, não o bifeprunox) parecem ter perfis favoráveis. A amissulprida e a sulpirida podem ser agonistas muito parciais, com propriedades clínicas de agonistas parciais mais evidentes em doses mais baixas.

Por exemplo, é possível que os agentes mais antigos, a sulpirida e a amissulprida (não disponíveis nos EUA), estejam apenas ligeiramente fora da região antagonista do espectro, sem ações 5HT<sub>2A</sub> ou 5HT<sub>1A</sub> suficientes para relevar isso. Portanto, esses agentes apresentam poucos SEP, porém não ausentes, com atividades antipsicóticas robustas em altas doses, com ações antidepressivas provenientes de relatos, mas não adequadamente testadas, e ações clínicas sobre os sintomas negativos em baixas doses (Figura 5.35). Foram realizados testes bem extensos com outros cinco agonistas parciais mostrados na Figura 5.35, com graus progressivamente crescentes de ação agonista parcial à medida que passam da esquerda para a direita do espectro. O primeiro dardo lançado no espectro de agonistas parciais foi o OPC4392 (relacionado, estrutural e farmacologicamente, com o aripirazol e o brexpirazol, que foram testados posteriormente). O OPC4392 aterrissou muito próximo da parte agonista da curva, embora tivesse relativamente pouca atividade intrínseca. Isso surpreendeu os pesquisadores, que descobriram que, embora o OPC4392 melhorasse os sintomas negativos da esquizofrenia, ele também ativava os sintomas positivos, em vez de melhorá-los consistentemente, e, em conjunto, não apresentava o perfil de um antipsicótico aceitável. Por isso, nunca foi comercializado.

Entretanto, os pesquisadores lançaram outro dardo mais próximo da parte antagonista do espectro, que resultou no aripirazol. O aripirazol é, de fato, um antipsicótico atípico, cujo equilíbrio foi melhorado, de modo a produzir melhora dos sintomas positivos, sem, contudo, ativar os sintomas negativos em doses antipsicóticas mais altas. Além disso, também demonstrou ser um

antidepressivo em doses mais baixas. O aripiprazol ainda provoca alguma acatisia, e alguns acreditam que isso se deva ao fato de estar próximo demais da extremidade antagonista do espectro. Assim, outro dardo, denominado bifeprunox, foi atirado um pouco mais longe no espectro, aterrissando como agonista mais eficaz que o aripiprazol, porém menos que o OPC4392, na esperança de melhores resultados em comparação com o aripiprazol, com menos acatisia. O bifeprunox é excessivamente agonista: ele provoca náuseas e vômitos devido às ações agonistas dopaminérgicas (e ação agonista parcial de  $5HT_{1A}$ ), e as ações antipsicóticas do fármaco, embora superiores às do placebo, não demonstraram ser tão eficazes quanto um antipsicótico atípico antagonista total. Assim, não foi aprovado pela US Food and Drug Administration (FDA).

Dois agentes com ações antagonistas maiores que as do aripiprazol estão em fase avançada de ensaios clínicos, isto é, um segundo “pip”, o brexpiprazol, e o “rip” cariprazina (Figura 5.35). Até agora, ambos parecem ser eficazes na esquizofrenia, e existem ensaios clínicos em andamento na mania e na depressão. Todavia, parece que esses dois agentes, embora exibam diferenças farmacológicas sutis, terão diferenças clínicas significativas não apenas em relação ao aripiprazol, mas também entre eles. O aspecto relevante aqui é que o agonismo parcial de  $D_2$  pode tornar um antipsicótico atípico e que mudanças sutis no grau de eficácia intrínseca ao longo da escala de agonistas parciais, na extremidade de agonista total do espectro, podem ter profundas consequências clínicas.

## Relações entre propriedades de ligação e ações clínicas dos antipsicóticos

Embora as propriedades de antagonista/agonista parcial de  $D_2$  expliquem a eficácia antipsicótica dos antipsicóticos sobre os sintomas positivos, bem como os numerosos efeitos colaterais, e ainda que as propriedades de antagonista de  $5HT_{2A}$ , agonista parcial de  $5HT_{1A}$  e antagonistas muscarínicos expliquem a tendência reduzida a produzir SEP ou a elevação dos níveis de prolactina de vários antipsicóticos, esses fármacos apresentam muitas outras propriedades farmacológicas. De fato, os antipsicóticos atípicos, como classe, talvez tenham o padrão mais complicado de ligação aos receptores de neurotransmissores dentre todas as classes de fármacos em psicofarmacologia, e não existem dois agentes que tenham um perfil idêntico dessas propriedades adicionais (Figura 5.24). As propriedades de ligação de cada antipsicótico atípico específico são discutidas mais adiante, neste capítulo. Nesta seção, iremos rever várias interações dessa classe de antipsicóticos atípicos, em geral, com outros receptores e mostrar onde podem existir ligações potenciais entre farmacologia e ações clínicas. Embora muitas das ações desses fármacos sobre os diversos receptores estejam razoavelmente bem estabelecidas, a relação dessa ligação aos receptores com as ações clínicas continua sendo hipotética, havendo algumas associações mais bem estabelecidas do que outras.

## Ações antidepressivas na depressão bipolar e unipolar

O termo antipsicótico atípico é, realmente, uma denominação imprópria, visto que esses fármacos exercem ações antidepressivas por si sós, bem como associados a outros antidepressivos. Não parece provável que o antagonismo de  $D_2$  ou o de  $5HT_{2A}$  sejam os mecanismos envolvidos nessa ação, pois os agentes que só apresentam essas propriedades não são antidepressivos efetivos, e os antipsicóticos com essas propriedades costumam atuar em doses mais baixas do que as necessárias para produzir ações antipsicóticas, talvez devido a outras ações farmacológicas. As ações hipoteticamente relacionadas com os efeitos antidepressivos são aquelas observadas nos antidepressivos comprovados, embora nem todo antipsicótico atípico com mecanismo antidepressivo potencial demonstre ser um antidepressivo em ensaios clínicos. As ações antidepressivas hipotéticas de um ou mais dos antipsicóticos atípicos são mostradas na Figura 5.36. Cada uma dessas ações farmacológicas é discutida de modo mais detalhado no Capítulo 7. Várias propriedades de ligação relacionadas com vários receptores serotoninérgicos já foram mencionadas, como as ações de agonista parcial de  $5HT_{1A}$  e antagonismo dos receptores  $5HT_{1B/D}$ ,  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_3$  e  $5HT_7$ . Outros mecanismos relacionados com as ações antidepressivas, que são compartilhados por diversos antipsicóticos atípicos, são:

- **Inibição da recaptção de serotonina e/ou de noradrenalina:** apenas a quetiapina apresenta maior potência em comparação com sua ligação aos receptores  $D_2$ , enquanto a ziprazidona e a zotepina têm ligação fraca a esses sítios
- **Antagonismo de alfa-2 ( $\alpha_2$ ):** a mirtazapina, um antidepressivo comprovado, é mais bem conhecida pelo seu antagonismo de  $\alpha_2$ . Entretanto, vários antipsicóticos atípicos também exercem essa ação com graus variáveis de potência, como praticamente todos os antipsicóticos “pina” (maior potência, particularmente no caso da quetiapina e da clozapina: Figura 5.37A) e os antipsicóticos “dona” (maior potência, particularmente da risperidona: Figura 5.37B), bem como o aripiprazol (Figura 5.37C).

## Ações antimaníacas

Todos os antipsicóticos são efetivos para a mania psicótica. Entretanto, os antipsicóticos atípicos parecem ter maior eficácia ou, pelo menos, maior documentação de sua eficácia no tratamento da mania não psicótica, o que leva à hipótese principal de que o mecanismo envolvido consiste no antagonismo, agonismo parcial de  $D_2$  associado ao antagonismo de  $5HT_{2A}$  (Figura 5.36). Contudo, o que já foi comprovado para o aripiprazol e com evidências preliminares de eficácia da cariprazina, os agentes que apresentam agonismo parcial de  $D_2$  e agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  mais potentes do que o antagonismo de  $5HT_{2A}$  também são mais efetivos para a mania. Desse modo, as ações agonistas/agonistas parciais dos receptores  $5HT_{1A}$  também podem contribuir para a eficácia antimaníaca (Figura 5.36).

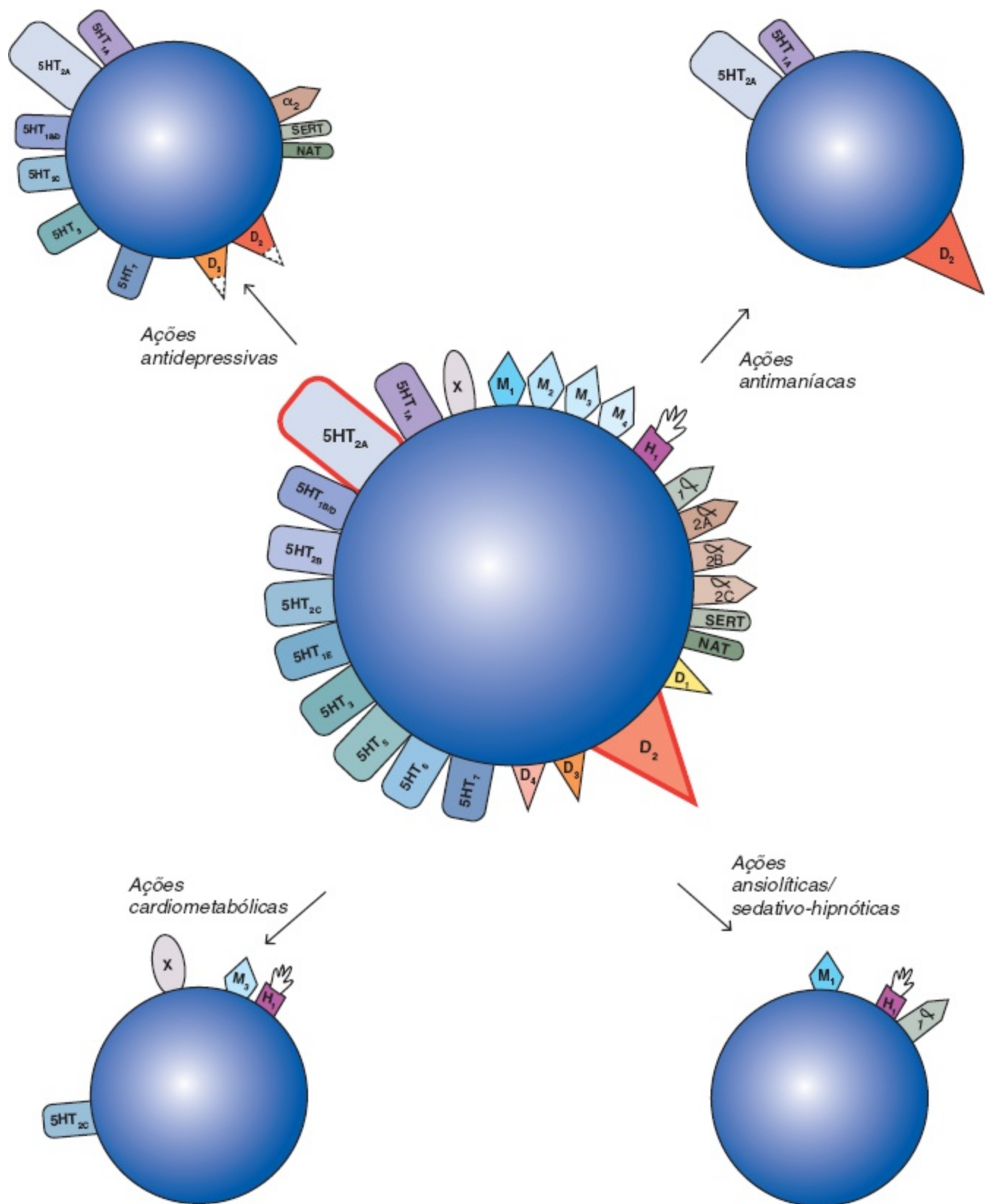
## Ações ansiolíticas

Uma aplicação um tanto controversa dos antipsicóticos atípicos consiste no seu uso no tratamento de vários transtornos de ansiedade. Alguns estudos sugerem a eficácia de vários antipsicóticos atípicos no transtorno de ansiedade generalizada, bem como para potencializar outros fármacos em diferentes transtornos de ansiedade. Todavia, talvez mais discutível seja seu uso no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Além disso, considerações quanto aos efeitos colaterais e alto custo e a falta de aprovação regulamentar tendem a restringir essa aplicação dos antipsicóticos atípicos. É possível que as propriedades anti-histamínicas e sedativas anticolinérgicas de alguns desses agentes sejam tranquilizantes para alguns pacientes e sejam responsáveis por sua ação ansiolítica (Figura 5.36). Os fármacos com essas propriedades estão listados na seção seguinte sobre sedação. Seu uso descrito em relatos de casos e as evidências clínicas de sua utilidade em diversos transtornos de ansiedade são, provavelmente, maiores no caso da quetiapina.

## Ações sedativo-hipnóticas e sedativas

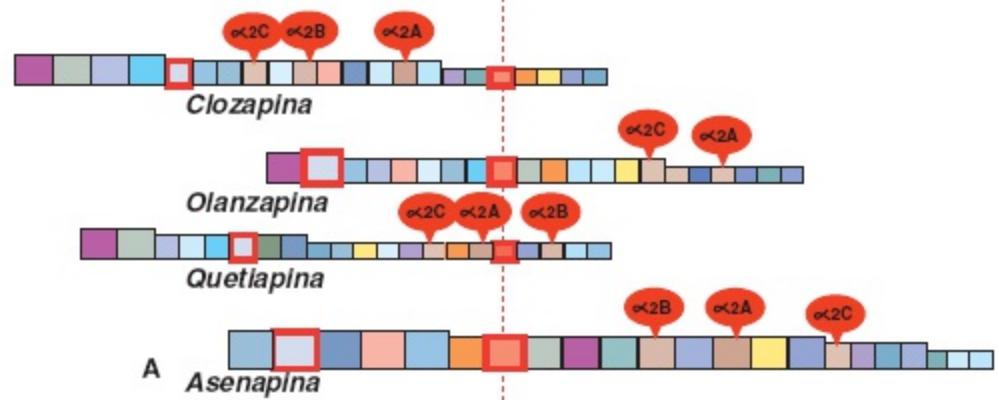
Existe uma discussão de longa data quanto ao fato de a sedação representar uma propriedade boa ou indesejável de um antipsicótico. A resposta parece ser que a sedação é tanto boa quanto ruim. Em alguns casos, particularmente no tratamento a curto prazo, a sedação representa um efeito terapêutico desejado, em especial no início da terapia, durante a hospitalização e quando os pacientes são agressivos, agitados ou necessitam de indução do sono. Em outros casos, principalmente no tratamento a longo prazo, a sedação geralmente constitui um efeito colateral a ser evitado, visto que a diminuição da ativação, a sedação e a sonolência podem levar a um prejuízo cognitivo. Quando a cognição está prejudicada, a evolução funcional final fica comprometida.



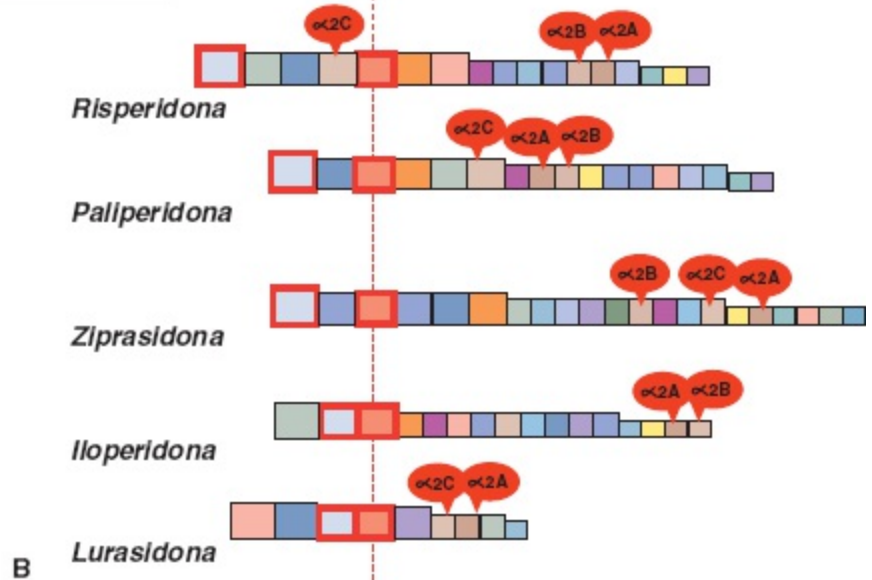


**Figura 5.36 Propriedades de ligação dos antipsicóticos atípicos.** Os antipsicóticos atípicos têm algumas das mais complexas misturas de propriedades farmacológicas em psicofarmacologia. Além do antagonismo dos receptores 5HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub>, os agentes, nessa classe, interagem com múltiplos outros subtipos de receptores tanto de dopamina quanto de serotonina e também exercem efeitos sobre outros sistemas de neurotransmissores. Algumas dessas múltiplas propriedades farmacológicas podem contribuir para os efeitos terapêuticos dos antipsicóticos atípicos (p. ex., efeitos antidepressivos, antimaníacos e ansiolíticos), enquanto outras podem contribuir para seus efeitos colaterais (p. ex., efeitos sedativo-hipnóticos e cardiometabólicos). Não há dois antipsicóticos atípicos com propriedades de ligação idênticas, o que, provavelmente, ajuda a explicar por que todos apresentam propriedades clínicas distintas.

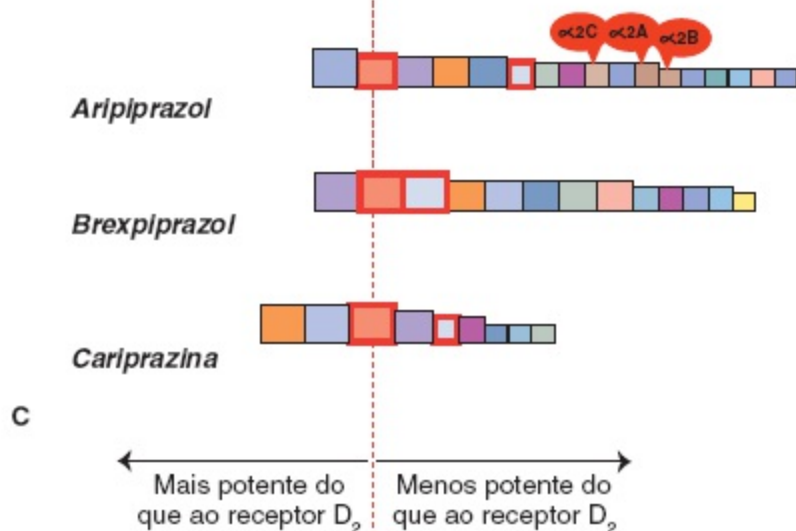
### Ligação dos antipsicóticos “pina” ao receptor $\alpha_2$



### Ligação dos antipsicóticos “dona” ao receptor $\alpha_2$



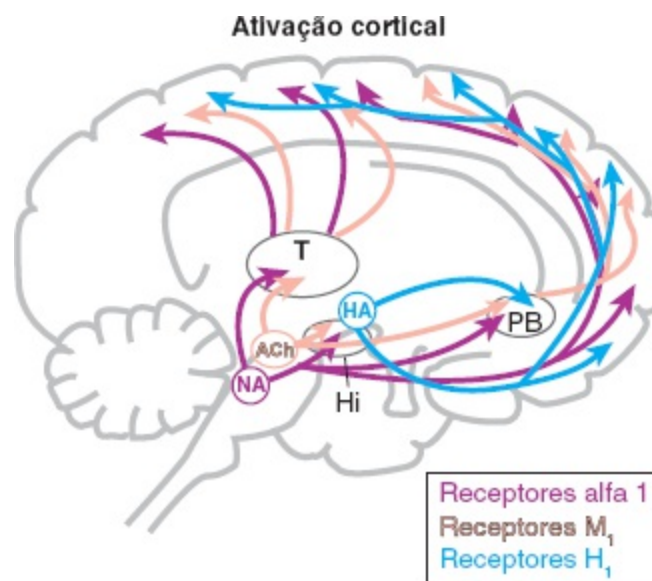
### Ligação de dois “antipsicóticos ‘plp’ e de um ‘rip’” ao receptor $\alpha_2$



**Figura 5.37 Ligação dos antipsicóticos atípicos aos receptores  $\alpha_2$ .** Esta figura mostra os perfis de ligação dos antipsicóticos atípicos (Figura 5.1). **A** Todos os antipsicóticos “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) ligam-se aos receptores  $\alpha_2$  em graus variáveis. A clozapina e a quetiapina, em particular, ligam-se a alguns subtipos de receptores  $\alpha_2$  com maior potência do que ao receptor D<sub>2</sub>. **B** Todos os antipsicóticos “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) ligam-se aos receptores  $\alpha_2$  em graus variáveis. A risperidona liga-se ao receptor  $\alpha_{2C}$  com mais

potência do que ao receptor  $D_2$ . **C.** O aripiprazol liga-se aos receptores  $\alpha_2$  com menos potência do que ao receptor  $D_2$ . O brexpiprazol e a cariprazina não se ligam aos receptores  $\alpha_2$ .

O bloqueio de um ou mais de três receptores específicos é considerado como teoricamente responsável pela produção de sedação: os receptores colinérgicos muscarínicos  $M_1$ , os receptores histamínicos  $H_1$  e os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Figuras 5.36 e 5.38). O bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos centrais está associado à sedação, enquanto o dos periféricos está associado à hipotensão ortostática. A dopamina central, a acetilcolina, a histamina e a noradrenalina estão todas envolvidas nas vias de ativação (Figura 5.38). Assim, não surpreende que o bloqueio de um ou mais desses sistemas possa levar à sedação, bem como a problemas cognitivos. As vias de ativação são discutidas de modo detalhado nos capítulos sobre o sono (Capítulo 11) e a cognição (Capítulo 13). Evidências farmacológicas sugerem que os melhores resultados a longo prazo na esquizofrenia são obtidos quando a ocupação adequada dos receptores  $D_2/5HT_{2A}/5HT_{1A}$  melhora os sintomas positivos da psicose, e não da sedação inespecífica em consequência do bloqueio dos receptores muscarínicos, histamínicos e adrenérgicos. Nem todos os antipsicóticos atípicos são igualmente sedativos. Isso porque nem todos têm propriedades antagonistas potentes nos receptores histamínicos  $H_1$ , colinérgicos muscarínicos e  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Evidentemente, os fármacos que combinam ações potentes em todos esses três receptores serão os mais sedativos:



**Figura 5.38 Neurotransmissores da ativação cortical.** Os neurotransmissores acetilcolina (ACh), histamina (HA) e noradrenalina (NA) estão envolvidos nas vias de ativação que conectam os centros neurotransmissores ao tálamo (T), ao hipotálamo (Hi), ao prosencéfalo basal (PB) e ao córtex. Assim, as ações farmacológicas em seus receptores poderiam influenciar a ativação. Em particular, o antagonismo dos receptores muscarínicos  $M_1$ , histamina  $H_1$  e  $\alpha_1$ -adrenérgicos está associado a efeitos sedativos.

- Ações anti-histamínicas potentes:** a clozapina, a quetiapina, a olanzapina e a iloperidona são antagonistas de  $H_1$  mais potentes do que antagonistas de  $D_2$  (todos à esquerda na Figura 5.39A e B). Todos os outros antipsicóticos apresentam potência moderada, exceto a lurasidona, que praticamente não se liga aos receptores  $H_1$  (Figura 5.39)

- **Ações anticolinérgicas potentes:** apenas os antipsicóticos “pina” clozapina, quetiapina e olanzapina exibem alta potência para os receptores muscarínicos, ao passo que não ocorre praticamente nenhuma ligação dos outros antipsicóticos atípicos, como a asenapina, aos receptores colinérgicos muscarínicos (Figura 5.39A)
- **Antagonismo  $\alpha_1$ -adrenérgico potente:** todos os antipsicóticos atípicos apresentam, pelo menos, potência de ligação moderada aos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, porém os mais potentes com relação à ligação ao  $D_2$  são a clozapina, a quetiapina, a risperidona e a iloperidona (Figura 5.40).

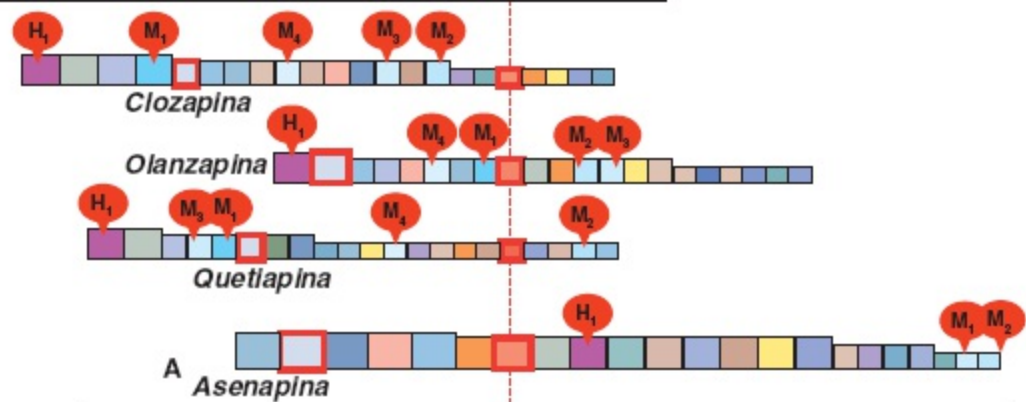
Uma vez apresentado esse perfil de achados, não surpreende que, em geral, os antipsicóticos “pina” sejam mais sedativos do que os antipsicóticos “dona”. Além disso, a ocorrência de ligação anti-histamínica e antimuscarínica tem implicações sobre a rapidez com que é possível reduzir a dose desses agentes e substituí-los por outros. As propriedades antagonistas de  $\alpha_1$  podem ter implicações teóricas na redução dos SEP por um novo mecanismo. Esses aspectos são discutidos de modo mais detalhado posteriormente neste capítulo.

## Ações cardiometabólicas

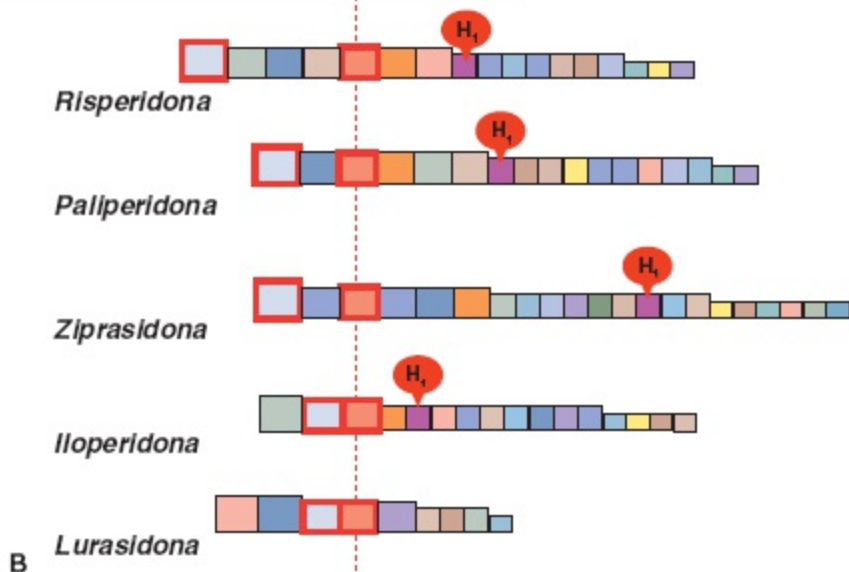
Embora todos os antipsicóticos atípicos compartilhem uma advertência como classe por causarem ganho de peso e risco de obesidade, dislipidemia, diabetes, doença cardiovascular acelerada e, até mesmo, morte prematura, há, na verdade, um espectro de riscos entre os diversos fármacos:

- **Risco metabólico alto:** clozapina, olanzapina
- **Risco metabólico moderado:** risperidona, paliperidona, quetiapina, iloperidona (ganho de peso apenas)
- **Risco metabólico baixo:** ziprasidona, aripiprazol, lurasidona, iloperidona (baixo para dislipidemia), asenapina, brexpiprazol (?), cariprazina (?).

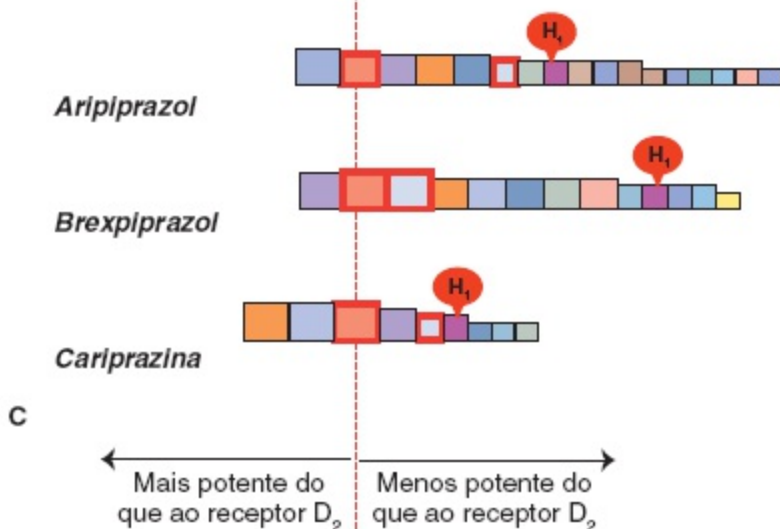
### Ligação dos antipsicóticos “pina” com ação anti-histamínica/anticolinérgica



### Ligação dos antipsicóticos “dona” com ação anti-histamínica/anticolinérgica



### Ligação de “dois antipsicóticos ‘pip’ e de um ‘rip’” com ações anti-histamínicas/anticolinérgicas

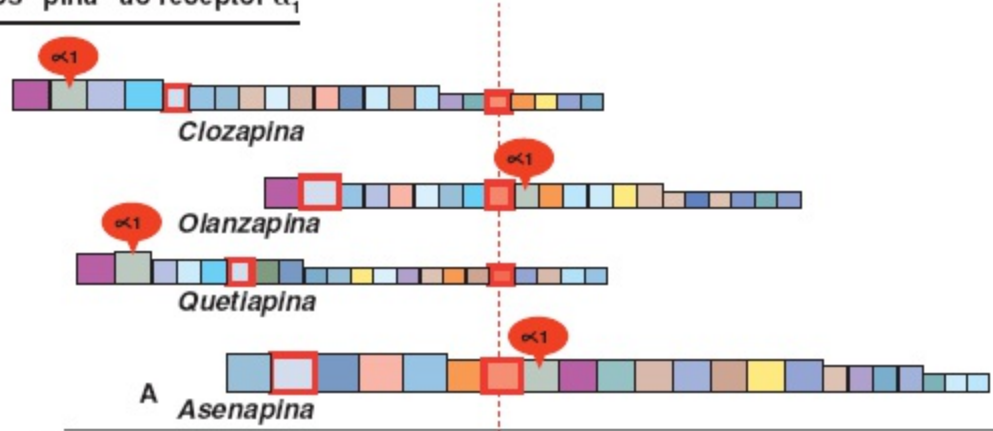


**Figura 5.39 Ligação dos antipsicóticos atípicos com ações anti-histamínicas/anticolinérgicas.** Esta figura mostra os perfis de ligação dos antipsicóticos atípicos (Figura 5.1). **A.** A clozapina, a olanzapina e a quetiapina são bem potentes para os receptores histamina 1 e muscarínicos. A asenapina tem alguma afinidade com os receptores de histamina 1 e afinidade fraca com os receptores muscarínicos. **B.** A risperidona, a paliperidona, a ziprasidona e a iloperidona apresentam alguma potência para os receptores de histamina 1, embora sejam menos potentes do que para os receptores D<sub>2</sub>. A lurasidona

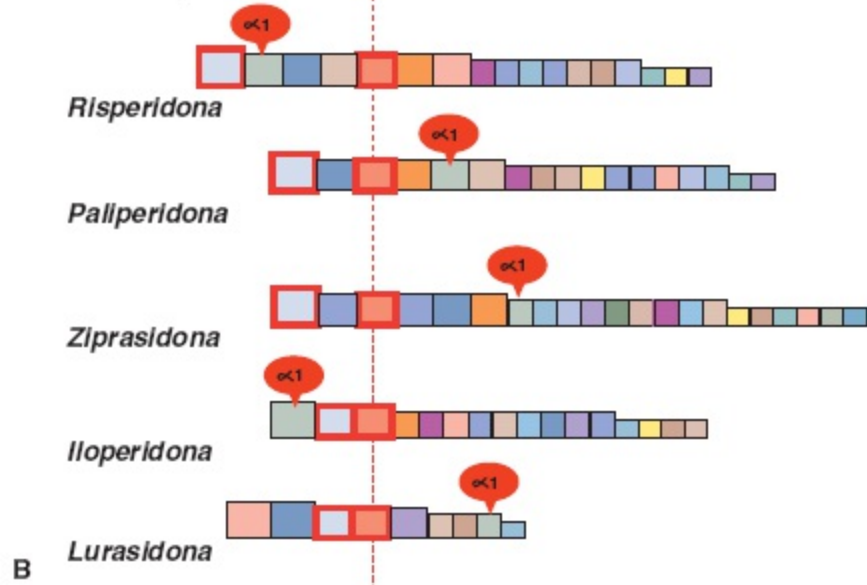


não se liga aos receptores de histamina 1 ou muscarínicos. **C.** O aripiprazol, o brexpiprazol e a cariprazina ligam-se ao receptor de histamina 1 com menos potência do que ao receptor D<sub>2</sub> e não se unem aos receptores muscarínicos.

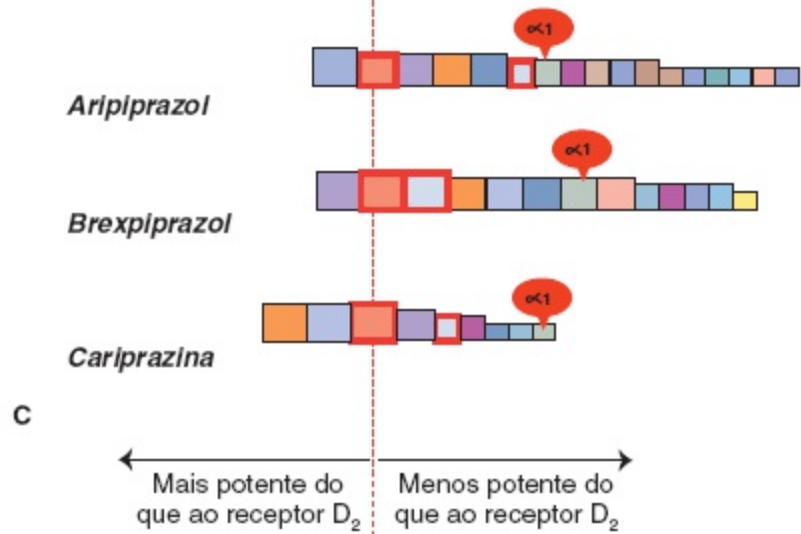
**Ligação dos antipsicóticos “plna” ao receptor  $\alpha_1$**



**Ligação dos antipsicóticos “dona” ao receptor  $\alpha_1$**



**Ligação de “dols antipsicóticos ‘plp’ e de um ‘rlp’” ao receptor  $\alpha_1$**



**Figura 5.40** Ligação dos antipsicóticos atípicos ao receptor  $\alpha_1$ . Esta figura mostra os perfis de ligação dos



antipsicóticos atípicos (Figura 5.1). **A.** A clozapina e a quetiapina apresentam maior potência para o receptor  $\alpha_1$  do que para o receptor  $D_2$ , enquanto a olanzapina e a asenapina ligam-se com potência semelhante aos receptores  $\alpha_1$  e  $D_2$ . **B.** Todos os antipsicóticos “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) ligam-se ao receptor  $\alpha_1$ . Em particular, a risperidona e a iloperidona ligam-se com maior potência a esse receptor do que ao receptor  $D_2$ . **C.** O aripiprazol, o brexpiprazol e a cariprazina apresentam alguma potência de ligação ao receptor  $\alpha_1$ .

Os mecanismos farmacológicos dos fatores que impelem um paciente em uso de antipsicótico atípico ao longo da “via metabólica” (Figura 5.41) desses riscos estão apenas começando a ser elucidados. A “via metabólica” começa pelo aumento do apetite e pelo ganho de peso e evolui para a obesidade, a resistência à insulina e a dislipidemia, com elevação dos níveis de triglicerídios em jejum (Figura 5.41). Por fim, a hiperinsulinemia evolui para a insuficiência das células  $\beta$  pancreáticas, pré-diabetes e, em seguida, diabetes. Uma vez estabelecido o diabetes, o risco de eventos cardiovasculares aumenta ainda mais, assim como o risco de morte prematura (Figura 5.41). Os receptores associados ao aumento de peso são o receptor de histamina  $H_1$  e o receptor de serotonina  $5HT_{2C}$ . Quando esses receptores são bloqueados, particularmente quando o bloqueio ocorre ao mesmo tempo, os pacientes podem apresentar ganho de peso. Tendo em vista que o ganho de peso pode levar à obesidade, que leva ao diabetes e o diabetes à doença cardíaca ao longo da via metabólica (Figura 5.41), parece possível, à primeira vista, que o ganho de peso explique todas as outras complicações cardiometabólicas associadas ao tratamento com os antipsicóticos atípicos que causam ganho de peso. Isso pode ser verdadeiro, porém apenas em parte, e talvez principalmente para os agentes que apresentam potentes propriedades anti-histamínicas (Figura 5.39) e, ao mesmo tempo, potentes propriedades antagonistas de  $5HT_{2C}$  (Figura 5.29), notavelmente a clozapina, a olanzapina, a quetiapina, bem como o antidepressivo mirtazapina (discutido no Capítulo 7).

Entretanto, hoje em dia, parece que o risco cardiometabólico de alguns antipsicóticos atípicos não pode ser simplesmente explicado pelo aumento do apetite e pelo ganho de peso, embora certamente constituam os primeiros passos que levam às complicações cardiometabólicas. Isto é, alguns antipsicóticos atípicos podem elevar os níveis de triglicerídios em jejum e provocar o aumento da resistência à insulina de uma maneira que não pode ser explicada apenas pelo ganho de peso. Quando ocorrem dislipidemia e resistência à insulina, isso arrasta o paciente em direção ao diabetes e à doença cardiovascular (Figura 5.41). Embora isso aconteça em muitos pacientes com ganho de peso apenas, ocorre também em alguns pacientes que tomam antipsicóticos atípicos, antes do aumento significativo de peso, como se houvesse uma ação aguda, mediada por receptores, desses fármacos sobre a regulação da insulina.

Esse mecanismo hipotético está indicado como receptor “X” no ícone do fármaco na Figura 5.36 e nos ícones dos agentes que, supostamente, exercem essa ação sobre a resistência à insulina e os triglicerídios em jejum, conforme mostrado mais adiante neste capítulo. O mecanismo desse aumento de resistência à insulina e da elevação dos triglicerídios em jejum tem sido intensamente investigado, porém ainda não foi identificado até agora. A rápida elevação dos triglicerídios em jejum no início

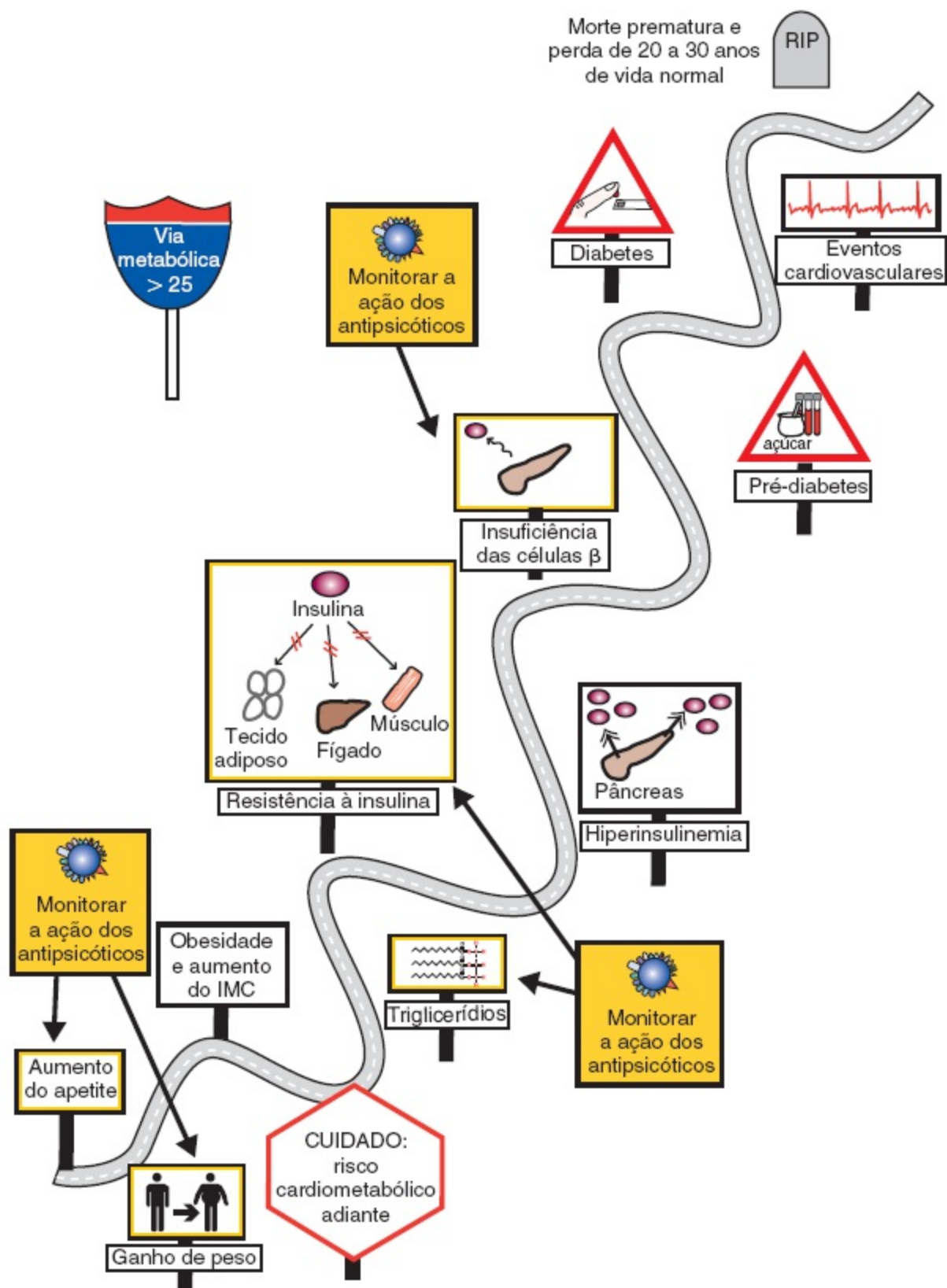
do tratamento com alguns antipsicóticos e a rápida queda dos triglicerídios em jejum com sua interrupção são altamente sugestivas de que um mecanismo farmacológico ainda desconhecido seja responsável por essas alterações, embora isso seja apenas especulação. As ações hipotéticas dos antipsicóticos atípicos com essa ação postulada sobre os receptores são mostradas na Figura 5.42, nos quais o tecido adiposo, o fígado e o músculo esquelético desenvolvem, todos eles, resistência à insulina em resposta à administração de determinados antipsicóticos (p. ex., os fármacos de alto risco, mas não os de baixo risco “metabolicamente amigáveis”), pelo menos em alguns pacientes. Qualquer que seja o mecanismo desse efeito, já está claro que os triglicerídios plasmáticos em jejum e a resistência à insulina podem aumentar significativamente em alguns pacientes em uso de certos antipsicóticos. Isso potencializa o risco cardiometabólico, arrasta esses pacientes ao longo da via metabólica (Figura 5.41) e atua como outro passo na descida escorregadia em direção ao destino diabólico dos eventos cardiovasculares e da morte prematura. Isso não acontece com todos os pacientes em uso de antipsicótico, porém o aparecimento desse problema pode ser detectado por monitoramento (Figura 5.43) e pode ser controlado facilmente quando ocorrer (Figura 5.44).

Outro problema cardiometabólico raro, porém potencialmente fatal, está reconhecidamente associado aos antipsicóticos atípicos. Isto é, uma associação à ocorrência súbita de cetoacidose diabética (CAD) ou à condição relacionada conhecida como síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH). O mecanismo dessa complicação está sob intensa investigação e, provavelmente, é complexo e multifatorial. Em alguns casos, pode ser que pacientes com resistência à insulina, pré-diabetes ou diabetes não diagnosticados, que se encontram em um estado de hiperinsulinemia compensada na via metabólica (Figura 5.41), sofram descompensação ao receber um antipsicótico atípico, em razão de algum mecanismo farmacológico associado a esses fármacos. Devido ao risco de CAD/SHH, é importante saber a localização do paciente ao longo da via metabólica antes de prescrever um antipsicótico, particularmente quando o indivíduo apresenta hiperinsulinemia, pré-diabetes ou diabetes. É também importante monitorar (Figuras 5.41 e 5.43) e controlar (Figura 5.44) esses fatores de risco.

Especificamente, existem, pelo menos, três paradas ao longo da via metabólica em que o psicofarmacologista deve monitorar o paciente em uso de antipsicótico atípico e controlar os riscos cardiometabólicos dos fármacos (Figura 5.41). Isso começa pelo monitoramento do peso e do índice de massa corporal para detectar qualquer ganho de peso e pela glicose em jejum para detectar o desenvolvimento de diabetes (Figuras 5.41 e 5.43). Significa também obter níveis basais dos triglicerídios em jejum e determinar se existe algum histórico familiar de diabetes. O segundo aspecto a monitorar é determinar se os antipsicóticos atípicos estão causando dislipidemia e aumento da resistência à insulina. Para isso, são determinados os níveis de triglicerídios em jejum antes e depois de iniciar o antipsicótico atípico (Figura 5.41). Se o índice de massa corporal ou os triglicerídios em jejum aumentarem de modo significativo, deve-se considerar a mudança para um antipsicótico diferente que não cause esses problemas. Em pacientes obesos, com dislipidemia e em

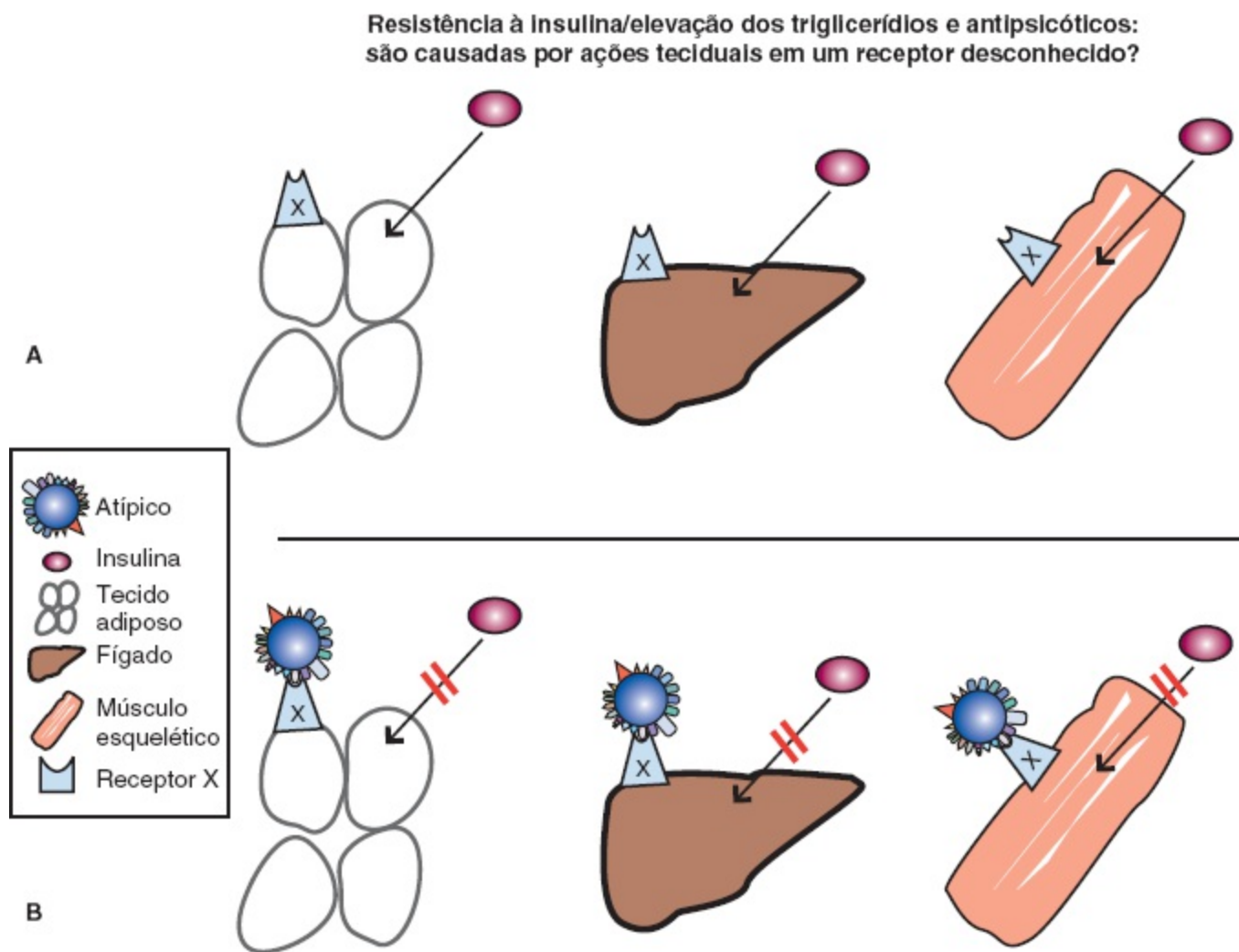
estado pré-diabético ou diabético, é particularmente importante monitorar a pressão arterial, a glicose em jejum e a circunferência da cintura antes e depois de se iniciar o antipsicótico atípico. As melhores práticas consistem em monitorar esses parâmetros em qualquer paciente em uso de qualquer antipsicótico atípico. Nos pacientes de alto risco, é muito importante estar atento para a CAD/SHH e, possivelmente, reduzir esse risco mantendo o paciente em uso de um antipsicótico com menor risco cardiometabólico. Em pacientes de alto risco, principalmente naqueles com insuficiência iminente ou efetiva das células  $\beta$  pancreáticas, manifestada por hiperinsulinemia, pré-diabetes ou diabetes, a glicose em jejum ou outros parâmetros químicos ou clínicos podem ser monitorados para detectar sinais iniciais de CAD/SHH raras, porém fatais.

Em que altura da via metabólica os psicofarmacologistas devem monitorar os antipsicóticos?



**Figura 5.41 Monitoramento da via metabólica.** Em que altura da via metabólica os psicofarmacologistas devem monitorar os antipsicóticos? Os estágios-chave ao longo da via metabólica em que os antipsicóticos podem produzir riscos cardiometabólicos são os locais onde as ações desses fármacos devem ser monitoradas. Desse modo, existem, pelo menos, três rampas “de acesso” por meio das quais o risco cardiometabólico de alguns antipsicóticos atípicos pode entrar na via metabólica – todas elas são mostradas aqui. Na primeira, o aumento do apetite e o ganho de peso podem levar a aumento do índice de massa corporal (IMC) e, por fim, à obesidade. Assim, o peso e o IMC devem ser monitorados. Na segunda, os antipsicóticos atípicos podem provocar resistência à insulina por um mecanismo desconhecido; isso pode ser detectado pela determinação dos níveis plasmáticos de triglicerídios em jejum. Por fim, os antipsicóticos atípicos podem

causar início súbito de cetoacidose diabética (CAD) ou síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) por mecanismos desconhecidos, possivelmente como bloqueio dos receptores colinérgicos M<sub>3</sub>. Isso pode ser detectado informando os pacientes sobre os sintomas de CAD/SHH e pela determinação dos níveis de glicose em jejum.

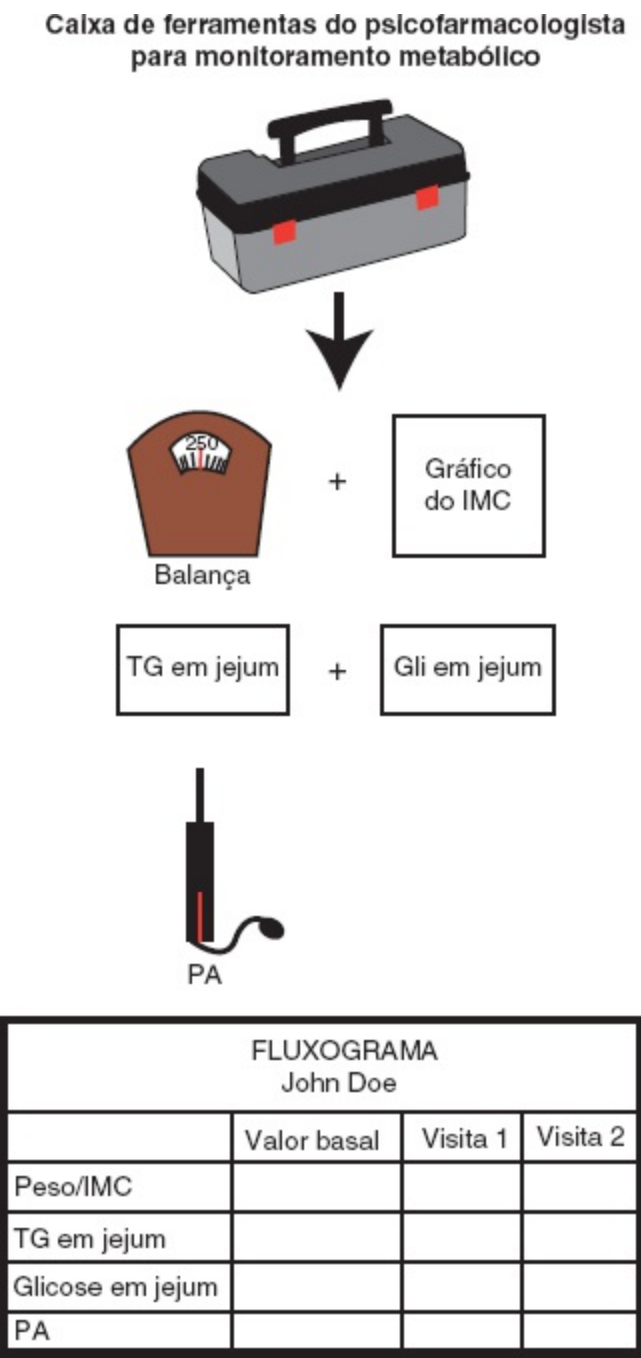


**Figura 5.42 Resistência à insulina, elevação dos triglicerídios e antipsicóticos: são causadas por ações teciduais em um receptor desconhecido?** Alguns antipsicóticos atípicos podem provocar resistência à insulina e elevação dos triglicerídios, independentemente do ganho de peso, embora o mecanismo envolvido ainda não esteja estabelecido. Esta figura mostra um mecanismo hipotético em que o antipsicótico se liga ao receptor X no tecido adiposo, no fígado e no músculo esquelético, causando resistência à insulina.

A caixa de ferramentas metabólicas do psicofarmacologista é muito simples (Figura 5.43). Consiste em um fluxograma que acompanha alguns parâmetros, talvez apenas quatro, ao longo do tempo, particularmente antes e depois de passar de um antipsicótico para outro, ou quando surgem novos fatores de risco. Esses quatro parâmetros são: peso (na forma de índice de massa corporal), triglicerídios em jejum, glicose em jejum e pressão arterial.

O tratamento de pacientes que correm risco de doença cardiometabólica também pode ser muito simples, embora aqueles que já tenham desenvolvido dislipidemia, hipertensão, diabetes e doença cardíaca, provavelmente, necessitem de tratamento para esses problemas por um médico especialista. Todavia, o psicofarmacologista fica com um conjunto muito simples de opções para o controle de pacientes com risco cardiometabólico aos quais são prescritos antipsicóticos atípicos

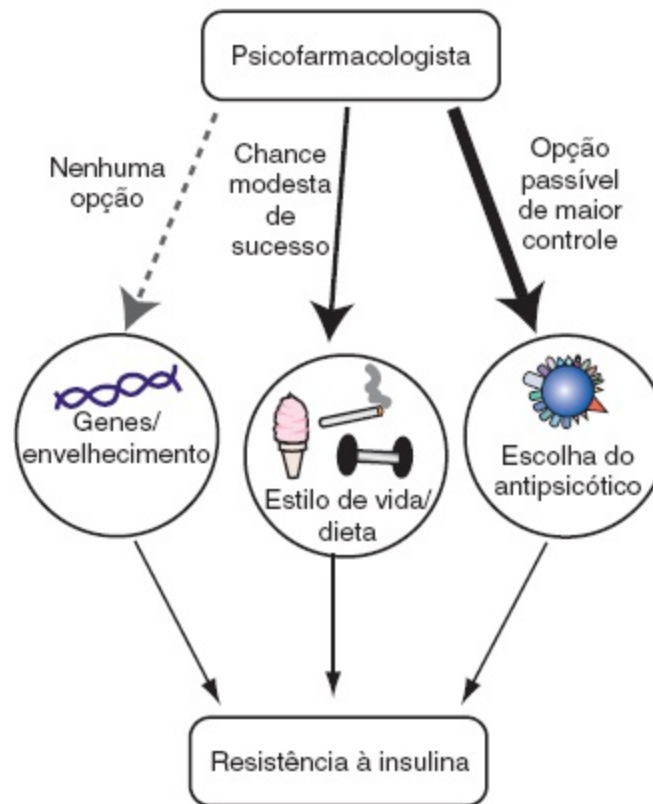
(Figura 5.44). Os principais fatores que determinam se um paciente avançará ao longo da via metabólica que leva à morte prematura são os que não podem ser controlados (p. ex., a constituição genética e a idade do paciente), os modestamente controláveis (p. ex., mudança no estilo de vida, como dieta, exercício e abandono do tabagismo) e aqueles muito controláveis, isto é, a seleção do antipsicótico e, talvez, a mudança de um fármaco que esteja causando maior risco em determinado paciente para outro que, no monitoramento do paciente, demonstre redução dessa possibilidade.



**Figura 5.43 Caixa de ferramentas para monitoramento metabólico.** A caixa de ferramentas do psicofarmacologista para monitoramento metabólico inclui itens para o acompanhamento de quatro parâmetros principais: peso/índice de massa corporal (IMC), triglicerídios (TG) em jejum, glicose (gli) em jejum e pressão arterial (PA). Esses itens são simplesmente um fluxograma que pode aparecer no início do prontuário do paciente, com entradas para cada visita, balança, gráfico do IMC para converter o peso em IMC, manguito de pressão arterial e resultados laboratoriais dos triglicerídios e da glicose em jejum.



## Resistência à Insulina: o que o psicofarmacologista pode fazer?



**Figura 5.44 Resistência à insulina: o que o psicofarmacologista pode fazer?** Diversos fatores influenciam o desenvolvimento ou não de resistência à insulina, alguns dos quais são passíveis de controle pelo psicofarmacologista e outros não. Os fatores que não podem ser controlados são a constituição genética e a idade, enquanto os itens modestamente passíveis de controle envolvem o estilo de vida (p. ex., dieta, exercício, tabagismo). Os psicofarmacologistas exercem sua maior influência sobre o controle da resistência à insulina pela seleção de antipsicóticos que provoquem ou não resistência à insulina.

## Propriedades farmacológicas dos antipsicóticos individuais | Os “pina”, os “dona”, “dois ‘pip’ e um ‘rip’” e outros

Iremos rever aqui algumas das diferenças observadas entre 17 antipsicóticos selecionados, com base tanto na arte quanto na ciência da psicofarmacologia. Detalhes sobre como prescrever cada um desses fármacos podem ser encontrados na obra *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide* e outras referências padrão. As propriedades farmacológicas representadas nos ícones mostrados na próxima seção são conceituais e não precisamente quantitativas, além de descritas de duas maneiras: uma ordem de classificação de potências de ligação em uma faixa abaixo do ícone contendo as propriedades mais importantes de ligação. Para cada fármaco específico, são as mesmas faixas apresentadas anteriormente neste capítulo, em várias figuras com todos os fármacos das diversas categorias (p. ex., Figura 5.24). Como nos casos anteriores, a ligação mais potente é mostrada à esquerda do valor para o receptor  $D_2$ , enquanto a ligação menos potente está à direita. Conforme assinalado anteriormente, todos esses agentes são administrados no tratamento da psicose, com o objetivo de ocupar cerca de 60% ou mais dos receptores  $D_2$  (Figura 5.23). Assim, todos os receptores à esquerda de  $D_2$  são ocupados em 60% ou mais nas doses antipsicóticas administradas.

Quanto aos receptores localizados à esquerda de  $D_2$ , são também observadas ações clínicas potencialmente relevantes sobre os receptores, mesmo em doses abaixo daquelas usadas no tratamento da psicose. Os receptores à direita de  $D_2$  estão ocupados em menos de 60% nas doses antipsicóticas administradas. Aqueles que estão dentro de uma ordem de magnitude de potência do receptor  $D_2$  são mostrados à direita de  $D_2$  e têm ação clínica relevante, apesar de níveis mais baixos de ocupação em comparação com os receptores  $D_2$ , com declínio dos níveis de ocupação à medida que o receptor está situado mais à direita, e também em doses mais baixas do que aquelas com ação antipsicótica. O aspecto relevante é que não há, de fato, dois antipsicóticos atípicos que exibam exatamente os mesmos perfis farmacológicos de ligação, apesar da sobreposição de muitas de suas propriedades. É importante observar as propriedades farmacológicas distintas de cada antipsicótico atípico para selecionar o melhor agente antipsicótico correspondente a cada paciente.

## Antipsicóticos “pina”

### Clozapina

A clozapina, um antagonista dos receptores de serotonina  $5HT_{2A}$ -dopamina  $D_2$  ou antagonista de serotonina e dopamina (ASD) (Figura 5.45), é considerada o “protótipo” dos antipsicóticos atípicos e apresenta um dos mais complexos perfis farmacológicos de todos esses agentes. Embora os antipsicóticos sejam geralmente administrados em doses para ocupar cerca de 60% dos receptores  $D_2$  (Figura 5.23), essa pode ser mais baixa no caso da clozapina por motivos desconhecidos. A clozapina foi o primeiro antipsicótico a ser reconhecido como “atípico” e, portanto, a causar poucos efeitos colaterais extrapiramidais ou nenhum. Caracteriza-se por não provocar discinesia tardia nem elevação da prolactina. Apesar de sua farmacologia complexa, essas propriedades atípicas foram relacionadas particularmente com a presença de antagonismo dos receptores de serotonina  $5HT_{2A}$ , além do antagonismo do receptor de dopamina  $D_2$  dos antipsicóticos convencionais. Isso passou a constituir a característica de ligação típica de toda a classe dos antipsicóticos atípicos, isto é, antagonismo de  $5HT_{2A}$  combinado com antagonismo de  $D_2$ . Entretanto, é interessante ressaltar a complexidade do padrão de ligação da clozapina para todos os vários receptores (Figura 5.45) e como a clozapina, na verdade, exibe maior potência para muitos deles em comparação com os receptores  $D_2$ .

Todavia, a clozapina é o único antipsicótico atípico reconhecido como particularmente efetivo quando outros agentes antipsicóticos falham. Por isso, é considerada como “padrão-ouro” para a sua eficácia na esquizofrenia e destaca-se no tratamento da agressão e da violência em pacientes psicóticos. Não se sabe qual das propriedades farmacológicas é responsável por esse padrão-ouro de maior eficácia da clozapina, mas é pouco provável que se trate simplesmente do antagonismo de  $5HT_{2A}$ , já que a clozapina pode demonstrar maior eficácia do que outros antipsicóticos atípicos que

compartilham essa propriedade farmacológica. Embora os pacientes tratados com clozapina possam, em certas ocasiões, experimentar um “despertar” (na acepção de Oliver Sacks), caracterizado pelo retorno a um nível quase normal de funcionamento cognitivo, interpessoal e vocacional, e não apenas melhora significativa dos sintomas positivos da psicose, isso é infelizmente raro. Entretanto, o fato de que esse despertar possa ser observado de alguma maneira suscita esperança quanto à possibilidade de que se alcance um estado de bem-estar algum dia na esquizofrenia por meio da associação correta de mecanismos farmacológicos. Esses tipos de despertar foram observados em raras ocasiões associados ao tratamento com outros antipsicóticos atípicos, porém quase nunca em associação ao tratamento antipsicótico convencional.

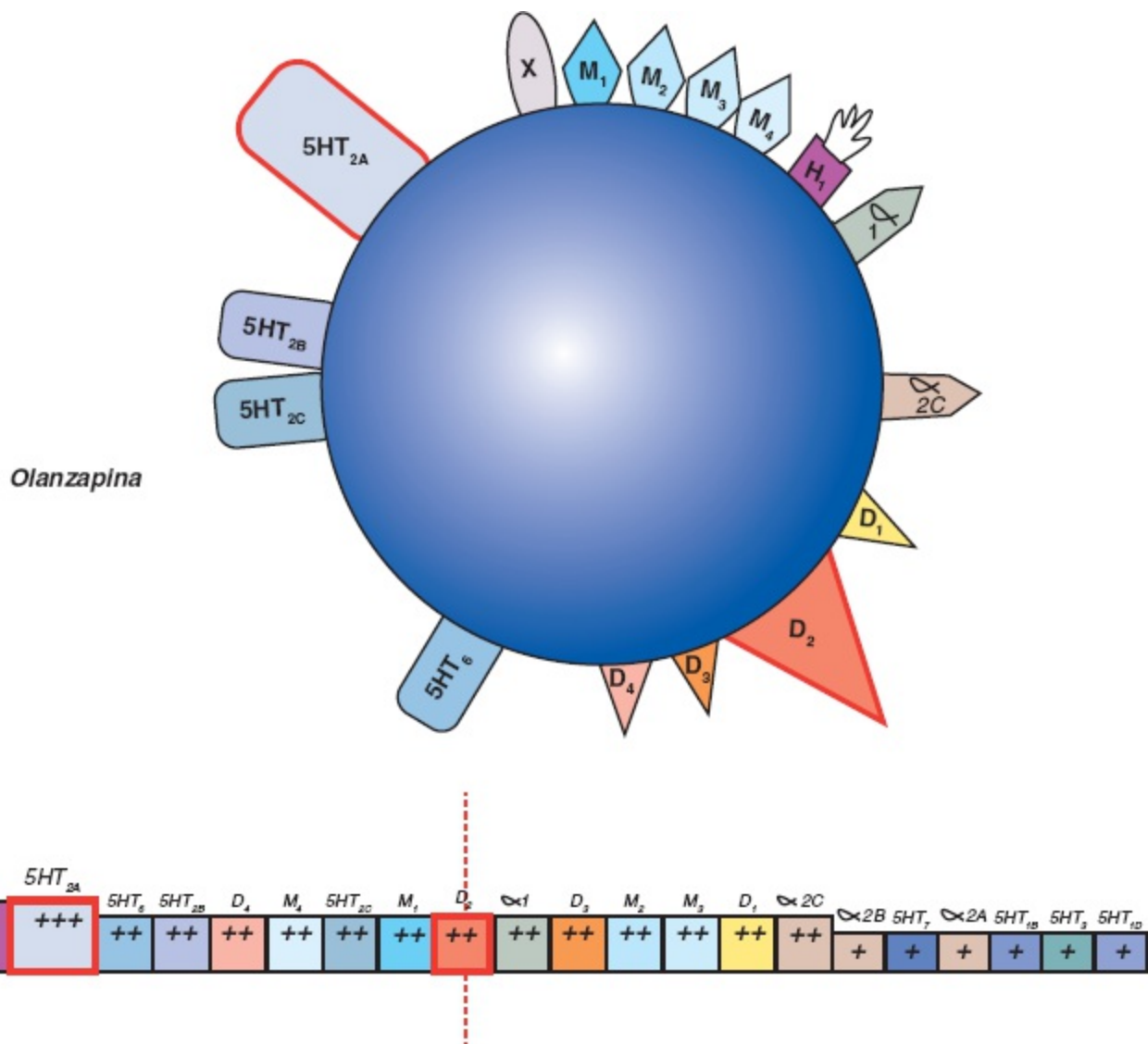
A clozapina também é o único antipsicótico documentado como capaz de reduzir o risco de suicídio na esquizofrenia. A clozapina pode, de fato, diminuir a gravidade da discinesia tardia em alguns pacientes com esse problema, particularmente com tratamento prolongado. Embora a clozapina seja certamente um antagonista de  $5HT_{2A}$ - $D_2$ , o mecanismo de seu perfil de eficácia aparentemente ampliado, em comparação com outros antipsicóticos, continua sendo tema de debate acirrado. Naturalmente, isso está além do antagonismo de  $5HT_{2A}$ - $D_2$  compartilhado por muitos agentes, porém permanece a questão: é o conjunto singular de propriedades de ligação dos receptores da clozapina ou algum outro mecanismo ainda desconhecido do fármaco que é responsável por sua notável eficácia?



com a capacidade da clozapina de causar agranulocitose, miocardite e convulsões são totalmente desconhecidos, embora o ganho de peso possa estar associado ao bloqueio dos receptores de histamina  $H_1$  e  $5HT_{2C}$  (Figuras 5.29A, 5.36, 5.39A). Provavelmente, a sedação está ligada ao potente antagonismo dos receptores muscarínicos  $M_1$ , histamínicos  $H_1$  e  $\alpha_1$ -adrenérgicos da clozapina (Figuras 5.36, 5.39A, 5.40A). O acentuado bloqueio muscarínico também pode causar salivação excessiva, particularmente em doses mais altas, bem como constipação intestinal grave, o que resulta, até mesmo, em obstrução intestinal em consequência de íleo paralítico. A clozapina está entre os antipsicóticos mais evidentes relacionados com o aumento dos riscos cardiometabólicos, como elevação dos níveis plasmáticos de triglicerídios em jejum e aumento da resistência à insulina por um mecanismo farmacológico desconhecido, porém já postulado (receptor X na Figura 5.42). Devido a esses efeitos colaterais e ao incômodo com a realização de hemogramas, a clozapina é pouco usada na prática clínica, talvez muito pouco. É importante não perder a arte de saber como prescrever a clozapina e para quem, pois ela continua sendo uma poderosa intervenção terapêutica para muitos pacientes.

## Olanzapina

Embora tenha uma estrutura química relacionada com a clozapina e também seja um antagonista nos receptores de serotonina  $5HT_{2A}$  e de dopamina  $D_2$ , a olanzapina é mais potente do que a clozapina e apresenta várias características farmacológicas (Figura 5.46) e clínicas que a diferenciam da clozapina. A olanzapina é um antipsicótico “atípico” pelo fato de, em geral, não causar SEP, não apenas em doses antipsicóticas moderadas, mas também, habitualmente, mesmo em doses antipsicóticas mais altas. A olanzapina carece das propriedades sedativas extremas da clozapina, mas pode ser um pouco mais sedativa em alguns pacientes, pois apresenta propriedades antagonistas nos receptores muscarínicos  $M_1$ , histamínicos  $H_1$  e  $\alpha_1$ -adrenérgicos (Figuras 5.36, 5.39A, 5.40A). A olanzapina não costuma elevar os níveis de prolactina com tratamento prolongado. A olanzapina está consistentemente associada a ganho de peso, talvez em virtude de suas propriedades anti-histamínicas e antagonistas de  $5HT_{2C}$  (Figuras 5.36 e 5.46). Situa-se entre os antipsicóticos com maiores riscos cardiometabólicos conhecidos, visto que ela aumenta bastante os níveis de triglicerídios em jejum e também a resistência à insulina por um mecanismo farmacológico desconhecido, que se acredita ser ativo para alguns antipsicóticos atípicos, pelo menos em alguns pacientes (receptor X nas Figuras 5.42 e 5.46).



**Figura 5.46 Perfil farmacológico e de ligação da olanzapina.** Esta figura apresenta o consenso qualitativo do pensamento atual acerca das propriedades de ligação da olanzapina. A olanzapina apresenta farmacologia complexa, que se sobrepõe ligeiramente à da clozapina. A olanzapina liga-se a diversos receptores mais potentemente do que ao receptor D<sub>2</sub>. Na verdade, exibe maior potência para os receptores de histamina H<sub>1</sub> e de serotonina 5HT<sub>2A</sub>. As propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> da olanzapina podem contribuir para sua eficácia nos sintomas afetivos e cognitivos, embora com suas propriedades anti-histamínicas H<sub>1</sub>, também contribuam para sua tendência a causar ganho de peso. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam bastante, conforme a técnica e de um laboratório para outro. Elas são constantemente revistas e atualizadas.

Na prática clínica, a olanzapina tende a ser usada na maioria dos pacientes em doses mais altas (> 15 mg/dia) do que aquelas originalmente estudadas e aprovadas para a sua comercialização (10 a 15 mg/dia). Isso porque existe a impressão de que o uso de doses mais altas pode estar associado não apenas a maior eficácia (*i. e.*, melhora dos sintomas clínicos), mas também a maior efetividade (*i. e.*, resultados clínicos, com base no equilíbrio entre segurança e eficácia), particularmente em contexto institucional, em que a dose pode ultrapassar 40 mg/dia. A olanzapina melhora o humor não apenas na esquizofrenia, mas também no transtorno bipolar e na depressão resistente ao tratamento, em especial quando associada a antidepressivos, como a fluoxetina. Talvez as propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub>, com as propriedades antagonistas mais fracas de 5HT<sub>7</sub> e α<sub>2</sub> da olanzapina (Figuras 5.36 e 5.46), principalmente quando associadas às propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> do



antidepressivo fluoxetina (Capítulo 7), expliquem alguns aspectos da aparente eficácia da olanzapina nos sintomas afetivos.

Para pacientes com ganho de peso significativo ou para os que desenvolvem riscos cardiometabólicos significativos, como dislipidemia (elevação dos triglicerídios em jejum) ou diabetes, a olanzapina pode ser considerada como fármaco de segunda linha. Entretanto, pode ser considerada uma escolha adequada em pacientes nos quais fármacos com menos propensão ao ganho de peso ou a distúrbios cardiometabólicos não consigam produzir eficácia suficiente. Isso porque a olanzapina costuma apresentar maior eficácia do que alguns outros agentes em determinados pacientes, particularmente em doses mais altas e em pacientes que se encontram em contexto institucional. A decisão quanto ao uso de qualquer antipsicótico atípico exige monitoramento não apenas da eficácia, mas também dos riscos, como os cardiometabólicos, e é uma avaliação de riscos e benefícios que precisa ser determinada para cada paciente e para cada fármaco individualmente. A olanzapina está disponível em comprimido de desintegração oral, injeção intramuscular e uso intramuscular de depósito, com ação prolongada de 4 semanas.

## Quetiapina

A quetiapina, que também apresenta uma estrutura química relacionada com a clozapina, é um antagonista nos receptores de serotonina  $5HT_{2A}$  e de dopamina  $D_2$ . No entanto, tem várias propriedades farmacológicas que a diferenciam, particularmente em doses diferentes e com diferentes formulações orais (Figura 5.47). As ações farmacológicas finais da quetiapina resultam, na verdade, das ações farmacológicas combinadas não apenas da própria quetiapina, mas também de seu metabólito ativo, a norquetiapina. A norquetiapina exibe propriedades farmacológicas únicas, em comparação com a quetiapina, principalmente a inibição do transportador de noradrenalina (NAT) (*i. e.*, inibição da recaptação de noradrenalina), mas também antagonismo de  $5HT_7$ ,  $5HT_{2C}$  e  $\alpha_2$  e ações agonistas parciais de  $5HT_{1A}$ . Todos eles podem contribuir para o perfil clínico global da quetiapina, em especial seus efeitos antidepressivos efetivos (Figura 5.47). A quetiapina exibe um conjunto global muito complexo de propriedades de ligação a vários receptores de neurotransmissores, muitos dos quais com maior potência do que ao receptor  $D_2$ . Isso pode explicar por que esse fármaco parece ser muito mais do que simplesmente um antipsicótico.

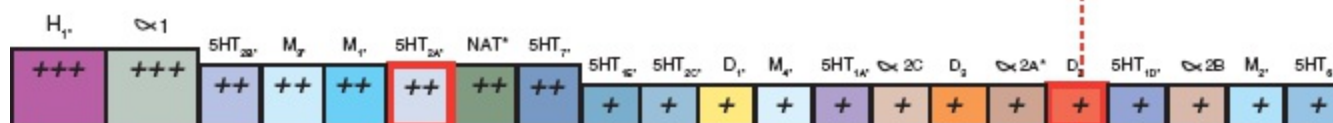
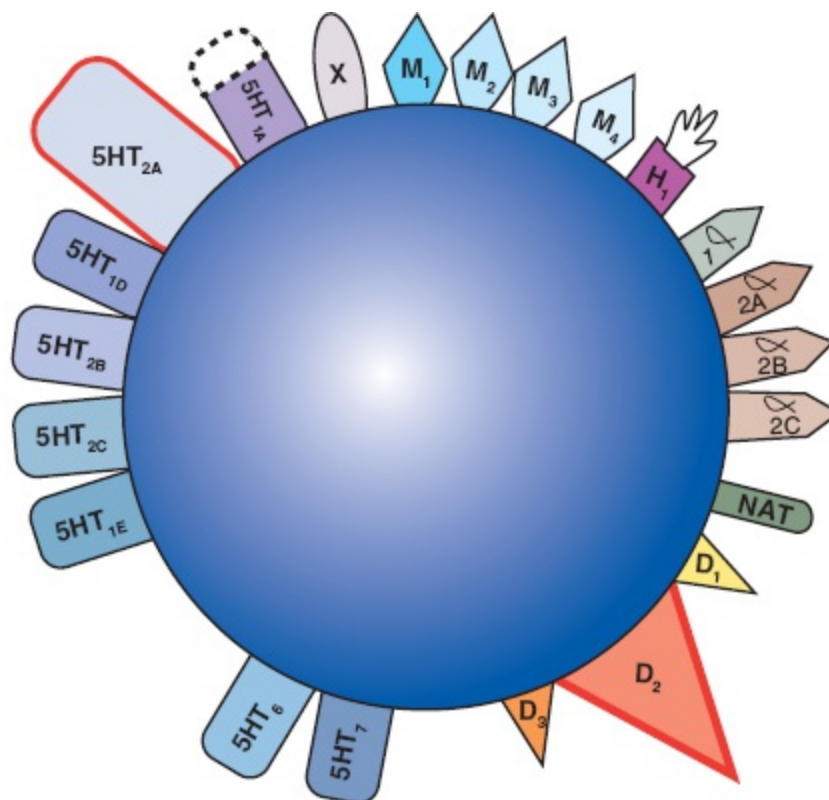
**Um fármaco diferente com diferentes formulações?** A quetiapina é um agente muito interessante, visto que atua como vários fármacos diferentes, dependendo da dose e de sua formulação. A quetiapina está disponível em uma formulação de liberação imediata (LI) e formulação de liberação prolongada (LP). A formulação LI tem início relativamente rápido e curta duração de ação, embora a maioria dos pacientes necessite tomá-la apenas 1 vez/dia. Habitualmente, tomam o medicamento à noite, já que a quetiapina é mais sedativa no pico de sua liberação, pouco depois de sua administração, devido, em grande parte, às suas propriedades anti-histamínicas. Em

alguns aspectos, isso a torna um hipnótico ideal, mas não um antipsicótico ideal.

Na dose de 300 mg/dia, provavelmente a dose antipsicótica mais baixa efetiva, a quetiapina LI ocupa rapidamente mais de 60% dos receptores  $D_2$ , o suficiente para a ação antipsicótica. No entanto, essa ocupação cai rapidamente em seguida abaixo de 60% dos receptores  $D_2$  (Figura 5.48A). Isso significa que o efeito antipsicótico pode desaparecer após algumas horas ou exigir mais de uma dose ao dia ou doses muito altas para manter a ocupação adequada dos receptores  $D_2$  acima de 60% durante todo o dia, pois seus níveis plasmáticos caem rapidamente (Figura 5.48A). Por outro lado, na mesma dose de 300 mg/dia, a formulação LP de quetiapina alcança mais lentamente seu pico. Contudo, o início da ocupação de 60% dos receptores  $D_2$  é rápido o suficiente para que seja efetiva, sem o mesmo grau de sedação que a quetiapina LI e sua duração de ação com uma ocupação acima do limiar de 60% é várias horas mais longa do que a quetiapina LI (Figura 5.48A).

Na dose máxima geralmente usada, exceto para casos resistentes ao tratamento, de 800 mg, a quetiapina LI continua ocupando os receptores  $D_2$  por apenas 12 h acima do limiar de 60%, correndo o risco de resultar em sintomas de escape no fim do dia. Enquanto isso, a quetiapina LP mantém ocupação dos receptores  $D_2$  totalmente efetiva até a próxima dose, depois de 24 h (Figura 5.48B). Desse modo, a formulação LP é ideal como antipsicótico, com menos sedação no pico da dose, e duração de ação que se estende por todo o dia. Entretanto, essa formulação não é ideal como hipnótico, já que o pico é mais tardio a partir do momento em que o paciente toma o medicamento, retardando o início do sono, com presença de uma quantidade significativa de fármaco residual quando o paciente acorda, o que aumenta a probabilidade de causar ressaca.

Quetiapina



\*Ligação primariamente devido à norquetiapina (um metabólito da quetiapina)

**Figura 5.47 Perfil farmacológico e de ligação da quetiapina.** Esta figura mostra o consenso qualitativo do pensamento atual acerca das propriedades da quetiapina e da norquetiapina. Na verdade, a quetiapina não apresenta uma ligação particularmente potente nos receptores D<sub>2</sub>. Provavelmente, as propriedades antagonistas de H<sub>1</sub> proeminentes da quetiapina contribuem para a sua capacidade de melhorar o sono. Isso também pode contribuir para sua capacidade de melhorar os transtornos do sono na depressão bipolar e unipolar, bem como nos de ansiedade. Todavia, essa propriedade também pode contribuir para a sedação diurna, particularmente em associação às propriedades antimuscarínicas M<sub>1</sub> e antagonistas dos receptores α<sub>1</sub>-adrenérgicos. Recentemente, foi identificado um importante metabólito ativo da quetiapina, a norquetiapina. A norquetiapina pode contribuir com ações adicionais nos receptores, conforme assinalado no perfil de ligação com um asterisco. As ações agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub>, a inibição do transportador de noradrenalina (NAT) e as ações antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> podem, todas elas, contribuir para as propriedades de melhora do humor, bem como para a melhora cognitiva obtida com a quetiapina. Entretanto, as ações antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> combinadas com as ações antagonistas de H<sub>1</sub> podem colaborar para o ganho de peso. As ações antagonistas dos receptores colinérgicos muscarínicos causam efeitos colaterais anticolinérgicos. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam bastante de acordo com a técnica e de um laboratório para outro. Elas são constantemente revistas e atualizadas.

**Um fármaco diferente em diferentes doses?** Se a farmacologia dos agonistas parciais de D<sub>2</sub>, como o aripiprazol, é a história de *Cachinhos Dourados e os Três Ursos* (Goldilocks), conforme discutido anteriormente, a história da posologia da quetiapina é a dos três ursos (Figura 5.49). A quetiapina como antipsicótico é o Papai Urso de 800 mg, idealmente na formulação LP. A quetiapina

como antidepressivo é a Mamãe Urso de 300 mg, também idealmente na formulação LP. A quetiapina como sedativo-hipnótico é o Bebê Urso de 50 mg, idealmente na formulação LI. Doses cada vez mais altas não apenas ocupam um número cada vez maior de receptores  $D_2$ , mas também recrutam o bloqueio de outros receptores, com um deslocamento para a direita na linha de receptores na parte inferior da Figura 5.47, conforme se aumenta a dose. As doses mais baixas atuam nos receptores que exibem maior afinidade pela quetiapina (à esquerda na linha de receptores, na parte inferior da Figura 5.47).



**Figura 5.48 Ocupação estimada dos receptores  $D_2$  do estriado com diferentes doses de quetiapina.** A ocupação estimada dos receptores  $D_2$  do estriado pela quetiapina difere conforme a dose e a formulação. **A.** Na dose de 300 mg da formulação de liberação imediata (LI), a ocupação dos receptores  $D_2$  rapidamente alcança um pico de, aproximadamente, 90% e, em seguida, cai com bastante rapidez. Na dose de 300 mg da formulação de liberação prolongada (LP), a ocupação dos receptores  $D_2$  alcança seu pico de, aproximadamente, 80% após 6 h e, em seguida, exibe um declínio mais gradual nas próximas 18 h. **B.** Na dose de 800 mg da formulação LI, a ocupação dos receptores  $D_2$  alcança seu pico mais cedo, em quase 100% e, em seguida, cai com bastante rapidez, embora não tão drasticamente quanto a queda observada com a dose mais baixa. Na dose de 800 mg da formulação LP, a ocupação dos receptores  $D_2$  alcança seu pico acima de 90% depois de 6 h e, em seguida, exibe um declínio lento para cerca de 70% nas próximas 18 h.

Começando pelo Bebê Urso, apenas as propriedades de ligação mais potentes da quetiapina na extrema esquerda da faixa na Figura 5.47 são relevantes, particularmente as propriedades anti-histamínicas  $H_1$ . Com a formulação LI, quase todos os receptores  $H_1$  são bloqueados dentro de poucos minutos após sua administração oral (Figura 5.50A). Isso aumenta as chances de um rápido início do sono, enquanto, com a formulação LP (Figura 5.50B), esse pico só é alcançado quase no momento de acordar, pressupondo que a quetiapina seja tomada ao deitar. Além disso, com a formulação LI, a ocupação dos receptores  $H_1$  declina rapidamente, o que diminui a probabilidade de um efeito de ressaca (Figura 5.50A), porém isso é exatamente o oposto para a formulação LP (Figura 5.50B). As doses do Bebê Urso não estão aprovadas para uso como hipnótico, e esta pode ser uma opção cara, com riscos metabólicos. Assim, não é considerada opção de primeira linha para induzir o sono. Observe que, com ambas as formulações, ocorre bloqueio de apenas um número muito pequeno dos receptores  $5HT_{2C}$  e do transportador de noradrenalina relacionados com ação antidepressiva teoricamente insuficiente para a eficácia antidepressiva. Além disso, o grau de ocupação dos receptores  $D_2$  está bem abaixo do limiar de 60%, o que também é insuficiente para a eficácia antipsicótica.

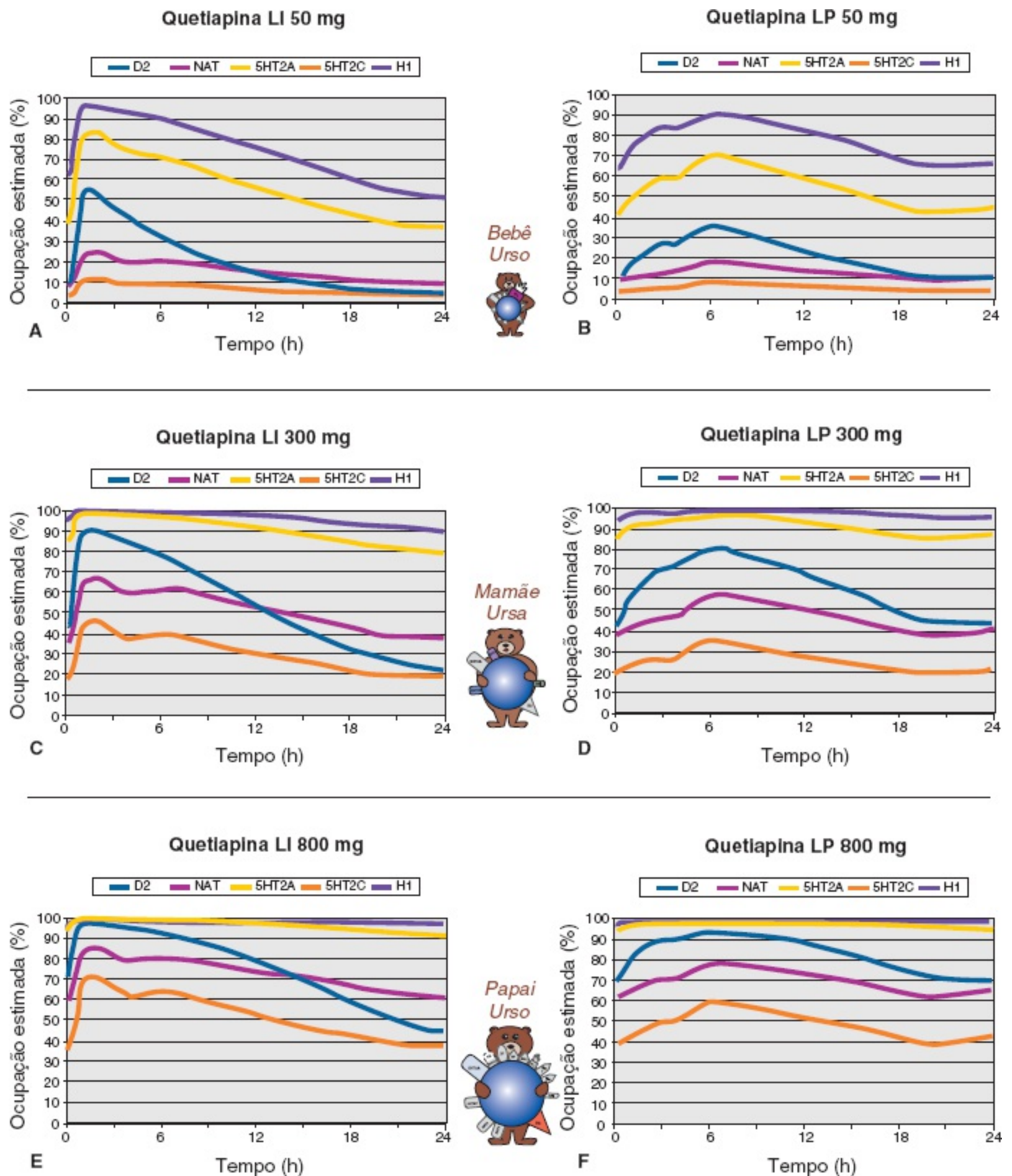
A Mamãe Urso é a surpresa em muitos aspectos. Embora tenha sido desenvolvida como antipsicótico, foi observado em relatos de casos que a quetiapina exerce efeitos antidepressivos em pacientes com depressão bipolar e unipolar, além de ajudá-los no sono, e na ausência de sintomas psicóticos. Com o decorrer do tempo, os ensaios clínicos realizados demonstraram repetidamente que, na faixa de 300 mg, a quetiapina apresenta alguns dos efeitos antidepressivos mais consistentes

em comparação com qualquer agente na depressão bipolar. A princípio, isso não fazia muito sentido do ponto de vista farmacológico para um antagonista de  $5HT_{2A-D_2}$  com propriedades anti-histamínicos. Todavia, foi descoberto o metabólito ativo da quetiapina, a norquetiapina, com propriedades de bloqueio da recaptação de noradrenalina e antagonista de  $5HT_{2C}$ , muito maiores que as da própria quetiapina. Esses dois mecanismos podem, individualmente, aumentar a liberação tanto de dopamina quanto de noradrenalina. Juntos parecem exercer ações sinérgicas em doses abaixo daquelas que produzem uma ocupação de 60% dos receptores  $D_2$  (Figura 5.50C e D). Além disso, a quetiapina tem propriedades de agonista parcial de  $5HT_{1A}$ , e antagonista de  $5HT_7$ ,  $\alpha_2$  e  $5HT_{1B/D}$ , também teoricamente ligadas a ações antidepressivas. Teoricamente, essas múltiplas ações farmacológicas concomitantes levaram à chegada da quetiapina como antidepressivo – uma Mamãe Ursa de 300 mg. Isso representa uma grande mudança de paradigma para um fármaco originalmente desenvolvido como antipsicótico para a esquizofrenia. Embora ambas as formulações LI (Figura 5.50C) e LP (Figura 5.50D) pareçam ter eficácia antidepressiva, a formulação LP apresenta ocupação mais consistente dos receptores  $5HT_{2C}$  e dos transportadores de noradrenalina ao longo do dia, bem como de outros receptores-chave. Por esse motivo, pode constituir, teoricamente, a formulação preferida para o tratamento da depressão. A quetiapina foi aprovada tanto para a depressão bipolar quanto como agente potencializador dos ISRS/IRSN na depressão unipolar que não responde suficientemente à monoterapia com ISRS/IRSN. Desse modo, a combinação da quetiapina com esses outros antidepressivos na depressão unipolar resistente ao tratamento teria as ações monoamínicas triplas de aumentar a serotonina (por meio das ações dos ISRS/IRSN), da dopamina e da noradrenalina (esses últimos dois neurotransmissores teoricamente por meio das ações antagonistas de  $5HT_{2C}$  da quetiapina/norquetiapina, junto com o bloqueio do NAT no córtex pré-frontal tanto pela quetiapina quanto pelo IRSN). Além disso, trataria simultaneamente os sintomas de insônia e de ansiedade por meio de sua ação anti-histamínica (Figura 5.50C e D).





jejum e a resistência à insulina, em especial em doses moderadas a altas, com risco intermediário a alto em comparação com outros antipsicóticos atípicos, possivelmente por meio do mesmo mecanismo farmacológico desconhecido, cuja atividade é postulada para alguns outros antipsicóticos atípicos (receptor X nas Figuras 5.42 e 5.47).



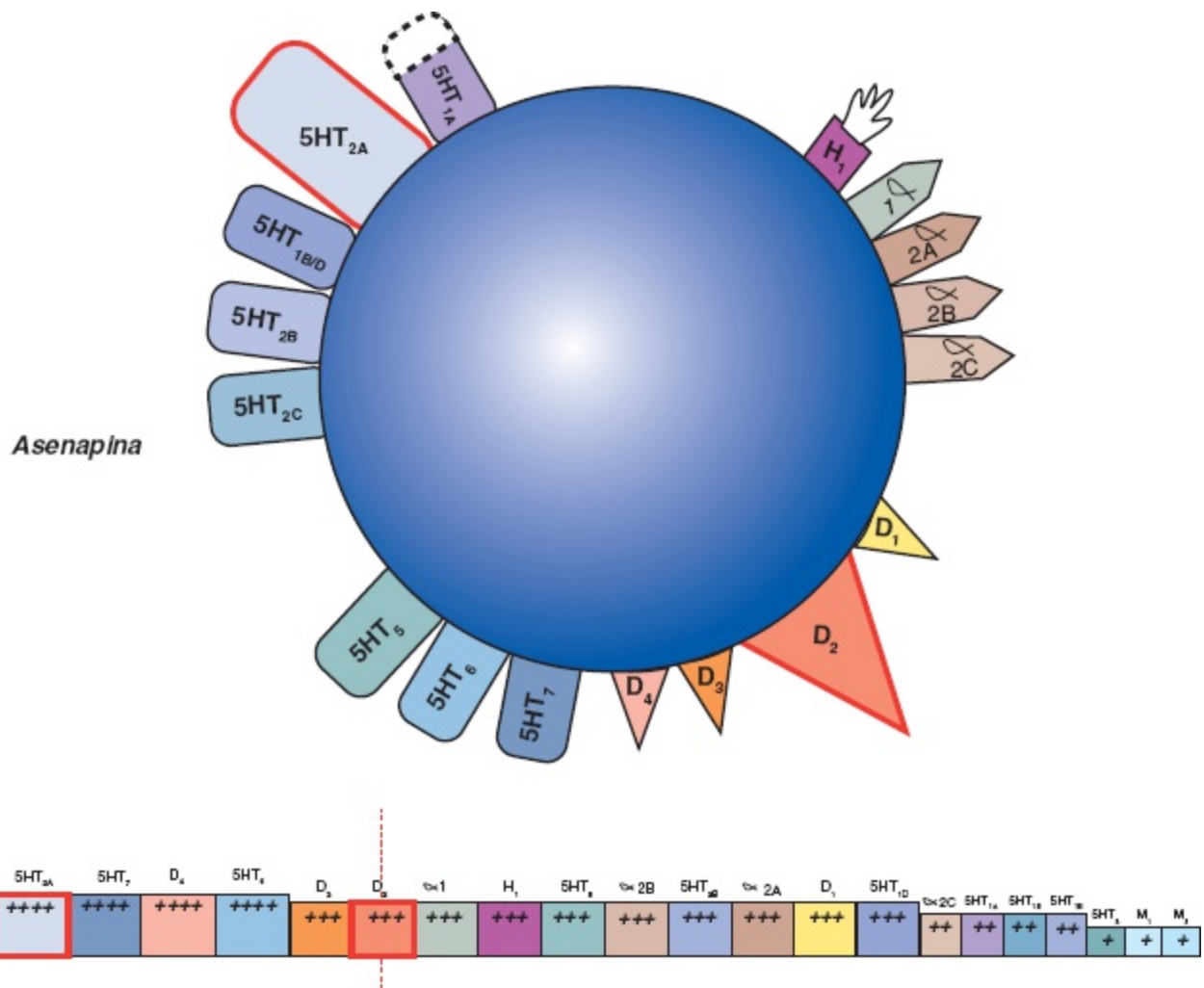
**Figura 5.50 Perfil de ligação da quetiapina com diferentes doses e formulações.** A, B. A ocupação estimada dos receptores com quetiapina LI e LP, 50 mg/dia, é mostrada aqui. Embora a quetiapina se ligue a múltiplos receptores nessa dose, sua ação mais importante é exercida nos receptores de histamina 1, explicando, assim, seu uso como sedativo-

hipnótico nessa dose. **C, D.** Em doses antidepressivas, o antagonismo dos receptores de histamina 1 e 5HT<sub>2A</sub> constitui a propriedade de ligação mais proeminente da quetiapina tanto a LI quanto a LP, com ligação adicional aos receptores D<sub>2</sub>, ao transportador de noradrenalina e aos receptores 5HT<sub>2C</sub>. **E, F.** Em doses antipsicóticas, as propriedades de ligação mais acentuadas da quetiapina LI e LP também consistem em antagonismo dos receptores de histamina 1 e 5HT<sub>2A</sub>. Entretanto, a ocupação no receptor D<sub>2</sub>, no transportador de noradrenalina e no receptor 5HT<sub>2C</sub> é maior do que com o uso de doses mais baixas.

## Asenapina

A asenapina é um dos antipsicóticos atípicos mais recentes (Figura 5.51). Apresenta estrutura química relacionada com o antidepressivo mirtazapina e compartilha várias das propriedades farmacológicas de ligação desta última, particularmente o antagonismo de 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, H<sub>1</sub> e  $\alpha_2$ , além de muitas outras propriedades ausentes na mirtazapina, em especial o antagonismo de D<sub>2</sub>, bem como ações em muitos outros subtipos de receptores serotoninérgicos (Figura 5.51). Isso sugere que a asenapina seria um antipsicótico com ações antidepressivas, porém apenas suas ações antipsicóticas/antimaníacas foram comprovadas.

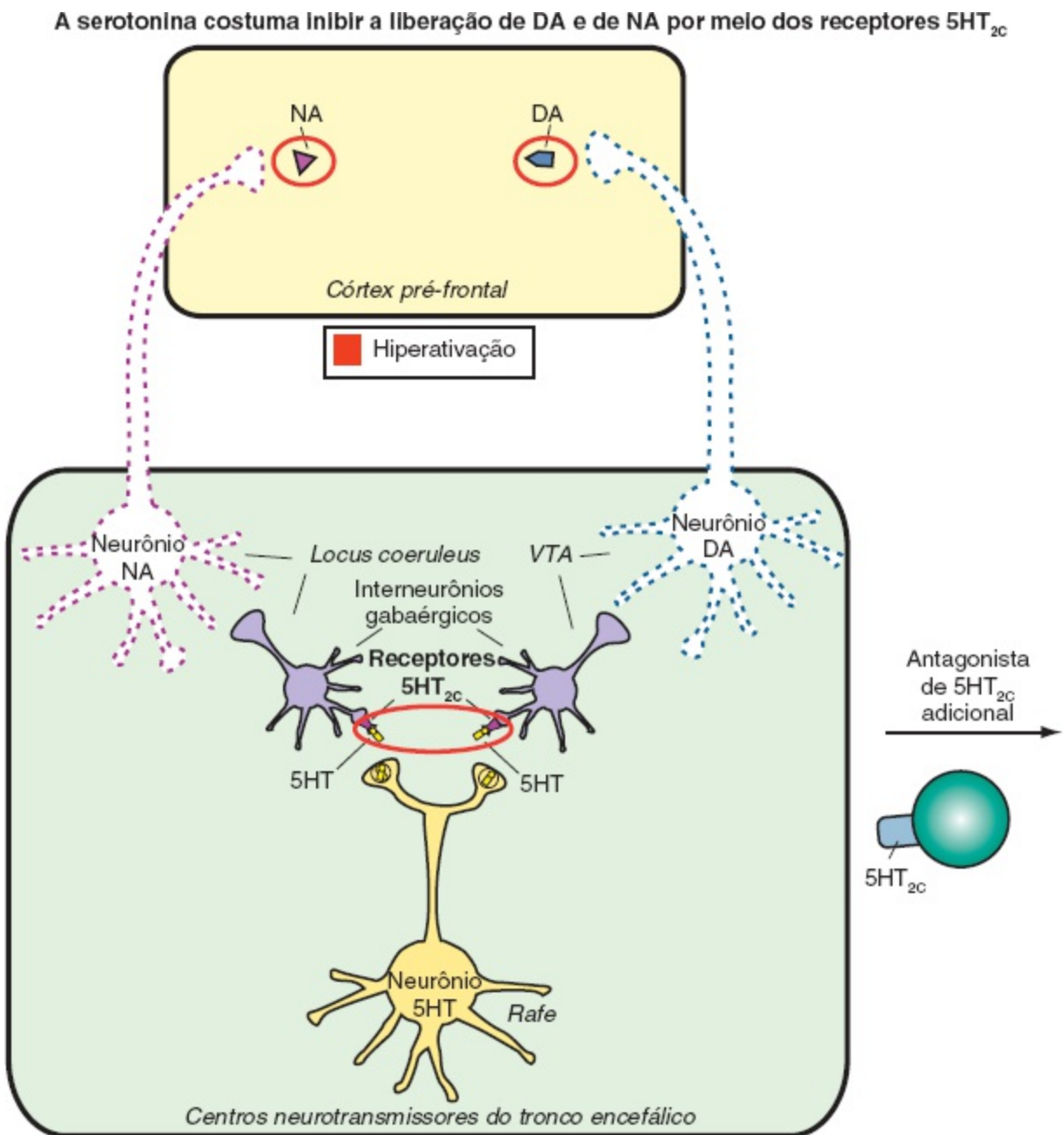
A asenapina é distinta, por ser administrada em formulação sublingual, uma vez que o fármaco ativo é pouco biodisponível se a asenapina for deglutida, em virtude de seu extenso metabolismo de primeira passagem. A área de superfície da cavidade oral para absorção oral pode limitar o tamanho da dose e a extensão da absorção do fármaco em doses altas, razão pela qual a asenapina é, em geral, administrada 2 vezes/dia, apesar de sua meia-vida longa. Como a asenapina sofre rápida absorção por via sublingual, com níveis máximos logo alcançados, ao contrário de formulações orais semelhantes de outros antipsicóticos, como a olanzapina, que simplesmente sofrem rápida dissolução na boca, mas que apresentam absorção tardia, as considerações teóricas e as observações com base em relatos de casos sugerem que a asenapina pode ser usada como antipsicótico oral de ação rápida “quando necessário”. Assim, “levantam” alguns psicóticos e aliviam rapidamente pacientes sem recorrer à injeção. Um dos efeitos colaterais da administração sublingual em alguns pacientes consiste em hipoestesia oral. Além disso, os pacientes não podem ingerir alimentos ou líquidos durante 10 min após a administração sublingual, de modo a evitar que o fármaco seja retirado dos locais de absorção oral e carregado até o estômago, onde seu extenso metabolismo de primeira passagem resultará em biodisponibilidade mínima do fármaco ativo. A asenapina pode ser sedativa, particularmente na primeira dose. Entretanto, não tem alta propensão a produzir SEP nem ganho de peso/dislipidemia, apesar de suas propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> e propriedades anti-histamínicas mais fracas.



**Figura 5.51 Perfil farmacológico e de ligação da asenapina.** Esta figura ilustra um consenso qualitativo do pensamento atual acerca das propriedades de ligação da asenapina. A asenapina apresenta um complexo perfil de ligação, com ligação mais potente em múltiplos receptores serotoninérgicos e dopaminérgicos do que aos receptores D<sub>2</sub>. Em particular, as propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> podem contribuir para sua eficácia no alívio dos sintomas afetivos e cognitivos, enquanto as propriedades antagonistas de 5HT<sub>7</sub> podem contribuir para sua eficácia no alívio dos sintomas afetivos, cognitivos e do sono. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

As ações antagonistas da asenapina nos receptores 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>1B/D</sub> e α<sub>2</sub>, com ações agonistas parciais nos receptores 5HT<sub>1A</sub>, bem como relatos clínicos não científicos, sustentam as perspectivas relativas às propriedades antidepressivas da asenapina. Isto é, a ação antagonista nos receptores 5HT<sub>2C</sub> libera dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal, o que talvez melhore a depressão. Esse mecanismo está ilustrado nas Figuras 5.52A e 5.52B. A estimulação serotoninérgica nos receptores 5HT<sub>2C</sub> de interneurônios gabaérgicos – tanto no tronco encefálico quanto no córtex pré-frontal – normalmente provoca liberação de GABA nos neurônios noradrenérgicos e dopaminérgicos, o que inibe a liberação de noradrenalina e de dopamina para fora desses neurônios no córtex pré-frontal. Essas ações sobre os receptores 5HT<sub>2C</sub> no tronco encefálico são mostradas na Figura 5.52A. Quando esses receptores 5HT<sub>2C</sub> são bloqueados, a liberação de noradrenalina e de dopamina é desinibida no córtex pré-frontal, exercendo, teoricamente, efeito antidepressivo (Figura 5.52B). Os antidepressivos estabelecidos, como a agomelatina e a mirtazapina, apresentam

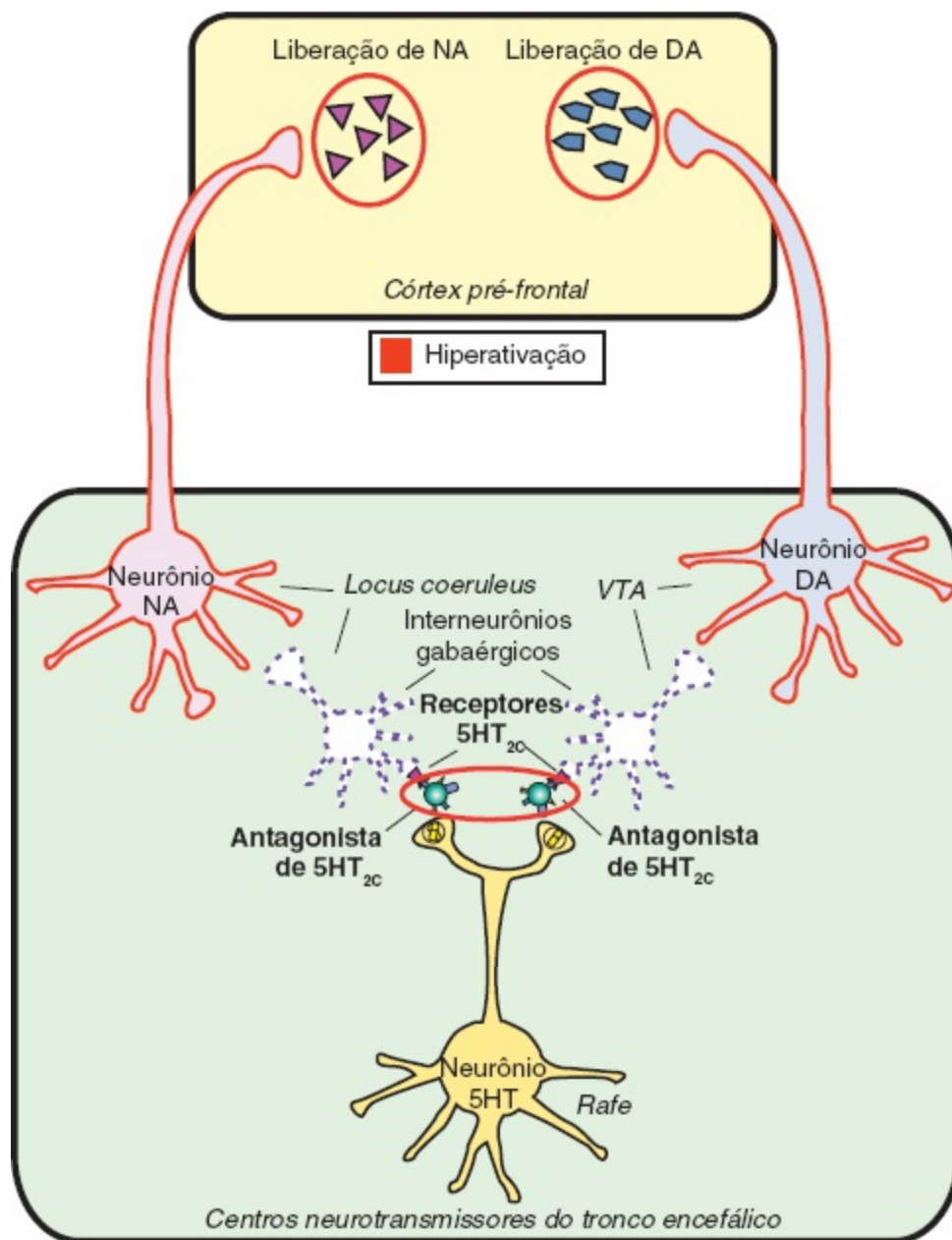
propriedades antagonistas de  $5HT_{2C}$ .



**Figura 5.52A** A serotonina inibe a liberação de noradrenalina e de dopamina. Normalmente, a ligação da serotonina aos receptores  $5HT_{2C}$  nos interneurônios de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (gabaérgicos) (círculo vermelho na parte inferior) inibe a liberação de noradrenalina e de dopamina no córtex pré-frontal (círculos vermelhos na parte superior).



Mecanismo dos antagonistas de  $5HT_{2C}$  como desinibidores da noradrenalina e da dopamina no córtex pré-frontal



**Figura 5.52B** O antagonista de  $5HT_{2C}$  desinibe a liberação de noradrenalina e de dopamina. Quando um antagonista de  $5HT_{2C}$  se liga aos receptores  $5HT_{2C}$  nos interneurônios de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (gabaérgicos) (círculo vermelho da parte inferior), ele impede a ligação da serotonina. Portanto, impede a inibição da liberação de noradrenalina e de dopamina no córtex pré-frontal. Em outras palavras, desinibe sua liberação (círculos vermelhos na parte superior).

A asenapina (à semelhança de outros antipsicóticos atípicos) não apenas exerce ações antagonistas de  $5HT_{2C}$  (Figura 5.51), mas também apresenta várias outras ações farmacológicas potentes ligadas, teoricamente, a ações antidepressivas que, previsivelmente, devem elevar os níveis de noradrenalina, serotonina e dopamina por meio do antagonismo  $\alpha_2$  (Capítulo 7). Além disso, devem potencializar a elevação dos níveis de serotonina na presença de bloqueio da recaptação de serotonina por um ISRS/IRSN pelo antagonismo de  $5HT_{1B/D}$ , bem como de  $5HT_7$  (Capítulo 7). Essas mesmas propriedades de ligação e ações da asenapina sobre as monoaminas em modelos pré-clínicos também sugerem sua utilidade teórica para os sintomas negativos da esquizofrenia. Um estudo preliminar sugeriu melhor eficácia do que um agente comparativo para o tratamento dos

sintomas negativos, embora esses resultados não tenham sido reproduzidos. O perfil farmacológico antidepressivo teórico e convincente da asenapina também precisa ser estudado adequadamente em pacientes com depressão resistente ao tratamento ou depressão bipolar.

## **Zotepina**

A zotepina é um antipsicótico atípico disponível no Japão e na Europa, mas não nos EUA. A zotepina tem estrutura química relacionada com a da clozapina, porém com algumas propriedades farmacológicas (Figura 5.53) e clínicas distintas. Embora a zotepina costume ser classificada como antipsicótico atípico, foram observados, entretanto, alguns SEP, bem como elevações da prolactina. À semelhança da clozapina, existe maior risco de convulsões, particularmente em doses altas, bem como ganho de peso e sedação. Provavelmente, a zotepina aumenta o risco de resistência à insulina, dislipidemia e diabetes, porém não foi extensamente estudada quanto a esses efeitos colaterais. Todavia, diferentemente da clozapina, ainda não há evidências claras de que a zotepina seja tão efetiva nos pacientes que não respondem aos antipsicóticos convencionais. A zotepina prolonga o intervalo QTc de modo dependente da dose e, em geral, é administrada 3 vezes/dia. A zotepina é antagonista de  $5HT_{2C}$ , de  $\alpha_2$ , de  $5HT_7$  e agonista parcial fraco dos receptores  $5HT_{1A}$ , bem como inibidora fraca da recaptação de noradrenalina (NAT ou transportador de noradrenalina) (Figura 5.53). Isso sugere efeitos antidepressivos potenciais que ainda não foram bem estabelecidos em ensaios clínicos.

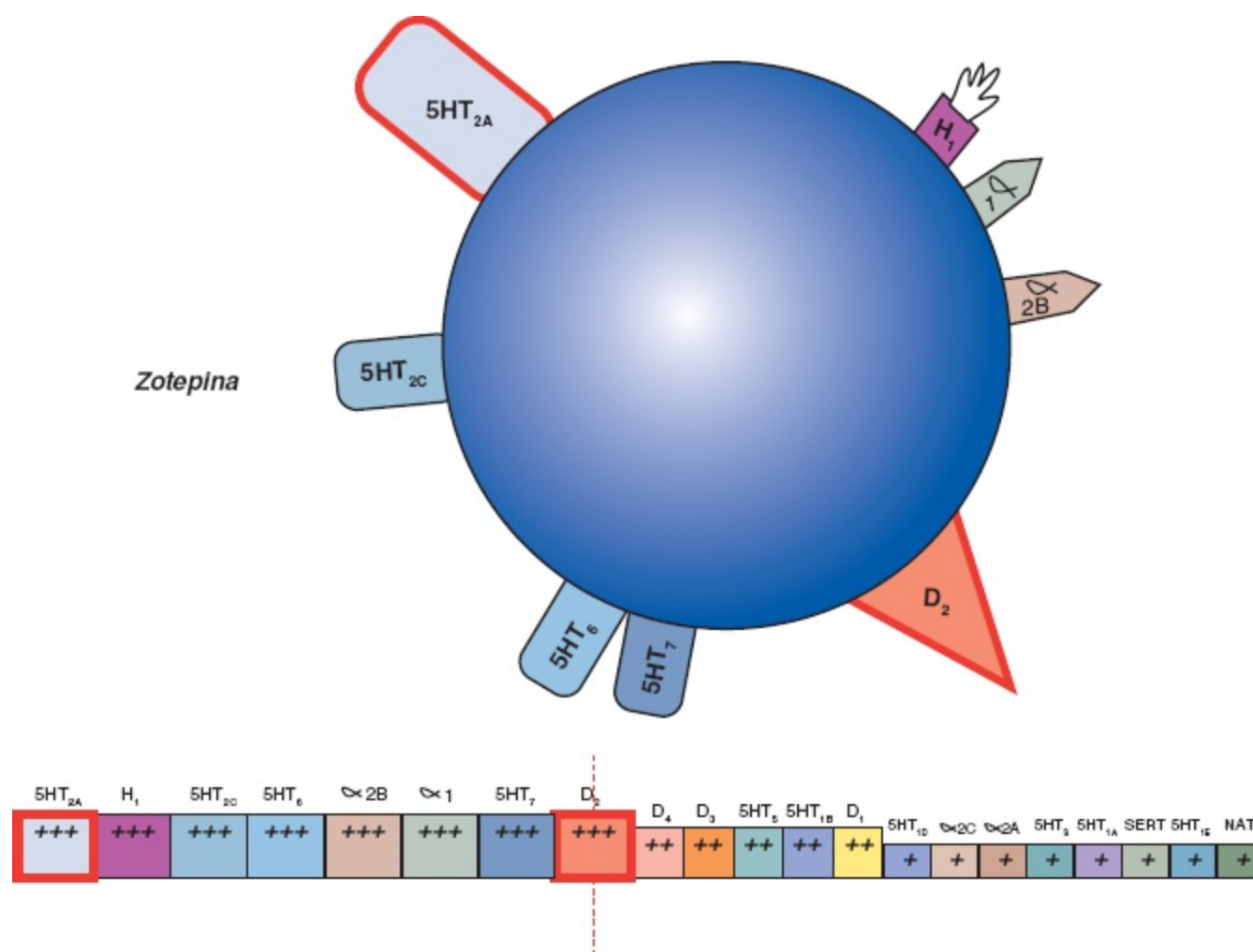
## **Antipsicóticos “dona”**

### **Risperidona**

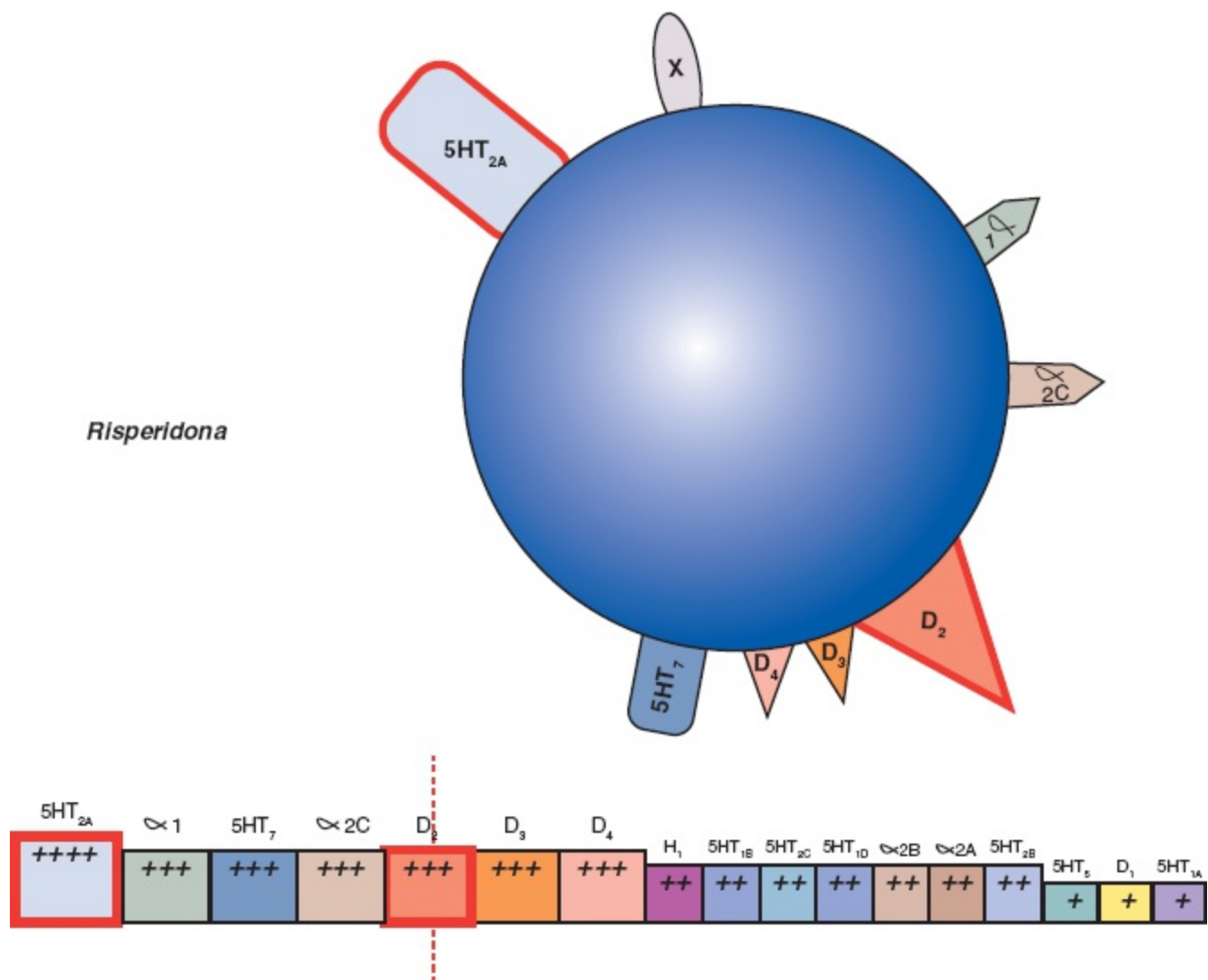
Trata-se de um antipsicótico “dona” que, portanto, apresenta estrutura química e perfil farmacológico diferentes daqueles dos “pina” (compare as Figuras 5.24A e B; ver Figura 5.54). A risperidona tem propriedades de um antipsicótico atípico, particularmente em doses mais baixas. No entanto, talvez se torne mais “convencional” em doses altas, visto que podem ocorrer SEP se a dose for elevada demais. Assim, a risperidona tem uso preferencial não apenas na esquizofrenia e na mania bipolar em doses moderadas, mas também em outras condições em que possam ser usadas doses mais baixas ou moderadas de antipsicóticos, como em crianças e adolescentes com transtornos psicóticos. A risperidona foi aprovada para o tratamento da irritabilidade associada ao transtorno autístico em crianças e adolescentes (entre 5 e 16 anos de idade), com sintomas de agressão a outras pessoas, autolesão proposital, ataques de cólera e rápida mudança do humor, com transtorno bipolar (entre 10 e 17 anos) e esquizofrenia (13 a 17 anos). Em certas circunstâncias, a risperidona em baixa dose é usada “sem indicação na bula” para o tratamento convencional – devido a uma advertência de segurança de tarja preta – da agitação e psicose associadas à demência. Isso ocorre apesar do fato de



que os pacientes idosos com psicose associada à demência tratados com qualquer antipsicótico atípico correm maior risco de morte em comparação com o placebo, embora o risco global seja baixo. Naturalmente, os riscos e os benefícios devem ser avaliados com cuidado para cada paciente antes de se prescrever um antipsicótico atípico para qualquer uso. A risperidona também está disponível em formulação injetável de depósito de ação longa, com duração de 2 semanas. Essas formulações podem melhorar a adesão ao tratamento. Além disso, se a adesão aumentar, podem-se obter melhores resultados a longo prazo. Dispõe-se, também, de um comprimido de desintegração oral e formulação líquida da risperidona.



**Figura 5.53 Perfil farmacológico e de ligação da zotepina.** Esta figura mostra um consenso qualitativo do pensamento atual acerca das propriedades de ligação da zotepina. As propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub> e de histamina 1 podem contribuir para o ganho de peso; as dos receptores H<sub>1</sub> e α<sub>1</sub>-adrenérgicos, para a sedação; e as de 5HT<sub>2C</sub> e de 5HT<sub>7</sub> sugerem possível eficácia no alívio dos sintomas afetivos. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.



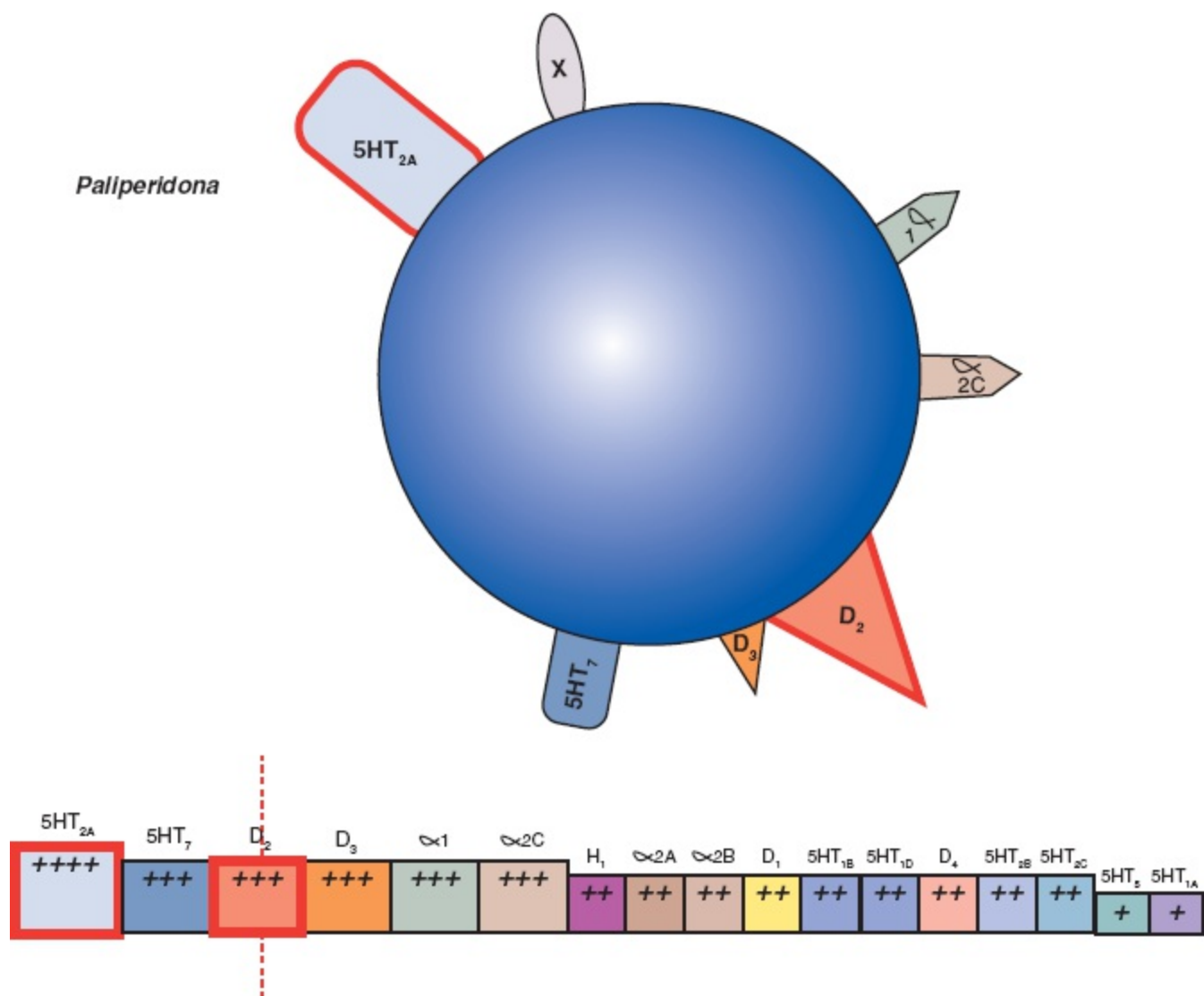
**Figura 5.54 Perfil farmacológico e de ligação de risperidona.** Esta figura mostra um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da risperidona. As propriedades antagonistas de  $\alpha_2$  podem contribuir para sua eficácia na depressão, porém essa ação pode ser reduzida pelas propriedades antagonistas simultâneas de  $\alpha_1$ , que também podem contribuir para a hipotensão ortostática e a sedação. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

Apesar de ser “atípica” em termos de redução dos SEP em doses mais baixas, a risperidona eleva os níveis de prolactina até mesmo em doses baixas. A risperidona apresenta risco moderado de ganho de peso e dislipidemia. O ganho de peso pode ser particularmente um problema em crianças.

### Paliperidona

A paliperidona, o metabólito ativo da risperidona, é também conhecida como 9-hidroxirisperidona. Trata-se de um antipsicótico ativo com antagonismo do receptor de serotonina 5HT<sub>2A</sub> e do receptor de dopamina D<sub>2</sub> (Figura 5.55). O perfil de ligação da paliperidona (Figura 5.55) assemelha-se ao da risperidona (Figura 5.54). Entretanto, uma diferença farmacocinética entre a risperidona e a paliperidona é que esta última não sofre metabolismo hepático; sua eliminação depende da excreção urinária. Portanto, são observadas poucas interações medicamentosas farmacocinéticas. Outra

diferença farmacocinética é que a forma oral da paliperidona apresenta-se em formulação de liberação prolongada, diferentemente da risperidona. Isso modifica, realmente, algumas das características clínicas da paliperidona em comparação com a risperidona, um fato que nem sempre é bem reconhecido e pode levar ao uso de uma dose insuficiente de paliperidona oral. A liberação prolongada por via oral significa que a paliperidona só precisa ser administrada 1 vez/dia, enquanto a risperidona, particularmente quando se inicia o tratamento e, sobretudo em crianças ou no idoso, pode exigir duas doses ao dia para evitar a sedação e a hipotensão ortostática. Os efeitos colaterais da risperidona podem estar relacionados, em parte, com a rápida taxa de absorção e doses máximas mais altas, com maior flutuação dos níveis, o que resulta em duração de ação mais curta, propriedades que são eliminadas pela formulação de liberação controlada da paliperidona.



**Figura 5.55 Perfil farmacológico e de ligação da paliperidona.** Esta figura mostra um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da paliperidona, o metabólito ativo da risperidona. A paliperidona compartilha muitas propriedades farmacológicas com a risperidona. À semelhança de todos os antipsicóticos ativos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

Apesar das características semelhantes de ligação a receptores da paliperidona e da risperidona,

a paliperidona tende a ser mais tolerável e a produzir menos sedação, menos hipotensão ortostática e menos SEP, embora isso se baseie em experiência clínica de relatos de casos, não em estudos clínicos comparativos. A paliperidona também pode causar ganho de peso, resistência à insulina e diabetes associados a seu uso, bem como elevações da prolactina plasmática, praticamente com os mesmos riscos que a risperidona.

O fato de a paliperidona ser um metabólito ativo de um antipsicótico conhecido em formulação de liberação controlada pode levar alguns médicos a acreditar erroneamente existirem diferenças apenas triviais entre a paliperidona e a risperidona e que ambas são essencialmente o mesmo fármaco e devem ser administradas de modo semelhante, com a mesma dose em mg e a mesma titulação, uma vez iniciada sua administração. Quando isso é feito na prática clínica, pode levar à falsa percepção de que a paliperidona não é tão efetiva quanto a risperidona, porém esse problema costuma ser solucionado ao se reconhecer que 1 mg de paliperidona não é igual a 1 mg de risperidona. Um erro comum consiste em iniciar com 3 mg de paliperidona, pressupondo incorretamente que o fármaco requeira uma titulação semelhante à da risperidona e que uma dose de 3 mg de paliperidona é mais ou menos igual a 3 mg de risperidona. Na verdade, a melhor dose inicial é de 6 mg de paliperidona, a qual, geralmente, é bem tolerada. Um aumento para 9 mg a partir da segunda semana de tratamento, no 8º dia ou, até mesmo, para 12 mg começando na terceira semana de tratamento, no 15º dia, pode resultar em eficácia ótima. Outra dica consiste possivelmente em iniciar com uma dose mais alta de paliperidona (9 mg) se o paciente correr risco iminente de recidiva, ou se ele sempre teve necessidade de doses mais altas de antipsicóticos, ou se está apresentando sintomas incômodos e persistentes, apesar de doses relativamente altas do antipsicótico anterior. Por outro lado, doses mais baixas (p. ex., 3 mg/dia) podem ser úteis se o paciente for muito sensível aos efeitos colaterais, pelo menos no início da posologia.

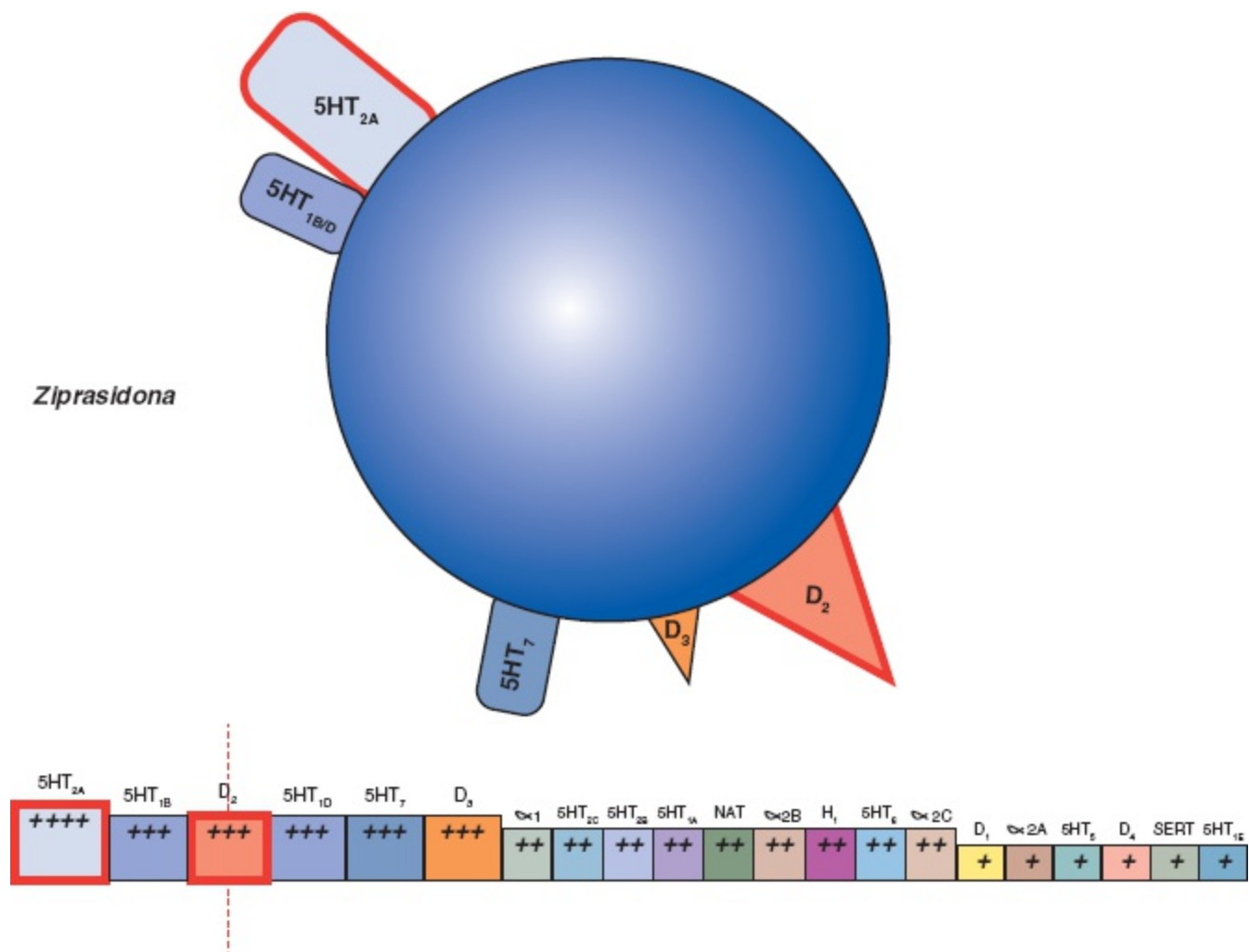
Dispõe-se de uma formulação de palmitato de paliperidona de depósito para administração prolongada, a cada 4 semanas. Atualmente, essa formulação é popular como o antipsicótico atípico de depósito preferido, sem a necessidade de tratamento oral no início e mais uma administração injetável a cada 2 semanas, como a risperidona de ação prolongada. A formulação de depósito da paliperidona também carece dos problemas potenciais de sedação intensa e monitoramento recomendado para a olanzapina injetável de ação prolongada de 4 semanas. Embora os antipsicóticos de depósito sempre tenham sido mais populares em alguns países da Europa do que nos EUA, agora que os antipsicóticos atípicos, como a paliperidona, estão se tornando disponíveis como formulações de depósito, os médicos norte-americanos estão começando não apenas a usá-los com mais frequência, mas também estão mudando os tipos de pacientes-alvo, administrando formulações de depósito não apenas em pacientes mais problemáticos e com menor adesão, mas também naqueles mais precocemente no início da psicose. A adesão assegurada com um antipsicótico atípico de depósito mais tolerável, em lugar de um antipsicótico convencional de depósito, no início da doença, pode levar a resultados mais favoráveis.

## Ziprasidona

A ziprasidona é outro antipsicótico atípico com novo perfil farmacológico (Figura 5.56). A principal característica diferencial da ziprasidona é sua pouca ou nenhuma propensão a produzir ganho de peso, apesar de suas ações agonistas moderadas de  $5HT_{2C}$  e  $H_1$  (Figura 5.56). Além disso, pode haver pouca associação da ziprasidona à dislipidemia, elevação dos triglicerídios em jejum ou resistência à insulina. De fato, quando pacientes que apresentaram ganho de peso e dislipidemia com antipsicóticos de alto risco passam a tomar ziprasidona, pode haver perda de peso e, com frequência, redução dos triglicerídios em jejum durante o tratamento com ziprasidona. As propriedades farmacológicas que tornam a ziprasidona diferente em termos de seu menor risco cardiometabólico não são conhecidas, mas podem ser explicadas se o fármaco não tiver a capacidade de se ligar a receptores que supostamente medeiam a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia.

A ziprasidona também é singular, devido à maneira como é administrada, isto é, 2 vezes/dia e com alimentos. Sua administração sem uma refeição de 500 calorias pode resultar em redução da absorção oral à metade e eficácia inconsistente. As preocupações iniciais quanto ao risco de prolongamento de QTc pela ziprasidona parecem agora não ser justificáveis. Diferentemente da iloperidona, da zotepina, do sertindol e da amisulprida, a ziprasidona não provoca prolongamento do QTc dependente da dose e poucos fármacos têm o potencial de aumentar os níveis plasmáticos de ziprasidona. Qualquer antipsicótico capaz de prolongar o intervalo QTc – e isso inclui vários antipsicóticos convencionais e atípicos – deve ser administrado com cautela a pacientes em uso de outros fármacos que, reconhecidamente, prolonguem o intervalo QTc. Todavia, não se recomenda, em geral, a realização rotineira de ECG. Naturalmente, recomenda-se ter cautela quando for administrado qualquer antipsicótico atípico ou psicofármaco a pacientes com problemas cardíacos, ou a pacientes em uso de outros fármacos que afetem a função cardíaca ou àqueles que tenham histórico de síncope ou histórico familiar de morte súbita. Isso faz parte do cálculo rotineiro de risco-benefício realizado para cada paciente individualmente antes de prescrever qualquer dos antipsicóticos atípicos. A ziprasidona é apresentada em formulação intramuscular para uso rápido em circunstâncias de urgência.

A ziprasidona tem várias propriedades farmacológicas. Isso sugere que ela pode apresentar ações antidepressivas, como antagonismo de  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_7$ ,  $5HT_{1B/D}$  e  $\alpha_2$  e agonismo parcial de  $5HT_{1A}$ , bem como bloqueio fraco da recaptação de noradrenalina e de serotonina (Figura 5.56), embora essas ações antidepressivas nunca tenham sido comprovadas em ensaios clínicos de grande porte.



**Figura 5.56 Perfil farmacológico e de ligação da ziprasidona.** Esta figura mostra um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da ziprasidona. Esse composto, ao que parece, carece das ações farmacológicas associadas ao ganho de peso e aumento do risco cardiometabólico, como elevação dos níveis plasmáticos de triglicerídios em jejum ou da resistência à insulina. A ziprasidona também carece de muitas das propriedades farmacológicas associadas à sedação significativa. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro. Elas são constantemente revistas e atualizadas.

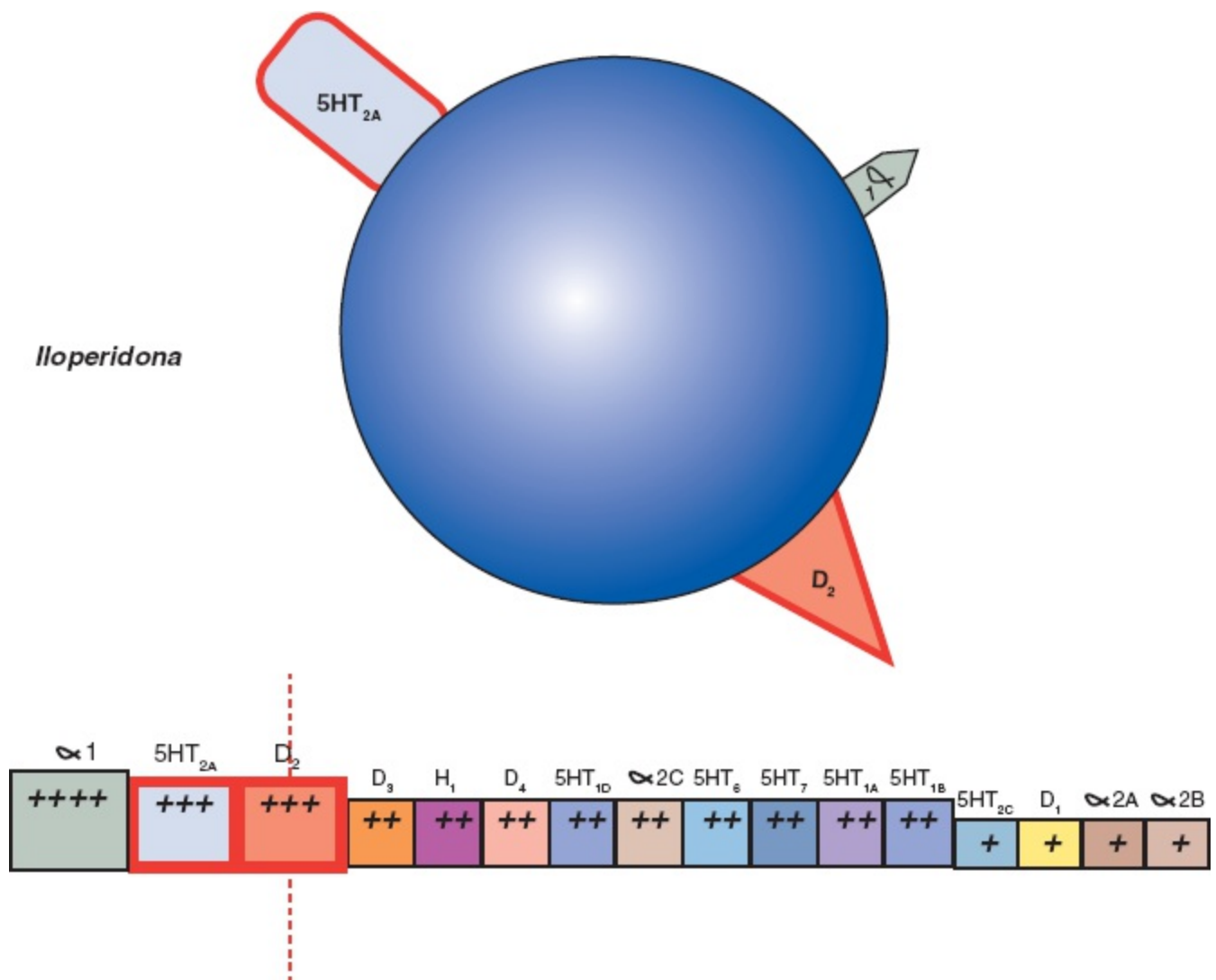
## Iloperidona

A iloperidona é um dos antipsicóticos atípicos mais recentes com propriedades antagonistas de 5HT<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub> (Figura 5.57). Suas propriedades clínicas mais distintas são nível muito baixo de SEP, baixo nível de dislipidemia e nível moderado de ganho de peso associados a seu uso. Sua propriedade farmacológica mais característica é seu potente antagonismo de α<sub>1</sub>. Conforme discutido anteriormente neste capítulo, o antagonismo de α<sub>1</sub> está geralmente associado ao potencial de hipotensão ortostática e sedação, em especial após aumento rápido da dose. Embora a iloperidona tenha meia-vida de 18 a 33 h, o que, teoricamente, possibilita uma única dose ao dia, em geral ela é administrada 2 vezes/dia e titulada durante vários dias quando iniciada, a fim de evitar a ocorrência de hipotensão ortostática e sedação. O aumento de sua dose pode retardar o início dos efeitos antipsicóticos. Assim, a iloperidona costuma ser usada para substituir outro fármaco em situações

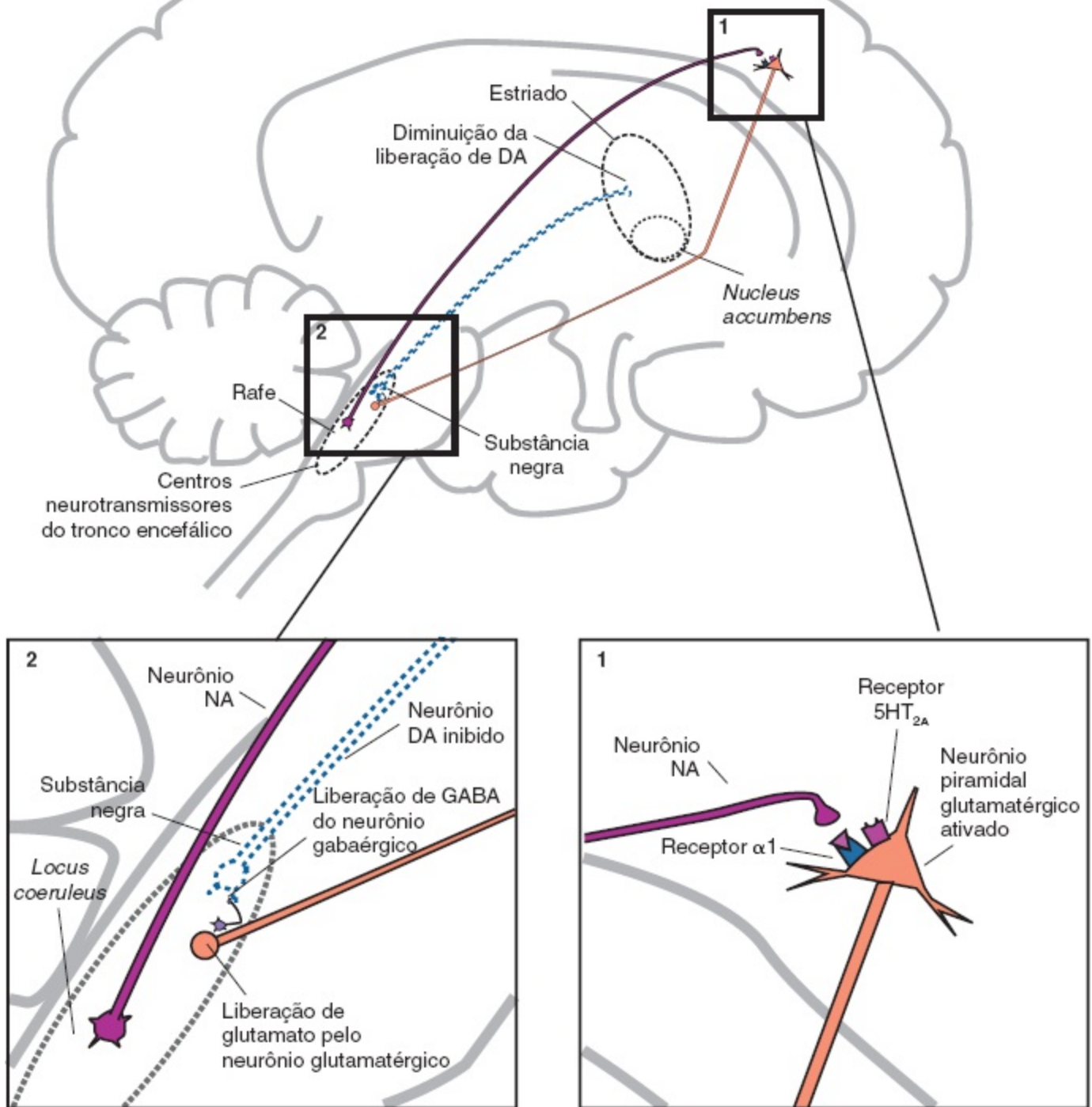


não urgentes.

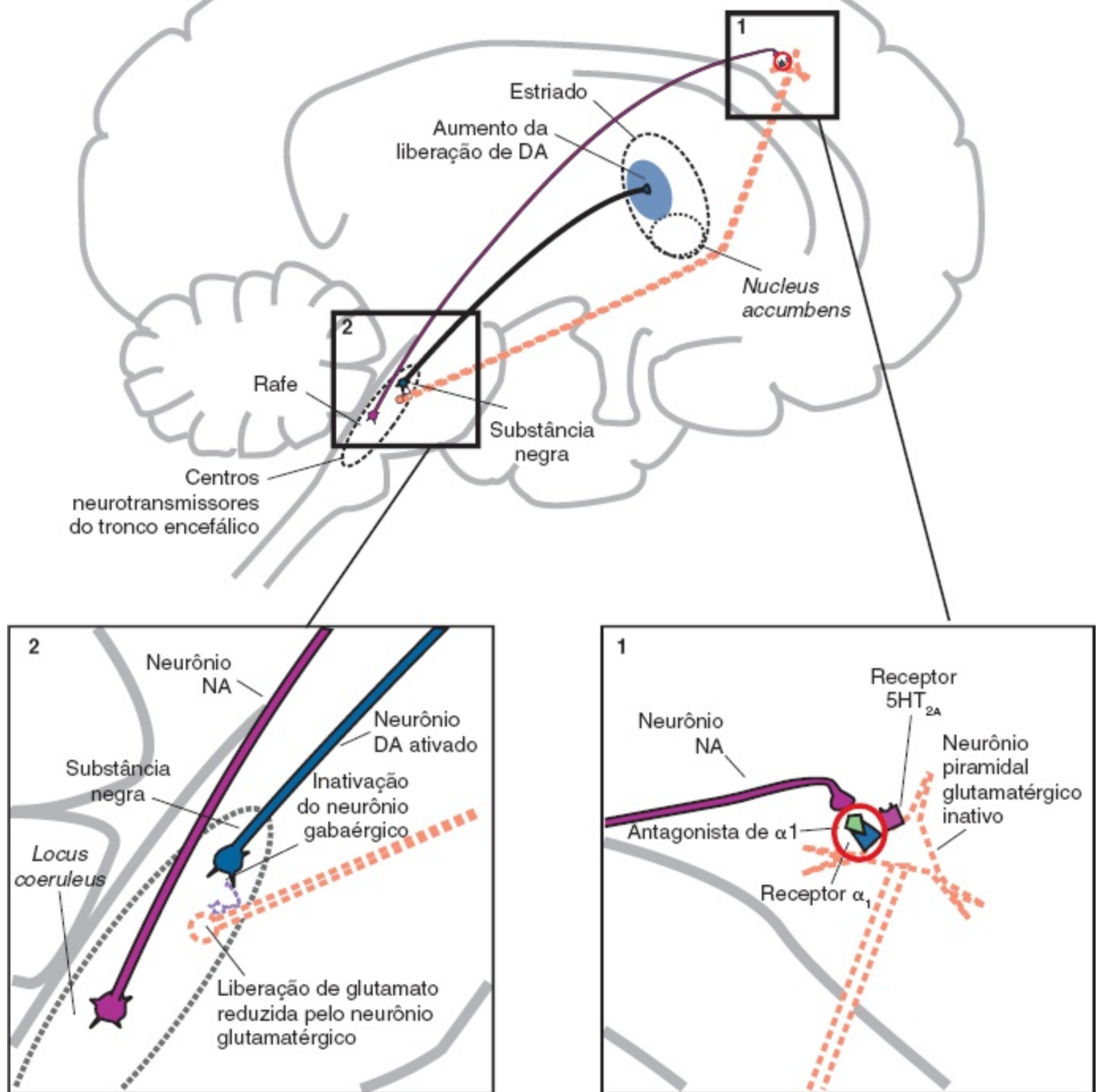
Embora não se saiba por que a iloperidona, à semelhança da quetiapina e da clozapina, apresenta essa baixa incidência de SEP, isso pode se dever, em parte, ao fato de que todos esses três fármacos exibem alta afinidade pelos receptores  $\alpha_1$ , bem como pelos receptores 5HT<sub>2A</sub> (Figura 5.40). Teoricamente, baixa incidência de SEP tem sido associada a alta afinidade pelos receptores 5HT<sub>2A</sub> (Figura 5.24), 5HT<sub>1A</sub> (Figura 5.26) e colinérgicos muscarínicos (Figura 5.39), conforme discutido anteriormente neste capítulo. As ações nos receptores  $\alpha_1$  estão correlacionadas, principalmente, aos efeitos colaterais, como sedação e hipotensão ortostática (Figuras 5.38 e 5.40). Entretanto, mais recentemente, os receptores  $\alpha_1$  centrais foram associados a efeitos terapêuticos potenciais, como melhora dos pesadelos pelo antagonista  $\alpha_1$ , a prazosina, no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (discutido no Capítulo 9, sobre ansiedade) e, talvez, até mesmo redução dos SEP. Esta última possibilidade é sugerida pelo fato de que os estudos pré-clínicos conduzidos mostraram que a ação da noradrenalina nos receptores  $\alpha_1$  pós-sinápticos (Figura 5.58A) pode estimular os mesmos neurônios piramidais no córtex pré-frontal que a serotonina estimula ao atuar nos receptores 5HT<sub>2A</sub> pós-sinápticos (Figura 5.15A). Assim, por analogia, se o bloqueio dos receptores 5HT<sub>2A</sub> diminui os SEP pelas ações desses neurônios corrente abaixo (Figura 5.15B), é possível que o bloqueio dos receptores  $\alpha_1$  nesses mesmos neurônios também possa reduzir os SEP (Figura 5.58B). Essa possibilidade é sustentada pelo fato de que tanto a clozapina (Figura 5.45) quanto a iloperidona (Figura 5.57) apresentam as maiores potências de ligação de antagonismo de  $\alpha_1$  com relação ao antagonismo de D<sub>2</sub> entre todos os antipsicóticos atípicos. A quetiapina (Figura 5.47) também exibe propriedades  $\alpha_1$  potentes. Todos esses três agentes apresentam poucos ou nenhum SEP quando usados clinicamente, embora outros antipsicóticos atípicos com maiores taxas de SEP também exibam alta ligação aos receptores  $\alpha_1$  (Figura 5.40). Talvez a combinação das altas afinidades pelos receptores 5HT<sub>2A</sub> e  $\alpha_1$  constitua uma explicação plausível em particular para a baixa incidência de SEP com o uso da iloperidona e da clozapina, no entanto, tal afirmação não está comprovada e requer mais pesquisas. O uso clínico de antipsicóticos atípicos com alta ligação aos receptores  $\alpha_1$ , como a iloperidona, para os pesadelos do TEPT também é teoricamente interessante, porém exige muito mais pesquisas clínicas.



**Figura 5.57 Perfil farmacológico e de ligação da iloperidona.** Esta figura mostra um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da iloperidona. Entre os antipsicóticos atípicos, a iloperidona apresenta um dos perfis farmacológicos mais simples e assemelha-se mais a um antagonista de serotonina e dopamina (ASD). Sua outra propriedade farmacológica proeminente consiste em potente antagonismo de  $\alpha_1$ , que pode ser responsável pelo risco de hipotensão ortostática, mas que também pode contribuir para o baixo risco de SEP. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.



**Figura 5.58A** A estimulação do receptor  $\alpha_1$  cortical pode diminuir a liberação de dopamina. (1) As projeções noradrenérgicas do locus coeruleus para o córtex fazem sinapse com os neurônios piramidais glutamatérgicos, onde a noradrenalina se liga aos receptores  $\alpha_1$  no neurônio glutamatérgico cortical. (2) Isso provoca a liberação de glutamato no tronco encefálico, o que, por sua vez, causa liberação de GABA na substância negra, inibindo os neurônios dopaminérgicos e, portanto, diminuindo a liberação de dopamina no estriado (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio dopaminérgico).



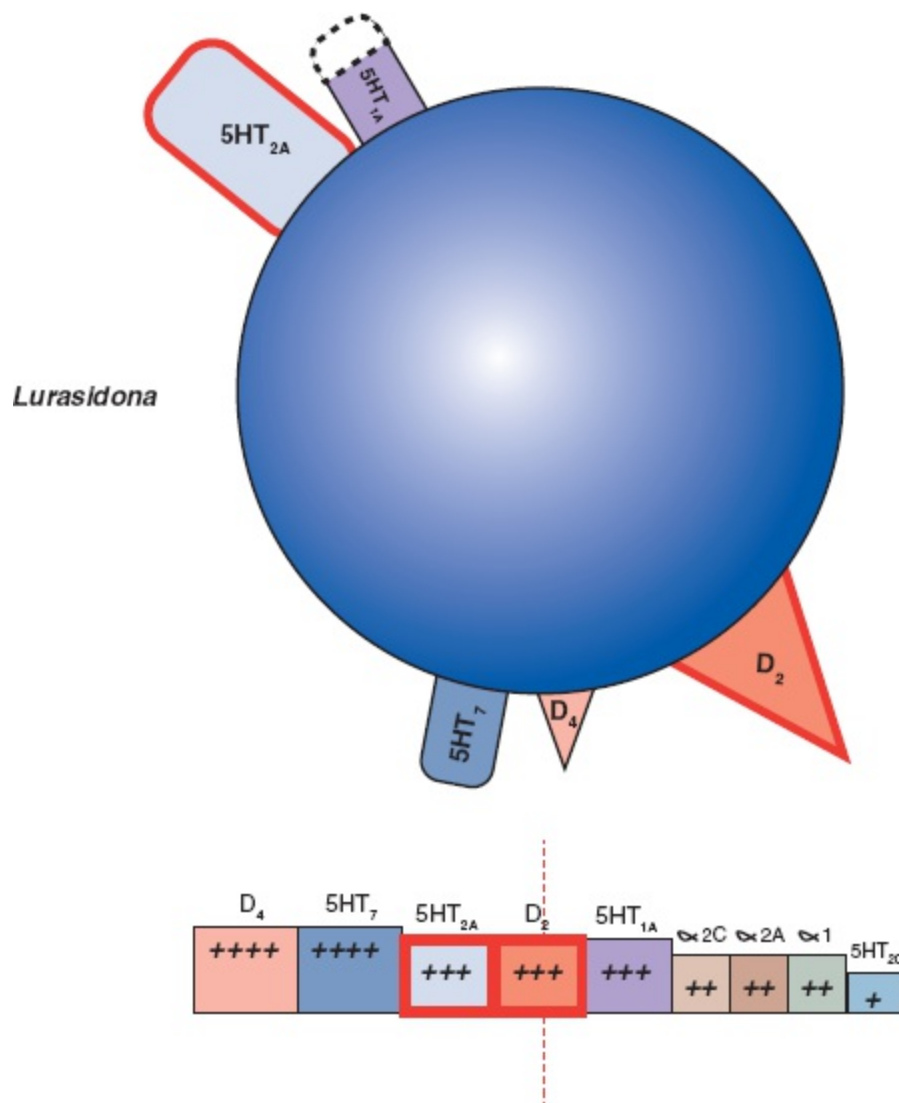
**Figura 5.58B** O bloqueio dos receptores  $\alpha_1$  corticais pode aumentar a liberação de dopamina. (1) Quando os receptores  $\alpha_1$  nos neurônios piramidais glutamatérgicos são bloqueados, isso inativa o neurônio glutamatérgico (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio glutamatérgico). (2) A liberação de glutamato no tronco encefálico está, portanto, reduzida e não estimula a liberação de GABA (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio gabaérgico). Sem o impulso inibitório do GABA, os neurônios dopaminérgicos que se projetam a partir da substância negra para o estriado são ativados. Assim, ocorre a liberação de dopamina.

Além das potentes propriedades antagonistas do  $\alpha_1$  e do antagonismo muito potente de  $5HT_{2A}$  com relação ao de  $D_2$ , a iloperidona também apresenta ações agonistas moderadas de  $\alpha_2$ ,  $5HT_{1B/D}$  e  $5HT_7$  e agonistas parciais de  $5HT_{1A}$ , sugerindo efeitos antidepressivos potenciais. Entretanto, não existe nenhum estudo clínico em larga escala da iloperidona na depressão e o fármaco ainda não tem

comprovação como antidepressivo. A iloperidona produz o prolongamento do intervalo QTc dependente de dose. Pode ocorrer ganho de peso moderado com o uso da iloperidona, mas baixa incidência de dislipidemia. Uma preparação de depósito de 4 semanas está em fase de testes clínicos.

## **Lurasidona**

A lurasidona é um dos antipsicóticos atípicos mais recentes com propriedades antagonistas de 5HT<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub> (Figura 5.59). Esse composto exhibe alta afinidade por ambos os receptores 5HT<sub>7</sub> e 5HT<sub>2A</sub>, bem como afinidade moderada pelos receptores 5HT<sub>1A</sub> e  $\alpha_2$ , porém com afinidade mínima pelos receptores de histamina H<sub>1</sub> e colinérgicos M<sub>1</sub> – propriedades que podem explicar parte do perfil clínico da lurasidona. Trata-se de um antipsicótico efetivo, geralmente sem sedação (em especial, quando administrado à noite), que, com a ziprasidona e o aripiprazol, provoca pouco ou nenhum ganho de peso ou dislipidemia. De fato, à semelhança desses outros fármacos, quando um paciente em uso de determinado fármaco associado a ganho de peso e dislipidemia passa para a lurasidona, esses efeitos colaterais podem ser revertidos. Para o paciente comum, ocorre pouca ou nenhuma sedação, de modo que a dose inicial de 40 mg é efetiva como dose antipsicótica, embora os estudos realizados tenham sugerido que, para se obter eficácia máxima a longo prazo, doses de até 160 mg/dia podem ser úteis para alguns pacientes e, em certos casos, podem ser mais efetivas do que alguns outros psicóticos. Pode haver SEP moderados com a lurasidona, porém isso é reduzido se ela for administrada à noite. À semelhança da ziprasidona, a absorção da lurasidona é muito maior quando o fármaco é tomado com 500 calorias de alimento, que são recomendadas para se obterem resultados consistentes. Não há prolongamento do intervalo QTc. Ensaios clínicos em larga escala mostram eficácia antidepressiva consistente na depressão bipolar. Além disso, existem estudos clínicos em andamento na depressão mista (depressão com sintomas subsindrômicos de mania). O perfil de ligação da lurasidona aos receptores 5HT<sub>7</sub>, 5HT<sub>1A</sub> e  $\alpha_2$  teoricamente sugere por que esse fármaco apresenta eficácia antidepressiva aparente.

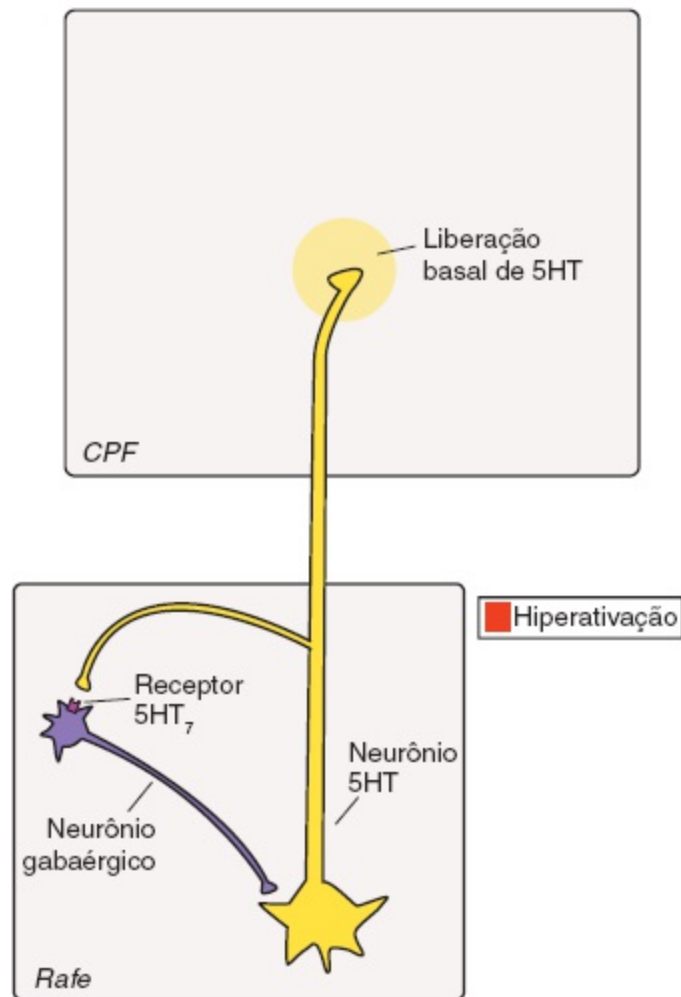


**Figura 5.59 Perfil farmacológico e de ligação da lurasidona.** Esta figura mostra um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da lurasidona. Entre os antipsicóticos atípicos, a lurasidona exibe um perfil farmacológico relativamente simples. Liga-se mais potentemente ao receptor D<sub>4</sub>, cujos efeitos não estão bem elucidados, e ao receptor 5HT<sub>7</sub>, que pode contribuir para a eficácia no alívio dos sintomas afetivos, cognitivos e do sono. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de laboratório para outro. Elas são constantemente revistas e atualizadas.

Os efeitos antidepressivos potenciais do antagonismo de 5HT<sub>7</sub> (Figuras 5.60 e 5.61) podem ser teoricamente relevantes para vários antipsicóticos atípicos, como a lurasidona. Podem ser também relevantes para a ação de diversos antidepressivos conhecidos, conforme discutido no Capítulo 7. De modo resumido, os receptores 5HT<sub>7</sub> estão localizados nos neurônios gabaérgicos tanto na rafe quanto no córtex pré-frontal (Figuras 5.60A e 5.61A). Em ambas as regiões cerebrais, acredita-se que a *estimulação* dos receptores 5HT<sub>7</sub> pela serotonina libere GABA (Figuras 5.60B e 5.61B). No tronco encefálico, a estimulação dos receptores 5HT<sub>7</sub> serve como alça de retroalimentação negativa e interrompe a liberação adicional de serotonina (Figura 5.60B). No córtex, a estimulação dos receptores 5HT<sub>7</sub> excita os interneurônios gabaérgicos, o que, por sua vez, inibe os neurônios piramidais no córtex, reduzindo a liberação de glutamato corrente abaixo (Figura 5.61B).

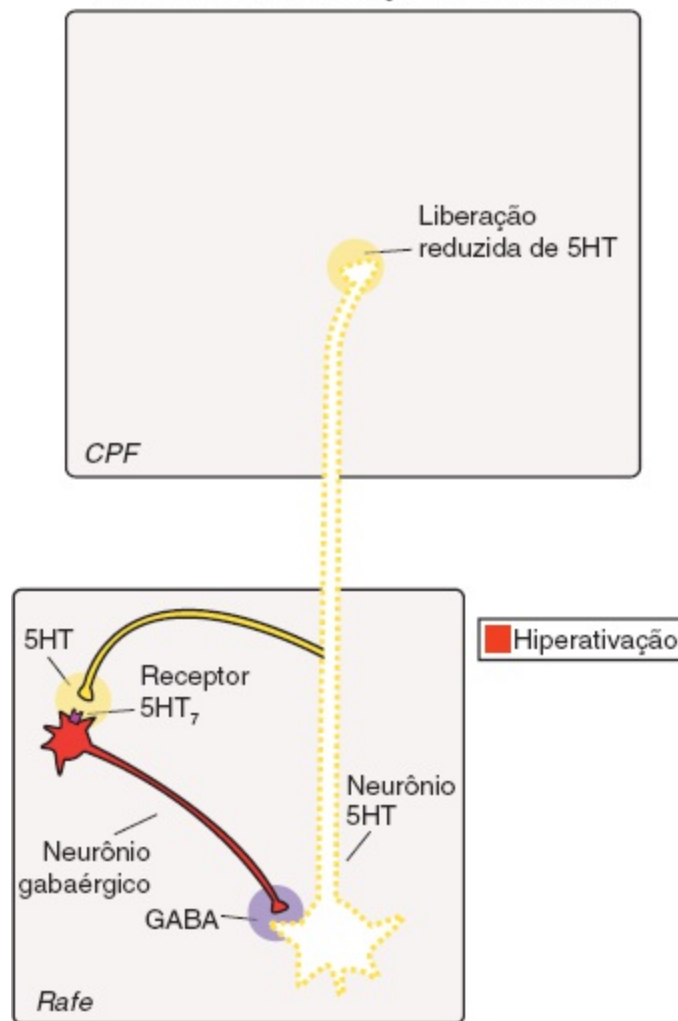


### Estado basal



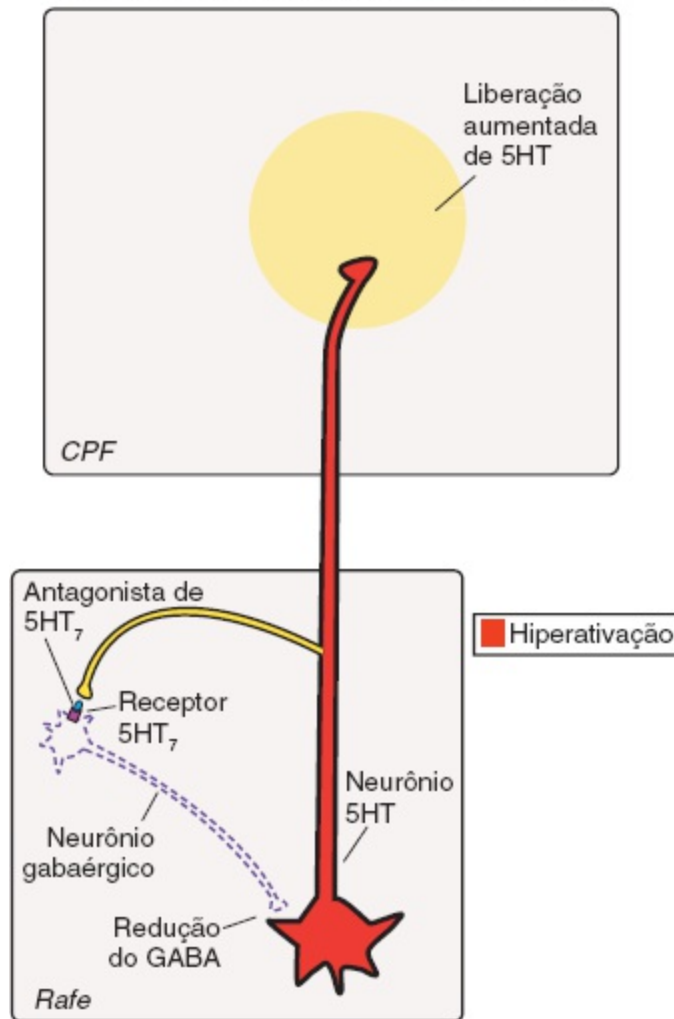
**Figura 5.60A Função dos receptores 5HT<sub>7</sub> no núcleo da rafe.** Esta figura mostra o neurônio serotoninérgico que se projeta do núcleo da rafe para o córtex pré-frontal (CPF), onde libera serotonina. A liberação de serotonina é regulada, em parte, por neurônios gabaérgicos dentro do núcleo da rafe que contêm receptores 5HT<sub>7</sub>.

A estimulação dos receptores  $5HT_7$  na rafe diminui a liberação de serotonina

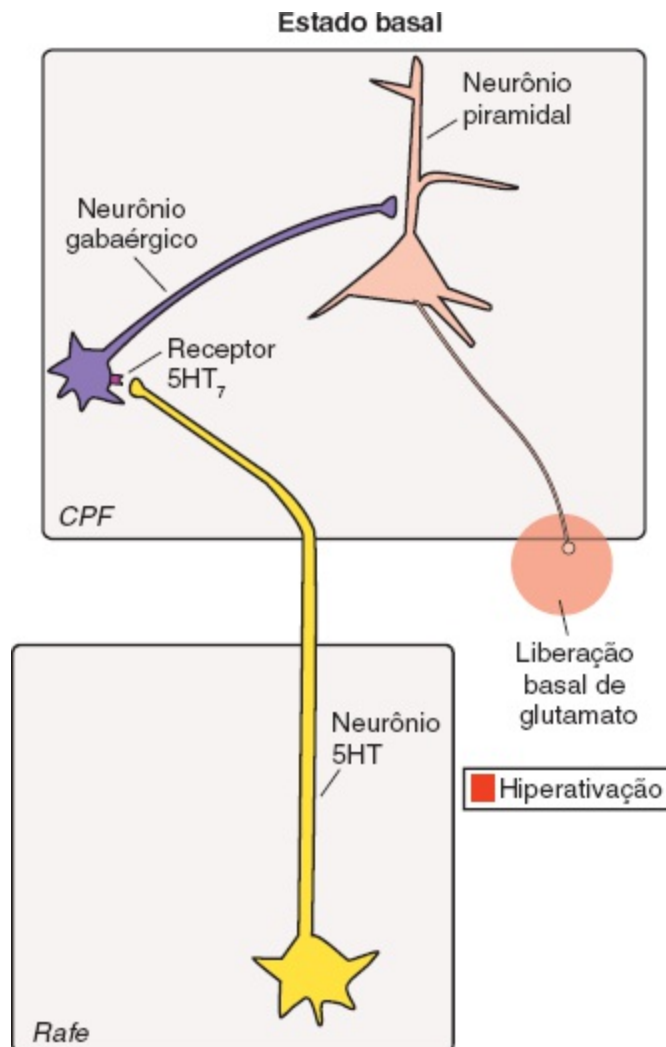


**Figura 5.60B** A estimulação dos receptores  $5HT_7$  no núcleo da rafe diminui a liberação de serotonina. Quando a serotonina se liga aos receptores  $5HT_7$  nos interneurônios gabaérgicos dentro do núcleo da rafe, isso ativa o neurônio gabaérgico (indicado pela cor vermelha do neurônio) para liberar GABA. Em seguida, o GABA inibe as projeções serotoninérgicas do núcleo da rafe para o córtex pré-frontal, o que reduz a liberação de serotonina (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio serotoninérgico).

O bloqueio dos receptores  $5HT_7$  na rafe aumenta a liberação de serotonina



**Figura 5.60C** O bloqueio dos receptores  $5HT_7$  no núcleo da rafe aumenta a liberação de serotonina. Se os receptores  $5HT_7$  nos interneurônios gabaérgicos no núcleo da rafe forem bloqueados, a liberação de GABA é consequentemente inibida (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio gabaérgico). Na ausência de GABA, a projeção serotoninérgica do núcleo da rafe para o córtex pré-frontal pode tornar-se hiperativada (indicada pela cor vermelha do neurônio), o que leva à liberação aumentada de serotonina no córtex pré-frontal.

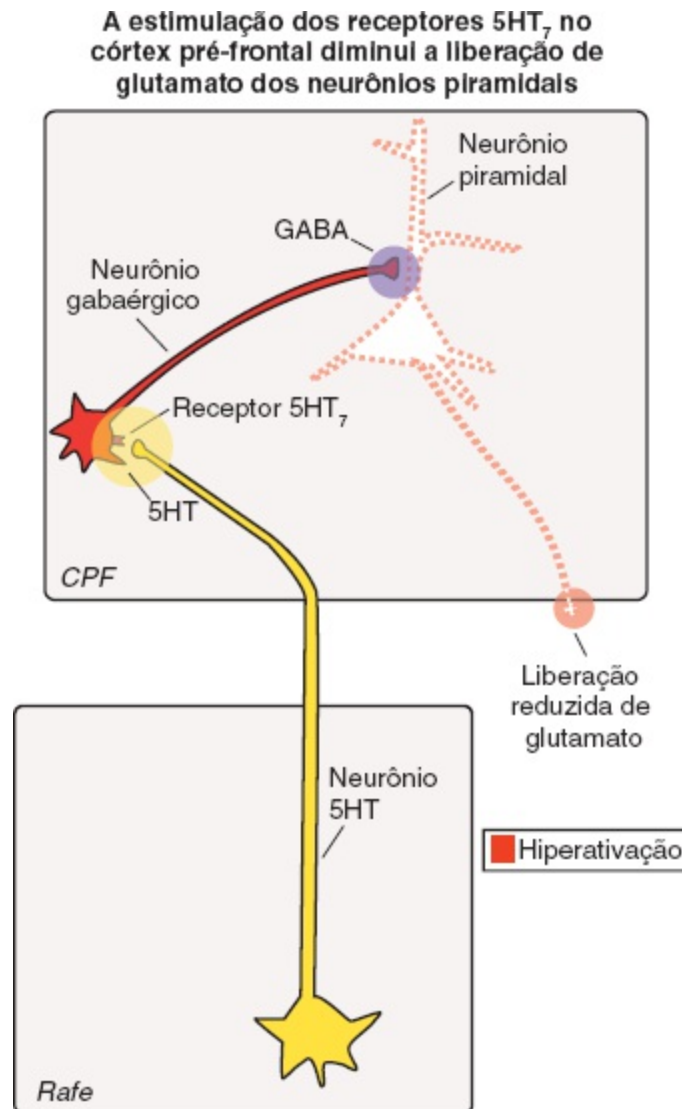


**Figura 5.61A Função dos receptores 5HT<sub>7</sub> no córtex pré-frontal.** Uma importante função dos receptores 5HT<sub>7</sub> pode ser a de regular as interações serotonina-glutamato. As projeções serotonérgicas do núcleo da rafe para o córtex pré-frontal fazem sinapse com interneurônios gabaérgicos que contêm receptores 5HT<sub>7</sub>. Por sua vez, os neurônios gabaérgicos fazem sinapse com neurônios piramidais glutamatérgicos.

Por outro lado, o *bloqueio* dos receptores 5HT<sub>7</sub> na rafe do tronco encefálico impede a sua inibição pelo GABA, levando à liberação aumentada de serotonina por esses neurônios da rafe, para onde quer que se projetem, o que causa, teoricamente, ação antidepressiva (Figura 5.60C). Essa potencialização da liberação de serotonina é maior na presença de bloqueio da recaptação da serotonina em animais, o que sugere um papel dos antagonistas de 5HT<sub>7</sub> na potencialização dos ISRS/IRSN na depressão/ansiedade.

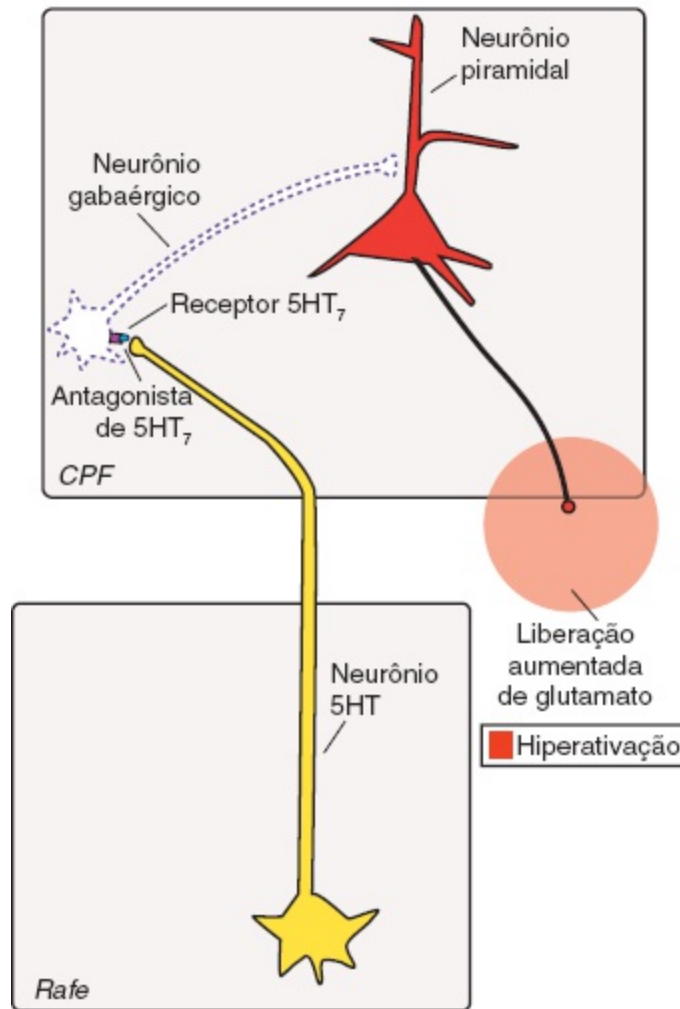
O bloqueio dos receptores 5HT<sub>7</sub> no córtex pré-frontal provoca menos inibição em certas populações de neurônios piramidais nessa região e, portanto, maior liberação de glutamato corrente baixo (Figura 5.61C). Potencialmente, há diversas consequências funcionais do antagonismo de 5HT<sub>7</sub>, que, em animais de laboratório, parecem ser pró-cognitivas, antidepressivas e de sincronização dos ritmos circadianos (Figura 5.61C). Não se sabe, ainda, se essas ações ocorrem nos seres humanos, pois agentes seletivos para 5HT<sub>7</sub> não foram amplamente testados em seres humanos. Além disso, as ações que muitos antipsicóticos atípicos com propriedades agonistas de 5HT<sub>7</sub> podem exercer sobre o humor e a cognição em pacientes só agora estão sendo exploradas e ainda não foram

comprovadas. Todavia, o antagonismo do receptor  $5HT_7$  continua sendo uma explicação teórica muito plausível para as ações antidepressivas aparentes da lurasidona na depressão bipolar e também sugere eficácia clínica potencial na depressão unipolar e resistente ao tratamento.



**Figura 5.61B** A estimulação dos receptores  $5HT_7$  no córtex pré-frontal diminui a liberação de glutamato dos neurônios piramidais. A serotonina liga-se aos receptores  $5HT_7$  nos interneurônios gabaérgicos no córtex pré-frontal. Isso estimula a liberação de GABA (indicada pela cor vermelha do neurônio), o que, por sua vez, inibe a de glutamato (indicado pelo contorno pontilhado do neurônio glutamatérgico).

O bloqueio dos receptores 5HT<sub>7</sub> no córtex pré-frontal potencializa a liberação de glutamato pelos neurônios piramidais



**Figura 5.61C** O bloqueio dos receptores 5HT<sub>7</sub> no córtex pré-frontal aumenta a liberação de glutamato pelos neurônios piramidais. Se os receptores 5HT<sub>7</sub> nos interneurônios gabaérgicos no córtex pré-frontal forem bloqueados, a liberação de GABA é inibida (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio gabaérgico). Na ausência de GABA, os neurônios piramidais glutamatérgicos no córtex pré-frontal podem tornar-se hiperativos (indicado pela cor vermelha do neurônio), o que resulta em liberação aumentada de glutamato.

“Dois antipsicóticos ‘pip’ e um ‘rip’”

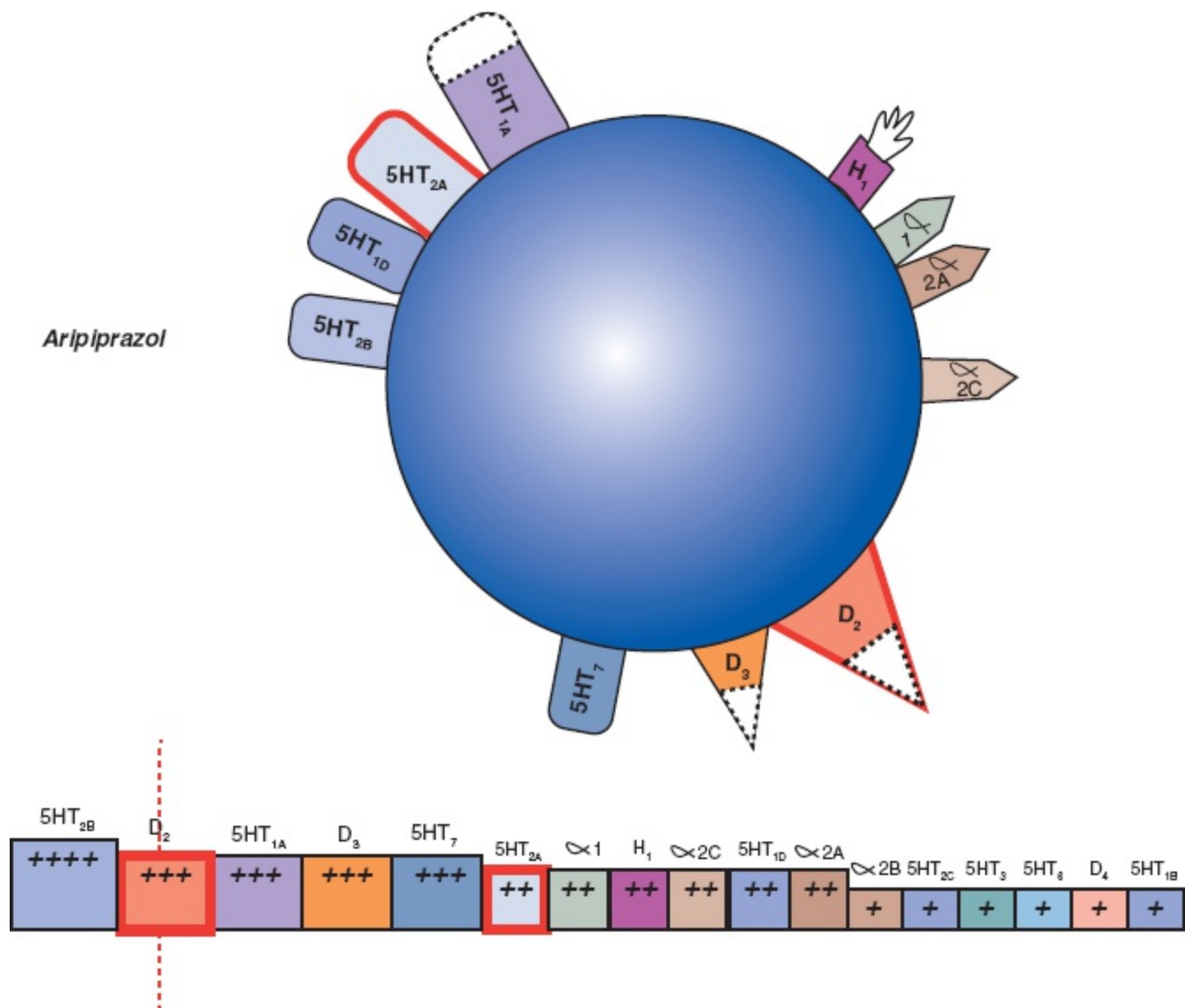
## Aripiprazol

Este agente é um agonista parcial do receptor de dopamina D<sub>2</sub> (APD, agonista parcial de D<sub>2</sub>), importante característica farmacológica diferencial em comparação com os antagonistas de serotonina e dopamina que são antagonistas silenciosos dos receptores D<sub>2</sub> (Figuras 5.35 e 5.62). Em virtude de suas ações agonistas parciais de D<sub>2</sub>, o aripiprazol é, teoricamente, um antipsicótico atípico com redução dos SEP e da hiperprolactinemia, embora não tenha propriedades antagonistas de 5HT<sub>2A</sub> com afinidade maior do que sua afinidade pelos receptores D<sub>2</sub> (*i. e.*, 5HT<sub>2A</sub> situa-se à direita de D<sub>2</sub>, diferentemente de quase todos os outros antipsicóticos atípicos na Figura 5.24). Além disso, o aripiprazol exerce ações agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub>, que são mais potentes do que suas ações de



antagonismo de  $5HT_{2A}$ , porém menos potentes que sua afinidade de ligação ao receptor  $D_2$  (Figura 5.62). Essa propriedade hipoteticamente contribui para suas propriedades clínicas antipsicóticas, conforme já discutido neste capítulo.

O aripiprazol mostra-se efetivo no tratamento da esquizofrenia e da mania e também foi aprovado para uso em vários grupos de crianças e adolescentes, como aqueles com esquizofrenia (a partir dos 13 anos), mania aguda/mania mista (a partir dos 10 anos) e irritabilidade relacionada com o autismo em crianças de 6 a 17 anos. O aripiprazol carece das propriedades farmacológicas normalmente associadas à sedação, isto é, propriedades de antagonismos dos receptores colinérgicos muscarínicos  $M_1$  e de histamina  $H_1$ . Desse modo, não é geralmente sedativo. Uma importante característica diferencial do aripiprazol é que, à semelhança da ziprasidona e da lurasidona, ele tem pouca ou nenhuma propensão a causar ganho de peso, embora o ganho de peso sem dislipidemia possa representar um problema para alguns pacientes, como crianças e adolescentes. Além disso, o aripiprazol parece estar pouco associado ao desenvolvimento de dislipidemia, elevação dos triglicerídios em jejum ou resistência à insulina. De fato, à semelhança da ziprasidona e da lurasidona, quando pacientes com ganho de peso e dislipidemia provocados por outros antipsicóticos passam para o aripiprazol, pode haver perda de peso e redução dos níveis de triglicerídios em jejum. As propriedades farmacológicas que tornam o aripiprazol diferente em termos de seu menor risco cardiometabólico ainda são desconhecidas, mas podem ser explicadas pela falta de capacidade do aripiprazol de se ligar a receptores postulados que medeiam a resistência à insulina e a hipertrigliceridemia (Figura 5.42).



**Figura 5.62 Perfil farmacológico e de ligação do aripiprazol.** Esta figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação do aripiprazol. O aripiprazol difere da maioria dos outros antipsicóticos por ser um agonista parcial nos receptores D<sub>2</sub>, e não um antagonista. Outras propriedades farmacológicas importantes que podem contribuir para seu perfil clínico são ações antagonistas de 5HT<sub>2A</sub>, ações agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub> e ações antagonistas de 5HT<sub>7</sub>. O aripiprazol carece ou apresenta potência de ligação fraca nos receptores habitualmente associados à sedação significativa. O aripiprazol também parece não apresentar as ações farmacológicas associadas ao ganho de peso e ao aumento do risco cardiometabólico, como elevação dos níveis plasmáticos de triglicerídios em jejum ou maior resistência à insulina. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

O aripiprazol foi aprovado como antidepressivo para potencializar os ISRS/IRSN no tratamento do transtorno depressivo maior resistente ao tratamento. Além disso, embora não tenha sido especificamente aprovado, é também usado com frequência na depressão bipolar. Naturalmente, não se sabe como o aripiprazol atua na depressão, em comparação com sua atuação na esquizofrenia. Entretanto, suas potentes propriedades de agonista parcial de 5HT<sub>1A</sub> e de antagonista de 5HT<sub>7</sub> oferecem explicações teóricas para as ações antidepressivas potenciais, visto que são ativas nas doses baixas geralmente usadas no tratamento da depressão. É também possível que as ações de agonismo parcial em ambos os receptores D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> signifiquem que o aripiprazol possa atuar mais

como agonista do que como antagonista nos receptores dopaminérgicos em baixas doses, de fato reforçando ligeiramente, em vez de bloquear hipoteticamente, a neurotransmissão dopaminérgica deficiente na depressão, porém tal hipótese ainda não está comprovada.

Assim, o aripiprazol seria o perfeito agonista parcial de  $D_2$  do tipo “Goldilocks”? Alguns acreditam que ele seja “quente demais”, o que significa que há agonismo em excesso e antagonismo insuficiente, e que, portanto, o aripiprazol seria otimizado se houvesse mais antagonismo. Isso ressalta o fato de que, às vezes, o aripiprazol pode exercer ações semelhantes às de agonista dopaminérgico, como ser ativador em alguns pacientes, o que provoca agitação leve, e não tranquilização e ações antipsicóticas, podendo causar também náuseas e, em certas ocasiões, vômitos. Além disso, às vezes, altas doses de aripiprazol não parecem ter eficácia antipsicótica suficiente em alguns pacientes de tratamento muito difícil. Em alguns psicóticos, doses acima de determinado ponto não são mais efetivas ou são, até mesmo, ligeiramente menos efetivas do que doses um pouco mais baixas. Essas observações sugerem que o aripiprazol poderia ser melhorado em alguns pacientes por meio de maior ação antagonista, com localização mais próxima da parte antagonista completa à esquerda do espectro mostrado na Figura 5.35.

Por outro lado, alguns acreditam que o aripiprazol seja “frio demais”. Isso significa que ele é excessivamente antagonista, uma vez que pode exibir ações semelhantes a um antagonista, como causar acatisia em alguns pacientes, frequentemente menor pela redução da dose ou pela administração de um agente anticolinérgico ou um benzodiazepínico. Nesse caso, seria possível melhorar o aripiprazol com sua localização mais próxima à parte agonista do espectro mostrado na Figura 5.35. A verdade é que não existe nenhum fármaco Goldilocks que seja apropriado para cada paciente. Fármacos mais antagonistas do que o aripiprazol no espectro (ver discussão do brexpiprazol e da cariprazina, adiante, e Figura 5.35) encontram-se em fase final de desenvolvimento clínico. Em breve, poderá haver uma série de opções de agonistas parciais para suprir as necessidades individuais de cada paciente, pois um tamanho único não serve a todos.

Dispõe-se de uma formulação intramuscular de aripiprazol para uso a curto prazo, assim como outra em comprimidos de desintegração oral e de formulação líquida. Uma formulação injetável de ação prolongada de 4 semanas encontra-se em estágio final de desenvolvimento clínico e está sendo ansiosamente esperada como outra opção potencial de antipsicótico atípico de depósito para assegurar a adesão ao tratamento, particularmente na psicose de início precoce, em que o perfil de tolerabilidade favorável do aripiprazol pode ser bem aceito.

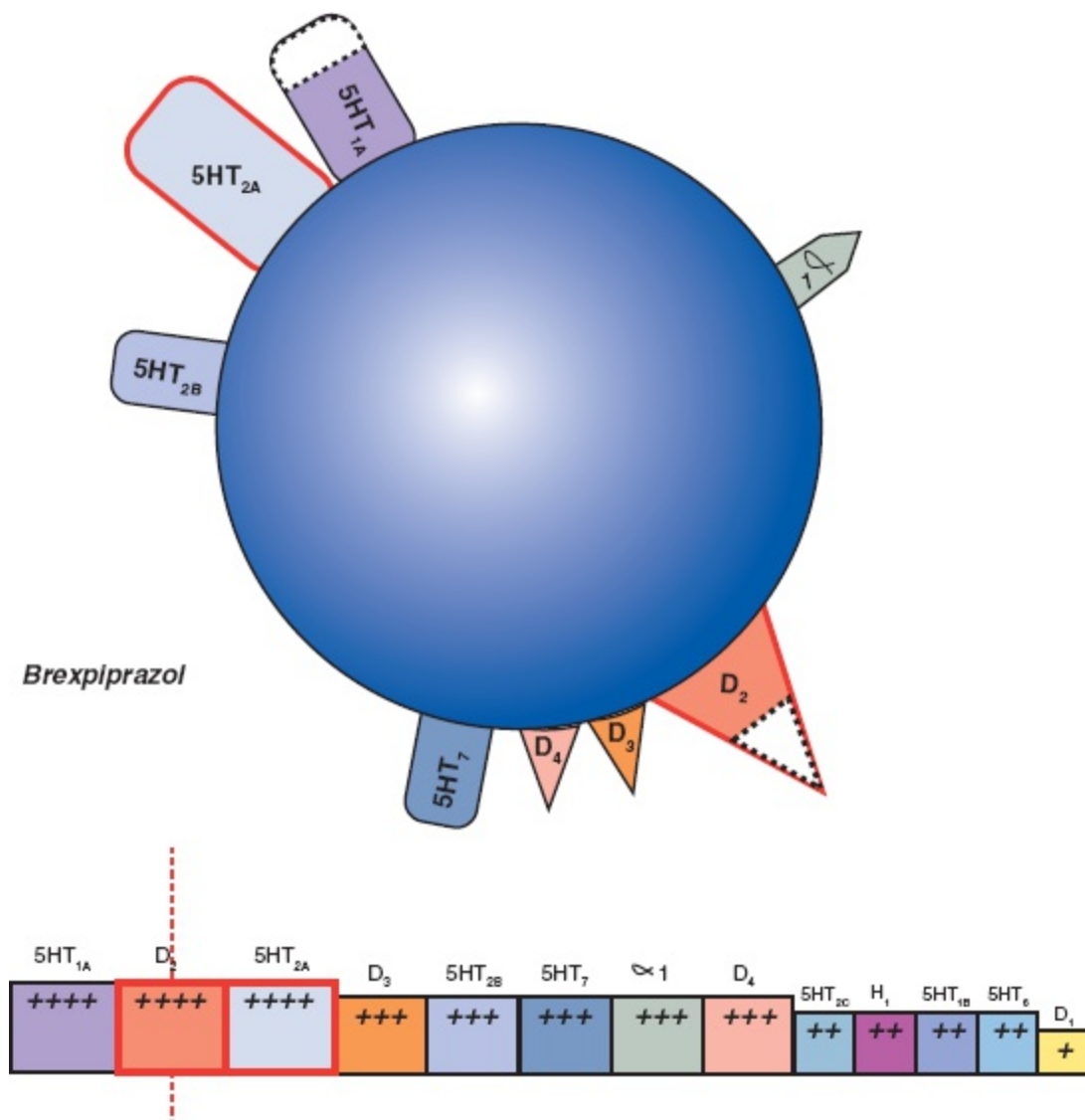
## **Brexpiprazol**

Como o próprio nome sugere, o brexpiprazol é quimicamente relacionado com o aripiprazol. Difere deste em vários aspectos do ponto de vista farmacológico (compare as Figuras 5.63 e 5.62). O brexpiprazol ainda está em fase final de ensaios clínicos, de modo que os correlatos clínicos dessas

diferenças farmacológicas só agora estão sendo estabelecidos. Em primeiro lugar, o brexpiprazol é mais antagonista de  $D_2$  do que o aripiprazol, colocando-o à esquerda da faixa de antagonistas totais do espectro na Figura 5.35. Em segundo lugar, o brexpiprazol apresenta antagonismo de  $5HT_{2A}$ , agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  e antagonismo de  $\alpha_1$  com relação a seu agonismo parcial de  $D_2$  (Figura 5.63) mais potentes do que o aripiprazol (Figura 5.62). Isso deve, teoricamente, potencializar suas propriedades de antipsicótico atípico e reduzir os SEP, apesar de ser mais antagonista  $D_2$  do que o aripiprazol. De fato, os ensaios clínicos confirmam até agora esse fato, pois há incidência muito baixa de SEP e ocorrência apenas rara de acatisia com o brexpiprazol. Esses dados devem ser confirmados em ensaios clínicos de grande escala em andamento. Provavelmente, o brexpiprazol deve apresentar atividade antipsicótica e antimaníaca como o aripiprazol, mas talvez com um perfil de tolerabilidade mais favorável. Suas propriedades de agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  e antagonismo de  $5HT_7$  (Figura 5.63) também sugerem ações antidepressivas, como as do aripiprazol. Por fim, o brexpiprazol constitui um tratamento potencial para a agitação e a psicose na demência, porém será necessária a realização de muitos testes clínicos para confirmar tanto sua eficácia quanto sua segurança para essa aplicação.

## **Cariprazina**

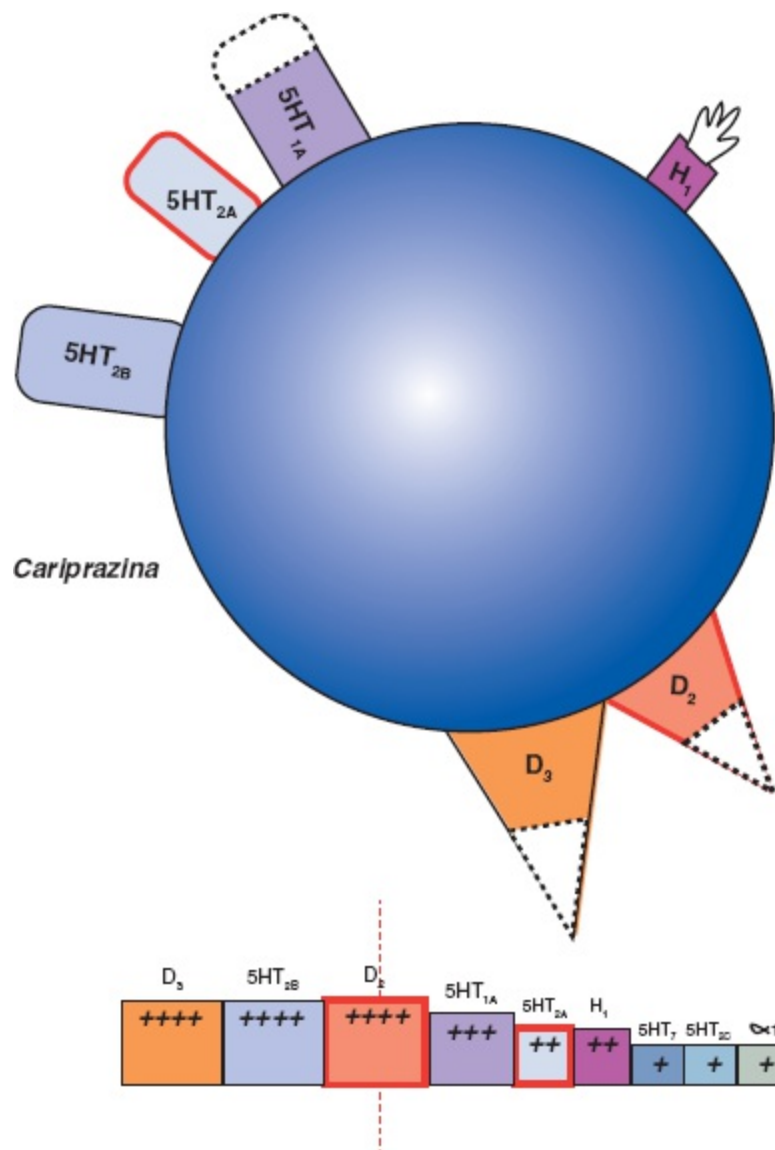
A cariprazina é outro agonista parcial dos receptores de dopamina  $D_2$  em fase final de testes clínicos para a esquizofrenia, a mania bipolar aguda, a depressão bipolar e a depressão resistente ao tratamento. A cariprazina é mais antagonista dos receptores  $D_2$  do que o aripiprazol, movendo-a para a extremidade antagonista do espectro na Figura 5.35. Entretanto, a cariprazina também é menos agonista do que o agonista parcial relacionado, o bifeprunox, agente que não foi aprovado pela FDA, pois não apresentou efeitos clínicos consistentes com sua propriedade agonista demasiado potente – isto é, menos eficácia do que os antipsicóticos de comparação, ativador demais, titulação muito lenta da dose e excesso de náuseas e vômitos. Teoricamente, a cariprazina pode ser preferida em doses mais altas para a mania e a esquizofrenia, enfatizando suas ações antagonistas, e em doses mais baixas para a depressão, o que ressalta suas ações agonistas e, potencialmente, suas propriedades singulares de preferência pelos receptores  $D_3$ . As doses, a eficácia do fármaco e os efeitos colaterais ainda estão em fase de investigação, porém, até agora, foi constatada a ocorrência de pouco ganho de peso e poucos problemas metabólicos. Este composto tem dois metabólitos ativos de duração de ação muito longa, com potencial interessante para o desenvolvimento de uma formulação de “depósito oral” semanal, bissemanal ou até mesmo mensal.



**Figura 5.63 Perfil farmacológico e de ligação do brexpiprazol.** Esta figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação do brexpiprazol. O brexpiprazol exibe um perfil farmacológico semelhante ao do aripiprazol: trata-se de um agonista parcial nos receptores D<sub>2</sub>, mais do que um antagonista, e o fármaco também se liga potently aos receptores 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>7</sub>. O brexpiprazol também parece não exercer ações nos receptores habitualmente associados a sedação significativa, ganho de peso e aumento do risco cardiometabólico, embora seja muito cedo para avaliar o perfil clínico dessa medicação. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

Até o momento, a cariprazina demonstrou ter baixa incidência de SEP nos testes clínicos, talvez em virtude de suas ações potentes de agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub> e menor antagonismo de 5HT<sub>2A</sub> (Figura 5.64). Em doses mais altas, a cariprazina talvez bloqueie os receptores 5HT<sub>7</sub> e 5HT<sub>2C</sub> para possíveis ações antidepressivas. Em doses muito baixas, existem possibilidades interessantes pela preferência singular da cariprazina pelos receptores D<sub>3</sub> em comparação com sua afinidade pelos receptores D<sub>2</sub>, sendo ambas ações agonistas parciais, mais do que ações antagonistas (Figura 5.64). O papel dos receptores D<sub>3</sub> é, em grande parte, desconhecido, mas pode estar ligado à cognição, ao humor, às emoções e à recompensa/uso abusivo de substâncias. Tem sido difícil distinguir o papel dos receptores D<sub>2</sub> daquele dos receptores D<sub>3</sub>, pois praticamente todos os antipsicóticos atuam em ambos os receptores, sendo os efeitos clínicos atribuídos às suas ações sobre os receptores D<sub>2</sub>.

Entretanto, no caso da cariprazina, existe uma janela de seletividade para ações sobre o receptor  $D_3$  em doses baixas, quando os receptores  $D_3$  são preferencialmente ocupados (Figura 5.64). Isso cria a possível oportunidade de determinar se as ações preferenciais sobre o receptor  $D_3$  apresentam um perfil clínico diferente em comparação com as ações sobre  $D_2$  (mais  $D_3$ ) de todos os outros antipsicóticos.



**Figura 5.64 Perfil farmacológico e de ligação da cariprazina.** Esta figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da cariprazina. A cariprazina exerce ações potentes sobre os receptores  $D_3$ ,  $5HT_{2B}$ ,  $D_2$  e  $5HT_{1A}$ , com afinidade relativamente mais fraca pelos receptores  $5HT_{2A}$  e  $H_1$ . À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

## Outros antipsicóticos

### Sulpirida

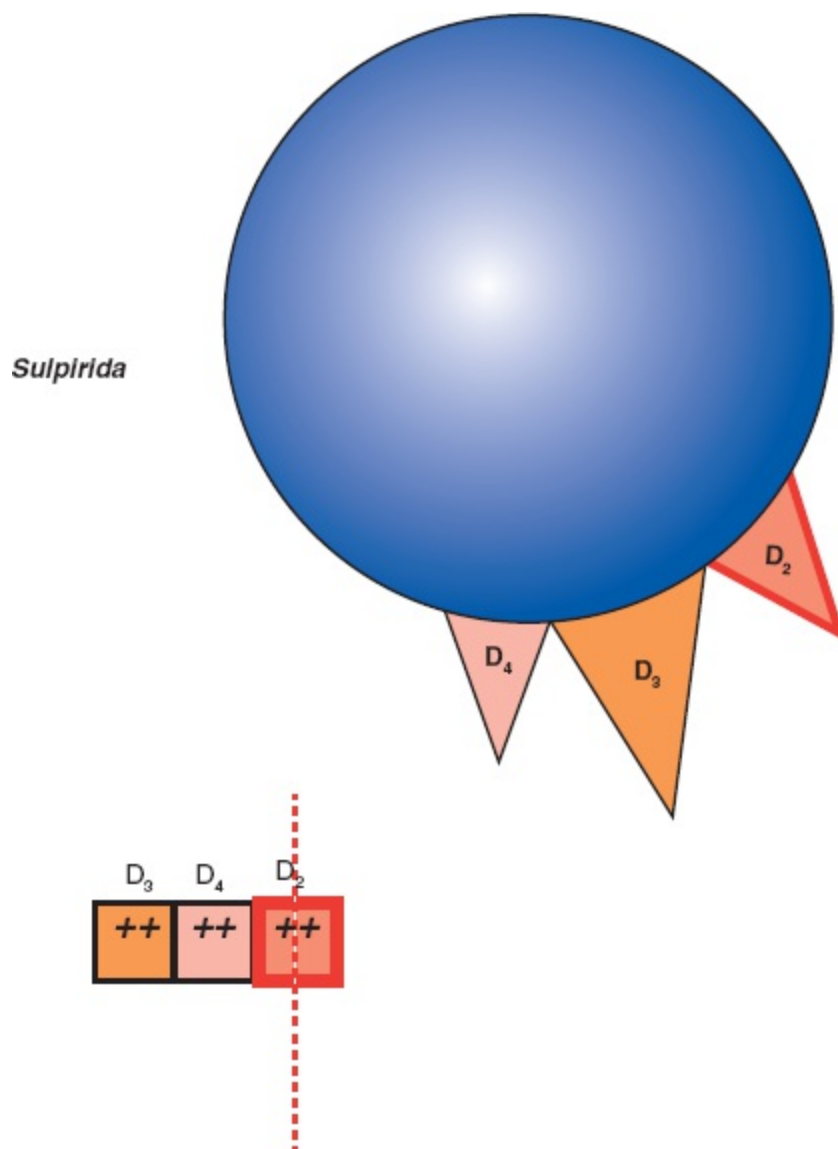
A sulpirida é um composto mais antigo, relacionado, estruturalmente, com a amisulprida, que foi desenvolvido como antipsicótico convencional (Figura 5.65). Embora cause geralmente SEP e



elevação da prolactina em doses antipsicóticas habituais, pode ser ativadora e ter eficácia nos sintomas negativos da esquizofrenia, bem como na depressão em doses baixas, em que demonstra preferência pelos receptores  $D_3$ . Esse agente, se for agonista parcial de  $D_2$ , tem probabilidade de apresentar propriedades farmacológicas muito próximas àquelas de um antagonista silencioso e pode funcionar como agonista parcial apenas em doses baixas e como antagonista de  $D_2$  mais convencional em doses antipsicóticas mais altas (Figura 5.35).

## **Amissulprida**

A amissulprida, à semelhança da sulpirida, foi desenvolvida na Europa e empregada em vários países antes do reconhecimento completo do conceito de agonismo parcial dopaminérgico. Desse modo, não foi testada nos mesmos sistemas farmacológicos pré-clínicos dos fármacos mais recentes, porém existem algumas indicações clínicas de que a amissulprida não apenas seja um antipsicótico atípico, mas também tenha essas propriedades clínicas por ser um agonista parcial muito próximo da extremidade de agonista total do espectro de  $D_2$  (Figura 5.35). A amissulprida não tem afinidade apreciável pelos receptores  $5HT_{2A}$  ou  $5HT_{1A}$  para explicar sua baixa propensão a causar SEP e a observação de melhora da depressão e dos sintomas negativos na esquizofrenia, particularmente quando administrada em doses baixas. Todavia, atua como antagonista dos receptores  $5HT_7$  (Figura 5.66). À semelhança de todos os antipsicóticos, não se sabe como as ações da amissulprida sobre os receptores  $D_3$  possa contribuir para seu perfil clínico.



**Figura 5.65 Perfil farmacológico e de ligação da sulpirida.** A figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da sulpirida. Em doses habituais, a sulpirida tem o perfil de um antipsicótico convencional. Todavia, em doses baixas, pode ser um agonista parcial nos receptores  $D_2$ , embora, provavelmente, ainda se localize mais próximo da extremidade antagonista do espectro. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

A capacidade da amisulprida de causar ganho de peso, dislipidemia e diabetes não foi extensamente investigada. A amisulprida provoca prolongamento do intervalo QTc dependente da dose. Como pode causar elevação dos níveis de prolactina, se for adequadamente classificável como agonista parcial, a amisulprida encontra-se provavelmente mais próxima de um antagonista silencioso do que o aripiprazol no espectro dos agonistas parciais e pode apenas funcionar como agonista parcial em doses baixas e como antagonista de  $D_2$  mais convencional em doses altas (Figura 5.35).

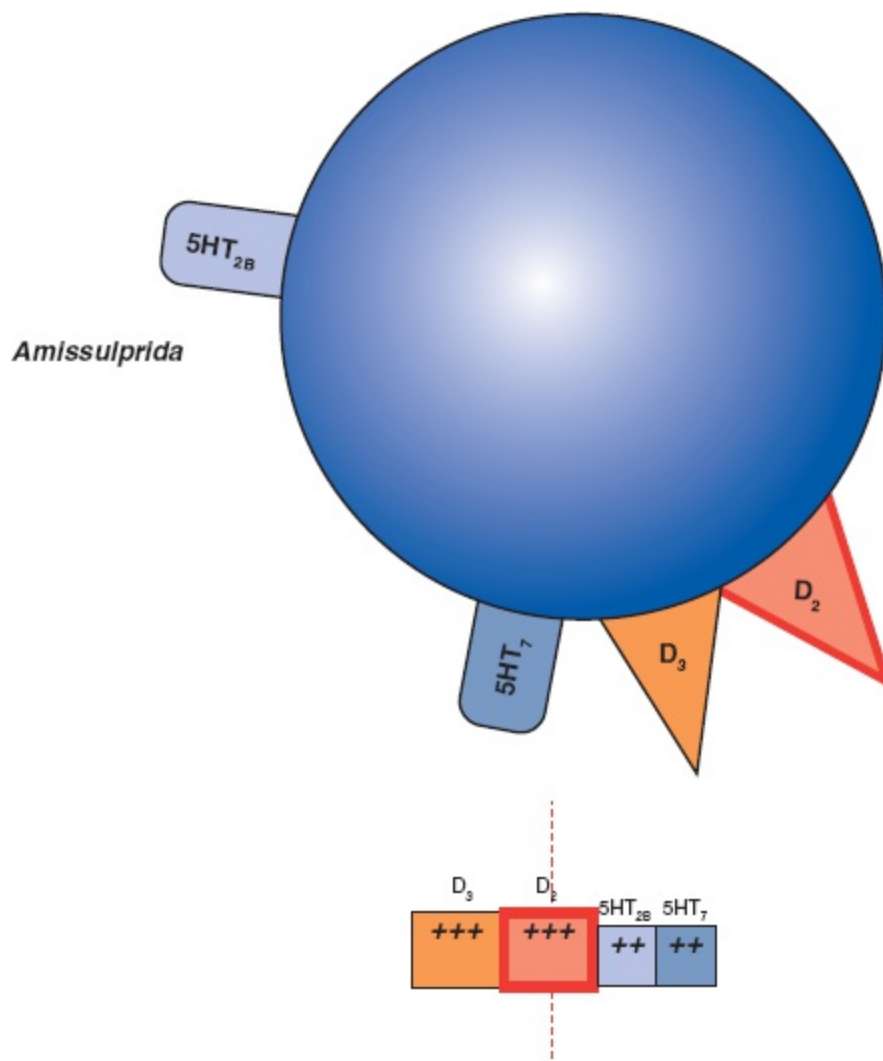
## Sertindol

O sertindol é um antipsicótico atípico com propriedades antagonistas dos receptores de serotonina

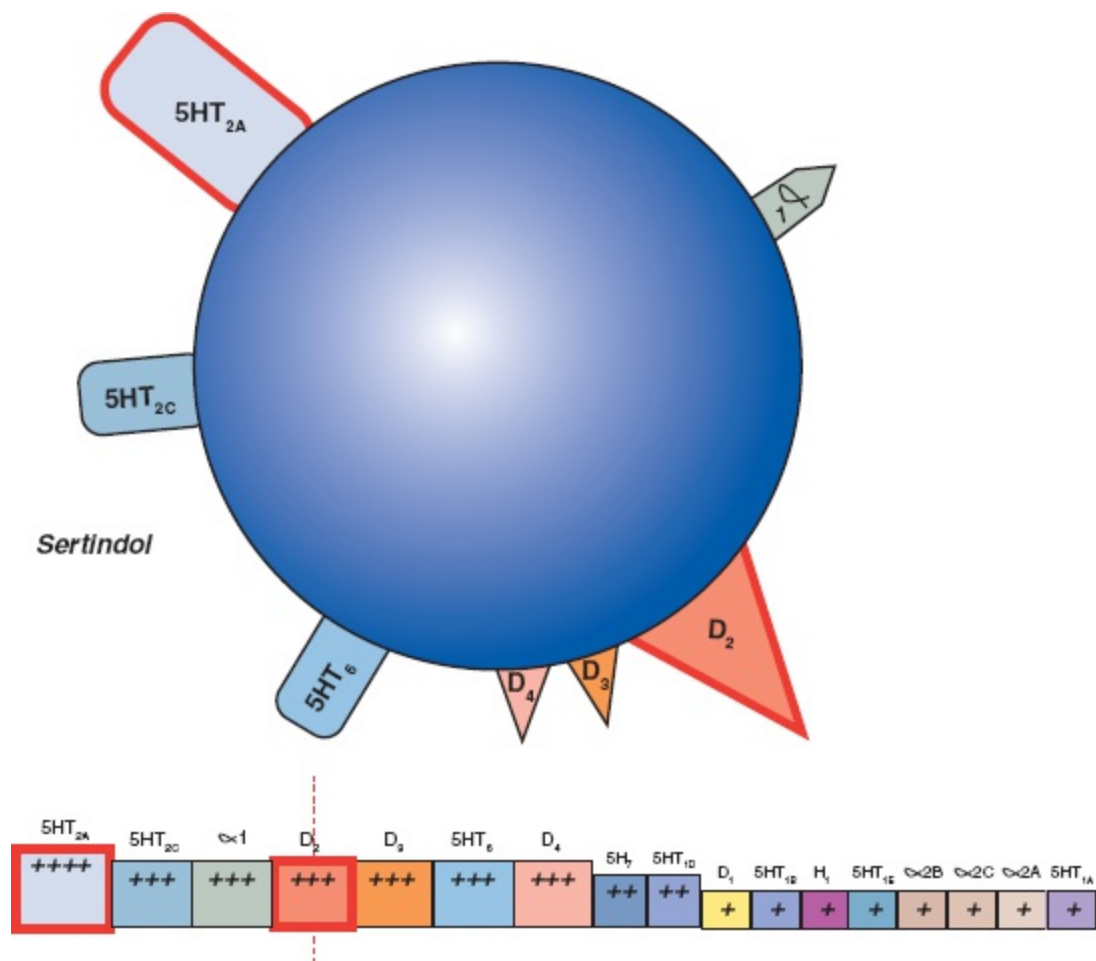
5HT<sub>2A</sub>-dopamina D<sub>2</sub> (Figura 5.67), originalmente aprovado em alguns países da Europa e, em seguida, retirado para testes adicionais sobre sua segurança cardíaca e potencial de prolongamento do QTc. Foi, então, reintroduzido em alguns países como agente de segunda linha. Pode ser útil em alguns pacientes nos quais outros antipsicóticos tenham falhado e que possam efetuar um cuidadoso monitoramento do estado cardíaco e das interações medicamentosas.

## Perospirona

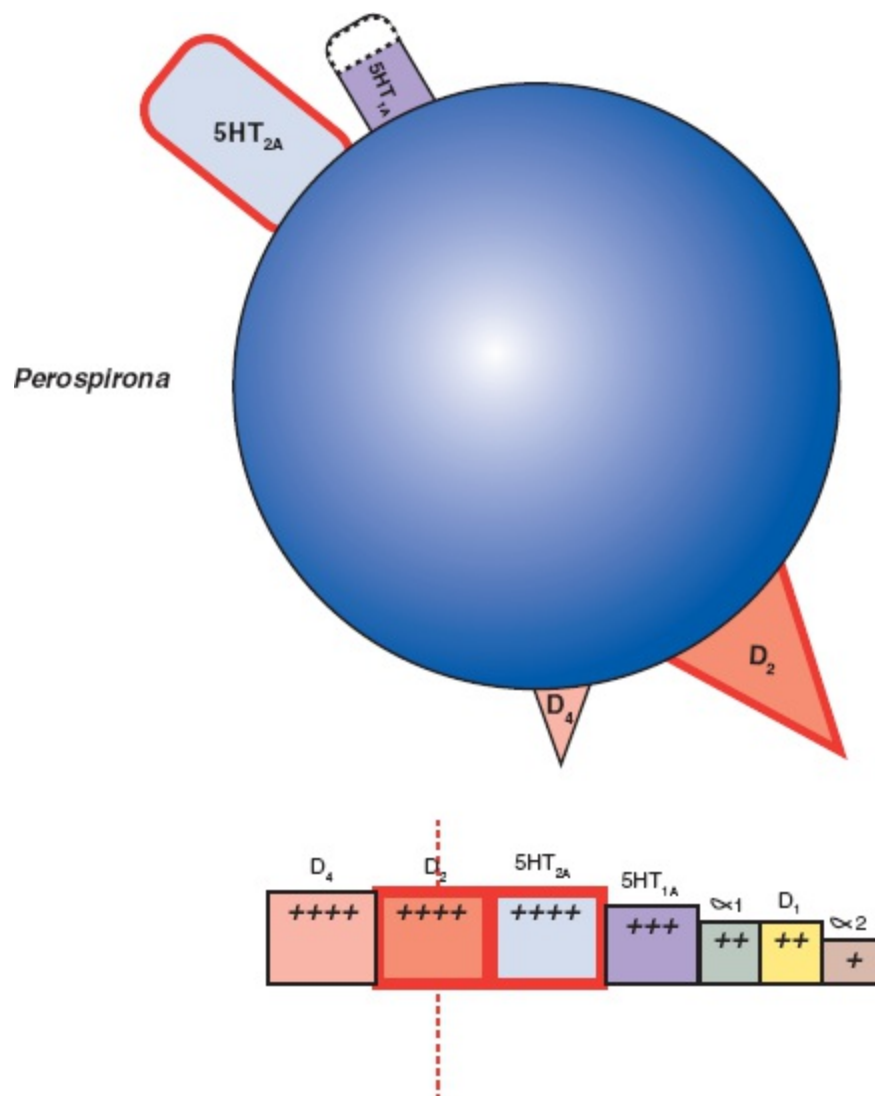
A perospirona é um antipsicótico atípico com propriedades antagonistas de 5HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub> disponível no Japão (Figura 5.68). As ações de agonista parcial de 5HT<sub>1A</sub> podem contribuir para sua eficácia. Sua capacidade de causar ganho de peso, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes não está bem investigada. Em geral, a perospirona é administrada 3 vezes/dia, com mais experiência no tratamento da esquizofrenia do que na mania.



**Figura 5.66 Perfil farmacológico e de ligação da amisulprida.** Esta figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da amisulprida. A amisulprida não tem afinidade pelos receptores 5HT<sub>2A</sub> ou 5HT<sub>1A</sub>, mas pode ser um agonista parcial nos receptores D<sub>2</sub>, mais do que um antagonista. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.



**Figura 5.67 Perfil farmacológico e de ligação do sertindol.** Esta figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação do sertindol. As ações antagonistas potentes nos receptores  $\alpha_1$  podem explicar alguns dos efeitos colaterais do sertindol. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.



**Figura 5.68 Perfil farmacológico e de ligação da perospirona.** Esta figura apresenta um consenso qualitativo do pensamento atual a respeito das propriedades de ligação da perospirona. As ações agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub> podem contribuir para a eficácia do fármaco no humor e nos sintomas cognitivos. À semelhança de todos os antipsicóticos atípicos discutidos neste capítulo, as propriedades de ligação variam muito de acordo com a técnica e de um laboratório para outro; são constantemente revistas e atualizadas.

## Antipsicóticos na prática clínica

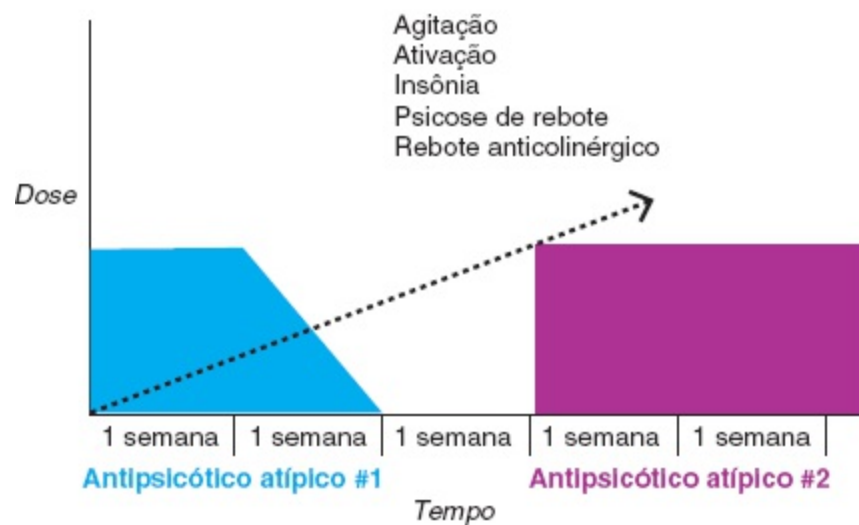
A prescrição de antipsicóticos na prática clínica pode ser muito diferente do estudo desses fármacos nos ensaios clínicos. Os pacientes reais são, com frequência, mais complicados, podem ter diagnósticos que não preencham os critérios diagnósticos para as indicações estudadas formalmente e, em geral, apresentam muito mais comorbidade do que os pacientes estudados em ensaios clínicos. Assim, é importante que o psicofarmacologista em sua prática reconheça que diferentes antipsicóticos atípicos podem ter efeitos clinicamente distintos em diferentes pacientes na prática clínica e que esses efeitos nem sempre foram bem estudados em ensaios clínicos controlados e randomizados. O que isso também significa é que os efeitos clínicos medianos nos ensaios clínicos podem não constituir os melhores indicadores da gama de respostas clínicas possíveis de pacientes individuais. Além disso, as doses ótimas sugeridas pelos ensaios clínicos frequentemente não correspondem às doses ótimas usadas na prática clínica (excessivamente altas para alguns fármacos, muito baixas para outros). Por fim, embora praticamente todos os estudos sejam comparações diretas entre monoterapias e/ou placebo, muitos pacientes recebem dois antipsicóticos ou antipsicóticos associados a outros agentes psicotrópicos na prática clínica. Às vezes, isso é racional e se justifica, porém outras vezes, esse não é o caso. Aqui, iremos discutir brevemente algumas das questões que surgem quando se tenta aplicar o conhecimento sobre os mecanismos farmacológicos de ação discutidos até o momento neste capítulo para a utilização clínica dos antipsicóticos atípicos na prática clínica.

## A arte de mudar de antipsicótico

Pode parecer fácil mudar de um antipsicótico para outro, mas isso tem demonstrado ser problemático para muitos pacientes. Na realidade, a mudança de um antipsicótico para outro exige habilidade para converter os pacientes de um fármaco para outro. Caso contrário, esses pacientes podem desenvolver agitação, ativação, insônia, psicose de rebote e efeitos de abstinência, em especial rebote anticolinérgico, se a mudança for feita muito rapidamente ou sem estratégia, particularmente se um antipsicótico for interrompido de modo abrupto e o outro iniciado em dose plena (Figura 5.69). Naturalmente, às vezes isso pode ser feito em circunstâncias de urgência, quando não há tempo para proceder a uma transição mais cuidadosa de um fármaco para outro. Doses totais podem ser administradas a pacientes que não estejam tomando nenhum antipsicótico, quando se inicia um deles. Todavia, no contexto da mudança de um antipsicótico para outro, costuma ser necessário algum tipo de transição para que a situação clínica permaneça estável ou melhor. Assim, os melhores resultados são, em geral, obtidos por um ajuste cruzado no decorrer de vários dias a semanas (Figura 5.70). Isso determina a administração concomitante de dois antipsicóticos por algum tempo, com aumento da dose de um deles, e redução da dose do outro, e esta é uma polifarmácia aceitável e, na realidade, desejável até que a transição seja finalizada (Figura 5.70).



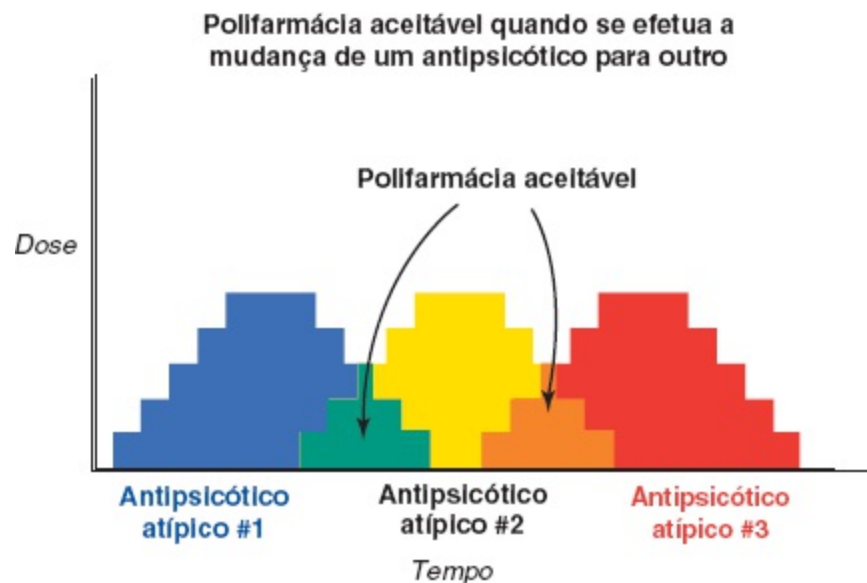
### Como não mudar de antipsicótico



**Figura 5.69 Como não mudar de antipsicótico.** Fazer a mudança de um antipsicótico para outro nos pacientes exige muito cuidado para assegurar que eles não irão desenvolver sintomas de abstinência, psicose de rebote ou agravamento dos efeitos colaterais. Em geral, isso significa não suspender abruptamente o primeiro antipsicótico, não deixar um intervalo entre a administração dos dois antipsicóticos e não iniciar o segundo antipsicótico em dose plena.

Às vezes, a transição entre dois agentes semelhantes pode levar um longo tempo. Todavia, é importante finalizar a transição e não ficar preso no ajuste cruzado, como mostra a Figura 5.71. Ocasionalmente, enquanto a dose do segundo fármaco é aumentada, e a dose do primeiro é reduzida, o paciente começa a melhorar, e o médico interrompe, então, a transição sem prosseguir até a dose total do segundo agente e a interrupção completa do primeiro. Geralmente, essa prática não é recomendada, visto que o objetivo é a tentativa completa do segundo fármaco, e a polifarmácia prolongada de dois agentes não está bem estudada e pode ser muito dispendiosa. Se o segundo fármaco não for satisfatório, em geral, é preferível tentar um terceiro (Figura 5.70), em vez de usar dois agentes de modo concomitante e indefinidamente, constituindo uma polifarmácia inaceitável (Figura 5.71).

A mudança entre dois agentes que apresentam farmacologia semelhante é, em geral, mais fácil, mais rápida e associada a menos complicações, isto é, mudança de um antipsicótico “pina” para outro “pina”, ou mudança de um antipsicótico “dona” para outro “dona”, dentro de um intervalo de tempo de apenas 1 semana (Figura 5.72). Entretanto, podem ocorrer problemas se a mudança de um antipsicótico “pina” para “dona” for rápida demais (Figura 5.73). Conforme discutido detalhadamente neste capítulo, as características de ligação dos antipsicóticos “pina” e “dona” são diferentes. A diferença mais notável é a de que, em geral, os fármacos “pina” têm ações mais anticolinérgicas e anti-histamínicas (Figura 5.39) e mais ações antagonistas de  $\alpha_1$  (Figura 5.40) e, portanto, costumam ser mais sedativos do que os antipsicóticos “dona”, que apresentam ligação menos potente a esses receptores.

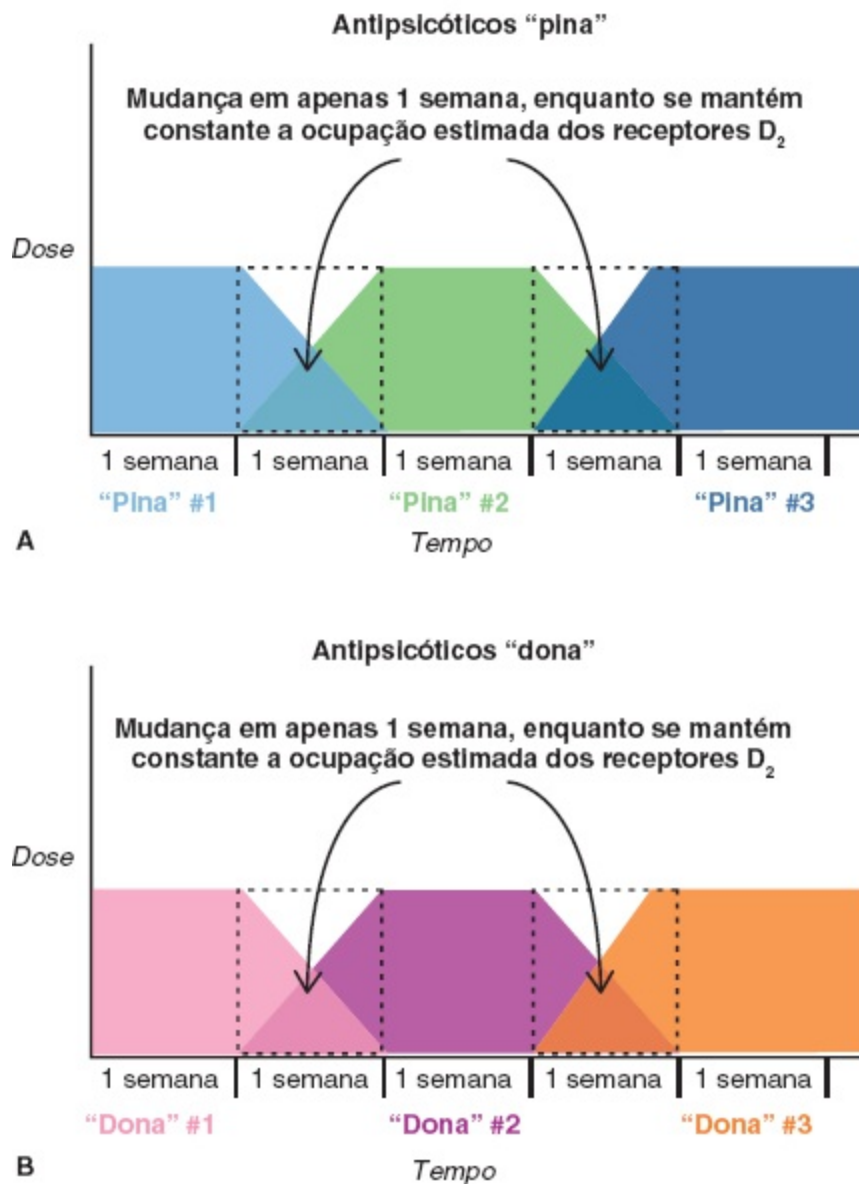


**Figura 5.70 Mudança de um antipsicótico para outro.** Quando se efetua a mudança de um antipsicótico para outro, costuma ser prudente fazer um “ajuste cruzado” – isto é, diminuir a dose do primeiro fármaco, enquanto se aumenta a dose do outro no decorrer de alguns dias a algumas semanas. Isso leva à administração transitória dos dois fármacos, porém essa prática serve para reduzir os efeitos colaterais e o risco de sintomas de rebote e para acelerar a transição bem-sucedida do segundo fármaco.



**Figura 5.71 Ficando preso no ajuste cruzado.** Quando se efetua a mudança de um antipsicótico atípico para outro, o paciente pode melhorar no meio do ajuste cruzado. Ocorre polifarmácia se o ajuste cruzado for interrompido nesse ponto, e o paciente continuar a usar indefinidamente ambos os fármacos. Em geral, é melhor completar o ajuste cruzado, conforme ilustrado na Figura 5.70, com interrupção do primeiro fármaco e tentativa de monoterapia adequada do segundo fármaco antes de tentar a polifarmácia a longo prazo.

Mudança de um antipsicótico “pina” ou “dona” para outro:  
antipsicóticos “pina” para “pina” ou “dona” para “dona”



**Figura 5.72** Mudança de um antipsicótico “pina” ou “dona” para outro. **A.** Quando se efetua a mudança de um antipsicótico “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) para outro, é prudente efetuar a mudança em apenas 1 semana, enquanto se mantém constante a ocupação estimada dos receptores  $D_2$ . **B.** De modo semelhante, quando se efetua a mudança de um antipsicótico “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) para outro, é prudente fazer a mudança em apenas 1 semana, enquanto se mantém constante a ocupação estimada dos receptores  $D_2$ .

Assim, quando se efetua a mudança de um antipsicótico “pina” para um “dona”, uma boa ideia é, em geral, interromper lentamente o antipsicótico “pina” – ao longo de pelo menos 2 semanas –, a fim de possibilitar que o paciente se readapte à retirada do bloqueio dos receptores colinérgicos, histamínicos e  $\alpha_1$ . Isso torna a transição mais tolerável, sem rebote anticolinérgico, agitação e insônia (Figura 5.73). Quando se interrompe especificamente a clozapina, um antipsicótico “pina”, esta sempre deve ser interrompida muito lentamente, no decorrer de 4 semanas ou mais, se possível, para minimizar a probabilidade de psicose de rebote, bem como rebote anticolinérgico (Figura 5.74).

Quando se efetua mudança na outra direção, isto é, de um antipsicótico “dona” para um “pina”, é geralmente mais adequado ajustar para cima o antipsicótico “pina” no decorrer de 2 semanas ou

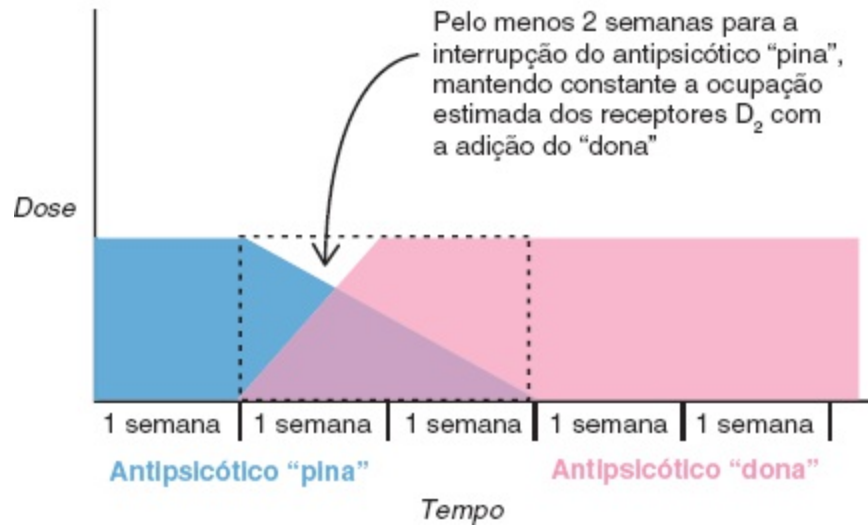
mais, embora o antipsicótico “dona” possa ser, em geral, interrompido rapidamente dentro de 1 semana. Isso faz com que o paciente se torne tolerante aos efeitos sedativos da maioria dos antipsicóticos “pina” (Figura 5.75).

A mudança de um antipsicótico para o aripiprazol ou deste para outro antipsicótico representa um caso especial, em parte porque o aripiprazol apresenta diferentes propriedades farmacológicas e, em parte, porque ele exibe maior potência para os receptores  $D_2$  em comparação com muitos outros fármacos. Isso significa que sua administração provoca a retirada essencialmente imediata do primeiro fármaco dos receptores  $D_2$ . Provavelmente, esses princípios são aplicáveis ao novo “pip” e ao “rip” (*i. e.*, brexpiprazol e cariprazina), visto que ambos exibem características de ligação e potências para  $D_2$  semelhantes e são agonistas parciais de  $D_2$ . Entretanto, ainda há pouca experiência com a mudança entre brexpiprazol ou cariprazina.

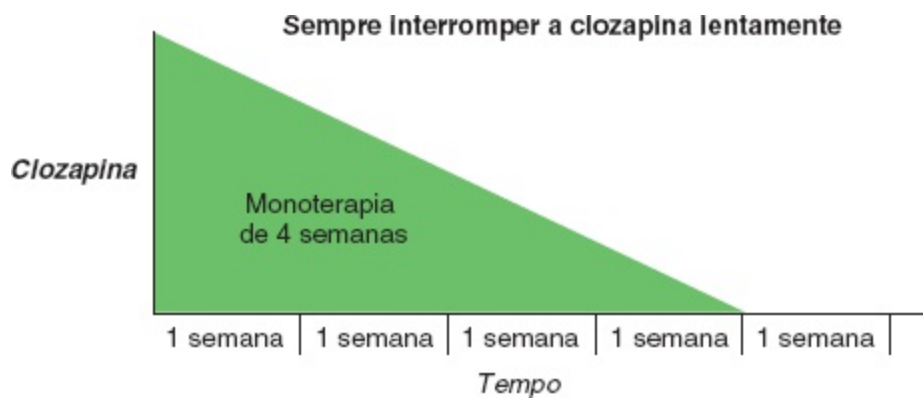
## **Mudança para o aripiprazol**

Especificamente, quando se efetua a mudança de um antipsicótico “pina” para o aripiprazol, pode ser uma boa ideia começar, em muitos pacientes, por uma dose média, e não baixa, quando se acrescenta o aripiprazol. Isso aumenta rapidamente sua dose no decorrer de 3 a 7 dias, enquanto se diminui a dose do antipsicótico “pina” durante 2 semanas (Figura 5.76). A recomendação para o rápido ajuste do aripiprazol provém do fato de que esse fármaco, essencialmente, substitui logo o primeiro fármaco no receptor  $D_2$ . Portanto, pode ser útil alcançar rapidamente a dose terapêutica do aripiprazol. O ajuste mais lento do antipsicótico “pina” possibilita uma readaptação dos receptores colinérgicos e histaminérgicos para minimizar a abstinência. A redução gradual da dose também possibilita uma compensação mais lenta de qualquer ação sedativa enquanto a dose total de aripiprazol está sendo estabelecida (Figura 5.76). Quando se efetua a mudança para o aripiprazol de um antipsicótico “dona” (Figura 5.77), também pode ser útil começar por uma dose média, e não baixa, de aripiprazol e aumentá-la rapidamente no decorrer de 3 a 7 dias. No entanto, é possível reduzir a dose do antipsicótico “dona” em 1 semana, visto que os fármacos “dona” têm menos tendência a estar associados a sintomas de abstinência anticolinérgicos e anti-histamínicos.

### Mudança de um antipsicótico “pina” para um “dona”: Interrupção lenta do “pina”

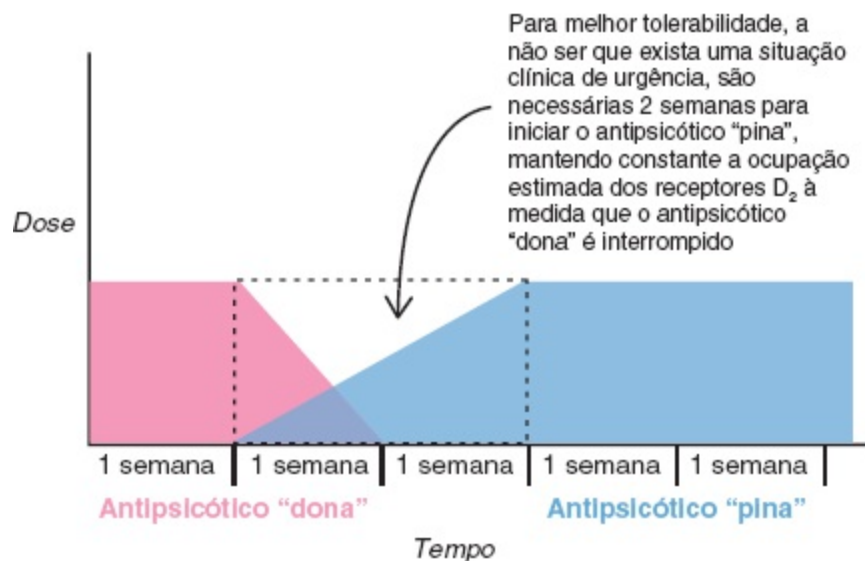


**Figura 5.73 Mudança de um antipsicótico “pina” para um “dona”.** Quando se efetua a mudança de um antipsicótico “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina) para um “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona), é prudente estabelecer um período de, pelo menos, 2 semanas para interromper o antipsicótico “pina”, enquanto se mantém constante a ocupação estimada dos receptores D<sub>2</sub> durante a adição do “dona”.



**Figura 5.74 Interrupção da clozapina.** Quando se interrompe a clozapina, é sempre necessário fazê-lo lentamente, com ajuste cruzado de 4 semanas antes de se iniciar outro antipsicótico.

### Mudança de um antipsicótico “dona” para um “pina”: Iniciar o “pina” lentamente

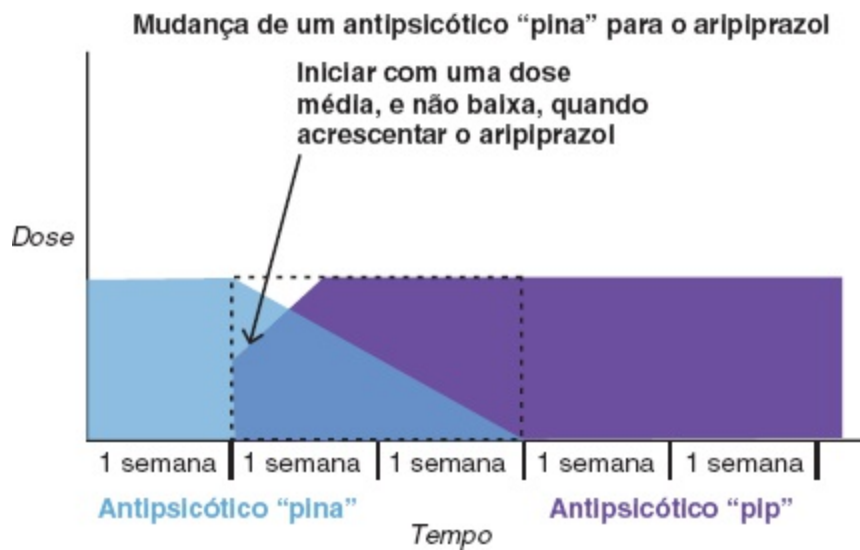


**Figura 5.75** Mudança de um antipsicótico “dona” para um “pina”. Quando se efetua a mudança de um antipsicótico “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) para um “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina), a tolerabilidade pode ser melhor se for possível ajustar a dose do “pina” no decorrer de 2 semanas, enquanto se mantém constante a ocupação estimada dos receptores  $D_2$  à medida que o antipsicótico “dona” é interrompido.

**Mudança do aripiprazol para outro antipsicótico**

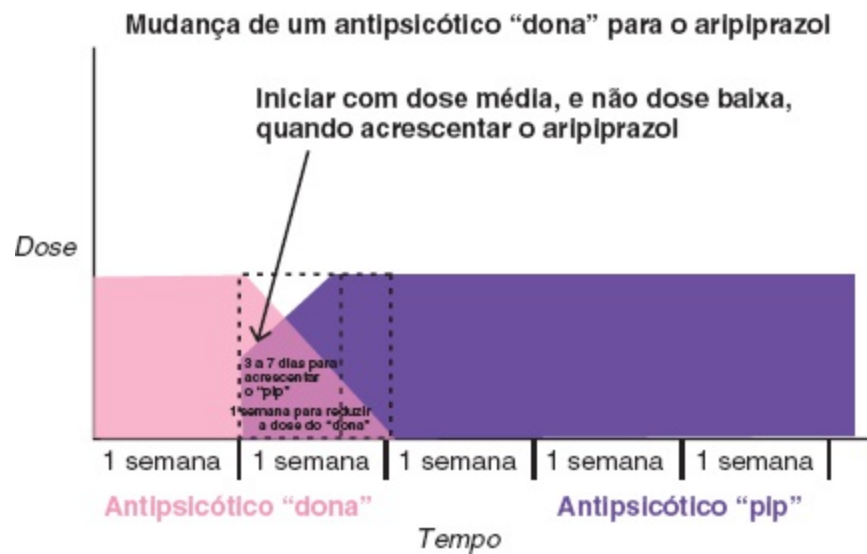
Por outro lado, quando se interrompe o aripiprazol e se muda para um antipsicótico “pina”, deve-se considerar a interrupção imediata do aripiprazol. Ele apresenta não apenas alta potência para os receptores  $D_2$ , mas também meia-vida bem longa (mais de 2 dias), enquanto se inicia o antipsicótico “pina” em uma dose média, em vez de baixa, aumentada no decorrer de 2 semanas (Figura 5.78). Quando se efetua a mudança do aripiprazol para um antipsicótico “dona”, deve-se considerar, também, a interrupção do aripiprazol e o início do antipsicótico “dona” em uma dose média, em vez de baixa, que é aumentada no decorrer de 1 semana (Figura 5.79).

Existem duas generalizações muito básicas que, certamente, não se aplicam em todas as situações a todos os antipsicóticos discutidos aqui. No entanto, podem constituir orientações úteis fundamentadas não apenas nas propriedades de ligação aos receptores, mas também na experiência clínica empírica. Em muitos casos individuais, pode ser necessário efetuar mudança ainda mais lenta do que a ilustrada aqui – mas, em geral, não mais rápida, a não ser que haja circunstâncias clinicamente urgentes.

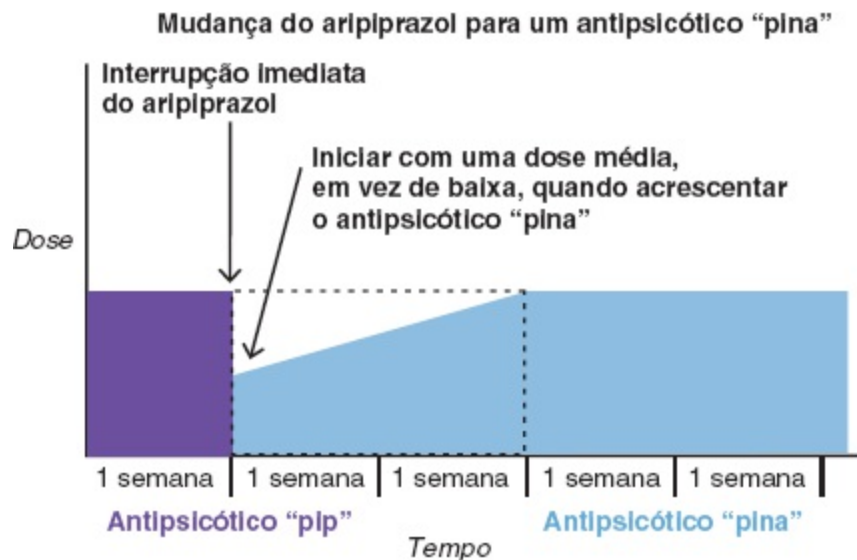


**Figura 5.76** Mudança de um antipsicótico “pina” para o aripiprazol. O aripiprazol tem maior afinidade pelos receptores  $D_2$  do que a maioria dos antipsicóticos “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina). Desse modo, a ocorrência de sintomas intervenientes pode ser mais provável quando se efetua a mudança de um antipsicótico “pina” para o aripiprazol. Assim, uma abordagem prudente consiste em iniciar o aripiprazol em uma dose média, em lugar de uma dose baixa, enquanto se efetua o ajuste lento do antipsicótico “pina” no decorrer de 2 semanas.





**Figura 5.77 Mudança de um antipsicótico “dona” para o aripiprazol.** Quando se efetua a mudança de um antipsicótico “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) para o aripiprazol, recomenda-se iniciar o aripiprazol em dose média, em lugar de uma dose baixa, enquanto se efetua o ajuste do antipsicótico “dona” no decorrer de 1 semana.



**Figura 5.78 Mudança do aripiprazol para um antipsicótico “pina”.** Quando se efetua a mudança do aripiprazol para um antipsicótico “pina” (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina), recomenda-se interromper imediatamente o aripiprazol e iniciar o antipsicótico “pina” em uma dose média, em lugar de baixa. O antipsicótico “pina” pode ter sua dose ajustada no decorrer de um período de 2 semanas.



**Figura 5.79 Mudança do aripiprazol para um antipsicótico “dona”.** Quando se efetua a mudança do aripiprazol para um antipsicótico “dona” (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona), recomenda-se interromper imediatamente o aripiprazol e iniciar o antipsicótico “dona” em uma dose média, em vez de uma dose baixa. A dose pode ser ajustada no decorrer de um período de 1 semana.

## Resistência ao tratamento e violência

Embora este capítulo tenha discutido os usos bem investigados e aprovados dos antipsicóticos na esquizofrenia, isto é, como monoterapias em doses extensamente estudadas, com segurança e eficácia documentadas em populações padrão de pacientes que participaram de ensaios clínicos, o que fazer quando o antipsicótico não funciona? Essa situação costuma ser designada como psicose resistente ao tratamento e pode se caracterizar por delírios e alucinações e transtorno cognitivo, isto é, sintomas predominantemente positivos que não respondem a doses padrão de vários protocolos de antipsicóticos convencionais ou atípicos. As orientações de tratamento sugerem, nessa circunstância, o uso da clozapina. Entretanto, o que fazer se a clozapina não funcionar ou se não for possível prescrevê-la por motivos médicos, ou ainda se o paciente se recusar a tomá-la?

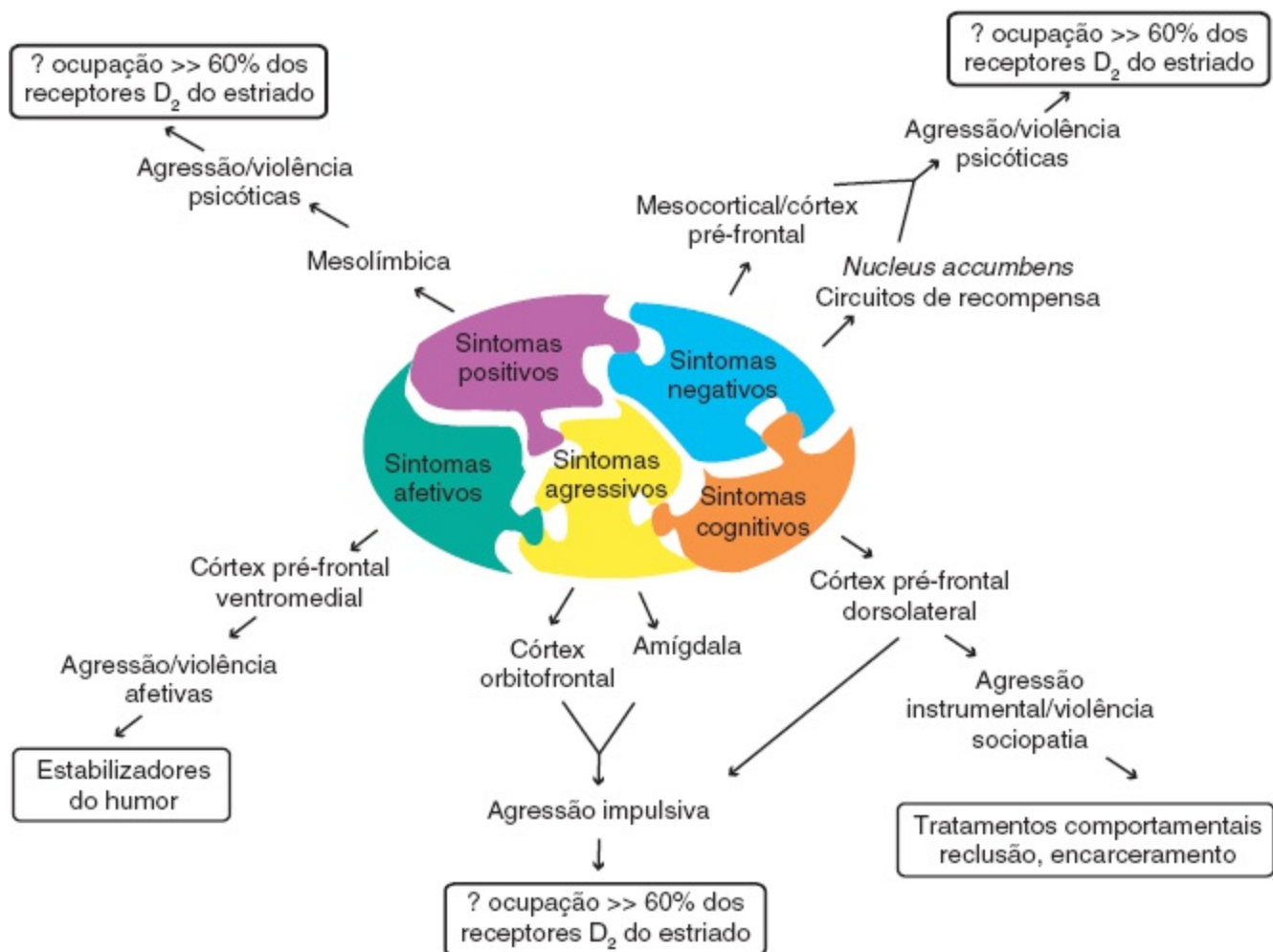
E o que fazer se o problema consistir em sintomas agressivos, hostilidade, impulsividade e, até mesmo, violência que não respondam a doses padrão de vários antipsicóticos diferentes ou da clozapina? Isso representa um problema comum em contextos institucionais e forenses. As orientações de tratamento de ensaios clínicos multicêntricos em larga escala não oferecem recomendações específicas para esses contextos clínicos. Os princípios de psicofarmacologia associados a evidências com base em casos oferecem algumas soluções potenciais para a resistência ao tratamento, com ou sem violência. Entretanto, essas soluções são debatidas por alguns especialistas e não se baseiam em evidências tradicionais, visto que esses pacientes, por motivos éticos e práticos (incompetência legal formal e institucionalização etc.) não podem ser estudados em ensaios clínicos controlados e randomizados. Entretanto, doses altas, a concomitância de dois antipsicóticos e a potencialização de um antipsicótico com um estabilizador do humor são

comumente usadas na prática clínica como soluções para a resistência ao tratamento e a violência. Essa conduta é racional ou justificável?

O fundamento lógico para o tratamento da violência quando as monoterapias antipsicóticas não têm sucesso, que é apresentado na Figura 5.80, baseia-se na etiologia hipotética específica da agressão e da violência. Assim, a violência ligada ao comportamento psicótico, a despeito da administração padrão de antipsicóticos, pode ser causada pela ocupação inadequada dos receptores  $D_2$ , devido a uma falha farmacocinética (Figuras 5.80 e 5.81). Isto é, pressupõe-se haver uma farmacocinética ideal em doses padronizadas para obter ocupação de 60% ou mais dos receptores  $D_2$  do estriado. Todavia, se o fármaco não for adequadamente absorvido, ou se for excessivamente metabolizado, ambos os processos podem causar falha farmacocinética (Figura 5.81). O diagnóstico formal dessa condição é possível pela determinação das concentrações terapêuticas do fármaco e pela documentação de que estejam baixas. A solução em termos de tratamento consiste em elevar a dose acima do valor padrão para compensar a quantidade baixa de fármaco que alcança os receptores  $D_2$ . Pode-se, também, documentar o aumento dos níveis plasmáticos do fármaco para a faixa normal quando se administra essa dose alta (Figura 5.81). No caso de falha farmacocinética, uma dose alta constitui, na realidade, uma dose padrão para esses pacientes, visto que é necessário maior quantidade de antipsicótico oral de administração periférica para alcançar o nível padrão de ocupação dos receptores  $D_2$  (Figura 5.81).

Embora alguns pacientes apresentem falha *farmacocinética* para explicar a falta de resposta ao tratamento, muitos casos podem ser, na verdade, descritos como falha *farmacodinâmica*, isto é, esses pacientes não conseguem ter uma resposta clínica adequada apesar de alcançarem a ocupação de 60% ou mais dos receptores  $D_2$  do estriado. Muitas causas potenciais disso estão ilustradas na Figura 5.80. Por exemplo, uma causa de falha do tratamento antipsicótico apesar da ocupação de 60% ou mais dos receptores  $D_2$  do estriado talvez seja que o paciente tenha um transtorno afetivo que exija potencialização com um estabilizador do humor, particularmente divalproex ou lamotrigina, ou, até mesmo, lítio ou um antidepressivo (Figura 5.80). Outra causa de falha do tratamento antipsicótico nesses casos pode ser que alguns pacientes tenham resposta lenta para alcançar a ocupação de 60% dos receptores  $D_2$  do estriado (Figura 5.82). Há evidências cumulativas de ensaios clínicos a longo prazo mostrando que muitos pacientes respondem com eficácia de início tardio – após muitos meses de tratamento –, particularmente no que concerne à remissão da psicose ou à melhora dos sintomas negativos (Figura 5.82). A solução para esses pacientes capazes de aguardar os efeitos clínicos para “dar o primeiro passo” consiste em usar o “tempo como remédio” e tratá-los durante muitas semanas com a esperança de se obter um bom resultado (Figura 5.83). Não existe nenhuma maneira de prever quem apresentará essas respostas de início tardio, de modo que a identificação desses pacientes é, em grande parte, uma questão de tentativa e erro.

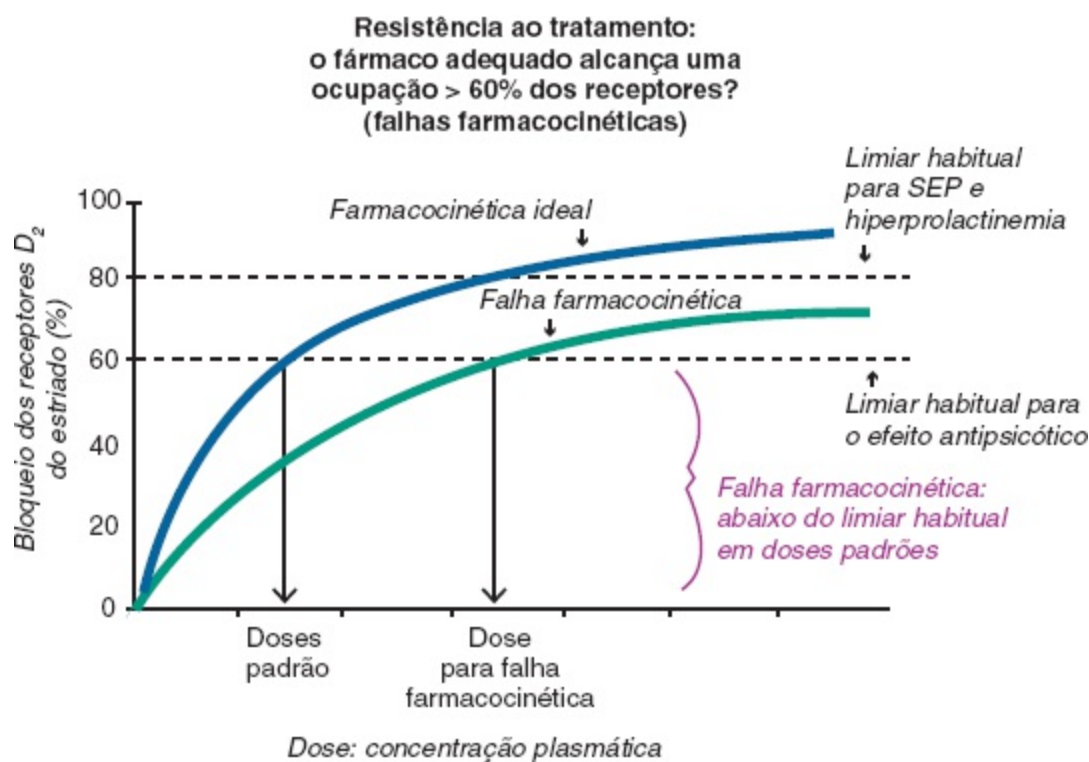
## Circuitos associados à violência como alvos psicofarmacológicos



**Figura 5.80 Circuitos associados à violência como alvos psicofarmacológicos.** O comportamento violento pode estar associado a circuitos relevantes para a esquizofrenia. Assim, pode ser abordado por estratégias psicofarmacológicas que tenham como alvo esses circuitos. As vias mesolímbica e mesocortical, que se acredita serem responsáveis pelos sintomas positivos e negativos, também podem estar envolvidas na agressão e na violência. É possível que agentes que tenham como alvo uma ocupação muito maior do que 60% dos receptores D<sub>2</sub> nessas vias possam reduzir esses sintomas. De modo semelhante, o córtex orbitofrontal e a amígdala podem desempenhar um papel na agressão impulsiva, que, teoricamente, poderia ser aliviada por agentes tendo como alvo uma ocupação muito maior do que 60% dos receptores de D<sub>2</sub>. Os sintomas afetivos que podem contribuir para o comportamento violento podem ser mediados pelo córtex pré-frontal ventromedial e podem ser tratados potencialmente com estabilizadores do humor. Por fim, a agressão instrumental e a sociopatia violenta podem ser mediadas pelo córtex pré-frontal dorsolateral, e pode ser mais apropriado tratá-las com estratégias comportamentais, como reclusão e encarceramento.

Outra abordagem potencial para o fracasso farmacodinâmico do tratamento antipsicótico é postular que alguns pacientes necessitam muito mais do que 60% de ocupação de seus receptores D<sub>2</sub> para obter uma resposta adequada ao tratamento (Figuras 5.84 a 5.87). Esses pacientes podem apresentar sintomas psicóticos e/ou sintomas impulsivos associados à agressão e à violência, que podem exigir controle urgente para prevenir danos a outros (Figura 5.80). Empiricamente, esses tipos de pacientes podem responder a doses muito altas associadas a níveis plasmáticos elevados dos fármacos, e pode-se pressupor que os fármacos administrados em altas doses ocupem mais de 60% dos receptores D<sub>2</sub> (Figura 5.84). Entretanto, essa suposição nunca foi comprovada em ensaios clínicos controlados e randomizados nem quantitativamente medida por PET. Em geral, esses

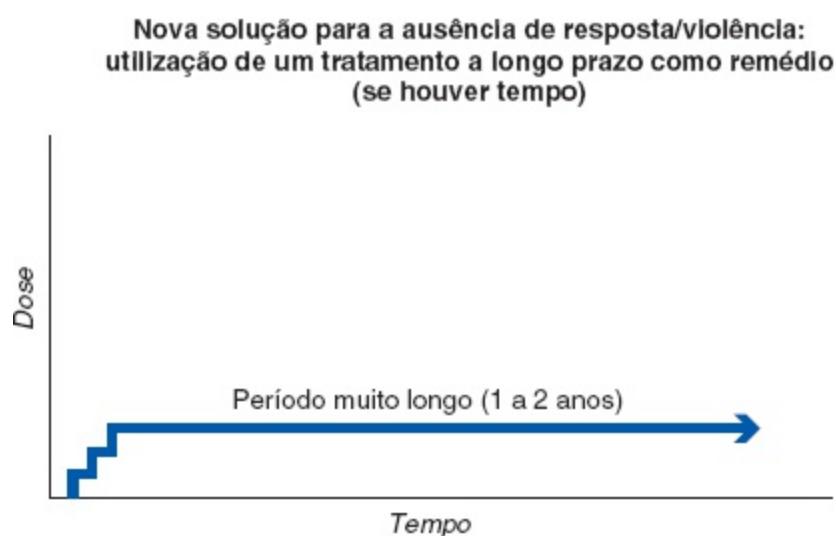
pacientes estão perturbados demais para fornecer um consentimento informado, cooperar em estudos de pesquisa ou receber um tratamento cego que talvez não funcione. Assim, temos apenas relatos fundamentados em casos para sustentar essa abordagem. Na medida em que as evidências com base em casos podem ser usadas para estabelecer recomendações quanto ao tratamento na ausência de ensaios clínicos controlados, parece que alguns pacientes – aqueles com violência psicótica ou impulsiva – respondem efetivamente à monoterapia em altas doses (Figura 5.85). Além disso, a relação entre efeitos colaterais e ações terapêuticas pode, surpreendentemente, estar a favor de um tratamento contínuo em altas doses (Figuras 5.84 e 5.85).



**Figura 5.81 Resistência ao tratamento ou falha farmacocinética.** Em geral, é necessária uma ocupação dos receptores  $D_2$  superior a 80% na via mesolímbica para obter efeitos antipsicóticos, enquanto a ocupação de mais de 80% dos receptores  $D_2$  no estriado dorsal está associada a efeitos colaterais extrapiramidais (SEP). Além disso, a ocupação dos receptores  $D_2$  de mais de 80% na hipófise está associada ao desenvolvimento de hiperprolactinemia. Entretanto, embora a maioria dos pacientes possa alcançar uma ocupação de 80% dos receptores  $D_2$  na via mesolímbica e uma ocupação de 60% no estriado com doses padrão de antipsicóticos, isso pode não acontecer com todos os pacientes. Isto é, fatores farmacocinéticos podem influenciar a quantidade de fármaco que alcança o receptor-alvo. Por exemplo, indivíduos com certas variantes de CYP450 podem ser metabolizadores rápidos de determinados fármacos e, assim, nunca alcançar o nível adequado de ocupação dos receptores  $D_2$  com doses padrões. Podem ocorrer, também, baixos níveis do fármaco em razão de sua pouca absorção. Este pode ser o caso de pacientes com derivação gástrica, bandas *lap*, ileostomias, colectomias ou por motivos desconhecidos. O alimento também pode afetar a absorção de certos antipsicóticos. Se, com doses padrão, houver ocupação de menos de 80% dos receptores  $D_2$  na região mesolímbica ou de 60% dos receptores  $D_2$  no estriado, isso significa que essas doses podem não ser efetivas, qualquer que seja o número de fármacos que forem tentados. Consequentemente, pode-se suspeitar de falha farmacocinética em pacientes que não respondam a uma sequência de monoterapias e que também não apresentem efeitos colaterais. Isso pode ser confirmado pela determinação dos níveis terapêuticos dos fármacos; se isso for confirmado, justifica-se o uso de doses mais altas do que as habituais.



**Figura 5.82 Tempo como remédio.** Manter um paciente com a mesma medicação durante um período extenso de tempo, em vez de se efetuar mudança precoce para outro fármaco, pode levar a melhora adicional dos sintomas.

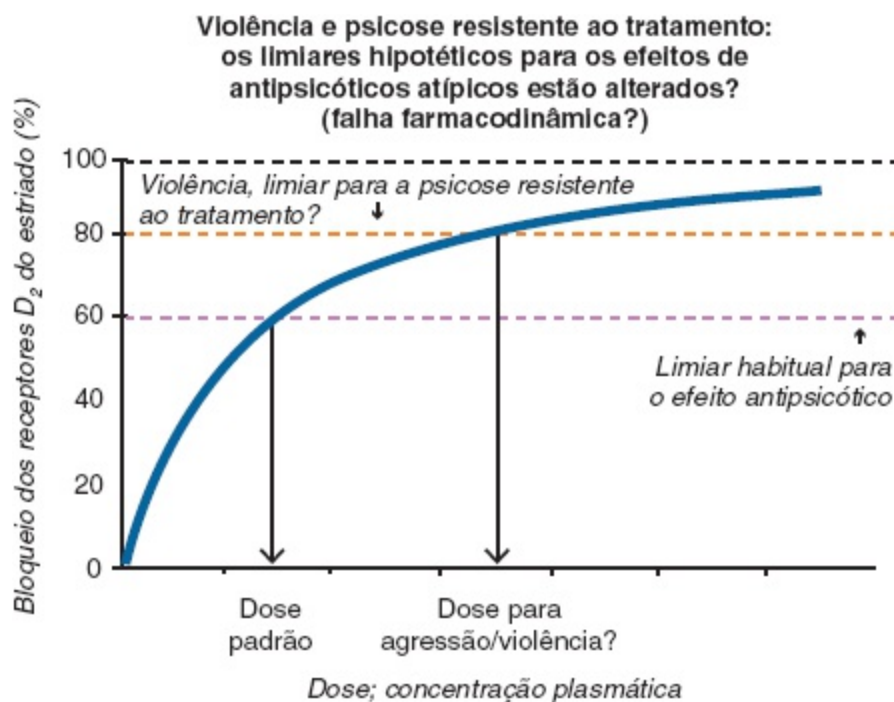


**Figura 5.83 Ausência de resposta/violência: utilização de um tratamento a longo prazo como remédio.** É possível que alguns pacientes apresentem falha farmacodinâmica. Para esses casos, pode ser que os efeitos do bloqueio dos receptores  $D_2$  corrente abaixo levem mais tempo para se manifestar do que as 6 semanas típicas estabelecidas no ensaio clínico de um fármaco. Para esses indivíduos, o próprio tempo pode constituir uma intervenção terapêutica.

Outra maneira de se alcançar a ocupação de mais de 60% dos receptores  $D_2$  consiste em usar doses padrão de dois antipsicóticos ao mesmo tempo, abordagem às vezes denominada polifarmácia antipsicótica (Figuras 5.86 e 5.87), em lugar de um único antipsicótico em doses altas (Figuras 5.84 e 5.85). Como a curva de aumento da ocupação dos receptores  $D_2$  é muito plana na faixa superior da monoterapia (Figura 5.84), a administração de doses padrão de dois antipsicóticos pode ser, de fato, uma abordagem mais efetiva, já que a curva de ocupação dos receptores com o segundo antipsicótico pode ser inclinada (Figura 5.86). Alguns médicos preferem a clozapina para os casos resistentes ao tratamento. Assim, esse tipo de polifarmácia antipsicótica tem sido o mais estudado. Outros procuram potencializar um antipsicótico atípico com um antipsicótico convencional, ou administrar simultaneamente dois antipsicóticos atípicos. Todas essas opções têm evidências empíricas fundamentadas em casos, com melhora da psicose, da agressão e da violência em alguns pacientes

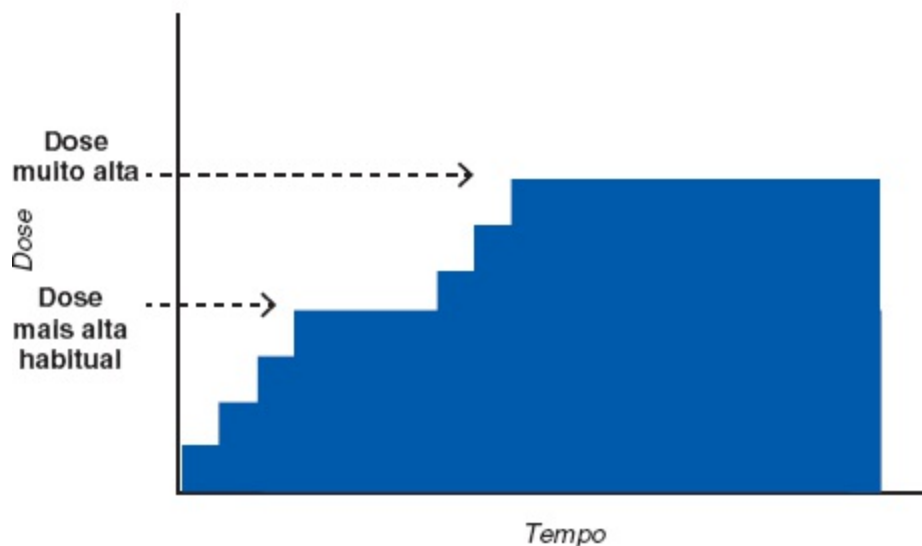


com esquizofrenia. Entretanto, outros pacientes podem apresentar efeitos colaterais intoleráveis, mais comumente sedação, SEP e ganho de peso, porém, em certas ocasiões, íleo paralítico (particularmente com doses muito altas de antipsicótico “pina”, como clozapina, quetiapina e olanzapina) e disfunção cognitiva. De modo geral, a monoterapia em doses muito altas ou a polifarmácia antipsicótica devem ser usadas de modo parcimonioso e em casos selecionados de resistência ao tratamento, violência e agressão e somente “quando todas as opções falham” – e, até mesmo nesses casos, apenas quando administradas com benefícios bem definidos. Outro grupo de pacientes para os quais as falhas farmacodinâmicas do tratamento antipsicótico representam um problema e que, em geral, não devem ser submetidos à monoterapia em altas doses ou polifarmácia antipsicótica envolve o daqueles com agressão instrumental relacionada com sociopatia e transtorno de personalidade antissocial. Nenhum nível de antagonismo de  $D_2$  provavelmente ajudará esses pacientes, que podem, em vez disso, necessitar de tratamentos comportamentais, reclusão ou, até mesmo, encarceramento (Figura 5.80).

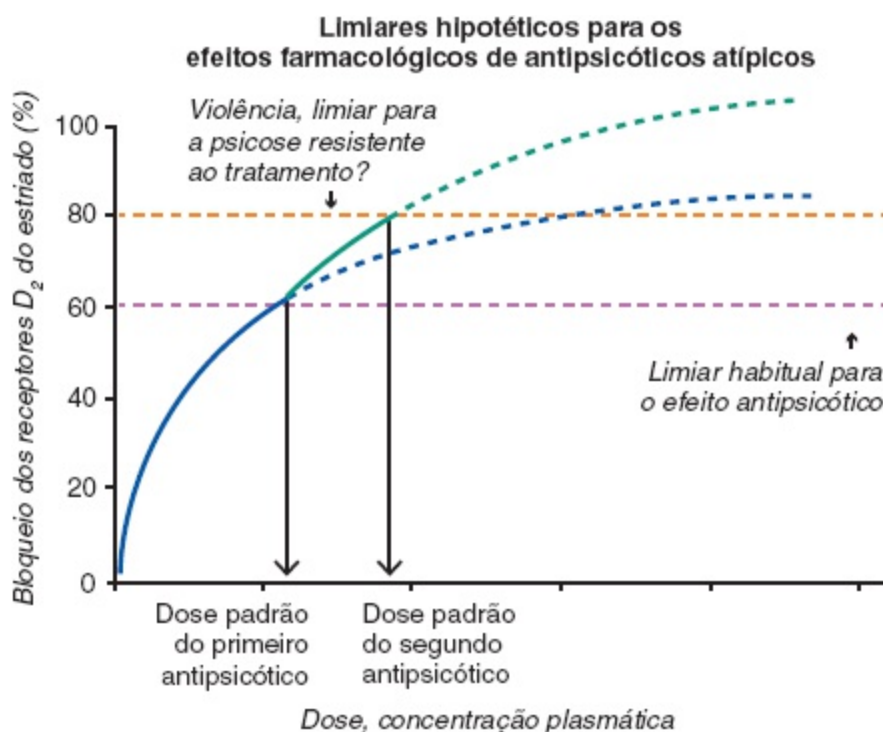


**Figura 5.84 Ausência de resposta/violência: os limiares hipotéticos para os efeitos farmacológicos estão alterados?** É possível que alguns pacientes tenham falha farmacodinâmica. Para esses casos, pode ser necessária ocupação de mais de 80% dos receptores  $D_2$  na via mesolímbica para se obterem efeitos terapêuticos. Isso pode ocorrer particularmente com os pacientes que não conseguiram responder a múltiplos agentes em doses adequadas e que, ainda, demonstram agressão ou violência. Para esses pacientes, é possível que o uso de doses altas para obter uma ocupação de 80 a 100% dos receptores  $D_2$  límbicos seja necessário para a produção de efeitos terapêuticos.

Nova solução para a ausência de resposta/violência:  
doses altas a muito altas acima da faixa geralmente recomendada

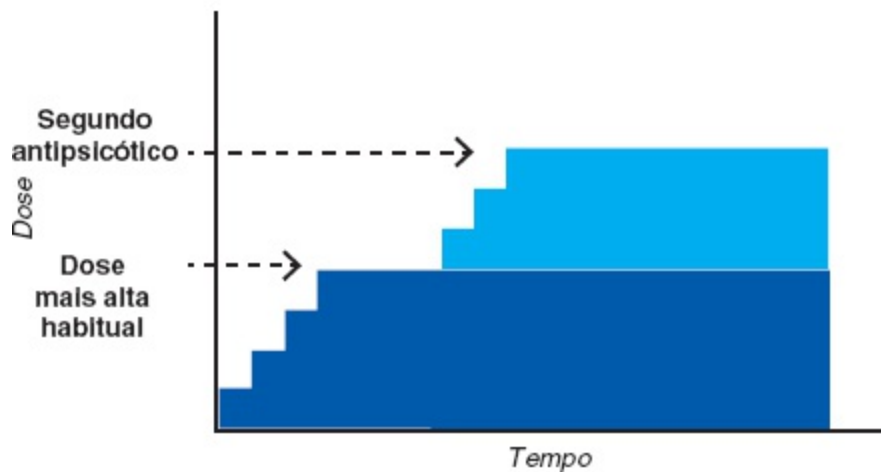


**Figura 5.85 Ausência de resposta/violência: doses altas a muito altas.** Pacientes que não conseguiram responder a diversos agentes administrados em doses adequadas e que demonstram agressão ou violência podem apresentar falha farmacodinâmica e necessitar de doses que alcancem uma ocupação de 80 a 100% dos receptores  $D_2$  do estriado. Por isso, podem necessitar de doses mais altas do que a faixa geralmente recomendada. A base de evidências para a monoterapia em doses altas varia para os diferentes antipsicóticos atípicos. Assim, há certos fármacos para os quais isso pode não ser apropriado.



**Figura 5.86 Ausência de resposta/violência: limiares hipotéticos para os efeitos farmacológicos.** Pacientes que não conseguiram responder a múltiplos agentes administrados em doses adequadas e que demonstram agressão ou violência podem apresentar falha farmacodinâmica e necessitar de uma ocupação de 80 a 100% dos receptores  $D_2$  límbicos. Esse nível de ocupação pode ser potencialmente alcançado ao se acrescentar uma dose padrão de um segundo antipsicótico a uma dose padrão do primeiro.

Nova solução para a ausência de resposta/violência:  
acrescentar um segundo antipsicótico (polifarmácia) ao primeiro,  
administrados na faixa posológica geralmente recomendada



**Figura 5.87 Ausência de resposta/violência: polifarmácia.** Pacientes que não conseguiram responder a múltiplos agentes administrados em doses adequadas e que demonstram agressão ou violência podem apresentar falha farmacodinâmica e necessitar de uma ocupação de 80 a 100% dos receptores  $D_2$  do estriado. Esse nível pode ser potencialmente alcançado ao se acrescentar uma dose padrão de um segundo antipsicótico à dose padrão do primeiro. Essa estratégia não está bem estudada e deve ser realmente reservada para os casos em que todas as outras opções falham.

## Psicoterapia e esquizofrenia

Embora este livro seja de psicofarmacologia, é cada vez mais evidente que as psicoterapias podem ser combinadas com antipsicóticos para alavancar a eficiência desses agentes. A integração da psicofarmacologia com a psicoterapia nos transtornos psicóticos constitui uma área de interesse crescente com pesquisas cada vez mais numerosas e está incluída em muitas diretrizes de tratamento para a esquizofrenia. Essas orientações incluem acrescentar a psicoterapia cognitivo-comportamental aos antipsicóticos para aumentar a capacidade de cognição normal do paciente, utilizando exercícios mentais e auto-observação. Quando o paciente consegue prestar atenção, aprender e lembrar-se, ele se torna capaz de lidar melhor com os sintomas positivos residuais e tem mais probabilidade de ter uma vida independente. Para pacientes que estejam estabilizados com antipsicóticos, costuma ser possível ensiná-los, nesse estágio de sua doença, a analisar criticamente as alucinações e examinar qualquer crença subjacente referente às alucinações e aos delírios.

O apoio familiar e externo é de importância fundamental para promover interações sociais positivas, que, por sua vez, podem ajudar a manter os delírios sob controle. O auxílio da família é essencial para incentivar o paciente a aderir aos antipsicóticos e a reconhecer os primeiros sinais de recidiva ou efeitos colaterais. É também importante que os familiares compreendam a doença e reduzam suas próprias reações emocionais ao paciente e a essa doença devastadora, de modo que suas próprias emoções não desencadeiem comportamentos mais explosivos por parte do paciente.

Os programas de tratamento da comunidade são muito benéficos, ajudando os pacientes com

reabilitação vocacional, encontrando trabalho remunerado, aumentando a autoestima e mantendo o emprego quando o paciente já trabalha, embora até 90% dos pacientes com sintomas graves sejam desempregados.

As terapias motivacionais, que partem do princípio de que o profissional de saúde mental nem sempre sabe mais do que o paciente e solicita sua aceitação e sua participação ativas, demonstraram ser efetivas na esquizofrenia.

Por sua vez, a remediação cognitiva é uma nova psicoterapia que rapidamente está adquirindo popularidade no tratamento da esquizofrenia. Utiliza terapias computadorizadas programadas para melhorar a neurocognição em áreas como atenção, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, planejamento e capacidade executiva, o que leva à melhora do funcionamento social do paciente.

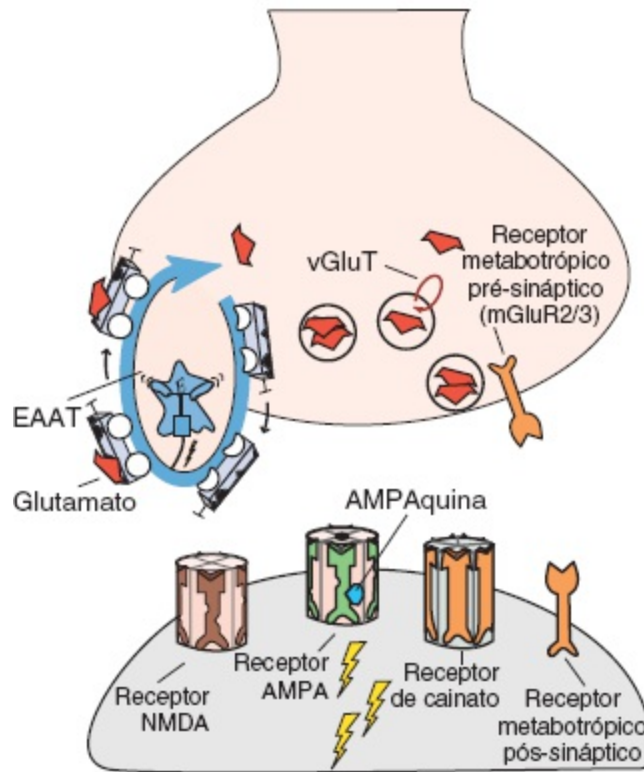
## Tratamentos futuros para a esquizofrenia

### Mecanismos ligados ao glutamato e novos tratamentos da esquizofrenia

#### AMPAquinas

Os receptores AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) constituem um dos subtipos de receptores de glutamato, que regulam o fluxo de íons e a despolarização neuronal, podendo levar à ativação dos receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Diversos moduladores do receptor AMPA estão em fase de desenvolvimento, como os que não atuam diretamente no sítio de glutamato do receptor AMPA, porém em sítios moduladores alostéricos positivos (*i. e.*, PAM) nesse mesmo receptor, como, por exemplo, CX516 (Figura 5.88). Esses PAM AMPA também são denominados AMPAquinas. Evidências preliminares de estudos realizados em animais sugerem que as AMPAquinas possam potencializar a cognição; entretanto, os resultados iniciais com CX516 na esquizofrenia são um tanto frustrantes. Todavia, AMPAquinase mais potentes estão sendo desenvolvidas (CX546, CX619/Org 24448, Org 25573, Org 25271, Org 24292, Org 25501 e LY293558), as quais podem exibir maior eficácia para os sintomas cognitivos da esquizofrenia, sem apresentar ativação dos sintomas positivos ou neurotoxicidade.

### Novos tratamentos glutamatérgicos para a esquizofrenia: modulador positivo do receptor AMPA (AMPAquina)

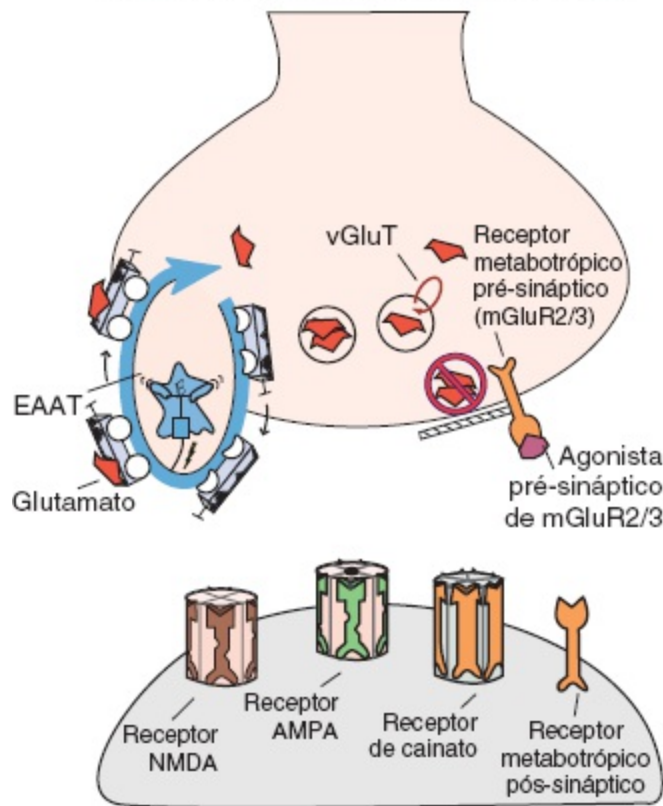


**Figura 5.88 Novos tratamentos glutamatérgicos para a esquizofrenia: modulador positivo do receptor AMPA.** A modulação positiva nos receptores AMPA pós-sinápticos pode ajudar a regular o fluxo de íons e a despolarização neuronal nos neurônios pós-sinápticos. Isso leva à ativação apropriada dos receptores NMDA. São também mostrados os receptores NMDA pós-sinápticos, os receptores de cainato e os receptores metabotrópicos pós-sinápticos – todos eles para o glutamato. A figura também mostra a bomba de recaptção pré-sináptica para o glutamato, o transportador de aminoácidos excitatórios (EAAT), o autorreceptor metabotrópico pré-sináptico mGluR2/3 e o transportador de vesículas sinápticas para o glutamato ou o vGluT.

### Antagonistas de mGluR pré-sinápticos/agonistas pós-sinápticos

Outra classe de receptores de glutamato, conhecidos como receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), regula também a neurotransmissão nas sinapses glutamatérgicas (discutida no Capítulo 4 e ilustrada nas Figuras 4.22 e 4.23). Normalmente, os mGluR pré-sinápticos atuam como autorreceptores para impedir a liberação de glutamato (Figura 4.23B). Desse modo, um agente capaz de atuar nesse sítio como agonista de mGluR2/3 pré-sináptico (Figura 5.89) poderia, potencialmente, impedir a liberação excessiva de glutamato pelos neurônios glutamatérgicos (Figuras 5.90B e 5.91B), como se acredita que ocorra em consequência da hipoatividade NMDA corrente abaixo (Figuras 4.29B, 5.90A, 5.91A). Desse modo, isso melhora os sintomas da esquizofrenia. Um desses compostos, o LY2140023, foi testado quanto à eficácia na esquizofrenia, porém teve o desenvolvimento clínico abandonado.

## Novos tratamentos glutamatérgicos para a esquizofrenia: agonistas pré-sinápticos



**Figura 5.89 Novos tratamentos glutamatérgicos para a esquizofrenia: agonista pré-sináptico.** Os receptores metabotrópicos pré-sinápticos de glutamato (mGluR2/3) atuam como autorreceptores para impedir a liberação de glutamato. Assim, a estimulação desses receptores pode bloquear a liberação de glutamato e diminuir a atividade nos receptores de glutamato pós-sinápticos.

## Agonistas da glicina

No Capítulo 4, foram discutidas as ações de coagonistas do sítio de glicina dos receptores NMDA, ilustradas nas Figuras 4.20, 4.21, 4.25 e 4.26. Os agonistas no sítio de glicina dos receptores NMDA envolvem os aminoácidos de ocorrência natural, glicina e D-serina, bem como um análogo da D-serina, denominado D-ciclosserina, que também é ativa no sítio coagonista de glicina dos receptores NMDA. Todos esses agentes foram testados na esquizofrenia, com evidências de que eles conseguem reduzir os sintomas negativos e/ou cognitivos (Figura 5.92). Outros testes estão em andamento, e agonistas sintéticos com maior potência estão em fase de descoberta. Talvez a estimulação do sítio da glicina reforce a atividade dos receptores NMDA o suficiente para superar sua hipofunção hipotética (Figuras 4.29B, 5.90A, 5.91A) e, assim, reduzir os sintomas negativos e cognitivos e, possivelmente, até mesmo os sintomas positivos na esquizofrenia (Figura 5.92).

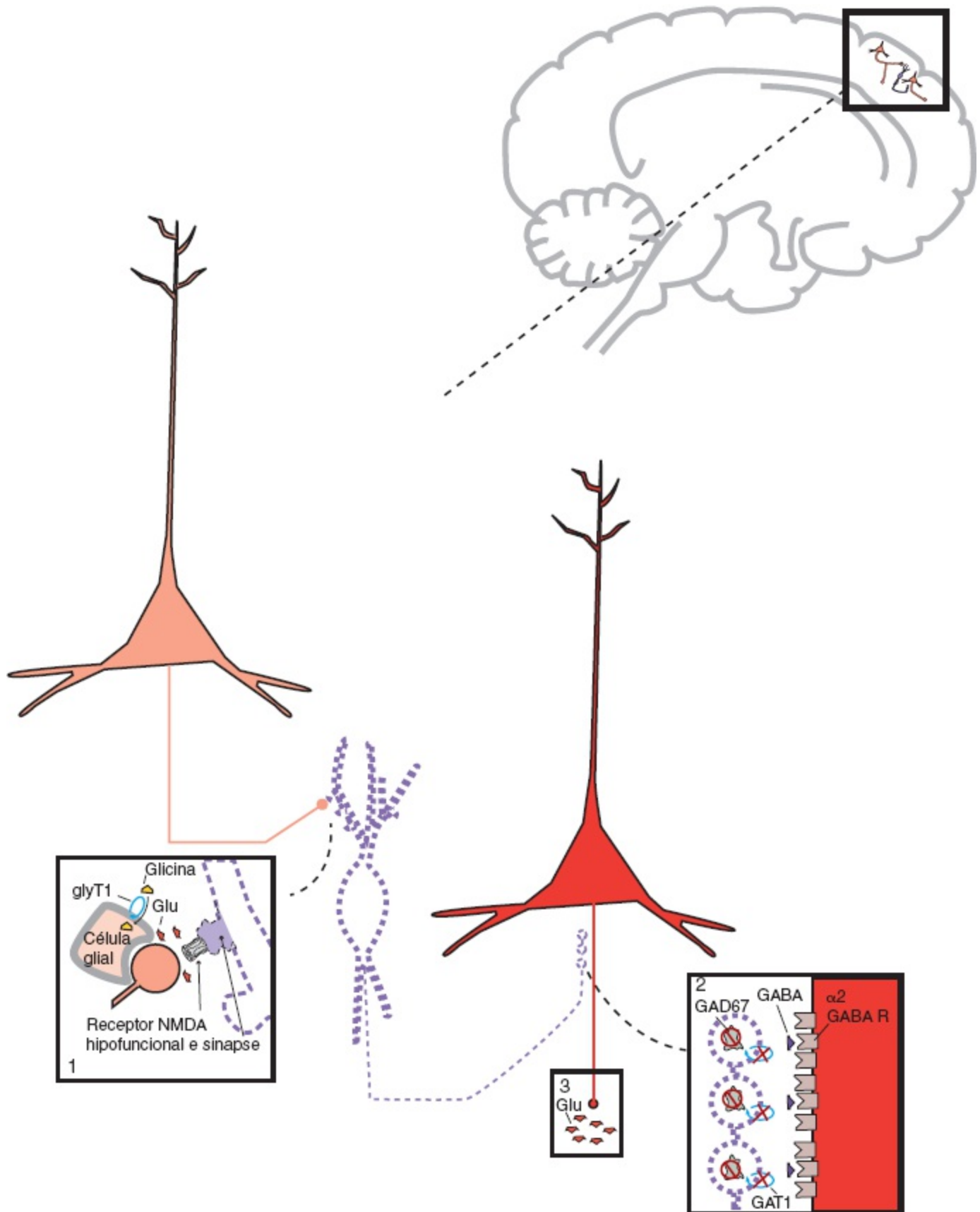
## Inibidores de GlyT1

No Capítulo 4, foi também discutido o papel dos transportadores de glicina nas células gliais, denominados GlyT1, no término da ação da glicina liberada pelas células gliais nas sinapses para atuar no sítio de glicina dos receptores NMDA (Figura 4.20). Hoje em dia, vários inibidores do



GlyT1 estão em testes clínicos, como o agente natural *N*-metilglicina, também conhecido como sarcosina, RG1678 (bitopertina) e Org 25935/SCH 900435, bem como outros em testes pré-clínicos, como SSR 504734, SSR 241586 e JNJ17305600. Os inibidores de GlyT1, também denominados inibidores seletivos da recaptação de glicina ou ISRG, são análogos aos fármacos que inibem a recaptação de outros neurotransmissores, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e suas ações no transportador de serotonina ou SERT. Quando as bombas de GlyT1 são bloqueadas por um inibidor de GlyT1, isso aumenta a disponibilidade sináptica de glicina e, portanto, intensifica a neurotransmissão pelo NMDA (Figura 5.93). A consequência da inibição do GlyT1 corrente abaixo consiste em reverter o receptor NMDA hipofuncional (comparar as Figuras 5.90A e 5.90C; também comparar as Figuras 5.91A e 5.91C).

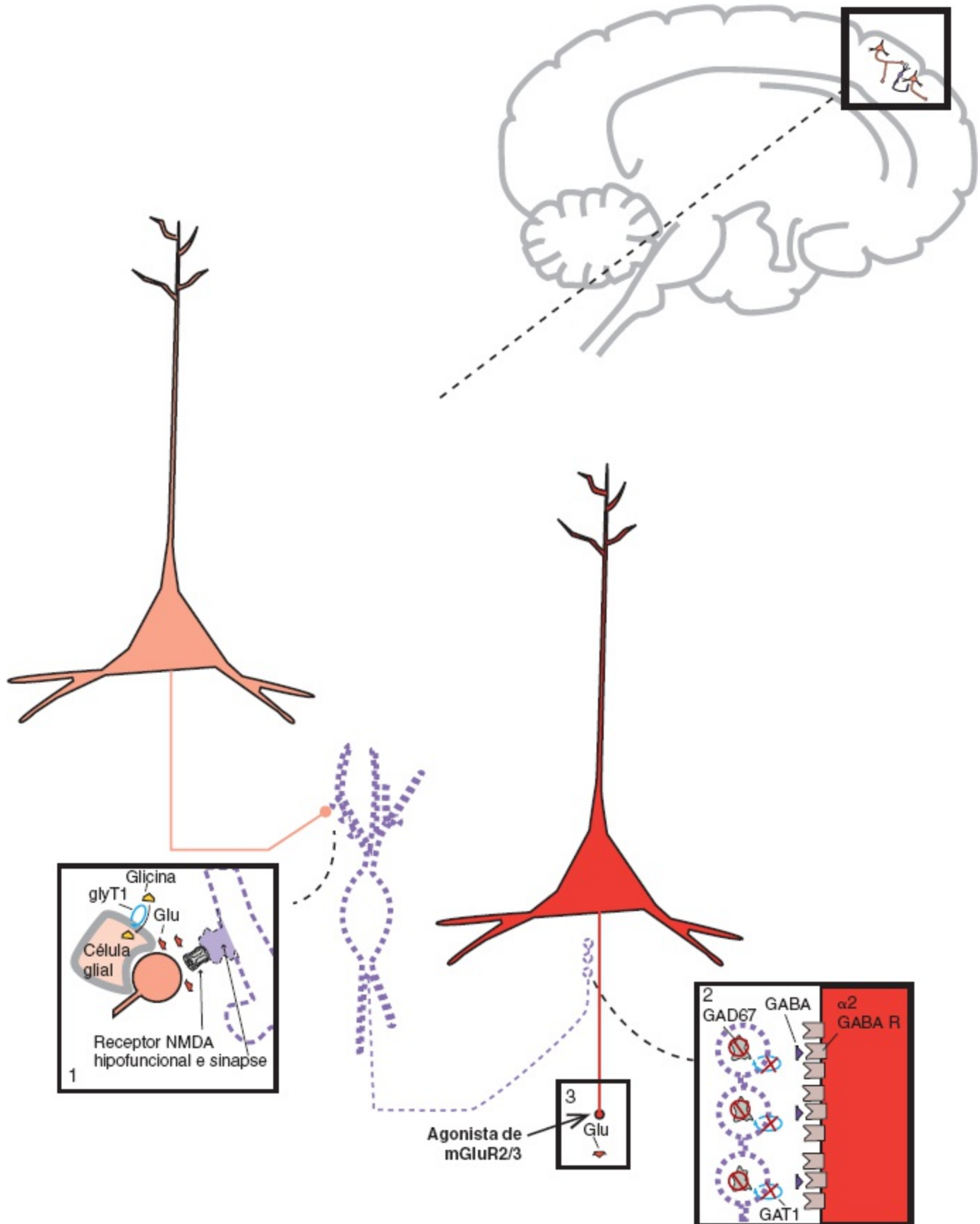
# Anormalidade hipotética da sinalização do glutamato na esquizofrenia



**Figura 5.90A Anormalidade hipotética da sinalização do glutamato na esquizofrenia.** Esta figura mostra uma visão ampliada de neurônios piramidais intracorticais que se comunicam por meio de interneurônios gabaérgicos na presença de receptores NMDA hipofuncionais. (1) O glutamato é liberado por um neurônio piramidal intracortical. Entretanto, o receptor NMDA, que normalmente se ligaria ao glutamato, é hipofuncional, impedindo o glutamato de exercer seus efeitos no receptor. (2) Isso impede a liberação de GABA do interneurônio; em consequência, não ocorre estimulação dos receptores

$\alpha_2$  gabaérgicos no axônio de outro neurônio glutamatérgico. (3) Quando o GABA não se liga aos receptores  $\alpha_2$  gabaérgicos em seu axônio, o neurônio piramidal não é mais inibido. Em vez disso, torna-se desinibido e hiperativo, liberando glutamato em excesso no córtex.

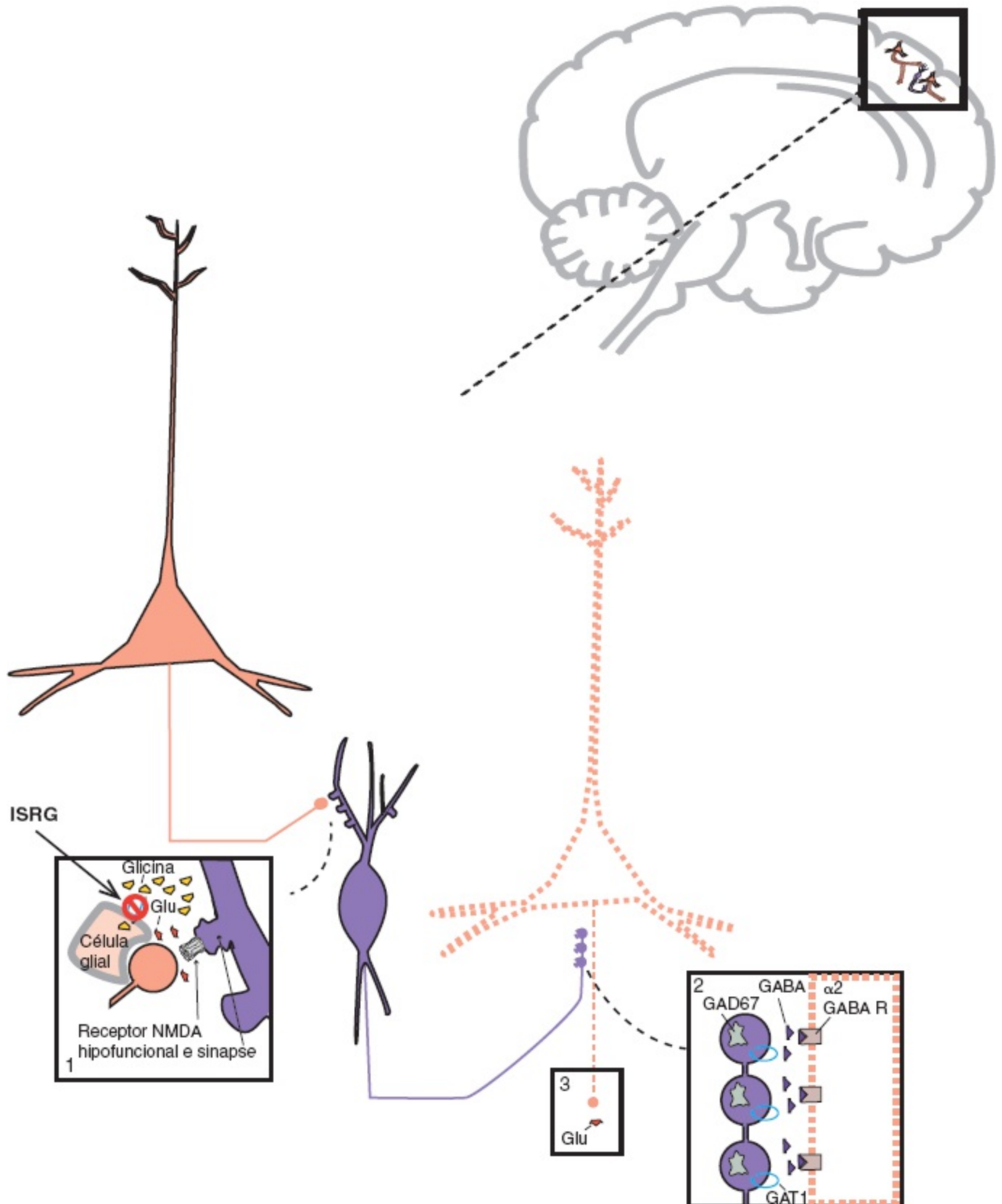
**Mecanismo de ação hipotético de agonistas de mGluR2/3 na esquizofrenia:  
redução da liberação excessiva de glutamato corrente abaixo**



**Figura 5.90B** Mecanismo hipotético de ação dos agonistas de mGluR2/3 na esquizofrenia. Os receptores

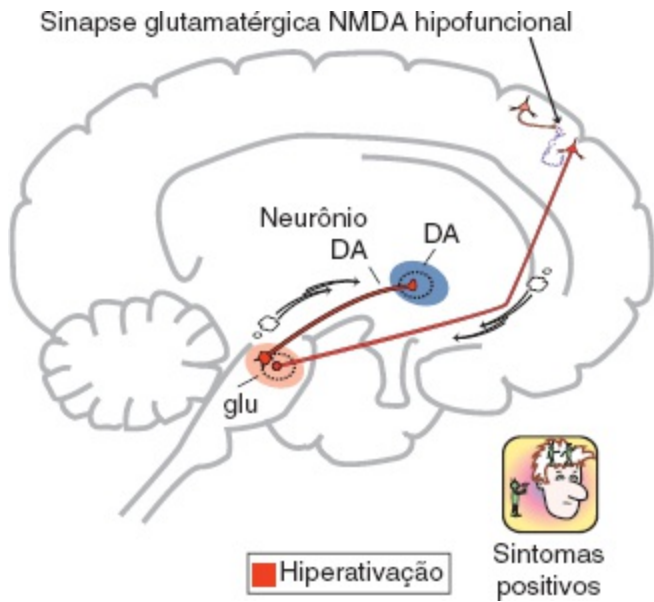
metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGluR2/3) são autorreceptores pré-sinápticos que atuam para impedir a liberação de glutamato. Assim, os agonistas de mGluR2/3 podem ser capazes de reduzir a liberação excessiva de glutamato corrente abaixo (3), mesmo na presença de inibição GABAérgica reduzida dos neurônios glutamatérgicos (2), devido à ativação hipotética dos receptores NMDA nos interneurônios gabaérgicos (1).

**Mecanismo de ação hipotético dos ISRG (Inibidores seletivos da recaptação da glicina) na esquizofrenia: potencializar a ação da glicina nos receptores NMDA hipofuncionais**

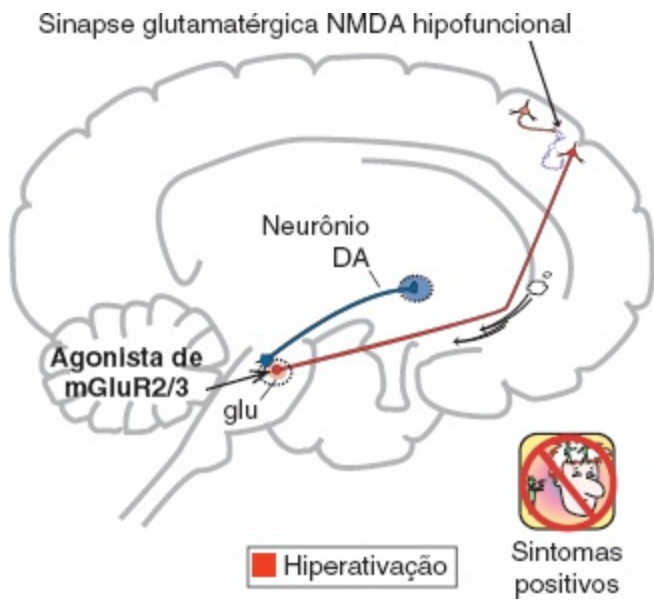


**Figura 5.90C** Mecanismo hipotético de ação dos inibidores seletivos da recaptação de glicina (ISRG) na

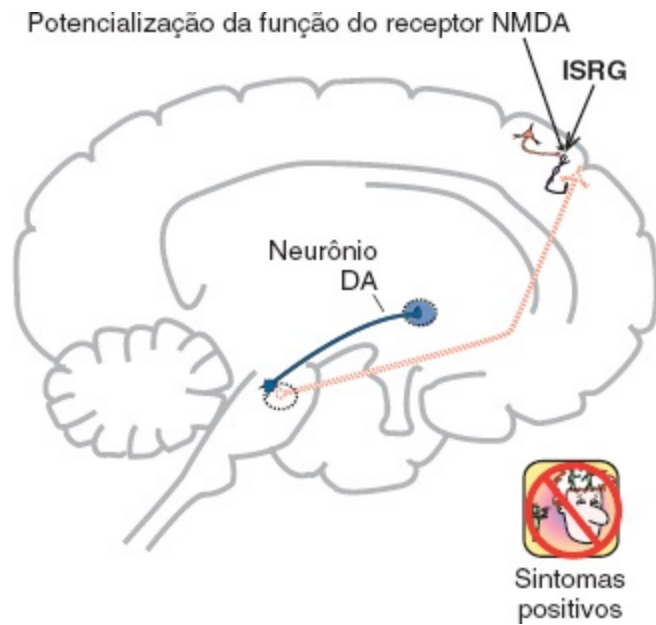
**esquizofrenia.** Outro mecanismo para reduzir a neurotransmissão glutamatérgica excessiva pode consistir em potencializar a ação da glicina nos receptores NMDA hipofuncionais. Além do glutamato, a glicina é necessária para ativar os receptores NMDA. Ao bloquear sua recaptação, haverá mais glicina disponível na sinapse para se ligar aos receptores NMDA, o que pode, teoricamente, potencializar sua ação.



**Figura 5.91A Receptores NMDA hipofuncionais e sintomas positivos da esquizofrenia.** Se os receptores NMDA nos interneurônios gabaérgicos corticais forem hipoativos, a via glutamatérgica cortical do tronco encefálico para a área tegmental ventral (VTA) será hiperativada, o que resulta em liberação excessiva de glutamato na VTA. Isso leva à estimulação excessiva da via dopaminérgica mesolímbica e, portanto, à liberação excessiva de dopamina no *nucleus accumbens* (indicada pela cor vermelha do neurônio dopaminérgico). Esta é a base biológica teórica para a hiperatividade dopaminérgica mesolímbica que se acredita estar associada aos sintomas positivos da psicose.



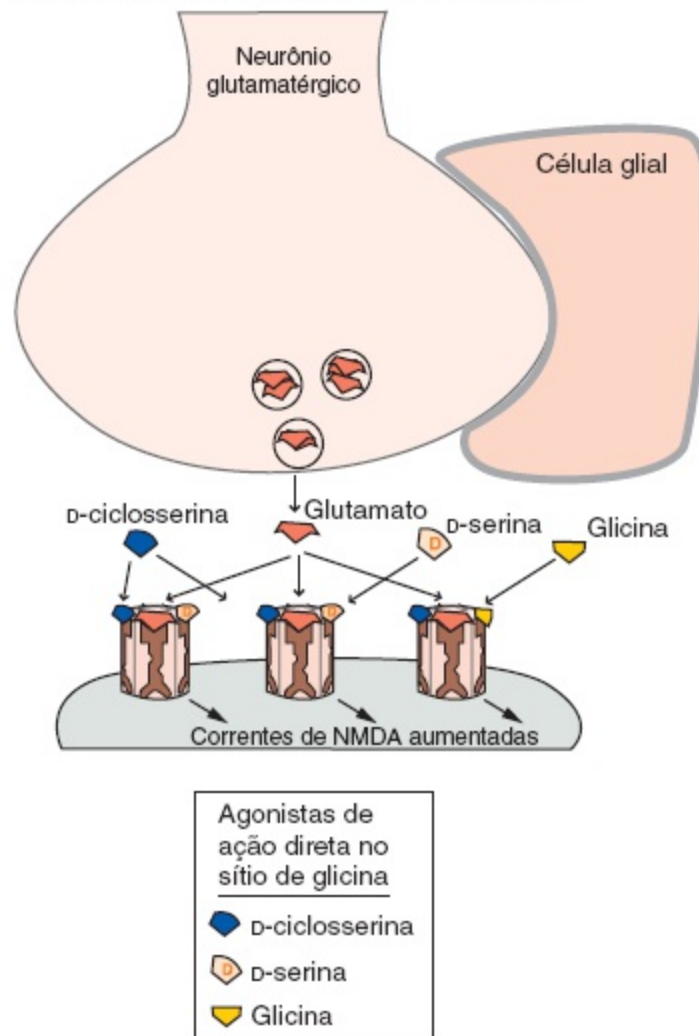
**Figura 5.91B Mecanismo de ação hipotético de agonistas de mGluR2/3 na esquizofrenia.** Os receptores metabotrópicos de glutamato 2/3 (mGluR2/3) são autorreceptores pré-sinápticos, que atuam para impedir a liberação de glutamato. Assim, os agonistas de mGluR2/3 podem ser capazes de reduzir a liberação excessiva de glutamato na área tegmental ventral (VTA). Isso, por sua vez, deve impedir a estimulação excessiva da via dopaminérgica mesolímbica.



**Figura 5.91C Mecanismo de ação hipotético dos inibidores seletivos da recaptação de glicina (ISRG) na esquizofrenia.** Outro mecanismo para reduzir a neurotransmissão glutamatérgica excessiva pode consistir em potencializar a ação da glicina nos receptores NMDA hipofuncionais. Além do glutamato, a glicina é necessária para ativar os receptores NMDA. Ao bloquear sua recaptação, haverá mais glicina disponível na sinapse para se ligar aos receptores NMDA, o que pode, teoricamente, potencializar sua ação. Isso deve levar a um aumento da neurotransmissão gabaérgica no córtex, o que, por sua vez, deve reduzir a neurotransmissão glutamatérgica (indicada pelo contorno pontilhado do neurônio glutamatérgico). A redução da liberação de glutamato na área tegmental ventral (VTA) deve impedir a estimulação excessiva da via dopaminérgica mesolímbica.

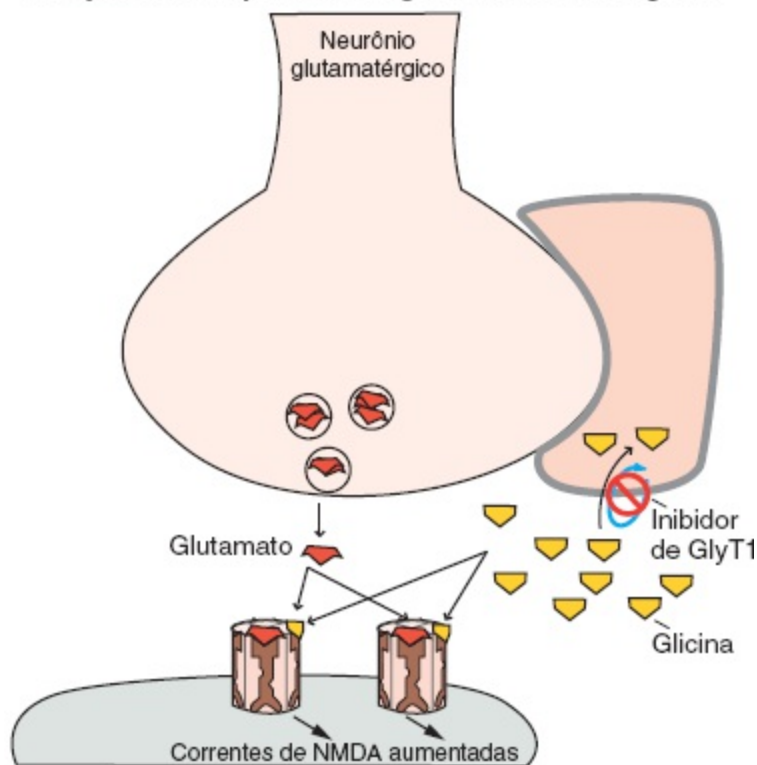


# Novos tratamentos glutamatérgicos para a esquizofrenia: agonistas de ação direta no sítio de glicina



**Figura 5.92 Novos tratamentos glutamatérgicos da esquizofrenia: agonistas de ação direta no sítio da glicina.** Os receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) exigem a presença tanto de glutamato quanto de um coagonista no sítio da glicina para serem totalmente ativos. Como a esquizofrenia pode estar ligada a receptores NMDA hipoativos, agonistas no sítio coagonista da glicina podem potencializar o funcionamento dos receptores NMDA. Vários agonistas nesse sítio coagonista – como a glicina, a D-serina e a D-ciclosserina – foram testados na esquizofrenia e, de fato, forneceram evidências de que podem reduzir os sintomas negativos e/ou cognitivos. Desse modo, os agonistas da glicina podem ser futuros tratamentos promissores para os sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, sem agravar os sintomas positivos.

### Novos tratamentos glutamatérgicos para a esquizofrenia: Inibição do transportador de glicina nas células gliais



**Figura 5.93 Novos tratamentos glutamatérgicos da esquizofrenia: inibição do transportador de glicina nas células gliais.** O transportador de glicina 1 (GlyT1) normalmente interrompe as ações da glicina nos receptores NMDA da sinapse glutamatérgica por meio do transporte da glicina de volta às células gliais, como uma bomba de recaptação. Assim, os inibidores do GlyT1 aumentariam a disponibilidade da glicina sináptica, potencializando a atividade nos receptores NMDA. Isso é análogo às ações de um ISRS (inibidor seletivo da recaptação de serotonina) nas sinapses serotoninérgicas. A inibição do GlyT1 pode melhorar potencialmente os sintomas cognitivos e negativos da esquizofrenia ao aumentar a disponibilidade de glicina nos receptores NMDA hipofuncionantes. Evidências pré-clínicas sugerem efetivamente melhora cognitiva com a inibição do GlyT1. Além disso, foi constatado que um desses inibidores de ocorrência natural, a sarcosina, melhora os sintomas negativos, cognitivos e depressivos da esquizofrenia, inclusive sintomas como alogia e embotamento afetivo.

Foi constatado que a sarcosina melhora os sintomas negativos, cognitivos e depressivos, inclusive sintomas como alogia e afeto embotado na esquizofrenia. Foi também relatado que o ISRG RG1678 (bitopertina) demonstrou redução dos sintomas tanto positivos quanto negativos na esquizofrenia. A esperança é que inibidores de GlyT1 do tipo ISRG sejam capazes de reduzir adequadamente o hipofuncionamento dos receptores NMDA, a fim de produzir melhora, particularmente dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, talvez melhorando ainda mais o controle dos sintomas positivos com antipsicóticos atípicos e, assim, alcançando eficácia global máxima na esquizofrenia.

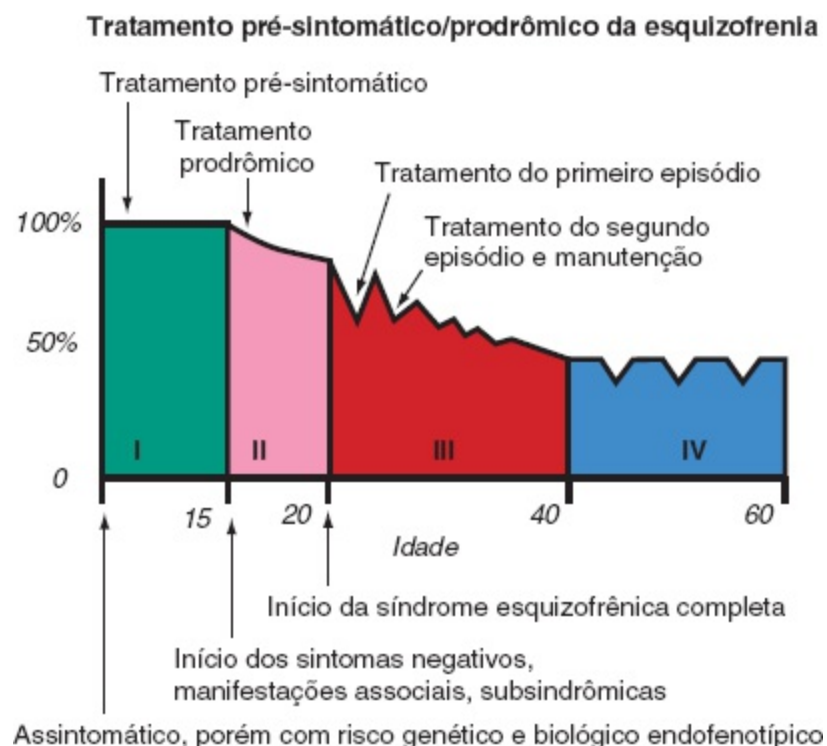
## Tratamentos direcionados para os sintomas cognitivos da esquizofrenia

Naturalmente, os sintomas cognitivos não são particularmente acessíveis ao tratamento com os antipsicóticos atualmente comercializados. Contudo, os sintomas cognitivos da esquizofrenia são de suma importância para definir os resultados a longo prazo nessa doença. Assim, uma necessidade

fundamental não atendida na esquizofrenia é dispor de um agente capaz de melhorar os sintomas cognitivos e, portanto, melhorar os resultados funcionais. Existe uma longa lista de agentes com ampla variedade de mecanismos farmacológicos que têm sido acrescentados aos antipsicóticos na esperança de que possam melhorar os sintomas cognitivos; todavia, até o momento, os resultados foram, em grande parte, decepcionantes. No entanto, os sintomas cognitivos como alvo de novos agentes terapêuticos continuam sendo uma área de considerável investigação.

## Tratamentos pré-sintomáticos e prodrômicos da esquizofrenia | Colocando o carro na frente dos bois ou impedindo a evolução da doença?

Um conceito emergente na psicofarmacologia é a possibilidade de que os tratamentos que reduzem os sintomas também possam atuar como modificadores da doença (Figura 5.94). Neste capítulo, discutimos detalhadamente como os antipsicóticos atípicos tratam os sintomas da esquizofrenia após a doença se manifestar totalmente. Entretanto, existe também a hipótese de que esses mesmos fármacos possam ser capazes de impedir a emergência da esquizofrenia quando administrados a indivíduos de alto risco que se encontram no estágio pré-sintomático ou em um estado apenas com sintomas prodrômicos leves, impedindo ou retardando, assim, a evolução da doença.



**Figura 5.94 Tratamento pré-sintomático/prodrômico da esquizofrenia.** Os estágios da esquizofrenia são mostrados ao longo de toda a vida. Com frequência, o paciente apresenta funcionamento integral (100%) no início da vida e é praticamente assintomático (estágio I). Entretanto, durante a fase prodrômica (estágio II), que começa na adolescência, podem surgir comportamentos anormais e sintomas negativos sutis. A fase aguda da doença anuncia-se habitualmente de modo bastante crítico a partir dos 20 anos (estágio III), com sintomas positivos, remissões e recaídas, porém nunca com retorno completo aos níveis precedentes de funcionamento. Com frequência, trata-se de um estágio caótico da doença, com evolução descendente progressiva. A fase final da doença (estágio IV) pode começar aos 40 anos ou mais tarde, com

sintomas negativos e cognitivos proeminentes e algumas exacerbações e melhoras durante sua evolução, porém frequentemente com mais do que um estágio de esgotamento e de incapacidade contínua. Pode não haver necessariamente uma evolução descendente contínua e inexorável, mas o paciente pode tornar-se progressivamente resistente ao tratamento com antipsicóticos durante esse estágio. Um conceito emergente na psicofarmacologia é que os tratamentos que reduzem os sintomas também poderiam ser modificadores da doença. Isto é, talvez esses fármacos administrados a indivíduos de alto risco no estágio pré-sintomático (estágio I) ou prodrômico (estágio II) possam impedir ou retardar a evolução pelos estágios subsequentes da esquizofrenia.

Os conceitos atuais referentes à história natural da esquizofrenia defendem a hipótese de que essa doença evolua de um estado de alto risco sem sintomas (pré-sintomático) para um pródromo com sintomas cognitivos e negativos, porém sem sintomas psicóticos, e, finalmente, para o primeiro episódio de esquizofrenia com sintomas psicóticos (Figura 5.94). Em todo o campo da psiquiatria, discute-se se a remissão dos sintomas de qualquer transtorno psiquiátrico com tratamentos psicofarmacológicos é capaz de impedir a evolução da doença, possivelmente ao impedir as alterações plásticas nos circuitos cerebrais que estabelecem completamente e agravam os transtornos psiquiátricos. Dessa maneira, na esquizofrenia, a questão é se os antipsicóticos “profiláticos” podem impedir que o indivíduo “pegue” esquizofrenia.

Resultados de estudos-piloto de intervenção precoce nos casos de primeiro episódio de esquizofrenia já sugerem que o tratamento com antipsicóticos atípicos o mais cedo possível após o início dos primeiros sintomas psicóticos pode melhorar a evolução (tratamento do primeiro episódio na Figura 5.94). O que aconteceria se pacientes de alto risco sem qualquer sintoma pudessem ser identificados por técnicas genéticas ou de neuroimagem? E quanto aos pacientes com os sintomas prodrômicos cognitivos e negativos que frequentemente precedem o início dos sintomas psicóticos? O tratamento de pacientes nesses estágios poderia impedir a evolução a longo prazo e comum da esquizofrenia com exacerbações e remissões dos sintomas positivos e agravamento contínuo dos sintomas cognitivos e negativos (Figura 5.94)?

Os resultados preliminares com antipsicóticos atípicos não são definitivos, embora alguns possam sugerir que o tratamento dos sintomas prodrômicos com antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos possa retardar o início da esquizofrenia. Outros estudos não confirmam esses dados, e, naturalmente, os tratamentos têm seus custos em termos de dinheiro e efeitos colaterais e, neste momento, não podem ser recomendados para tratamento pré-sintomático ou prodrômico da psicose. Entretanto, a promessa de tratamentos modificadores da doença para transtornos psiquiátricos em geral e para a esquizofrenia, em particular, está levando a estudos para investigar a fundo essa notável possibilidade. A validação dos critérios diagnósticos para a esquizofrenia de início precoce, a esquizofrenia prodrômica e o alto risco de esquizofrenia pode ajudar a determinar não apenas quem deveria ser testado com novas intervenções terapêuticas potenciais, mas também quem deveria evitar comportamentos de alto risco, como uso de maconha e outras substâncias de uso abusivo, privação do sono e atividades de alto estresse.

## Resumo

Este capítulo procedeu a uma revisão da farmacologia dos antipsicóticos, como os antipsicóticos convencionais com propriedades antagonistas dos receptores de dopamina  $D_2$  e antipsicóticos atípicos, com propriedades antagonistas dos receptores de dopamina  $D_2$ , antagonistas de  $5HT_{2A}$ , agonistas parciais de dopamina  $D_2$  e/ou agonistas parciais de  $5HT_{1A}$ . Diversas propriedades de ligação aos receptores estão hipoteticamente associadas a outras ações clínicas dos antipsicóticos, desde ações antimaníacas até efeitos antidepressivos, risco cardiometabólico e sedação. São discutidas detalhadamente as propriedades farmacológicas e clínicas de mais de 12 antipsicóticos atípicos específicos. O uso desses fármacos como classe no contexto da prática clínica é revisado, com considerações sobre como mudar de um antipsicótico para outro e como usar antipsicóticos em pacientes difíceis que são violentos ou resistentes ao tratamento. Por fim, são apresentados vários novos tratamentos em desenvolvimento para a esquizofrenia, particularmente aqueles direcionados para o sistema glutamatérgico.

**Descrição dos transtornos do humor****Espectro bipolar**

A polêmica impera

**É possível distinguir a depressão unipolar da depressão bipolar?****Transtornos do humor são progressivos?****Neurotransmissores e circuitos nos transtornos do humor**

Neurônios noradrenérgicos

Interações das monoaminas | Regulação da liberação de 5HT pela NA

Hipótese monoaminérgica da depressão

Hipótese dos receptores monoaminérgicos e expressão gênica

**Estresse e depressão**

Estresse, BDNF e atrofia cerebral na depressão

Estresse e ambiente | Qual nível de estresse representa estresse excessivo?

Estresse e genes de vulnerabilidade | Nascidos com medo?

**Sintomas e circuitos na depressão****Sintomas e circuitos na mania****Neuroimagem nos transtornos do humor****Resumo**

Este capítulo discute os transtornos caracterizados por anormalidades do humor, que compreendem a depressão, a mania ou ambas. Estão incluídas descrições de uma grande variedade de transtornos do humor que ocorrem em amplo espectro clínico. Este capítulo também inclui a análise de como os sistemas de neurotransmissores monoamínicos estão hipoteticamente ligados à base biológica dos transtornos do humor. As três principais monoaminas neurotransmissoras são a noradrenalina (NA, também denominada norepinefrina ou NE), discutida neste capítulo, a dopamina (DA), discutida no Capítulo 4, e a serotonina (também denominada 5-hidroxitriptamina ou 5HT), discutida no Capítulo 5.

A abordagem utilizada aqui consiste em desconstruir cada transtorno do humor em seus sintomas componentes. Em seguida, pretende-se estabelecer a correspondência de cada um dos sintomas com a disfunção hipotética de circuitos cerebrais regulados, por uma ou mais monoaminas



neurotransmissoras. São também discutidas a regulação genética e a neuroimagem desses circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais. A cobertura dos sintomas e dos circuitos dos transtornos do humor neste capítulo pretende preparar o terreno para a compreensão dos conceitos farmacológicos subjacentes aos mecanismos de ação e ao uso dos antidepressivos e estabilizadores do humor, os quais serão revisados nos dois capítulos subsequentes (Capítulos 7 e 8).

As descrições clínicas e os critérios diagnósticos dos transtornos do humor são apenas mencionados de modo sucinto. O leitor deve consultar fontes de referência padrão vinculadas ao assunto.

## Descrição dos transtornos do humor

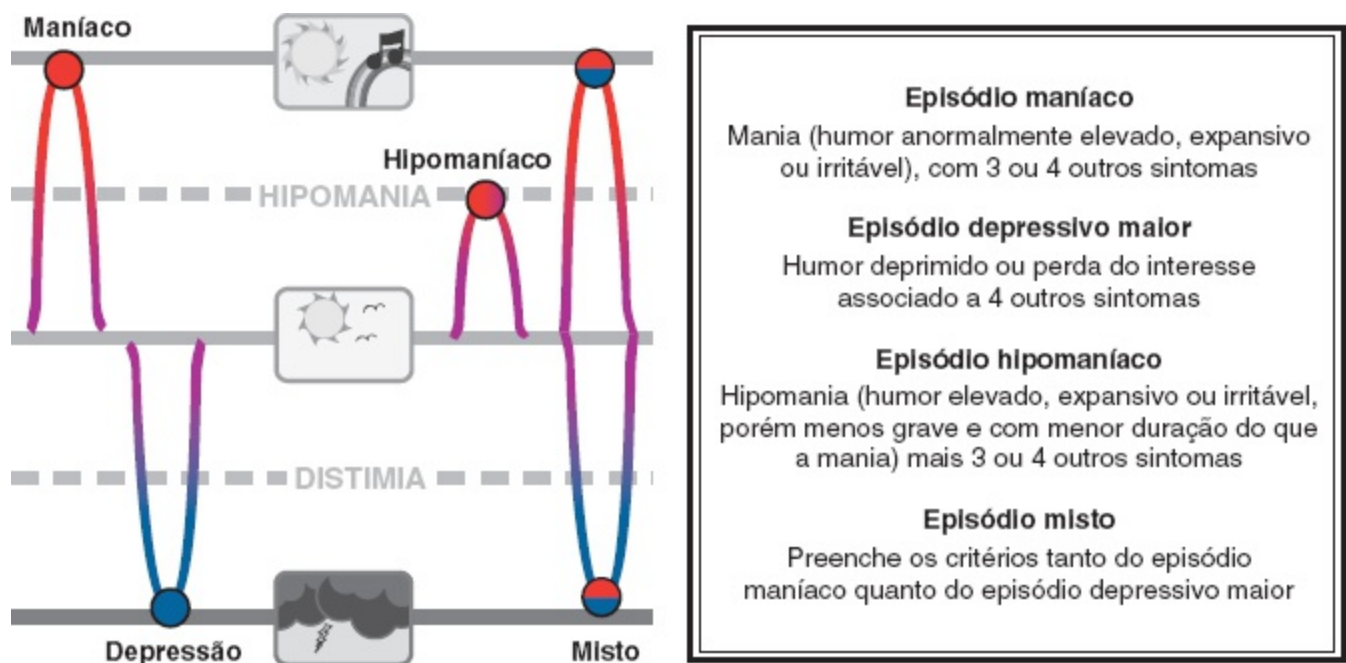
Os transtornos do humor costumam ser denominados transtornos afetivos. Isso porque o afeto é a expressão externa do humor, uma emoção vivenciada “por dentro”. A depressão e a mania são frequentemente vistas como os extremos opostos de um espectro afetivo ou do humor. Classicamente, a mania e a depressão são “polos” opostos, o que leva aos termos depressão *unipolar* (*i. e.*, pacientes que só apresentam o polo *para baixo* ou depressivo) e *bipolar* (*i. e.*, pacientes que, em diferentes momentos, apresentam o polo *para cima* [*i. e.*, maníacos] ou o polo para baixo [*i. e.*, depressivos]). A depressão e a mania podem, até mesmo, ocorrer simultaneamente, um estado denominado humor *misto*. A mania também pode ocorrer em graus menores, denominados *hipomania*, ou o paciente pode alternar rapidamente entre mania e depressão, estado chamado de *ciclagem rápida*.

Os transtornos do humor podem ser visualizados de maneira útil não apenas para distinguir suas variantes, mas também para resumir a evolução da doença no paciente, mostrando o problema mapeado em um gráfico para o humor. Assim, o humor varia da hipomania à mania na parte superior, passando pela eutimia (ou humor normal) no meio, até a distímia e a depressão na parte inferior (Figura 6.1). O transtorno do humor mais comum e prontamente reconhecido é o transtorno depressivo maior (Figura 6.2), com episódio único ou episódios recorrentes. A distímia é um tipo de depressão menos grave, porém de longa duração (Figura 6.3). Os pacientes com episódio depressivo maior que apresentam recuperação incompleta entre os episódios, que alcançam somente o nível de distímia, seguida de outro episódio de depressão maior são descritos como portadores de “depressão dupla”. Eles alternam entre a depressão maior e a distímia, porém sem alcançar remissão (Figura 6.4).

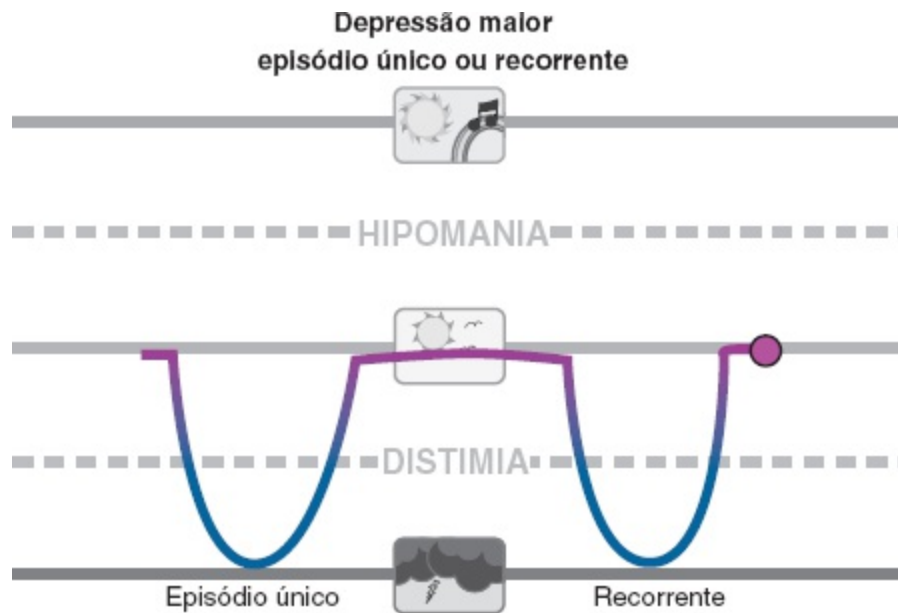
Os pacientes com transtorno bipolar I apresentam episódios maníacos totalmente desenvolvidos ou episódios mistos de mania e depressão, frequentemente seguidos de um episódio depressivo (Figura 6.5). Quando a mania sofre recidiva pelo menos quatro vezes por ano, é denominada ciclagem rápida (Figura 6.6A). Os pacientes com transtorno bipolar I também podem apresentar uma rápida passagem da mania para a depressão e, depois, de volta à mania (Figura 6.6B). Por definição,

isso ocorre, pelo menos, quatro vezes no ano, mas pode acontecer com muito mais frequência.

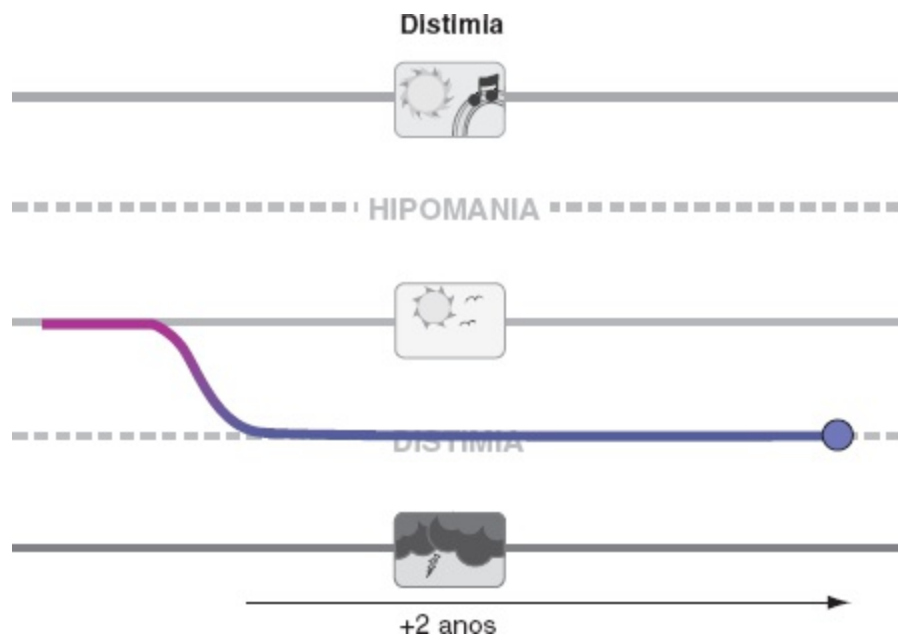
O transtorno bipolar II caracteriza-se por, pelo menos, um episódio hipomaníaco que ocorre após um episódio depressivo (Figura 6.7). O transtorno ciclotímico caracteriza-se por oscilações do humor que não são tão graves quanto a mania franca e a depressão plena, mas que ainda sofre exacerbações e quedas acima e abaixo dos limites do humor normal (Figura 6.8). Pode haver graus menores de variação do humor normal, que são estáveis e persistentes, tanto o temperamento depressivo (abaixo do humor normal, porém sem constituir um transtorno do humor) quanto o temperamento hipertímico (acima do humor normal, mas sem constituir o transtorno do humor) (Figura 6.9). Os temperamentos são estilos de personalidade de resposta a estímulos ambientais, que podem consistir em padrões hereditários presentes no início da vida e que persistem ao longo desta. Os temperamentos envolvem dimensões independentes da personalidade, como buscar novidades, evitar prejuízos e agir com escrúpulo. Alguns pacientes podem ter temperamentos relacionados com o humor que podem torná-los vulneráveis aos transtornos do humor, particularmente àqueles do espectro bipolar, em uma fase mais tardia da vida.



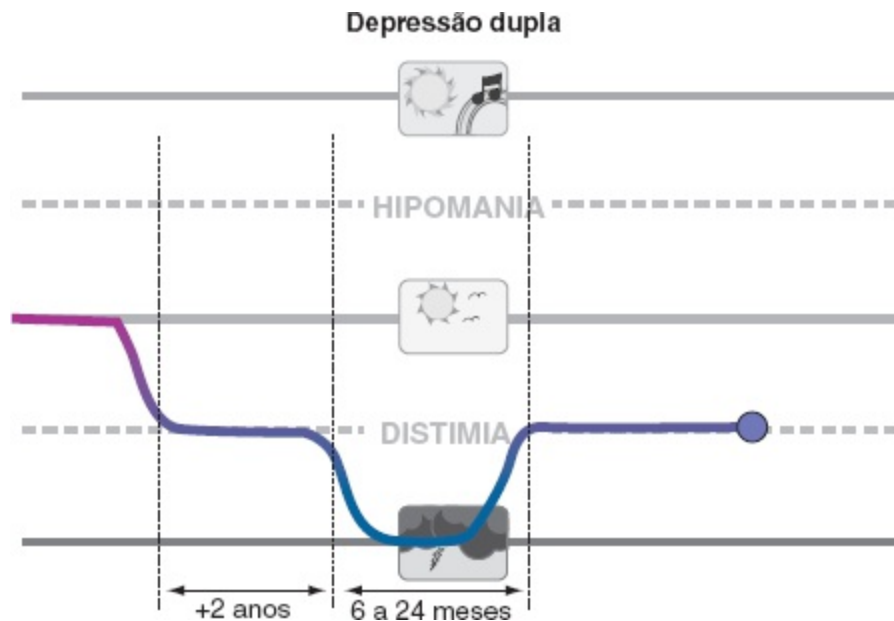
**Figura 6.1 Episódios de humor.** O transtorno bipolar caracteriza-se, em geral, por quatro tipos de episódios de doença: maníaco, depressivo maior, hipomaníaco e misto. Um paciente pode ter qualquer combinação desses episódios durante o curso da doença. Ocorrem também episódios maníacos ou depressivos subsindrômicos durante a evolução da doença. Nesses casos, não há sintomas suficientes ou estes não são suficientemente graves para preencher os critérios diagnósticos de um desses episódios. Assim, a apresentação dos transtornos do humor pode variar bastante.



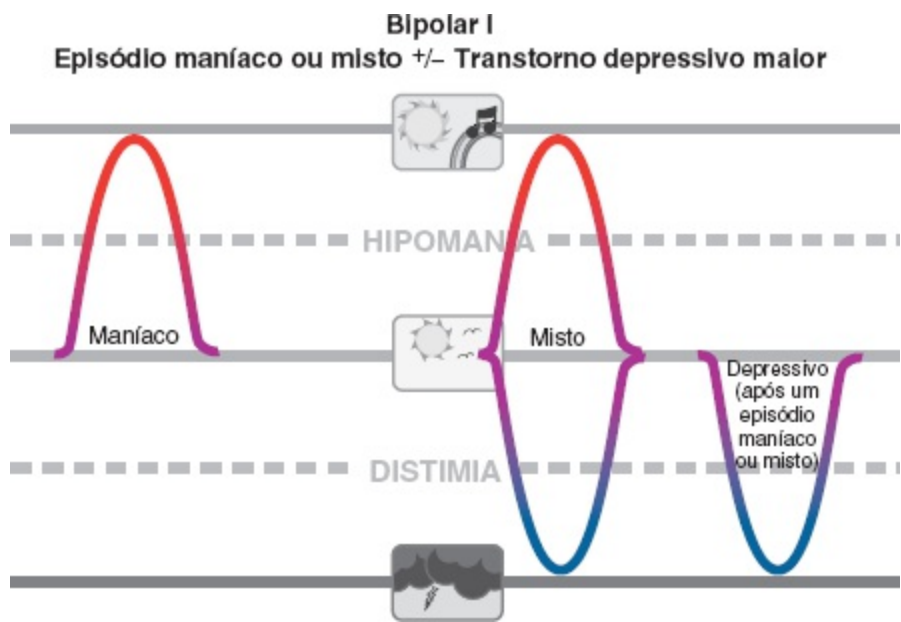
**Figura 6.2 Depressão maior.** A depressão maior é o transtorno do humor mais comum. Caracteriza-se pela ocorrência de, pelo menos, um episódio depressivo maior, embora a maioria dos pacientes apresente episódios recorrentes.



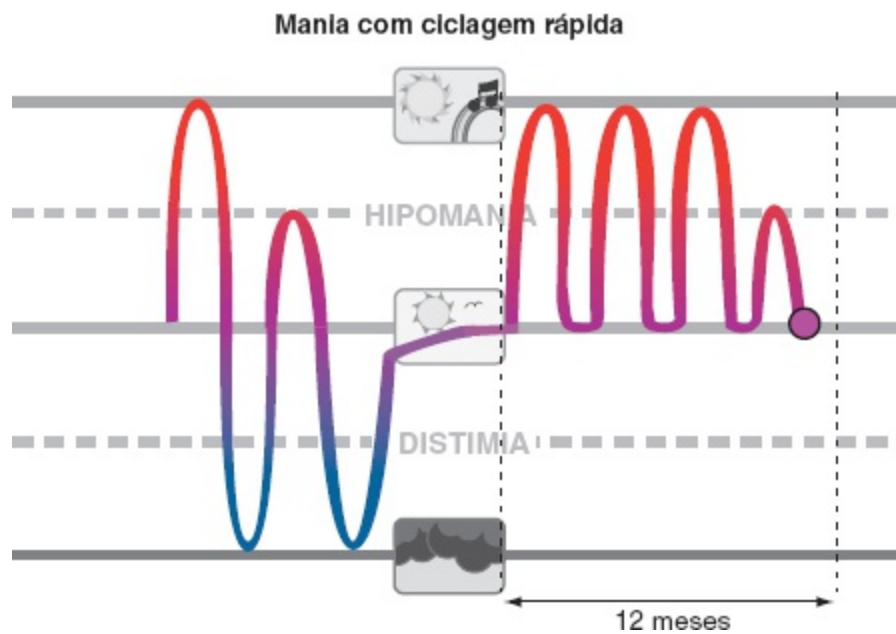
**Figura 6.3 Distímia.** A distímia é uma forma de depressão menos grave do que a depressão maior, porém mais prolongada (mais de 2 anos de duração) e frequentemente sem remissão.



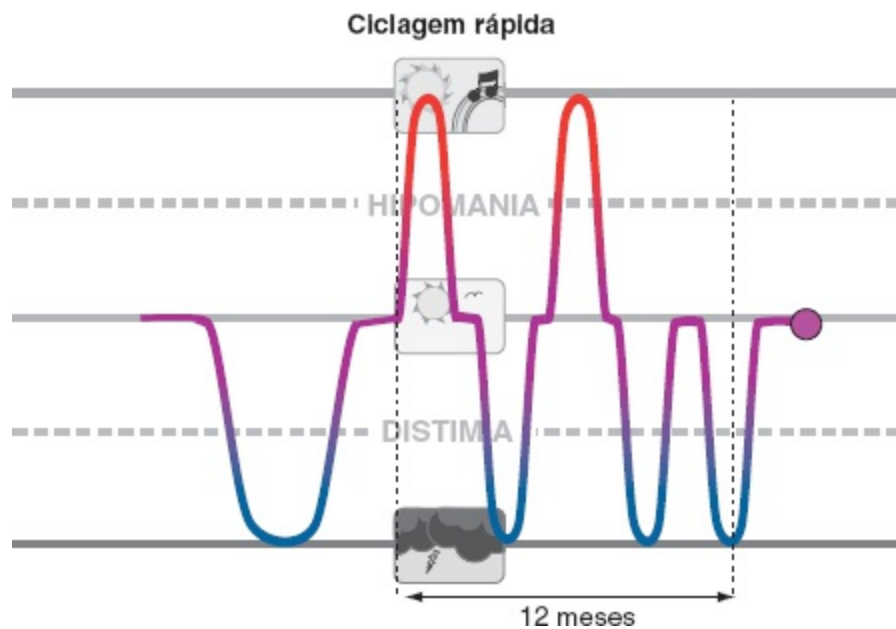
**Figura 6.4 Depressão dupla.** Pacientes com distímia sem remissão que também apresentam sobreposição de um ou mais episódios de depressão maior são descritos como tendo depressão dupla. Trata-se, também, de uma forma de episódio depressivo maior recorrente, com recuperação incompleta entre os episódios.



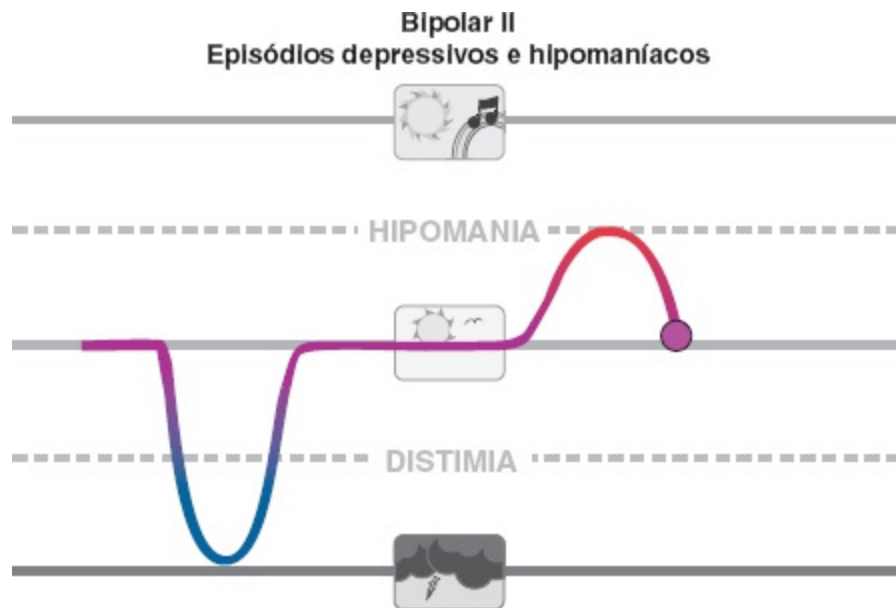
**Figura 6.5 Transtorno bipolar I.** Define-se transtorno bipolar I como aquele com, pelo menos, um episódio maníaco ou misto (mania e depressão plenas simultaneamente). Os pacientes com transtorno bipolar I costumam apresentar também episódios depressivos maiores, embora isso não seja necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar I.



**Figura 6.6A Mania com ciclagem rápida.** A evolução do transtorno bipolar pode consistir em ciclagem rápida, o que significa a ocorrência de, pelo menos, 4 episódios no período de 1 ano. Isso pode manifestar-se por quatro episódios maníacos distintos, conforme mostrado aqui. Muitos pacientes com essa forma de transtorno do humor apresentam alternâncias com frequência acima de 4 vezes por ano.



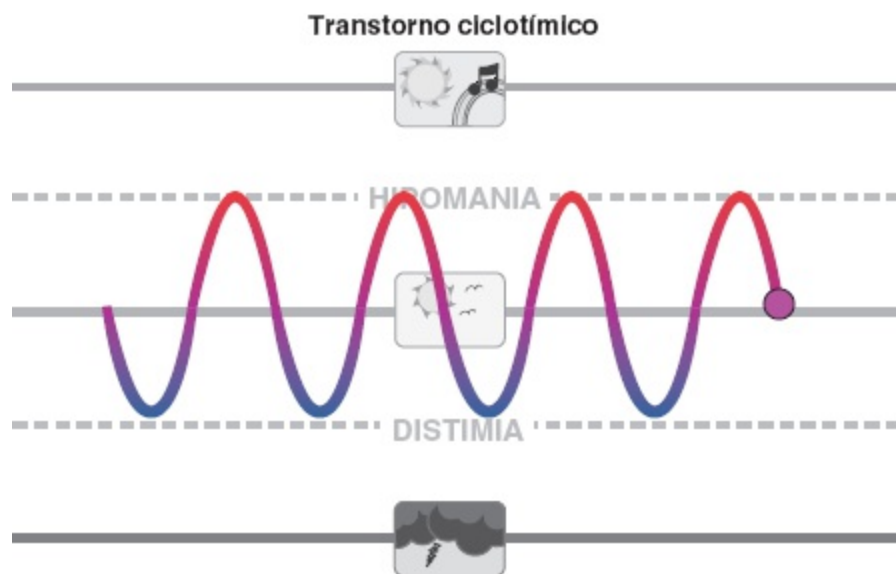
**Figura 6.6B Ciclagem rápida.** A ciclagem rápida (pelo menos 4 episódios de humor distintos em 1 ano) também pode manifestar-se como mudanças rápidas entre episódios maníacos e depressivos.



**Figura 6.7 Transtorno bipolar II.** Define-se transtorno bipolar II como a evolução da doença que consiste em um ou mais episódios depressivos maiores e, pelo menos, um episódio hipomaníaco.

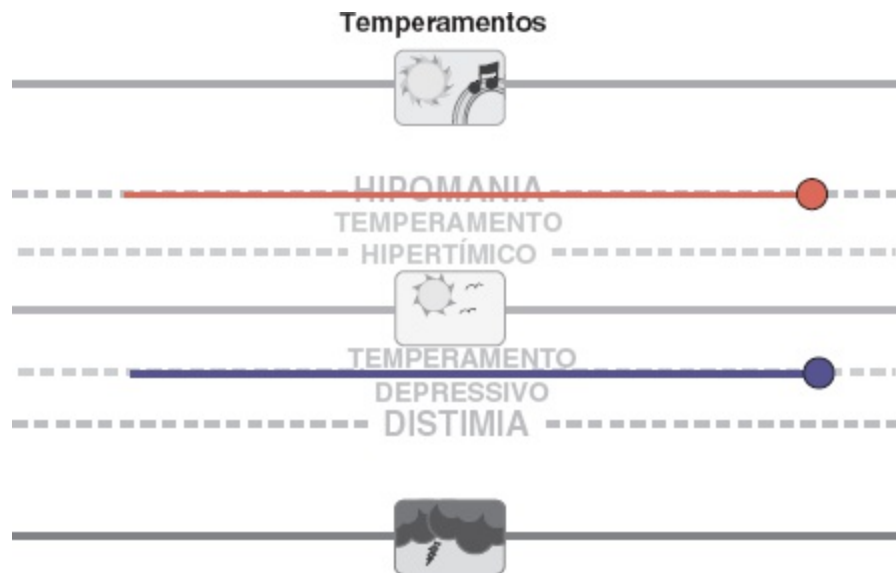
## Espectro bipolar

De um ponto de vista estritamente diagnóstico, a discussão dos transtornos do humor poderia estar agora praticamente concluída. Todavia, há o reconhecimento crescente de que muitos pacientes observados na prática clínica apresentam um transtorno do humor que não está bem descrito pelas categorias expostas anteriormente. Esses pacientes poderiam ser incluídos formalmente na categoria de “sem outra especificação” ou “SOE”, porém isso cria uma enorme e única categoria para muitos pacientes que não corresponde à riqueza e à complexidade de seus sintomas. Esses pacientes são cada vez mais vistos como pertencendo, geralmente, ao “espectro bipolar” (Figura 6.10) e, em particular, a uma das várias outras categorias descritivas propostas por especialistas como Hagop Akiskal (Figuras 6.10 a 6.20).



**Figura 6.8 Transtorno ciclotímico.** O transtorno ciclotímico caracteriza-se por oscilações do humor entre hipomania e distímia, porém sem episódio maníaco ou depressivo maior pleno.





**Figura 6.9 Temperamentos.** Nem todas as variações do humor são patológicas. Os indivíduos com temperamento depressivo podem estar bem tristes ou apáticos, porém não satisfazem os critérios para distímia e não apresentam necessariamente prejuízos funcionais. Entretanto, os indivíduos com temperamento depressivo podem correr maior risco de desenvolver transtorno do humor mais tarde na vida. O temperamento hipertímico, no qual o humor está acima do normal, porém não patológico, envolve características estáveis como extroversão, otimismo, exuberância, impulsividade, confiança excessiva, grandiosidade e falta de inibição. Os indivíduos com temperamento hipertímico podem correr maior risco de desenvolver transtorno do humor mais tarde na vida.

## Bipolar 1/4 (0,25)

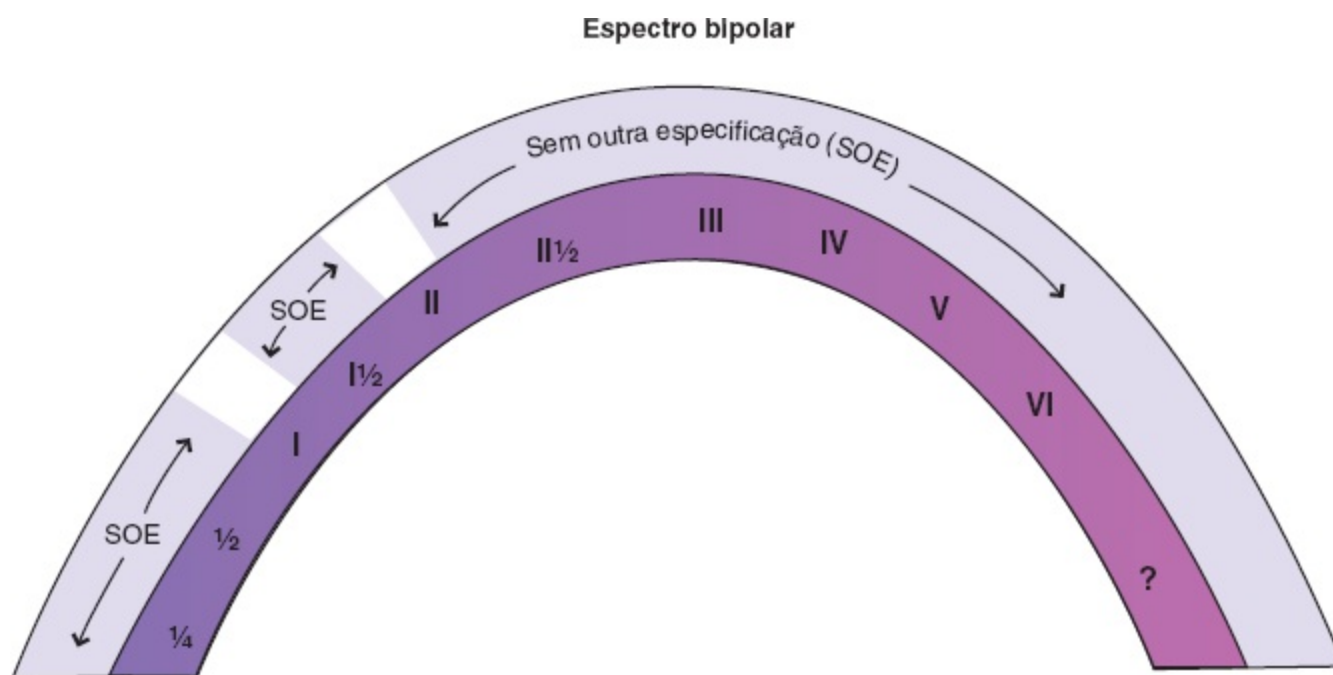
Um transtorno do humor frequentemente considerado “não exatamente bipolar” e, às vezes, denominado bipolar 1/4 (ou 0,25) designa uma forma instável de depressão unipolar. Esta responde rapidamente às vezes, porém de forma não duradoura, aos antidepressivos, sendo essa resposta também denominada “escape” do antidepressivo (Figura 6.11). Esses pacientes apresentam humor instável, porém sem configurar um transtorno bipolar formal; contudo, podem se beneficiar de tratamentos com estabilizadores do humor associados a tratamentos antidepressivos consistentes.

## Bipolar 1/2 (0,5) e transtorno esquizoafetivo

Outro tipo de transtorno do humor recebe designações diferentes por diferentes especialistas, como bipolar 1/2 (ou 0,5), “transtorno esquizobipolar” ou “transtorno esquizoafetivo” (Figura 6.12). Durante mais de um século, especialistas têm discutido se os transtornos psicóticos são dicotômicos dos transtornos do humor (Figura 6.13A) ou se fazem parte de um espectro de doença contínua, que se estende da psicose até o humor (Figura 6.13B).

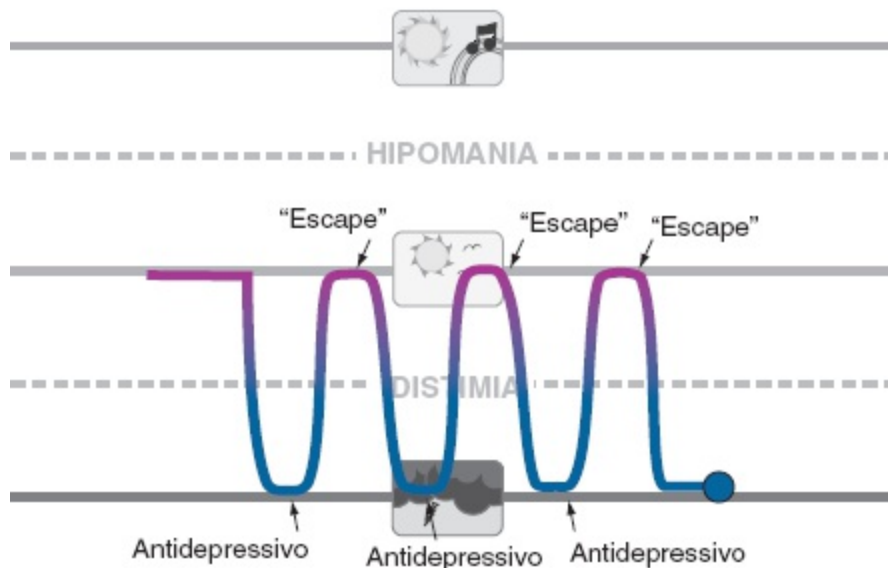
O modelo dicotômico das doenças segue a tradição de Kraepelin e propõe que a esquizofrenia é uma doença crônica ininterrupta com desfecho ruim e declínio da função. Enquanto isso, o transtorno bipolar é uma doença cíclica com melhor desfecho e boa restauração da função entre os episódios. Entretanto, há muitas controvérsias sobre a definição dos limites entre essas duas doenças. Uma ideia é a de que os casos com sintomas sobrepostos e evolução intermediária da doença possam ser

considerados como uma terceira doença: o transtorno esquizoafetivo. Hoje em dia, muitos definem essa fronteira com a ideia de que “até mesmo um traço de esquizofrenia é esquizofrenia”. Dentro dessa “perspectiva centrada na esquizofrenia”, muitos casos sobrepostos de mania psicótica e depressão psicótica poderiam ser considerados como tipos de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo como tipo de esquizofrenia com sintomas afetivos. Um ponto de vista que rivaliza dentro do modelo dicotômico é o de que “até mesmo um traço de transtorno do humor é um transtorno do humor”. A partir dessa “perspectiva centrada no humor”, muitos casos sobrepostos de mania psicótica e depressão psicótica poderiam ser considerados como formas de transtorno do humor/bipolar ou transtorno esquizoafetivo como forma de transtorno do humor/bipolar com sintomas psicóticos. Nos casos em que os pacientes apresentam uma mistura de sintomas do humor e psicose, pode ser muito difícil determinar se eles apresentam um transtorno psicótico, como a esquizofrenia, um transtorno do humor, como o bipolar, ou um terceiro transtorno, o esquizoafetivo. Alguns, até mesmo, querem eliminar completamente o diagnóstico esquizoafetivo.

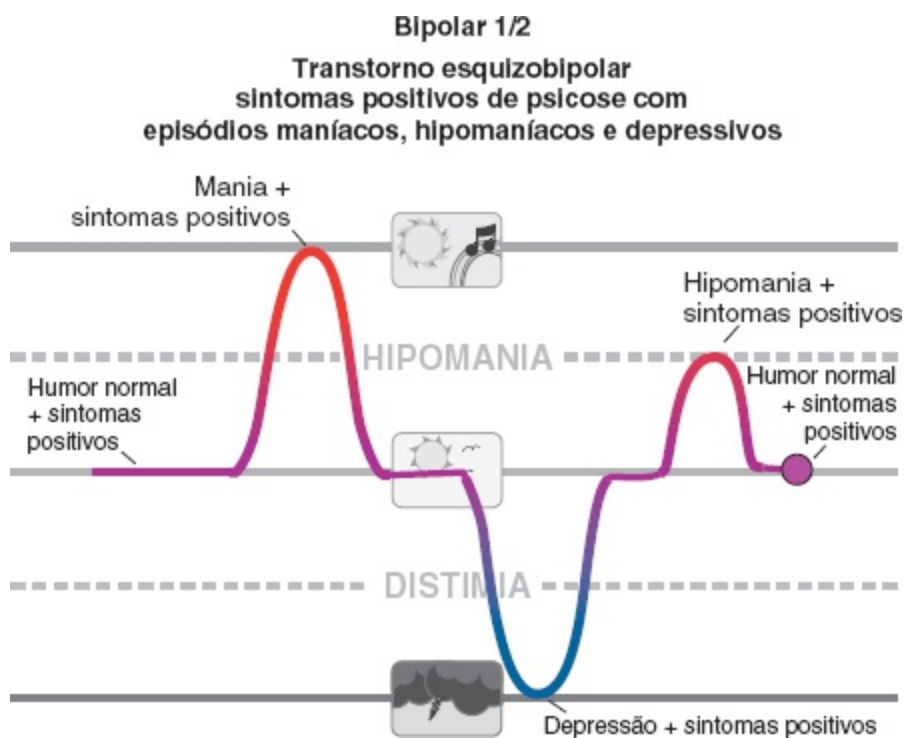


**Figura 6.10 Espectro bipolar.** Existe uma enorme variação na apresentação de pacientes com transtorno bipolar. Historicamente, o transtorno bipolar tem sido categorizado em I, II ou sem outra especificação (SOE). Em vez disso, pode ser mais útil considerar esses pacientes como pertencendo a um espectro bipolar e identificar subcategorias de apresentações, como fizeram Akiskal e outros especialistas, e conforme ilustrado nas próximas figuras.

**Bipolar 1/4**  
Episódios depressivos, mas com rápido “escape” dos antidepressivos



**Figura 6.11 Bipolar 1/4.** Alguns pacientes podem apresentar apenas sintomas depressivos e, apesar disso, exibir uma resposta rápida, porém não duradoura ao tratamento antidepressivo (às vezes denominada “escape” rápido). Embora possam não ter sintomas de humor espontâneos, acima do normal, esses pacientes podem beneficiar-se potencialmente do tratamento com estabilizadores do humor. Essa apresentação pode ser denominada bipolar 1/4 (ou bipolar 0,25).



**Figura 6.12 Bipolar 1/2.** O transtorno bipolar 1/2 foi descrito como transtorno esquizobipolar, que combina sintomas positivos de psicose com episódios maníacos, hipomaniacos e depressivos.

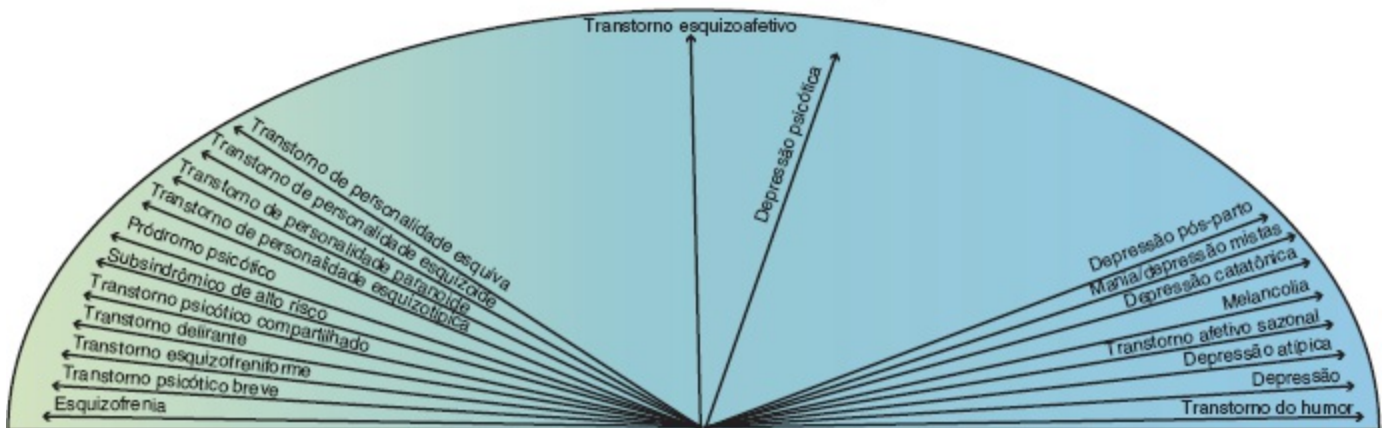
### Modelo Dicotômico de Doença

<b>Esquizofrenia</b>	<b>Transtorno esquizoafetivo</b>	<b>Transtorno bipolar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicose</li> <li>• Crônica ininterrupta</li> <li>• Desfecho desfavorável</li> <li>• “Até mesmo um traço de esquizofrenia é esquizofrenia”</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psicose</li> <li>e</li> <li>• Mania</li> <li>• Transtorno do humor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mania</li> <li>• Transtorno do humor</li> <li>• Cíclico</li> <li>• Desfecho favorável</li> <li>• “Até mesmo um traço de transtorno do humor é um transtorno do humor”</li> </ul>

**Figura 6.13A Esquizofrenia e transtorno bipolar: modelo dicotômico de doença.** A esquizofrenia e o transtorno bipolar têm sido conceituados tanto como transtornos dicotômicos quanto como transtornos pertencentes a um *continuum*. No modelo dicotômico de doença, a esquizofrenia consiste em uma psicose crônica ininterrupta, com desfechos desfavoráveis. O transtorno bipolar consiste em episódios maníacos cíclicos e outros episódios do humor e apresenta melhor desfecho esperado do que a esquizofrenia. Um terceiro transtorno distinto é o esquizoafetivo, caracterizado por psicose e mania, bem como outros sintomas do humor.

## Esquizofrenia e transtorno bipolar

### Modelo do *Continuum* de doença



**Figura 6.13B Esquizofrenia e transtorno bipolar: modelo do *continuum* de doença.** A esquizofrenia e o transtorno bipolar têm sido conceituados tanto como transtornos dicotômicos quanto como transtornos pertencentes a um *continuum*. No modelo do *continuum*, a esquizofrenia e os transtornos do humor encontram-se ao longo de um *continuum*, em que a psicose, os delírios e o comportamento esquivo e paranoide estão em um extremo, e a depressão e outros sintomas afetivos, em outro extremo. No meio desse espectro, encontram-se a depressão psicótica e o transtorno esquizoafetivo.

Os proponentes do modelo dicotômico assinalam que os tratamentos para a esquizofrenia diferem daqueles para o transtorno bipolar. Isso porque o lítio raramente demonstra ser útil na esquizofrenia, enquanto os estabilizadores do humor anticonvulsivantes apresentam eficácia limitada para os sintomas psicóticos na esquizofrenia e, talvez, apenas como agentes potencializadores. Os tratamentos para o transtorno esquizoafetivo podem incluir tanto aquele voltado para a esquizofrenia quanto o para transtorno bipolar. A discussão atual dentro do modelo dicotômico é a seguinte: se existe um transtorno bipolar, isso significa que se tem um bom desfecho? Todavia, se há

esquizofrenia, isso significa que se tem um desfecho desfavorável? E que marcadores genéticos e biológicos, em vez de sintomas clínicos podem diferenciar uma entidade dicotômica da outra?

O modelo de doença como *continuum* propõe que os transtornos psicóticos e do humor são manifestações de um conjunto complexo. Este se expressa ao longo de um espectro, com a esquizofrenia em um dos extremos (com transtorno esquizofreniforme, transtorno psicótico breve, transtorno delirante, transtorno psicótico compartilhado, pródromo psicótico subsindrômico/de alto risco, transtornos de personalidade esquizotípica, paranoide, esquizoide e, até mesmo, esquiva) e transtornos bipolares/do humor no outro extremo (mania, depressão, estados mistos, depressão melancólica, depressão atípica, depressão catatônica, depressão pós-parto, depressão psicótica, transtorno afetivo sazonal), com o transtorno esquizoafetivo no meio, combinando características de sintomas positivos da psicose com episódios maníacos, hipomaníacos ou depressivos (Figura 6.13B).

A genômica moderna sugere que o espectro não seja uma doença única, porém um complexo de centenas, senão milhares, de doenças diferentes, com sobreposição de características genéticas, epigenéticas e biomarcadores, bem como sobreposição de sintomas clínicos e desfechos funcionais. Os proponentes do modelo do *continuum* assinalam que os tratamentos para a esquizofrenia se sobrepõem em grande parte com os do transtorno bipolar. Isso porque os antipsicóticos atípicos de segunda geração são efetivos para os sintomas positivos da esquizofrenia e na mania psicótica, bem como na depressão psicótica, sendo também efetivos na mania não psicótica, na depressão bipolar e na depressão unipolar. Esses mesmos antipsicóticos atípicos de segunda geração mostram-se efetivos, ainda, para o espectro de sintomas do transtorno esquizoafetivo. Dentro de uma perspectiva do modelo do *continuum* de doença, a falha em prescrever medicamentos estabilizadores do humor pode levar a um alívio subótimo dos sintomas em pacientes com psicose. Isso mesmo naqueles cujos sintomas psicóticos proeminentes ou visíveis mascaram ou desviam a atenção do médico para a investigação de sintomas afetivos subjacentes e, talvez, mais sutis. No modelo do *continuum* de doença, a esquizofrenia pode ser vista como o extremo de um espectro de gravidade dos transtornos do humor, e não como uma doença não relacionada com transtorno do humor. Assim, a esquizofrenia pode compartilhar com o transtorno esquizoafetivo sintomas psicóticos graves que obscurecem os sintomas do humor, uma evolução crônica que elimina a ciclagem, a resistência aos tratamentos com antipsicóticos e os sintomas negativos proeminentes. Apesar disso, podem constituir uma forma grave da mesma doença. No modelo do *continuum*, o transtorno esquizoafetivo seria uma forma mais branda da doença, com sintomas psicóticos menos graves e sintomas afetivos mais graves.

## A polêmica impera

### Bipolar I/2 (1,5)

Embora pacientes com hipomania prolongada ou recorrente sem depressão não sejam formalmente diagnosticados como tendo transtorno bipolar II, eles definitivamente fazem parte do espectro bipolar e podem beneficiar-se dos estabilizadores do humor que foram estudados, principalmente, no transtorno bipolar I (Figura 6.14). Eventualmente, esses pacientes acabam desenvolvendo um episódio depressivo maior, e seu diagnóstico muda, passando para transtorno bipolar II. Contudo, nesse ínterim, podem ser tratados para hipomania, ao passo que é preciso estar atento para o futuro aparecimento de um episódio depressivo maior.

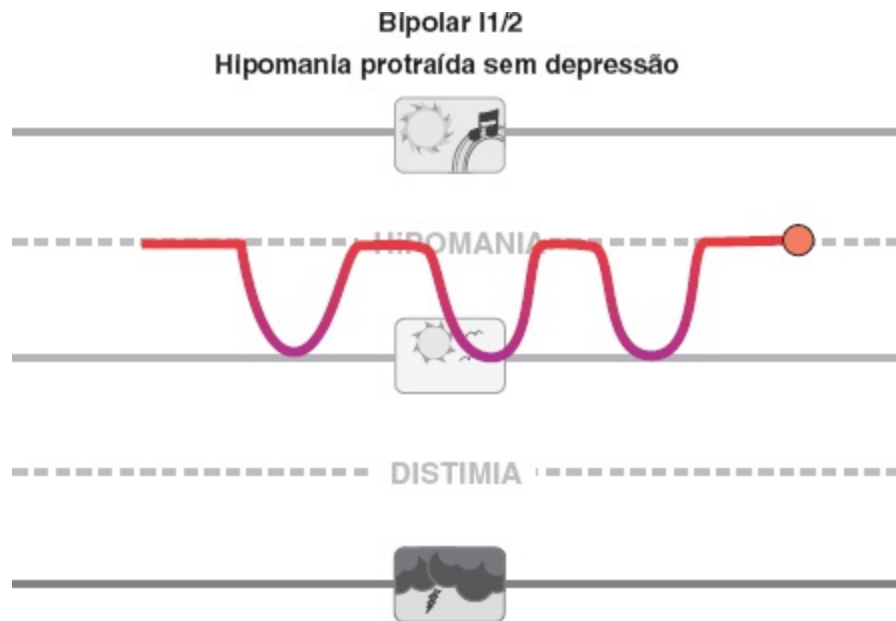
### **Bipolar II1/2 (2,5)**

O transtorno bipolar II1/2 é a designação para descrever pacientes ciclotímicos que apresentam episódios depressivos maiores (Figura 6.15). Muitos pacientes com ciclotimia são apenas considerados “mal-humorados” e não consultam profissionais até apresentarem um episódio depressivo completo. É importante reconhecer os pacientes nessa parte do espectro bipolar, pois o tratamento dos episódios depressivos maiores com antidepressivo como monoterapia pode, na realidade, causar aumento da ciclagem do humor ou mesmo induzir um episódio maníaco completo, exatamente como pode ocorrer em pacientes com episódios depressivos bipolares I ou II.

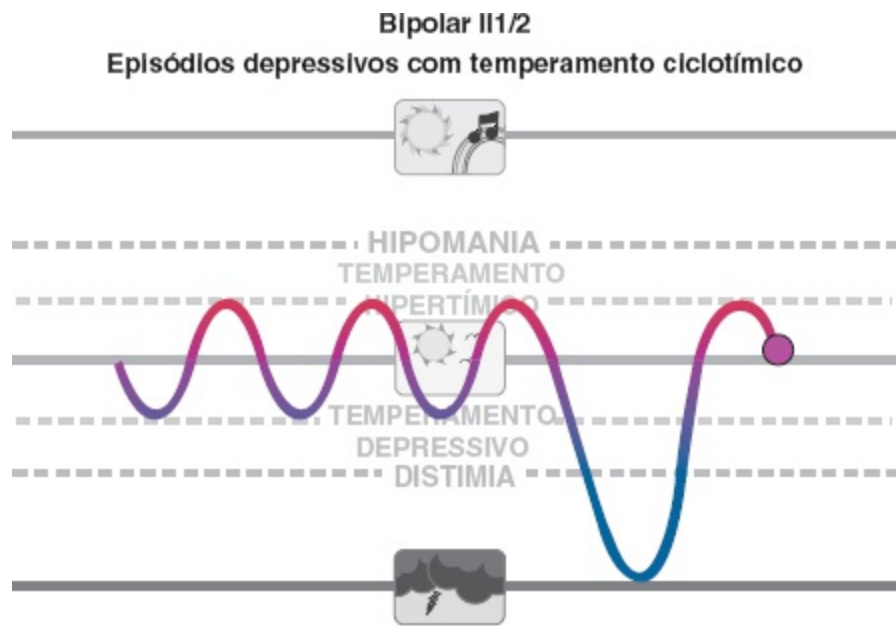
### **Bipolar III (3,0)**

Os pacientes que desenvolvem episódios maníacos ou hipomaníacos quando estão em uso de antidepressivo são, às vezes, diagnosticados como bipolares III (Figura 6.16). Todavia, de acordo com critérios diagnósticos formais, quando um antidepressivo provoca mania ou hipomania, o diagnóstico não é de transtorno bipolar, mas de “transtorno do humor induzido por substância”. Muitos especialistas não concordam com essa designação e são da opinião de que os pacientes que apresentam resposta hipomaníaca ou maníaca a um antidepressivo reagem assim por terem um transtorno do espectro bipolar. Desse modo, podem ser mais adequadamente diagnosticados como tendo transtorno bipolar III (Figura 6.16) até apresentarem um episódio maníaco ou hipomaníaco espontâneo sem estar fazendo uso de substâncias. Nesse contexto, o diagnóstico seria de transtorno bipolar I ou II, respectivamente. Assim, a designação de bipolar III é útil nesse meio tempo. Vale lembrar aos clínicos que esses pacientes não são bons candidatos a antidepressivos como monoterapia.

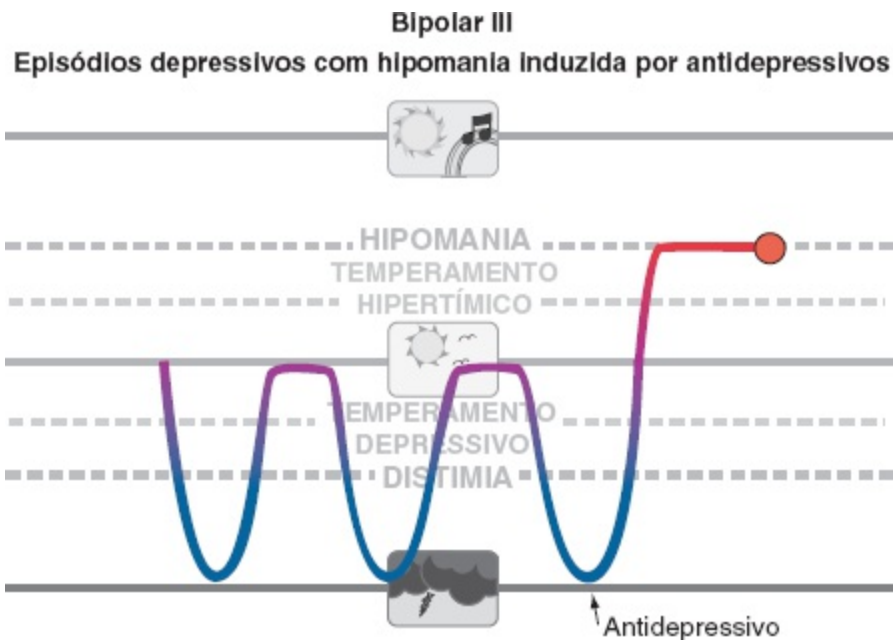




**Figura 6.14 Bipolar I1/2.** O diagnóstico formal de transtorno bipolar II exige a ocorrência não apenas de episódios hipomaniacos, mas também de episódios depressivos. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar hipomania recorrente sem episódio depressivo – apresentação que pode ser denominada I1/2. Esses pacientes podem correr o risco de desenvolver, por fim, um episódio depressivo e são candidatos ao tratamento com estabilizadores do humor, embora nenhum tratamento esteja formalmente aprovado para esta condição.



**Figura 6.15 Bipolar II1/2.** Os pacientes podem apresentar um episódio depressivo maior no contexto do temperamento ciclotímico, que se caracteriza por oscilações entre estados hipertímicos ou hipomaniacos (acima do normal) e estados depressivos ou distímicos (abaixo do normal), em que ocorre intrusão de um episódio depressivo maior (bipolar II1/2). Os indivíduos com temperamento ciclotímico que são tratados para episódios depressivos maiores podem correr risco maior de ciclagem do humor induzida por antidepressivos.



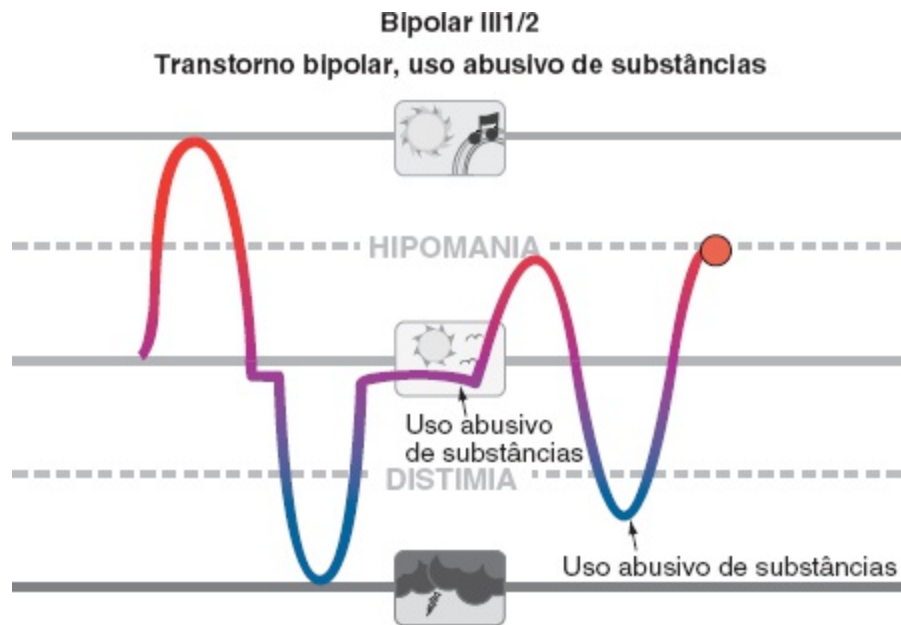
**Figura 6.16 Bipolar III.** Embora o *Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais*, quarta edição (DSM-IV), defina a (hipo)mania induzida por antidepressivos como transtorno de humor induzido por substância, alguns especialistas são da opinião de que os indivíduos que apresentam (hipo)mania induzida por substâncias têm, de fato, predisposição a esses estados de humor e, portanto, pertencem ao espectro bipolar (bipolar III).

### Bipolar III1/2 (3,5)

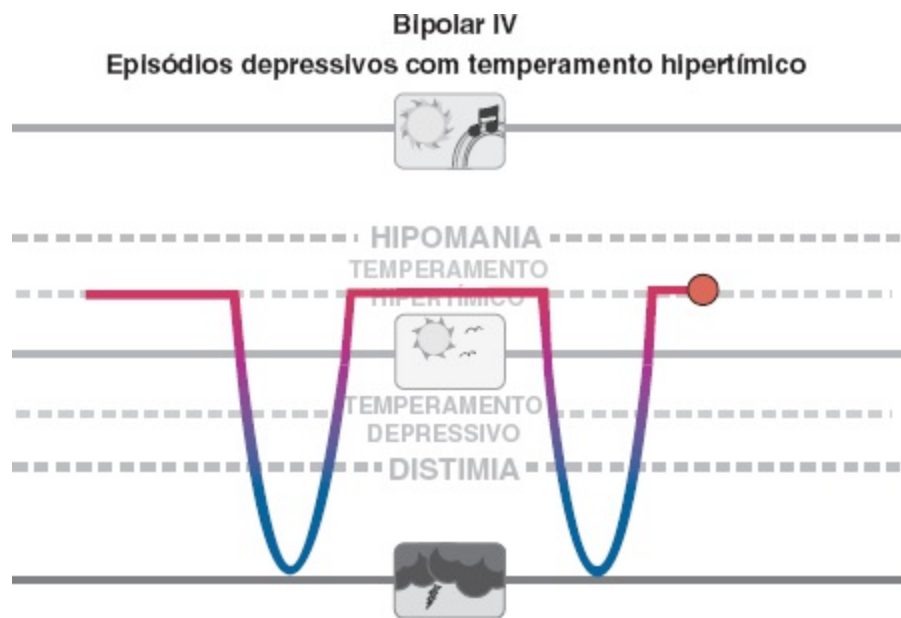
Uma variante do transtorno bipolar III foi denominada transtorno bipolar III1/2 para designar um tipo de transtorno bipolar associado ao uso abusivo de substâncias (Figura 6.17). Embora alguns desses pacientes possam fazer uso abusivo de substâncias para o tratamento de episódios depressivos, outros apresentaram anteriormente mania de ocorrência natural ou induzida por fármacos e fazem uso abusivo de substâncias para induzir a mania. Essa combinação de transtorno bipolar com uso abusivo de substância é uma fórmula para o caos e costuma ser o histórico de pacientes antes de procurar tratamento com um profissional de saúde mental.

### Bipolar IV (4,0)

O transtorno bipolar IV consiste na associação de episódios depressivos a um temperamento hipertímico preexistente (Figura 6.18). Os pacientes com hipertímia frequentemente são indivíduos radiantes, otimistas, produtivos e bem-sucedidos, com temperamento estável por vários anos, mas que, de repente, sofrem depressão grave. Nesses casos, pode ser útil ficar atento para a necessidade mais do que monoterapia com antidepressivo se o paciente não responder a esse tratamento, ou se desenvolver ciclagem rápida ou estados hipomaniacos ou mistos em resposta aos antidepressivos. Apesar de não terem um transtorno bipolar formal, esses pacientes podem responder melhor a estabilizadores do humor.



**Figura 6.17 Bipolar III1/2.** O transtorno bipolar III1/2 (3,5) é um transtorno bipolar com uso abusivo de substâncias associado a esforços para alcançar a hipomania. Esses pacientes devem ser rigorosamente avaliados para determinar se a (hipo)mania já ocorreu na ausência de uso abusivo de substâncias.



**Figura 6.18 Bipolar IV.** O transtorno bipolar IV é observado em indivíduos com temperamento hipertímico de longa duração e estável, no qual há intrusão de um episódio depressivo maior. Os indivíduos com temperamento hipertímico tratados para episódios depressivos podem ter aumento do risco de ciclagem do humor induzida por antidepressivos e podem, em vez disso, responder melhor aos estabilizadores do humor.

### Bipolar V (5,0)

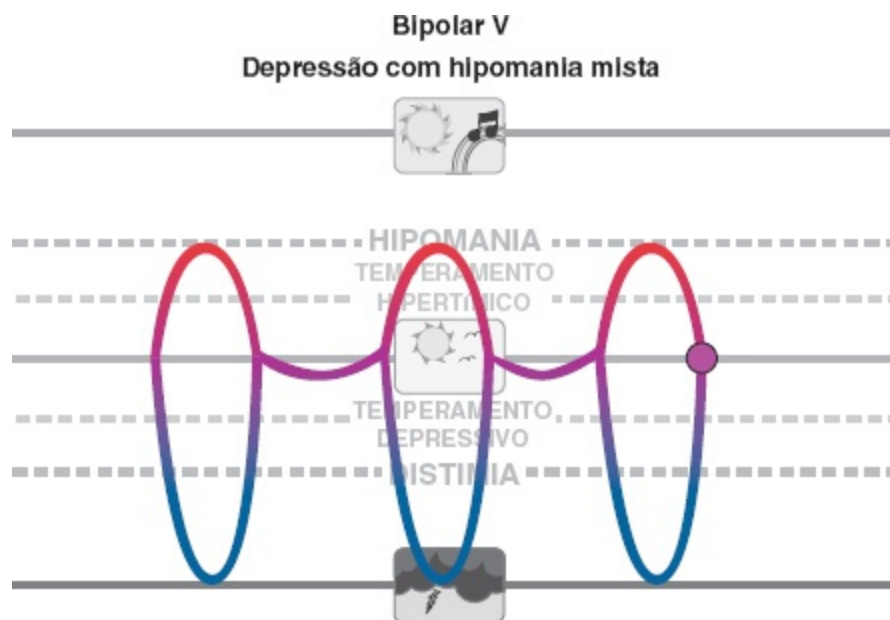
O transtorno bipolar V consiste em depressão com hipomania mista (Figura 6.19). Os critérios diagnósticos formais para os estados mistos exigem a expressão completa e simultânea de depressão e de mania. Entretanto, no mundo real, muitos pacientes deprimidos podem apresentar outros sintomas que os qualificam apenas como hipomania ou hipomania subsindrômica, ou mesmo alguns sintomas maníacos ou apenas sintomas maníacos brandos. A ocorrência simultânea de depressão com

hipomania completa é representada na Figura 6.1 e na Figura 6.5 e exige tratamento com estabilizadores do humor, e não monoterapia antidepressiva. Há controvérsias quanto à necessidade de uma categoria diagnóstica separada para a depressão com hipomania abaixo do limiar. Alguns especialistas acreditam que até 50% dos pacientes com depressão maior também apresentam um histórico de hipomania subsindrômica ao longo da vida, e que esses indivíduos tendem muito mais a evoluir para o diagnóstico formal de bipolar. Geralmente, os pacientes com depressão e hipomania abaixo do limiar apresentam desfecho pior, mais episódios de humor, mais dificuldades no trabalho, mais tendência a ter um familiar com mania ou outro transtorno bipolar e início precoce de depressão. Para a depressão com hipomania subsindrômica, pode ser mais importante ressaltar a hiperatividade do que apenas a elevação do humor, bem como a duração de apenas 2 dias, em comparação com os 4 dias necessários na maioria dos sistemas diagnósticos para a hipomania. Ainda está sendo investigado se esses pacientes podem ser tratados com monoterapia antidepressiva sem precipitar mania, ou se são necessários fármacos com efeitos colaterais potencialmente maiores, como estabilizadores do humor, lítio e/ou antipsicóticos atípicos.

As condições relacionadas com a depressão mista com hipomania subsindrômica envolvem outros estados de humor nos quais nem todos os critérios diagnósticos são preenchidos. Assim, variam desde estados mistos complexos (todos os critérios diagnósticos para mania [M] e todos os critérios diagnósticos para depressão [D]) até a depressão com hipomania ou apenas alguns sintomas hipomaniacos (mD), conforme já discutido. Além disso, outras combinações de mania e depressão variam desde a mania completa com apenas alguns sintomas depressivos (Md, às vezes também denominada mania “disfórica”) até estados subsindrômicos, porém estáveis, caracterizados por alguns sintomas tanto de mania quanto de depressão, mas não diagnósticos de nenhuma delas (md) (Tabela 6.1). Todos esses estados diferem da depressão unipolar e pertencem ao espectro bipolar; podem exigir tratamento com os mesmos fármacos usados para tratar o transtorno bipolar I ou II, tendo-se a devida cautela no uso da monoterapia antidepressiva. O fato de um paciente estar deprimido não significa que deva começar um tratamento com antidepressivo. Pacientes com estados mistos de depressão e mania podem ser particularmente vulneráveis à indução de ativação, agitação, ciclagem rápida, disforia, hipomania, mania ou tendência suicida quando tratados com antidepressivos, principalmente sem o uso concomitante de estabilizador do humor ou de um antipsicótico atípico.

**Tabela 6.1** Estados mistos de mania e depressão.

Descrição	Designação	Comentário
Misto segundo o DSM-IV	MD	Crítérios diagnósticos completos para mania e depressão
Depressão com hipomania	mD	Bipolar V
Depressão com alguns sintomas maníacos	mD	Bipolar SOE
Mania com alguns sintomas depressivos	Md	Mania disfórica



**Figura 6.19 Bipolar V.** O transtorno bipolar V é definido por episódios depressivos maiores com sintomas hipomaníacos que ocorrem durante o episódio depressivo maior, porém na ausência de episódios hipomaníacos distintos. Como os sintomas não satisfazem todos os critérios para mania, esses pacientes não seriam considerados como apresentando um episódio misto completo. Todavia, exibem um quadro clínico misto e podem necessitar de tratamento com estabilizadores do humor, e não com monoterapia antidepressiva.

## Bipolar VI (6,0)

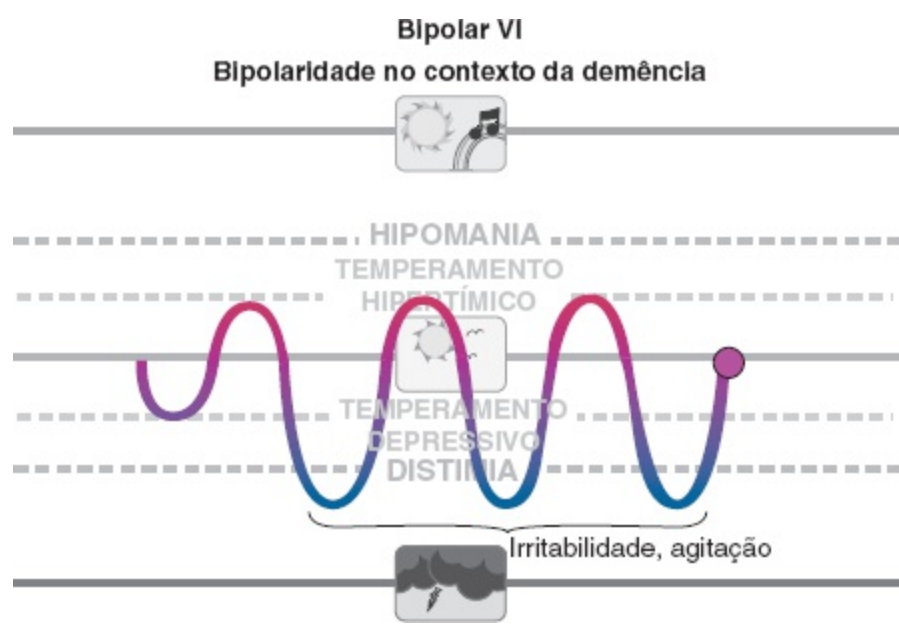
Por fim, o transtorno bipolar VI (Figura 6.20) representa bipolaridade no contexto da demência, que pode ser incorretamente atribuída aos sintomas comportamentais da demência, em vez de ser reconhecida como estado de humor comórbido e tratada com estabilizadores do humor e mesmo com antipsicóticos atípicos.

Muitos outros subtipos de transtornos de humor podem ser descritos dentro do espectro bipolar. O aspecto importante desta discussão é que nem todos os pacientes com depressão apresentam transtorno depressivo maior exigindo tratamento com monoterapia antidepressiva e que existem muitos estados de transtorno do humor dentro do espectro bipolar além dos transtornos bipolares I e II.

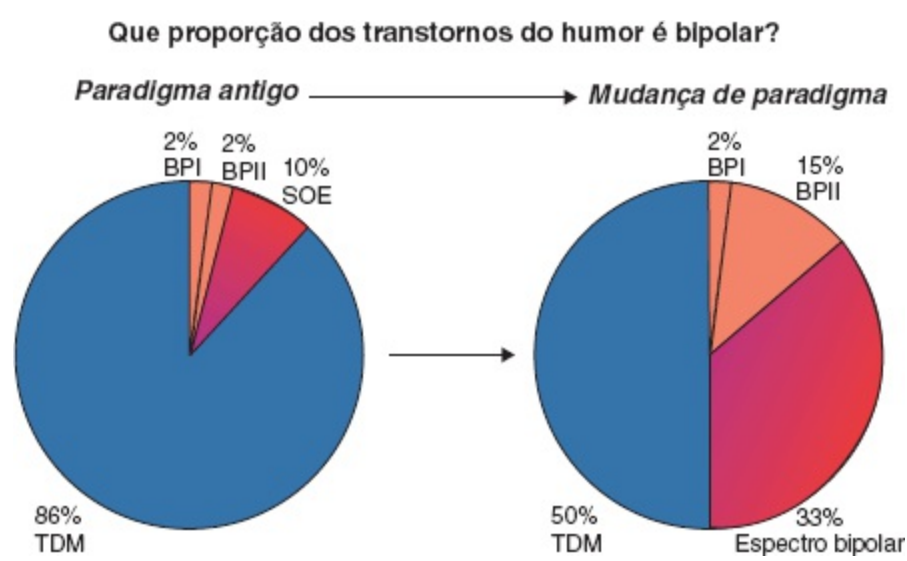
## É possível distinguir a depressão unipolar da depressão bipolar?

Um dos avanços importantes no campo dos transtornos do humor nesses últimos anos foi, de fato, o reconhecimento de que muitos pacientes outrora considerados como apresentando transtorno depressivo maior têm, na realidade, um tipo de transtorno bipolar, particularmente o transtorno bipolar II ou uma das condições dentro do espectro bipolar (Figura 6.21). Como os pacientes sintomáticos com transtorno bipolar passam muito mais tempo no estado depressivo do que no estado maníaco, hipomaníaco ou misto, isso significa que muitos indivíduos deprimidos já foram

incorretamente diagnosticados como apresentando depressão maior unipolar e tratados com monoterapia antidepressiva, em vez de serem diagnosticados com transtorno do espectro bipolar e tratados inicialmente com lítio, anticonvulsivantes estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos atípicos antes de acrescentar um antidepressivo, podendo este, até mesmo, nunca ter sido usado.



**Figura 6.20 Bipolar VI.** Outra subcategoria dentro do espectro bipolar pode ser a “bipolaridade no contexto da demência”, denominada bipolar VI. A instabilidade do humor aqui começa em uma fase mais avançada da vida, seguida de problemas na atenção, irritabilidade, redução da motivação e perturbação do sono. Inicialmente, o quadro clínico pode ser atribuído à demência ou ser considerado como depressão unipolar. Entretanto, tende a ser exacerbado pelos antidepressivos e pode responder aos estabilizadores do humor.



**Figura 6.21 Prevalência dos transtornos do humor.** Nesses últimos anos, houve uma mudança de paradigma com relação ao reconhecimento e ao diagnóstico de pacientes com transtornos do humor. Isto é, muitos pacientes outrora considerados como tendo transtorno depressivo maior (paradigma antigo, à esquerda) são atualmente reconhecidos como portadores de transtorno bipolar II ou outro tipo de transtorno bipolar dentro do espectro bipolar (mudança de paradigma, à direita).

Até metade dos pacientes outrora considerados como tendo depressão unipolar são atualmente considerados como portadores de transtorno do espectro bipolar (Figura 6.21) e, embora não sejam



necessariamente bons candidatos à monoterapia antidepressiva, esta constitui, com frequência, o tratamento que recebem quando a natureza bipolar do transtorno não é reconhecida. O tratamento com antidepressivos de pacientes bipolares não reconhecidos pode não apenas aumentar a ciclagem do humor, os estados mistos e a conversão em hipomania e mania, conforme assinalado anteriormente, mas também contribuir para o aumento de tendência suicida em pacientes mais jovens tratados com antidepressivos, isto é, crianças e adultos com menos de 25 anos.

Portanto, é importante reconhecer se um paciente deprimido apresenta um transtorno do espectro bipolar ou transtorno depressivo maior unipolar. Como esta distinção pode ser feita? Na realidade, os pacientes com depressão unipolar ou bipolar costumam apresentar sintomas atuais idênticos, de modo que a obtenção do perfil da sintomatologia atual evidentemente não é suficiente para distinguir a depressão unipolar da bipolar. A solução pode ser, em parte, fazer as duas perguntas apresentadas na Tabela 6.2, isto é: “quem é seu pai?” e “onde está sua mãe?”

“Quem é seu pai?” pode significar “qual é sua história familiar?”, visto que um parente de primeiro grau com transtorno do espectro bipolar talvez ofereça uma forte pista de que o paciente também apresenta um transtorno do espectro bipolar, e não depressão unipolar. “Onde está sua mãe?” pode significar “preciso obter um histórico adicional de outra pessoa próxima de você”, pois os pacientes tendem a diminuir os sintomas maníacos em seu relato. Assim, a percepção e a observação de outro informante, como a mãe ou o cônjuge, podem fornecer uma história muito diferente daquela que o paciente está relatando, ajudando, assim, a estabelecer um diagnóstico dentro do espectro bipolar que os próprios pacientes não percebem ou negam. Algumas indicações, porém, não são suficientes para a certeza diagnóstica, podendo vir até dos sintomas atuais, o que sugere uma depressão dentro do espectro bipolar, com mais tempo de sono, ingestão excessiva de alimentos, ansiedade comórbida, retardo motor, labilidade do humor, sintomas psicóticos ou ideias suicidas (Figura 6.22). As indicações de que a depressão possa estar no espectro bipolar também podem vir da evolução da doença não tratada antes dos sintomas atuais, como idade precoce de início, alta frequência de sintomas depressivos, grande parte do tempo doente e abatimento ou início dos sintomas agudos. As respostas anteriores aos antidepressivos que podem sugerir depressão bipolar podem incluir diversas falhas dos antidepressivos, rápida recuperação e efeitos colaterais ativadores, como insônia, agitação e ansiedade. Embora nenhuma dessas características possa discriminar com certeza a depressão bipolar da unipolar, o aspecto importante é estar atento quanto à possibilidade de que o que parece ser depressão unipolar pode, na realidade, ser uma depressão do espectro bipolar quando se efetua uma investigação mais cuidadosa e quando se monitora a resposta ao tratamento.

**Tabela 6.2** A depressão é unipolar ou bipolar? Perguntas a fazer.

Quem é seu pai?
Qual é sua história familiar de:

- transtorno de humor?
- hospitalizações psiquiátricas?
- suicídio?
- alguém fez uso de lítio, estabilizadores do humor, antidepressivos?
- alguém já foi submetido a ECT?

Estas podem constituir indicações de transtorno unipolar ou do espectro bipolar na família.

#### Onde está sua mãe?

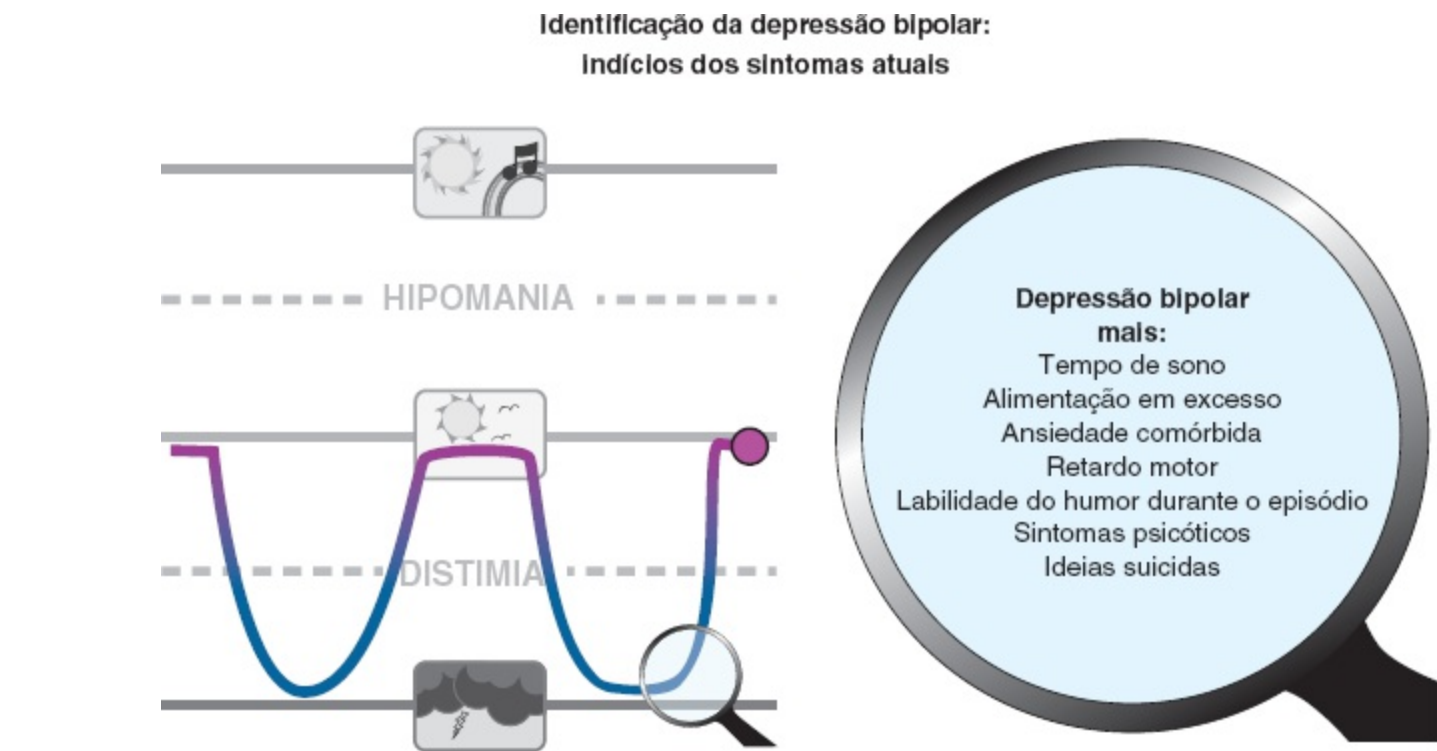
Preciso obter outras informações sobre você de alguém próximo, como sua mãe ou esposo(a).

Os pacientes podem não ter, principalmente, consciência de seus sintomas maníacos e relatá-los de modo incompleto.

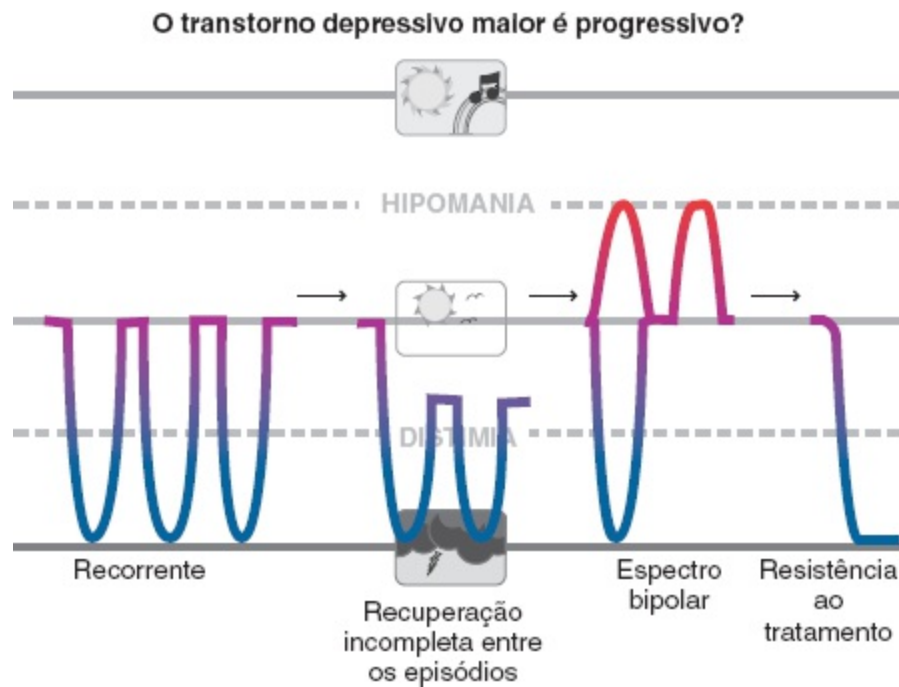
## Transtornos do humor são progressivos?

Uma das principais questões que permanece sem resposta sobre a história natural das doenças depressivas é se elas são ou não progressivas (Figuras 6.23 e 6.24). Alguns observadores são da opinião de que está havendo um número cada vez maior de pacientes nas práticas de saúde mental que apresentam doenças do espectro bipolar, em vez de doenças unipolares, principalmente em comparação com algumas décadas atrás. Isso representa simplesmente o resultado de mudanças nos critérios diagnósticos, ou a depressão unipolar evolui para a depressão bipolar (Figura 6.23)? Um corolário dessa questão é saber se o subtratamento crônico e generalizado da depressão unipolar, que possibilita a persistência de sintomas residuais e a ocorrência de recidivas e recaídas, resulta, em primeiro lugar, em mais episódios rapidamente recorrentes de depressão maior, seguidos de recuperação incompleta entre os episódios e, depois, evolução para uma condição do espectro bipolar e, por fim, resistência ao tratamento (Figura 6.23). Muitos transtornos do humor resistentes ao tratamento na prática psiquiátrica apresentam elementos de transtorno do espectro bipolar que podem ser identificados. Vários desses pacientes também necessitam de tratamento com mais fármacos além dos antidepressivos ou com estabilizadores do humor e antipsicóticos atípicos, em vez de antidepressivos. Para os pacientes já diagnosticados com transtorno bipolar, existe uma preocupação semelhante de que o transtorno possa ser progressivo, principalmente sem tratamento adequado. Assim, episódios maníacos e depressivos distintos podem evoluir para episódios mistos e disfóricos e, por fim, para ciclagem rápida, instabilidade e resistência ao tratamento (Figura 6.24). A esperança é a de que o reconhecimento e o tratamento das depressões tanto unipolar quanto bipolar, levando a remissão de todos os sintomas por um longo período de tempo, possam impedir a evolução para estados mais difíceis. Isso ainda não foi comprovado, mas constitui, hoje em dia, uma hipótese importante nesse campo. Nesse meio-tempo, os profissionais precisam decidir se irão cometer o “pecado da omissão” e ter uma atitude conservadora com relação ao diagnóstico de transtorno do espectro bipolar, errando, dessa maneira, para o lado do subtratamento dos transtornos do humor, ou o “pecado da comissão” e diagnosticar e tratar para mais os sintomas na esperança de que essa

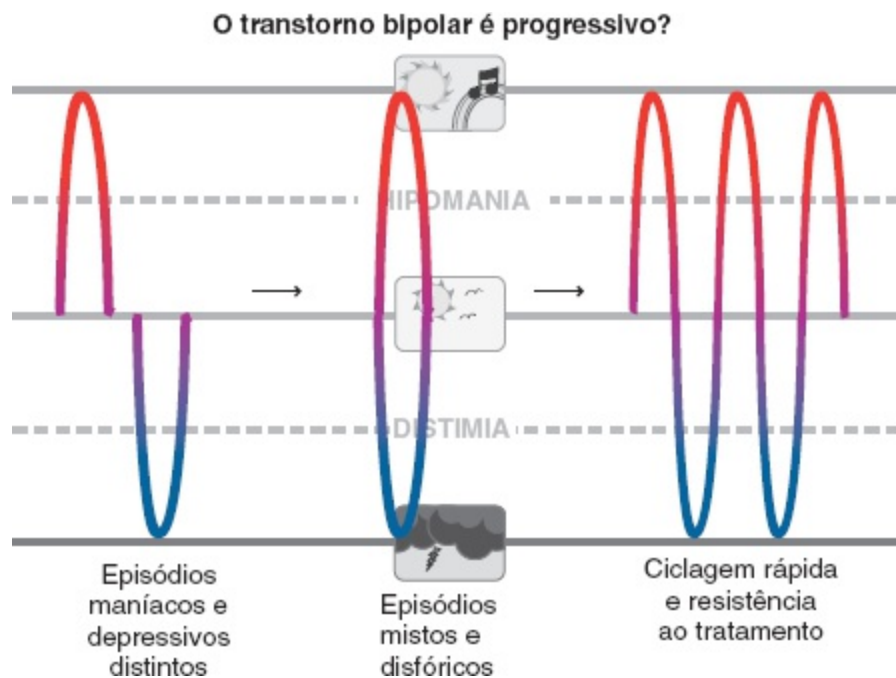
abordagem possa impedir a evolução da doença.



**Figura 6.22 Sintomas da depressão bipolar.** Embora todos os sintomas do episódio depressivo maior possam ocorrer na depressão unipolar ou bipolar, alguns sintomas podem manifestar-se mais frequentemente na depressão bipolar em comparação com a unipolar, fornecendo indícios, senão a certeza diagnóstica, de que o paciente apresente um transtorno do espectro bipolar. Esses sintomas envolvem maior tempo de sono, alimentação em excesso, ansiedade comórbida, retardo psicomotor, labilidade do humor durante os episódios, sintomas psicóticos e ideias suicidas.



**Figura 6.23 O transtorno depressivo maior é progressivo?** Uma pergunta que ainda permanece sem resposta é saber se os transtornos do humor são progressivos. O subtratamento da depressão unipolar, em que persistem sintomas residuais e ocorrem recidivas, leva ao agravamento progressivo da doença, com recidivas mais frequentes e recuperação incompleta entre os episódios? Esse quadro pode, em última análise, evoluir para uma condição do espectro bipolar e, por fim, para a resistência ao tratamento?



**Figura 6.24 O transtorno bipolar é progressivo?** Existe alguma preocupação quanto ao fato de que o subtratamento de episódios maníacos e depressivos distintos leve à evolução para episódios mistos e disfóricos e, por fim, para ciclagem rápida e resistência ao tratamento.

## Neurotransmissores e circuitos nos transtornos do humor

Três neurotransmissores principais são implicados, há muito tempo, tanto na fisiopatologia quanto no tratamento dos transtornos do humor. Esses neurotransmissores são a noradrenalina, a dopamina e a serotonina e constituem o denominado sistema de neurotransmissores monoamínicos. Essas três monoaminas costumam atuar em conjunto. Existe a hipótese de que muitos dos sintomas dos transtornos do humor envolvem a disfunção de várias combinações desses três sistemas. Praticamente todos os tratamentos conhecidos para os transtornos do humor atuam sobre um ou mais desses três sistemas.

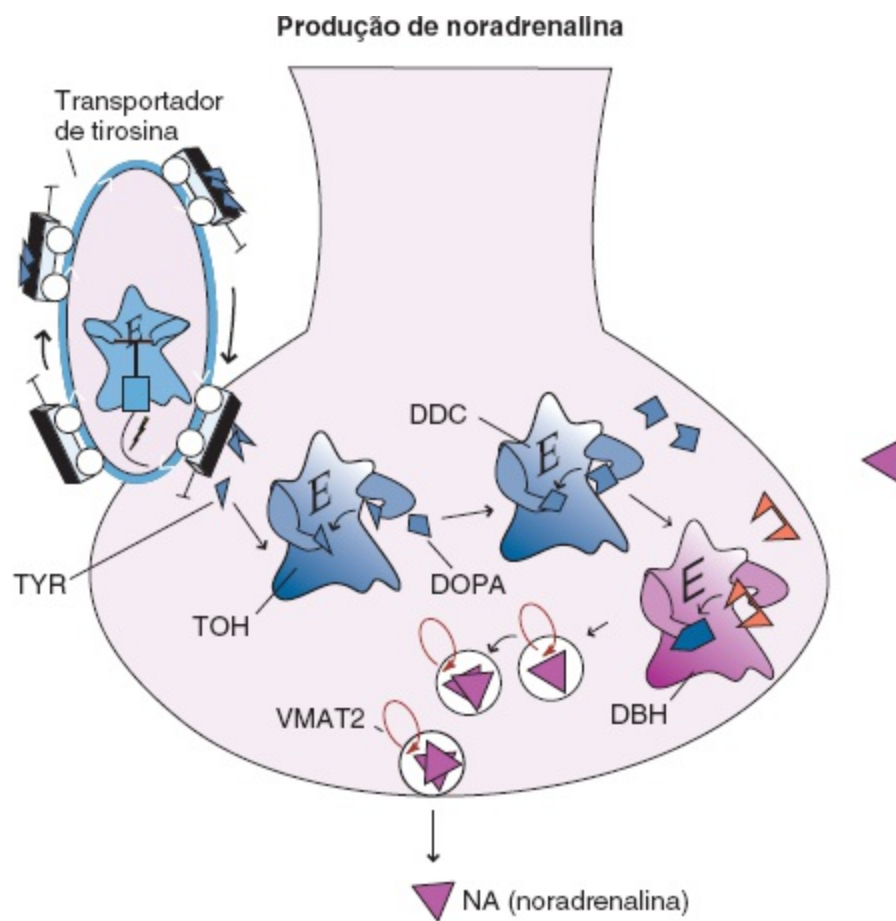
O sistema dopaminérgico foi extensamente discutido no Capítulo 4 e ilustrado nas Figuras 4.5 a 4.11. O sistema serotoninérgico foi extensamente descrito no Capítulo 5 e ilustrado nas Figuras 5.13, 5.14, 5.25 e 5.27. Aqui, o leitor será introduzido ao sistema noradrenérgico, e também serão mostradas algumas interações entre esses três sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos.

### Neurônios noradrenérgicos

O neurônio noradrenérgico utiliza a noradrenalina (norepinefrina) como neurotransmissor. A noradrenalina (NA) é sintetizada ou produzida a partir do aminoácido precursor, a tirosina, transportada do sangue até o sistema nervoso por meio de uma bomba de transporte ativo (Figura 6.25). Uma vez no interior do neurônio, a tirosina sofre a ação de três enzimas em sequência. A primeira é a tirosina hidroxilase (TOH), a enzima limitadora de velocidade da reação e a enzima mais importante na regulação da síntese de NA. A tirosina hidroxilase converte o aminoácido tirosina

em DOPA. Em seguida, atua a segunda enzima, isto é, a DOPA descarboxilase (DDC), que converte a DOPA em dopamina (DA). A própria DA é um neurotransmissor nos neurônios dopaminérgicos, conforme discutido no Capítulo 4 e ilustrado na Figura 4.5. Entretanto, para os neurônios NA, a DA é apenas um precursor da NA. De fato, a terceira e última enzima na síntese de NA, a dopamina  $\beta$ -hidroxilase (DBH), converte a DA em NA. Depois, a NA é armazenada em agrupamentos sinápticos, denominados vesículas, até ser liberada por impulso nervoso (Figura 6.25).

A ação da NA é interrompida por duas enzimas destrutivas ou catabólicas principais, que transformam a NA em metabólitos inativos. A primeira é a monoamina oxidase (MAO) A ou B, que se localiza nas mitocôndrias do neurônio pré-sináptico e em outros locais (Figura 6.25). A segunda é a catecol-*O*-metiltransferase (COMT) que se acredita estar localizada, em grande parte, fora do terminal nervoso pré-sináptico (Figura 6.26).



**Figura 6.25 Produção de noradrenalina.** A tirosina (TYR), precursora da noradrenalina (NA) é captada nos terminais nervosos NA por meio de um transportador de tirosina e convertida em DOPA pela enzima tirosina hidroxilase (TOH). Desse modo, a DOPA é convertida em dopamina (DA) pela enzima DOPA descarboxilase (DDC). Por fim, a DA é convertida em NA pela dopamina  $\beta$ -hidroxilase (DBH). Após sua síntese, a NA é acondicionada em vesículas sinápticas por meio do transportador vesicular de monoaminas e armazenada até sua liberação na sinapse durante a neurotransmissão.

A ação da NA pode ser interrompida não apenas por enzimas que a destroem, mas também por uma bomba de transporte de NA que a remove sem destruí-la, o que impede sua ação na sinapse (Figura 6.27). De fato, a NA inativada pode ser restaurada para reutilização em um impulso nervoso neurotransmissor posterior. A bomba de transporte que finaliza a ação sináptica da NA é denominada

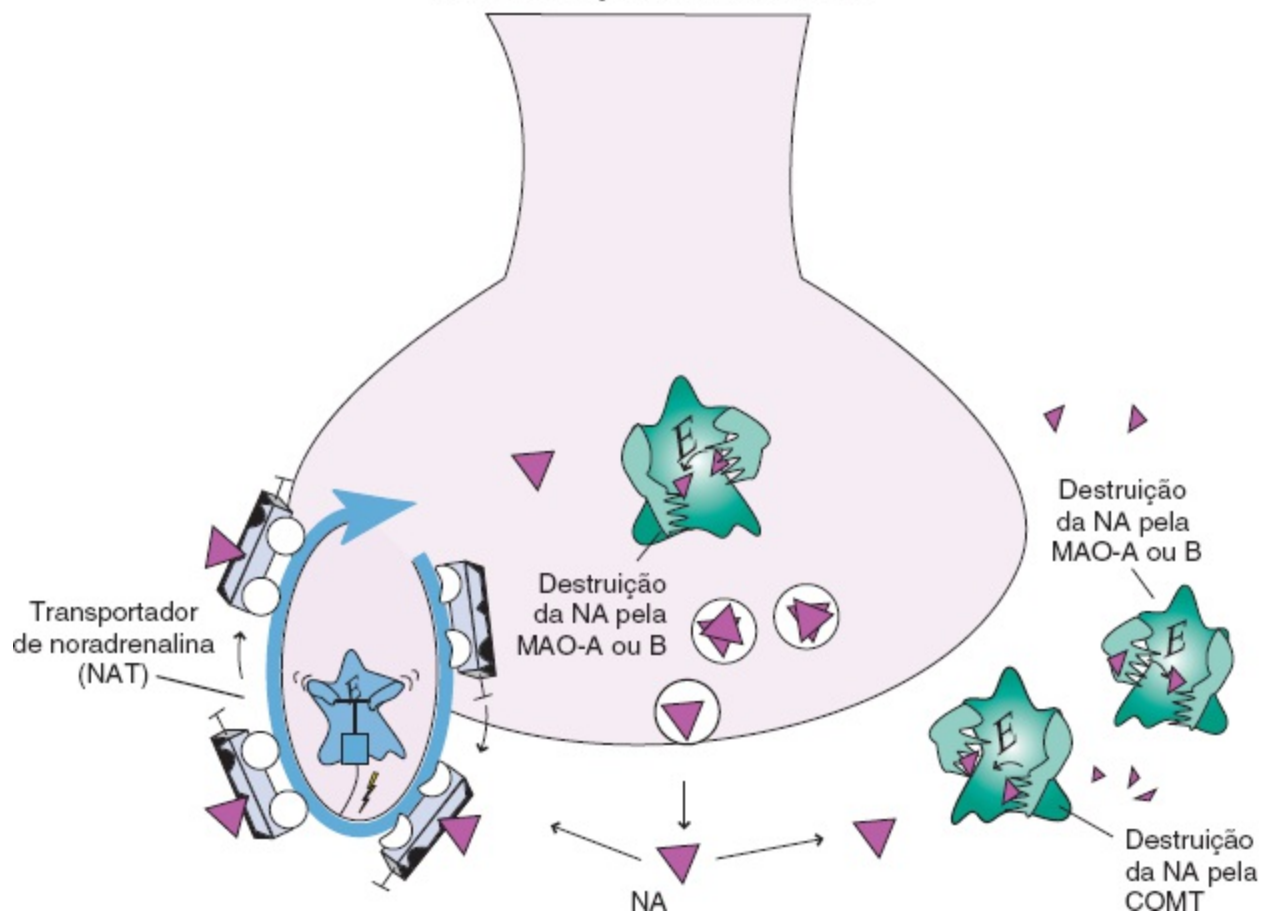
“transportador de NA (noradrenalina)” ou NAT e, às vezes, “bomba de recaptação de NA”. Essa bomba de recaptação de NA está localizada no terminal nervoso noradrenérgico pré-sináptico, como parte do mecanismo pré-sináptico do neurônio, onde atua como aspirador de pó, retirando a NA da sinapse e dos receptores sinápticos e interrompendo suas ações sinápticas. Uma vez no interior do terminal nervoso pré-sináptico, a NA pode ser armazenada novamente para reutilização com a chegada de outro impulso nervoso, ou destruída pelas enzimas catabólicas da NA (Figura 6.26).

O neurônio noradrenérgico é regulado por uma série de receptores de NA (Figura 6.27). O transportador de noradrenalina, ou NAT, é um tipo de receptor, assim como o transportador vesicular de monoamina (VMAT2), que transporta a NA no citoplasma do neurônio pré-sináptico até as vesículas de armazenamento (Figura 6.27). Os receptores de NA são classificados em  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ . Todos podem ser pós-sinápticos, porém apenas os receptores  $\alpha_2$  podem atuar como autorreceptores pré-sinápticos (Figuras 6.27 a 6.29). Os receptores pós-sinápticos convertem sua ocupação pela noradrenalina nos receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ou  $\beta_3$  em funções fisiológicas e, por fim, em alterações na transdução de sinais e na expressão gênica dos neurônios pós-sinápticos (Figura 6.27).

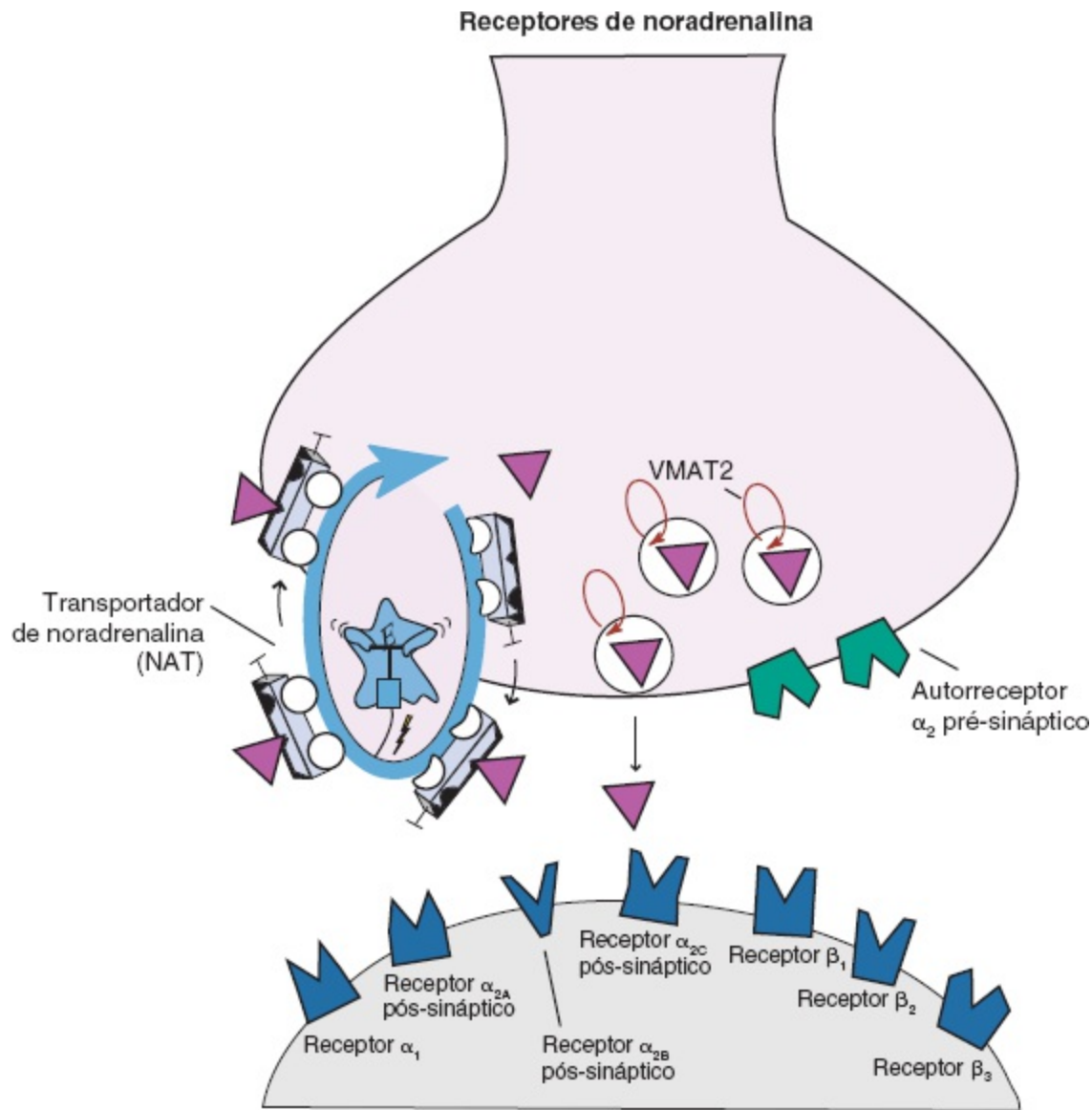
Os receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina, razão pela qual são designados como *autorreceptores* (Figuras 6.27 e 6.28). Os autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos estão localizados tanto no terminal axônico (*i. e.*, receptores  $\alpha_2$  terminais; Figuras 6.27 e 6.28) quanto no corpo celular (soma) e nos dendritos vizinhos. Por esse motivo, esses últimos receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos são denominados  $\alpha_2$  *somatodendríticos* (Figura 6.29). Os receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos são importantes, pois os receptores  $\alpha_2$  tanto terminais quanto somatodendríticos são autorreceptores. Isto é, quando os receptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos reconhecem a NA, eles desativam sua liberação adicional (Figuras 6.27 e 6.28). Por isso, os autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos atuam como freio para o neurônio NA e também produzem um sinal regulador conhecido como retroalimentação negativa. A estimulação desse receptor (*i. e.*, o ato de pisar no freio) interrompe a descarga do neurônio. Provavelmente, isso ocorre em nível fisiológico para impedir a descarga excessiva do neurônio NA, visto que ele próprio pode desativar-se caso a frequência de descarga se torne excessivamente alta, e o autorreceptor seja estimulado. É importante observar que os fármacos podem não apenas imitar o funcionamento natural do neurônio NA ao estimular os neurônios  $\alpha_2$  pré-sinápticos, como também as substâncias que antagonizam esse mesmo receptor terão o efeito de cortar o cabo do freio, aumentando, assim, a liberação de NA.



### Término da ação da noradrenalina



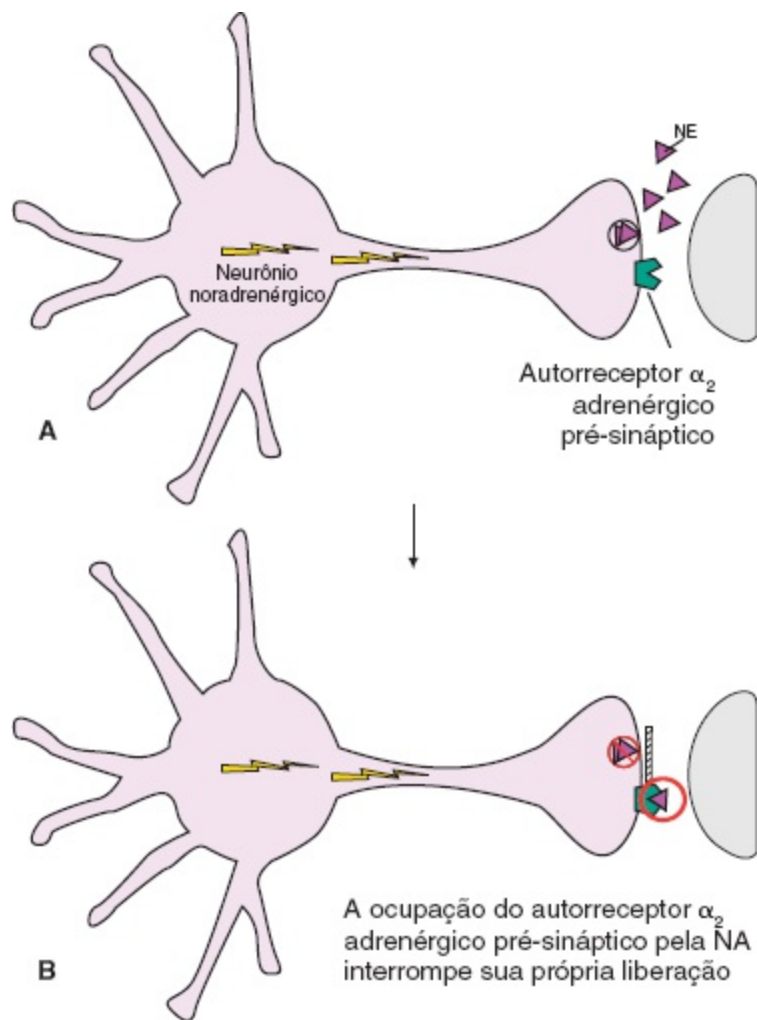
**Figura 6.26 Término da ação da noradrenalina.** Interrompe-se a ação da noradrenalina por múltiplos mecanismos. A noradrenalina pode ser transportada para fora da fenda sináptica e de volta ao neurônio pré-sináptico pelo transportador de noradrenalina (NAT), onde pode ser reacondicionada para uso futuro. Além disso, a noradrenalina pode ser degradada extracelularmente pela enzima catecol-O-metiltransferase (COMT). Outras enzimas que decompõem a noradrenalina são a monoamina oxidase A (MAO-A) e a monoamina oxidase B (MAO-B), que estão nas mitocôndrias dentro do neurônio pré-sináptico e em outras células, como neurônios e neuróglio.



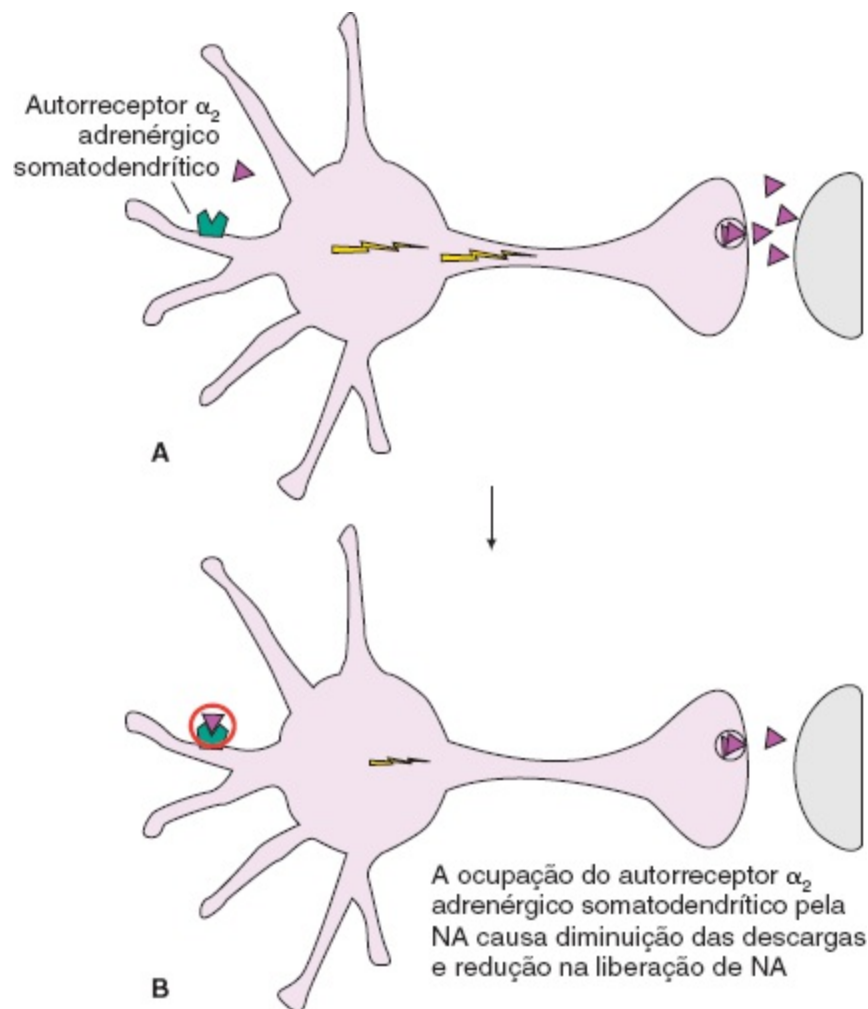
**Figura 6.27 Receptores de noradrenalina.** São mostrados aqui os receptores de noradrenalina que regulam sua neurotransmissão. O transportador de noradrenalina (NAT) está presente pré-sinápticamente e é responsável pela eliminação do excesso de noradrenalina para fora da sinapse. O transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) transporta noradrenalina para dentro das vesículas sinápticas, armazenando-a para neurotransmissão futura. Existe, também, um autorreceptor  $\alpha_2$  pré-sináptico, que regula a liberação de noradrenalina pelo neurônio pré-sináptico. Além disso, existem vários receptores pós-sinápticos, como os receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  e  $\beta_3$ .

## Interações das monoaminas | Regulação da liberação de 5HT pela NA

A noradrenalina claramente regula os neurônios noradrenérgicos por meio dos receptores  $\alpha_2$  (Figuras 6.28 e 6.29). No Capítulo 4, foi mostrado que a dopamina regula os neurônios dopaminérgicos por meio dos receptores  $D_2$  (Figuras 4.8 a 4.10). Já no Capítulo 5, exibiu-se como a serotonina regula os neurônios serotoninérgicos por meio dos receptores  $5HT_{1A}$  e  $5HT_{1B/D}$  pré-sinápticos (Figuras 5.25 e 5.27) e por meio dos receptores  $5HT_3$  (ilustrados no Capítulo 7) e receptores  $5HT_7$  pós-sinápticos (Figuras 5.60A a 5.60C). Evidentemente, todas as três monoaminas são capazes de regular sua própria liberação.



**Figura 6.28 Receptores  $\alpha_2$  no terminal axônico.** São mostrados aqui autorreceptores  $\alpha_2$  adrenérgicos pré-sinápticos, localizados no terminal axônico do neurônio noradrenérgico. Esses autorreceptores são guardiões da noradrenalina, isto é, quando não estão ligados à noradrenalina, eles estão abertos, o que possibilita a liberação de noradrenalina (**A**). Entretanto, quando a noradrenalina se liga aos receptores guardiões, eles fecham o portão molecular e impedem a liberação de noradrenalina (**B**).



**Figura 6.29 Receptores  $\alpha_2$  somatodendríticos.** Os autorreceptores  $\alpha_2$  adrenérgicos pré-sinápticos também estão localizados na área somatodendrítica do neurônio noradrenérgico, conforme ilustrado aqui. Quando se liga a esses receptores  $\alpha_2$ , a noradrenalina interrompe o fluxo de impulsos neuronais no neurônio noradrenérgico (ver perda dos raios no neurônio da parte inferior da figura). Isso interrompe a liberação adicional de noradrenalina.

Existem também várias maneiras pelas quais essas três monoaminas interagem para regular umas às outras. Por exemplo, no Capítulo 5, foi mostrado que a serotonina regula a liberação de dopamina por meio dos receptores  $5HT_{1A}$  (Figuras 5.15C e 5.16C), dos receptores  $5HT_{2A}$  (Figuras 5.15A, 5.16A, 5.17) e dos receptores  $5HT_{2C}$  (Figura 5.52A). Foi também mostrado que a serotonina regula a liberação de noradrenalina por meio dos receptores  $5HT_{2C}$  (Figura 5.52A) e também a de dopamina e noradrenalina pelos receptores  $5HT_3$ , conforme ilustrado no Capítulo 7 sobre antidepressivos.

Agora, mostraremos que a NA regula de modo recíproco os neurônios 5HT por meio dos receptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  (Figuras 6.30A a 6.30C). Os receptores  $\alpha_1$  são o acelerador (Figura 6.30B), enquanto os receptores  $\alpha_2$  são o freio (Figura 6.30C) para a liberação de 5HT. Isto é, os neurônios NA do *locus coeruleus* seguem seu percurso por uma curta distância até a rafe do mesencéfalo (Figura 6.30B, Boxe 2), onde liberam NA nos receptores  $\alpha_1$  pós-sinápticos presentes nos corpos celulares de neurônios 5HT. Isso estimula diretamente os neurônios 5HT e atua como acelerador para a liberação de 5HT, o que causa sua liberação dos axônios distais (Figura 6.30B, Boxe 1). Os neurônios noradrenérgicos também inervam os terminais axônicos dos neurônios 5HT (Figura 6.30C). Aqui, a NA é liberada diretamente nos receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos que inibem os neurônios

5HT, atuando como freio sobre a 5HT e inibindo sua liberação (Figura 6.30C, Boxe 1). O tipo de ação da NA que predominará depende da extremidade do neurônio 5HT que recebe mais impulso noradrenérgico em determinado momento.

Existem muitas áreas do cérebro onde as projeções de 5HT, NA e DA se sobrepõem, o que cria oportunidades para as interações das monoaminas em todo o cérebro e em muitos subtipos diferentes de receptores (Figuras 6.31 a 6.33). Existem numerosas vias inter-reguladoras e interações de receptores conhecidas entre os três sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos, de modo que eles possam se influenciar uns aos outros e alterar a liberação não apenas de seus próprios neurotransmissores, mas também de outras monoaminas.

## Hipótese monoaminérgica da depressão

A teoria clássica sobre a etiologia biológica da depressão propõe a hipótese de que ela se deva a uma deficiência de neurotransmissores monoamínicos. A mania pode representar o processo oposto, devido a um excesso de neurotransmissores monoamínicos. Inicialmente, havia diversos argumentos discutindo se a deficiência mais importante era da noradrenalina (NA) ou de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5TH), enquanto a dopamina era relativamente desprezada. Hoje em dia, a teoria monoaminérgica sugere que todo o sistema de neurotransmissão monoaminérgica de todas as três monoaminas – NA, 5HT e DA – pode estar disfuncional em vários circuitos cerebrais, com diferentes neurotransmissores envolvidos, dependendo do perfil sintomatológico do paciente.

O conceito original era bastante simplista e fundamentado em observações de que certas substâncias causadoras de depleção desses neurotransmissores poderiam induzir depressão e que todos os antidepressivos efetivos atuam por meio da estimulação de um ou mais desses três neurotransmissores monoamínicos. Portanto, a ideia era de que a quantidade “normal” de neurotransmissores monoamínicos (Figura 6.34A) de algum modo sofria depleção, talvez por um processo mórbido desconhecido, pelo estresse ou por substâncias (Figura 6.34B), levando aos sintomas da depressão.

Continua não havendo, em grande parte, evidências diretas para a hipótese monoaminérgica. Foram envidados muitos esforços, particularmente nas décadas de 1960 e 1970, para identificar as deficiências teoricamente previstas dos neurotransmissores monoamínicos na depressão e seu excesso na mania. Até o momento, esses esforços infelizmente produziram resultados mistos e, às vezes, confusos, o que leva à procura de melhores explicações para a ligação potencial entre as monoaminas e os transtornos do humor.

## Hipótese dos receptores monoaminérgicos e expressão gênica

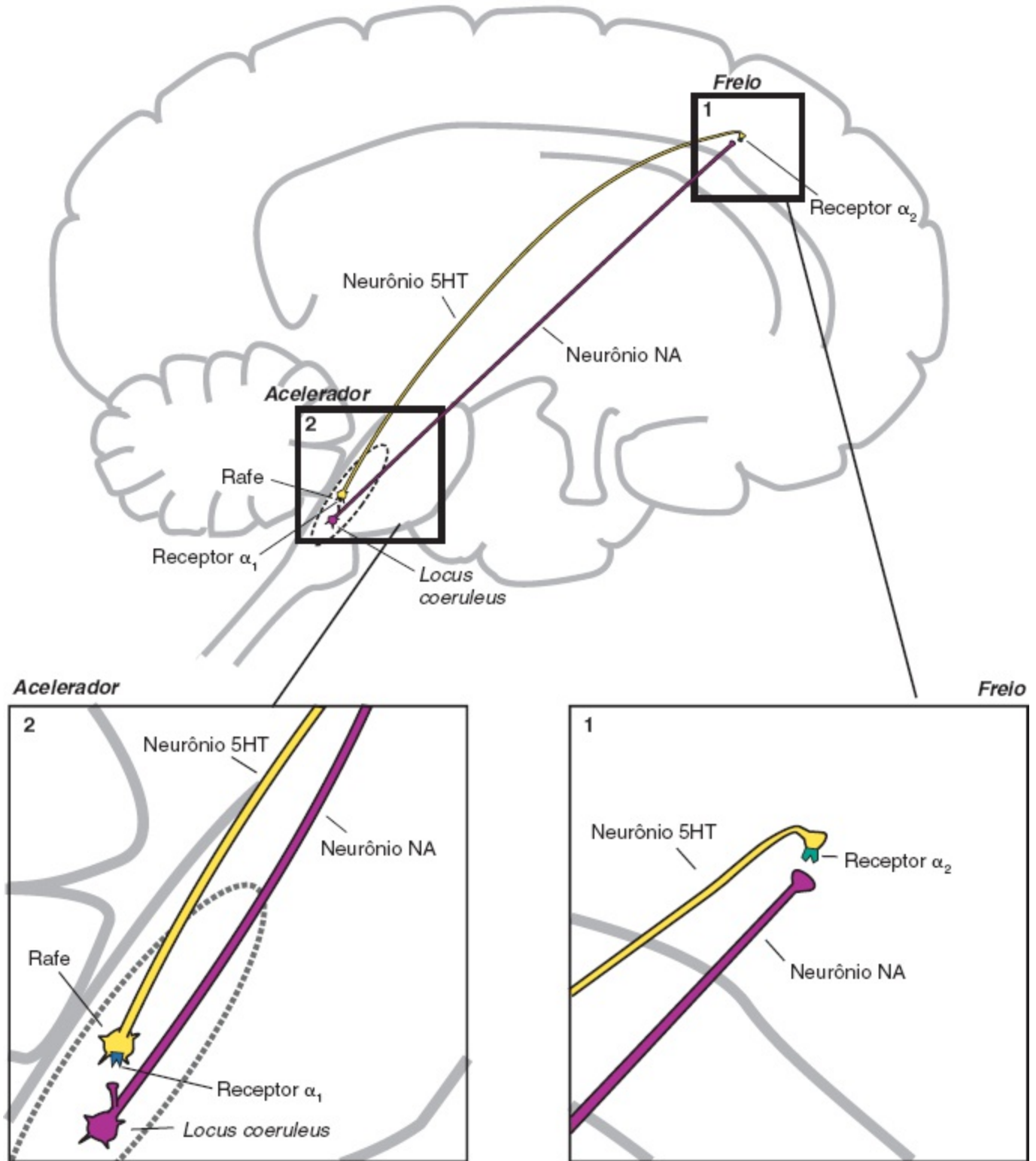
Devido a essas e outras dificuldades relacionadas com a hipótese monoaminérgica, o foco das

hipóteses sobre a etiologia dos transtornos do humor foi deslocado dos próprios neurotransmissores monoamínicos para seus receptores e para os eventos moleculares distais que esses receptores desencadeiam, como a regulação da expressão gênica e o papel dos fatores de crescimento. Há, também, um grande interesse na influência da natureza e da criação (*nature and nurture*) sobre os circuitos cerebrais regulados pelas monoaminas, particularmente o que acontece quando alterações epigenéticas decorrentes de experiências estressantes da vida são combinadas com a herança de vários genes de risco. Estes últimos podem tornar o indivíduo vulnerável a esses estressores ambientais.

A hipótese dos receptores de neurotransmissores para a depressão postula que uma anormalidade nos receptores de neurotransmissores monoamínicos leve à depressão (Figura 6.35). Assim, se a depleção de monoaminas é o tema central da hipótese monoaminérgica da depressão (Figura 6.34B), a hipótese dos receptores de neurotransmissores leva esse tema a um passo adiante: ou seja, de que a depleção de neurotransmissores provoca suprarregulação compensatória dos receptores pós-sinápticos dos neurotransmissores (Figura 6.35). Em geral, faltam também evidências diretas para essa hipótese. Estudos *post mortem* mostram consistentemente um aumento na quantidade de receptores de serotonina 2 no córtex frontal de pacientes que cometem suicídio. Além disso, alguns estudos de neuroimagem identificaram anormalidades nos receptores de serotonina em pacientes deprimidos, porém essa abordagem ainda não teve sucesso na identificação de lesões moleculares consistentes e replicáveis nos receptores de monoaminas na depressão. Desse modo, não há evidências claras nem convincentes de que a deficiência de monoaminas seja responsável pela depressão – isto é, não há nenhum déficit “real” de monoaminas. De modo semelhante, tampouco há evidências claras e convincentes de que anormalidades nos receptores de monoaminas possam ser responsáveis pela depressão. Embora a hipótese monoaminérgica seja, evidentemente, uma noção demasiado simplificada dos transtornos do humor, ela tem sido muito valiosa para focar a atenção nos três sistemas monoamínicos de neurotransmissão: a noradrenalina, a dopamina e a serotonina. Isso levou a uma compreensão muito maior do funcionamento fisiológico desses três neurotransmissores e, em particular, dos vários mecanismos pelos quais todos os antidepressivos conhecidos atuam para estimular a neurotransmissão em um ou mais desses três sistemas monoaminérgicos e como determinados fármacos estabilizadores do humor também podem agir sobre as monoaminas. Atualmente, as pesquisas estão se voltando para a possibilidade de que, na depressão, haja uma deficiência na transdução de sinais distais do neurotransmissor monoamínico e de seu neurônio pós-sináptico na presença de quantidades normais de neurotransmissores e receptores. Por isso, o suposto problema molecular na depressão pode residir em eventos moleculares distais ao receptor, no sistema de cascata de transdução de sinais e na expressão correta dos genes (Figura 6.36). Diferentes problemas moleculares podem explicar a mania e o transtorno bipolar.

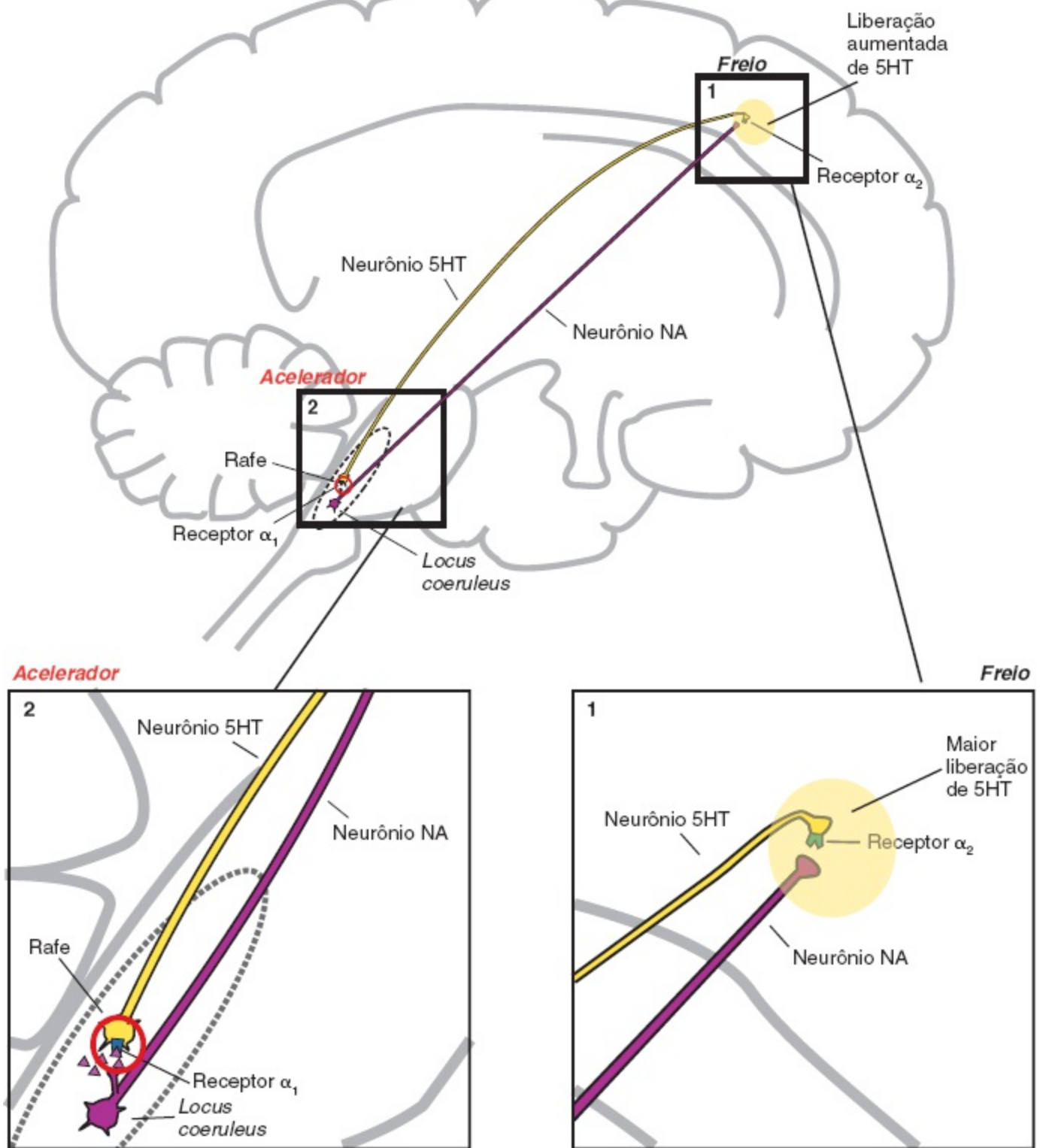


Os receptores  $\alpha_1$  da rafe e os receptores  $\alpha_2$  corticais medeiam a regulação da liberação de 5HT pela noradrenalina



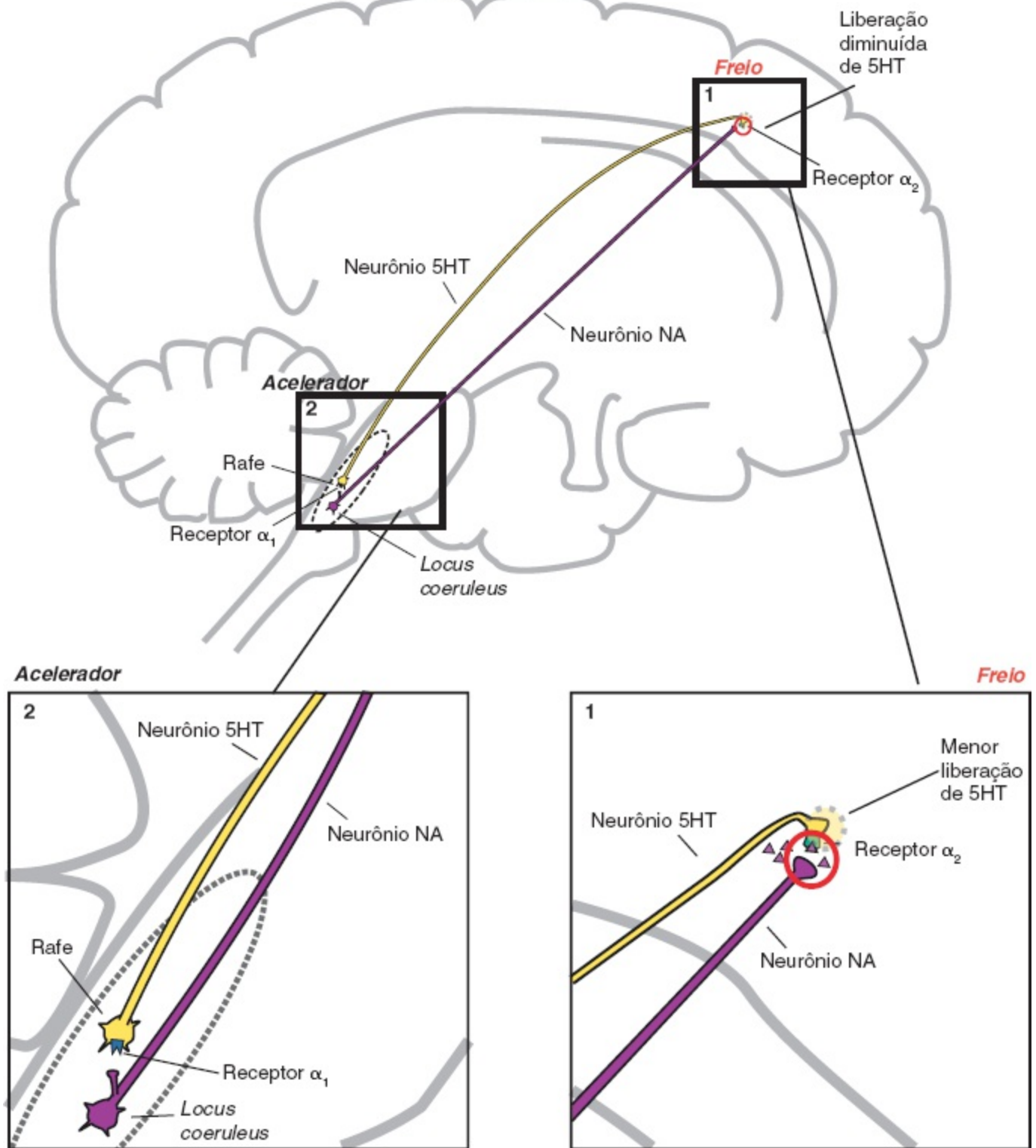
**Figura 6.30A** Os receptores  $\alpha$  medeiam a regulação da liberação de serotonina pela noradrenalina. A noradrenalina regula a liberação de serotonina. Para isso, atua como freio sobre a liberação de serotonina nos receptores  $\alpha_2$  corticais dos terminais axônicos (1) e como acelerador da liberação de serotonina nos receptores  $\alpha_1$  na área somatodendrítica (2).

# Os receptores $\alpha_1$ da rafe estimulam a liberação de serotonina

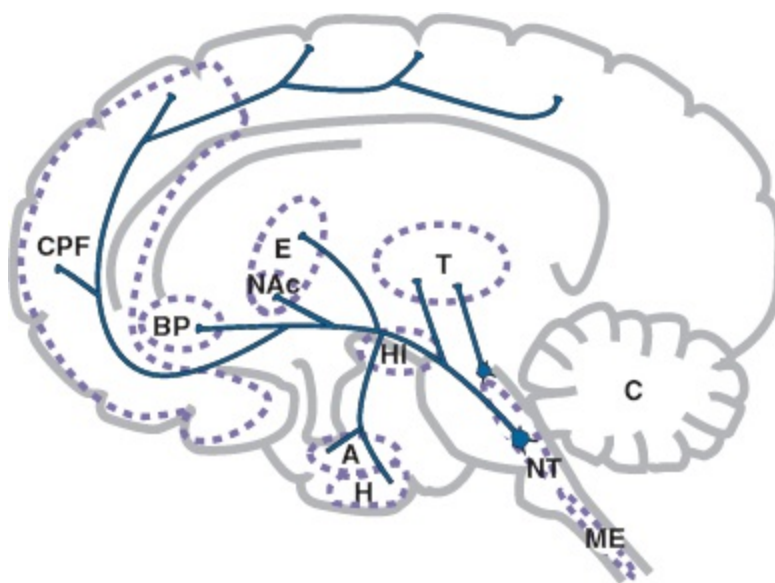


**Figura 6.30B Os receptores  $\alpha_1$  da rafe estimulam a liberação de serotonina.** Os receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos estão localizados nas regiões somatodendríticas dos neurônios serotoninérgicos. Quando esses receptores não são ocupados pela noradrenalina, ocorre liberação de alguma serotonina do neurônio serotoninérgico. Entretanto, quando a noradrenalina liga-se ao receptor  $\alpha_1$  (2), isso estimula o neurônio serotoninérgico, acelerando a liberação de serotonina (1).

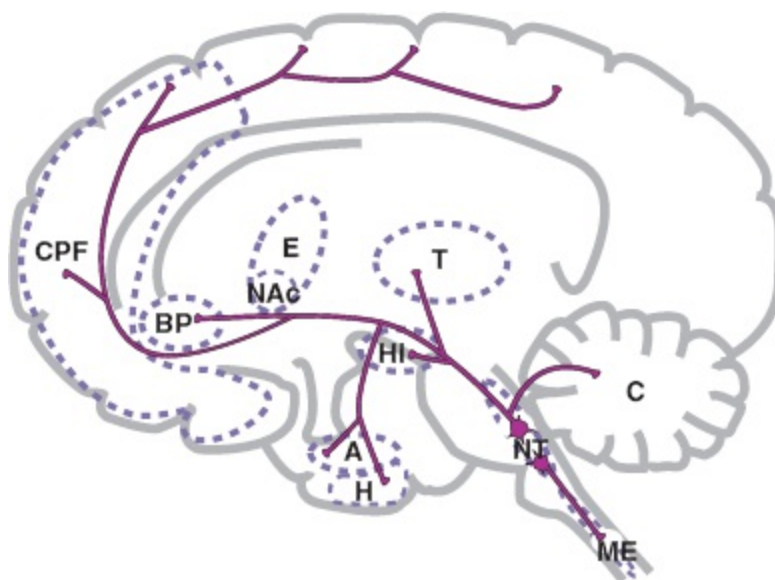
Os receptores  $\alpha_2$  corticais inibem a liberação de serotonina



**Figura 6.30C** Os receptores  $\alpha_2$  corticais inibem a liberação de serotonina. Os heterorreceptores  $\alpha_2$  adrenérgicos estão localizados nos terminais axônicos dos neurônios serotoninérgicos. Quando a noradrenalina se liga ao receptor  $\alpha_2$ , isso impede a liberação de serotonina (1).

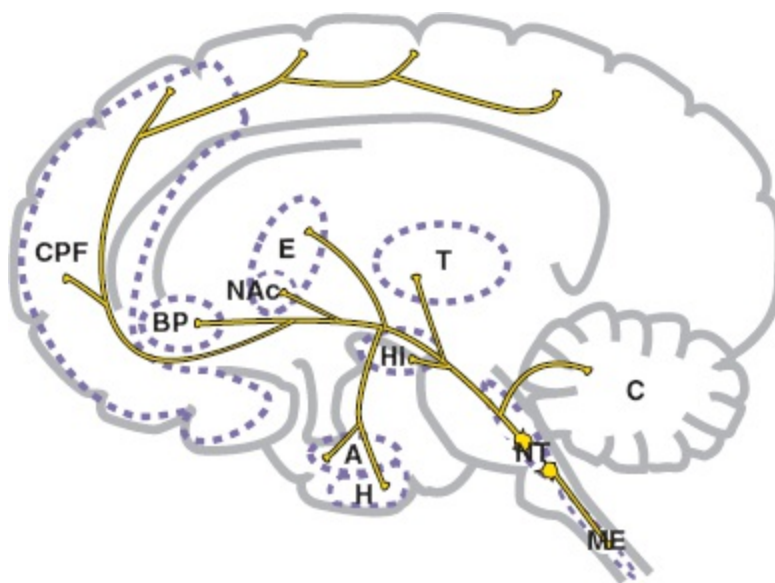


**Figura 6.31 Principais projeções dopaminérgicas.** A dopamina tem projeções ascendentes disseminadas, que se originam, predominantemente, no tronco encefálico (principalmente na área tegmental ventral e na substância negra) e que se estendem pelo hipotálamo até córtex pré-frontal, parte basal do prosencéfalo, estriado, *nucleus accumbens* e outras regiões. A neurotransmissão dopaminérgica está associada ao movimento, ao prazer e à recompensa, à cognição, à psicose e a outras funções. Além disso, existem projeções diretas de outras áreas para o tálamo, criando o sistema “talamodopaminérgico”, que pode estar envolvido na vigília e no sono. CPF, córtex pré-frontal; BP, parte basal do prosencéfalo; E, estriado; NAc, *nucleus accumbens*; T, tálamo; HI, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros de neurotransmissores do tronco encefálico; ME, medula espinal; C, cerebelo.



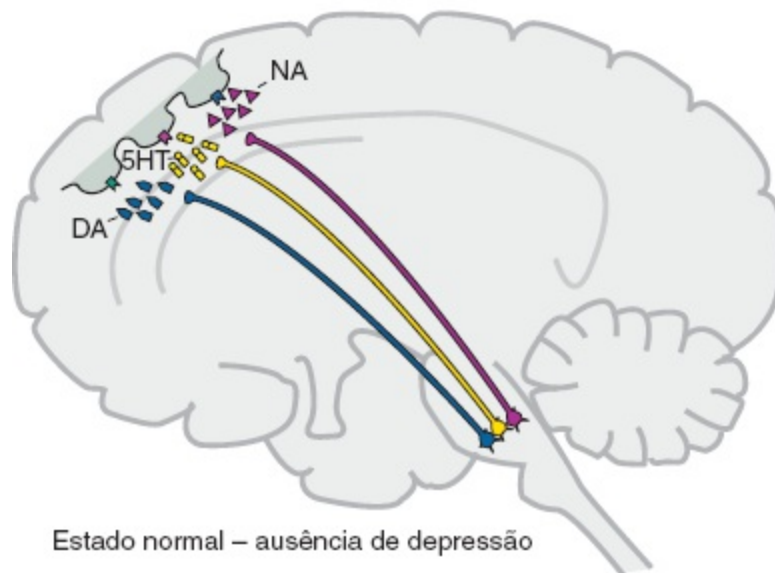
**Figura 6.32 Principais projeções noradrenérgicas.** A noradrenalina tem projeções tanto ascendentes quanto descendentes. As projeções noradrenérgicas ascendentes originam-se, principalmente, no *locus coeruleus* do tronco encefálico. Estendem-se para várias regiões do cérebro, conforme ilustrado aqui, e regulam o humor, o estado de vigília, a cognição e outras funções. As projeções noradrenérgicas descendentes estendem-se pela medula espinal e regulam vias da dor. CPF, córtex pré-frontal; BP, parte basal do prosencéfalo; E, estriado; NAc, *nucleus accumbens*; T, tálamo; HI, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros de neurotransmissores do tronco encefálico; ME, medula espinal; C, cerebelo.





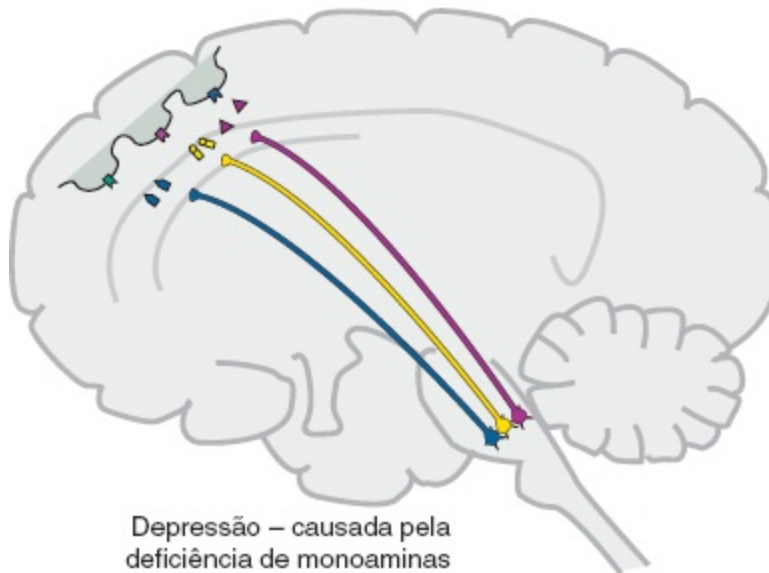
**Figura 6.33 Principais projeções serotoninérgicas.** À semelhança da noradrenalina, a serotonina tem projeções tanto ascendentes quanto descendentes. As projeções serotoninérgicas ascendentes originam-se no tronco encefálico e ascendem para muitas das mesmas regiões das projeções noradrenérgicas, com projeções adicionais para o estriado e o *nucleus accumbens*. Essas projeções ascendentes podem regular o humor, a ansiedade, o sono e outras funções. As projeções serotoninérgicas descendentes estendem-se pelo tronco encefálico e pela medula espinal e podem regular a dor. CPF, córtex pré-frontal; BP, parte basal do prosencéfalo; E, estriado; NAc, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hi, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros de neurotransmissores do tronco encefálico; ME, medula espinal; C, cerebelo.

#### Hipótese monoaminérgica da depressão



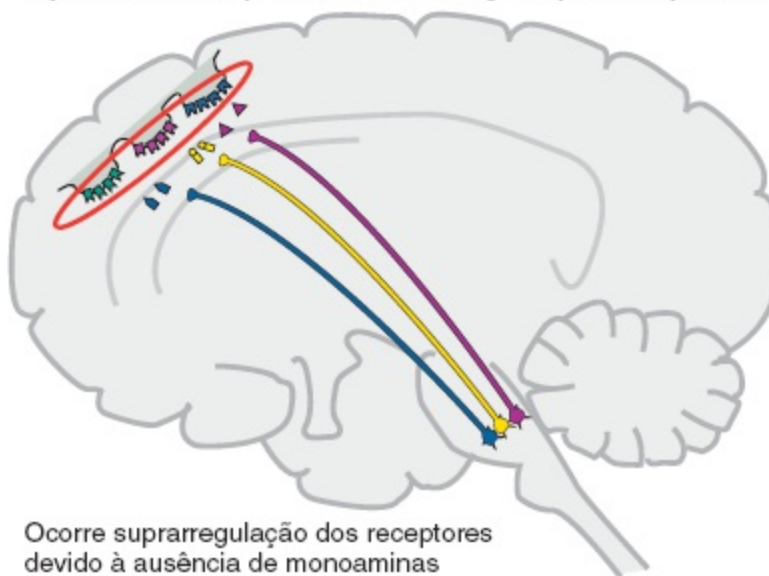
**Figura 6.34A Hipótese monoaminérgica clássica da depressão, parte 1.** De acordo com a hipótese monoaminérgica clássica da depressão, quando há uma quantidade “normal” de atividade neurotransmissora das monoaminas, não ocorre depressão.

### Hipótese monoaminérgica da depressão



**Figura 6.34B Hipótese monoaminérgica clássica da depressão, parte 2.** A hipótese monoaminérgica da depressão postula que, se, por alguma razão, houver redução, depleção ou disfunção da quantidade “normal” de atividade neurotransmissora das monoaminas pode ocorrer desenvolvimento de depressão.

### Hipótese dos receptores monoaminérgicos para a depressão



**Figura 6.35 Hipótese dos receptores monoaminérgicos para a depressão.** A hipótese dos receptores monoaminérgicos para a depressão amplia a hipótese monoaminérgica clássica da depressão, a qual postula que a atividade deficiente dos neurotransmissores monoamínicos provoque suprarregulação dos receptores pós-sinápticos de neurotransmissores monoamínicos, levando à depressão.

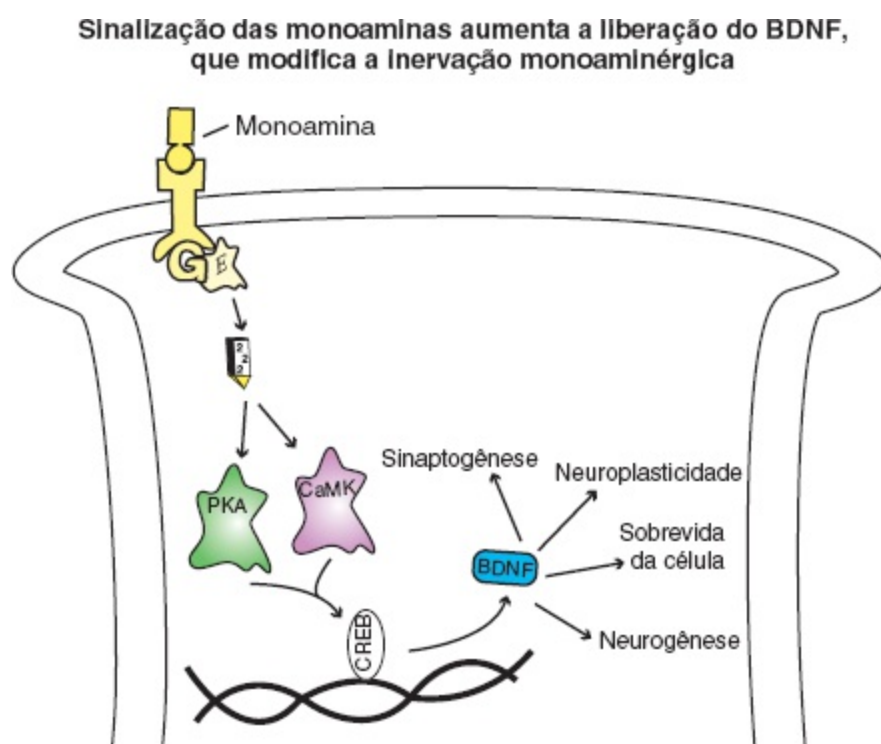
## Estresse e depressão

### Estresse, BDNF e atrofia cerebral na depressão

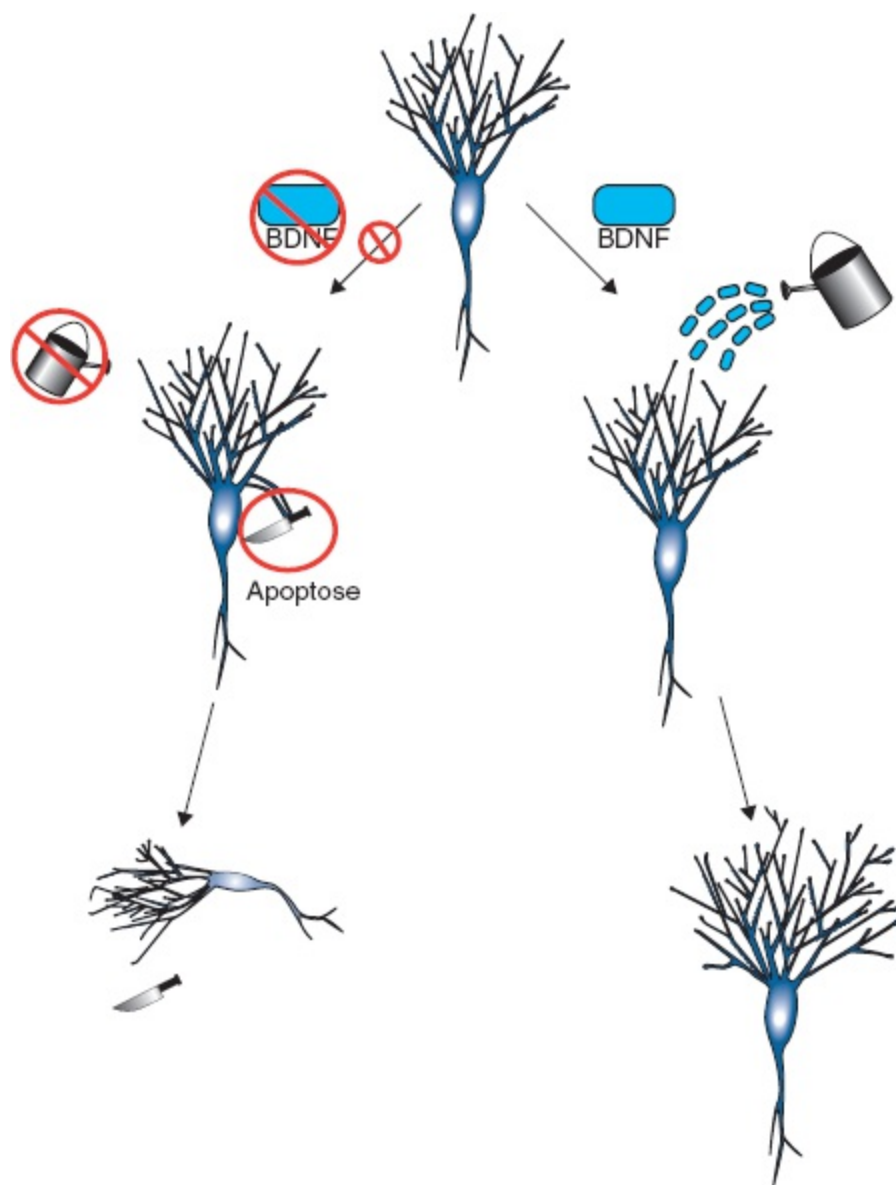
Um mecanismo-candidato proposto como local de possível falha na transdução de sinais pelos receptores monoaminérgicos na depressão é o gene-alvo do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Figuras 6.36 a 6.38). Normalmente, o BDNF mantém a viabilidade dos neurônios cerebrais (Figura 6.37). No entanto, sob estresse, pode ocorrer repressão do gene do BDNF (Figura 6.38). O



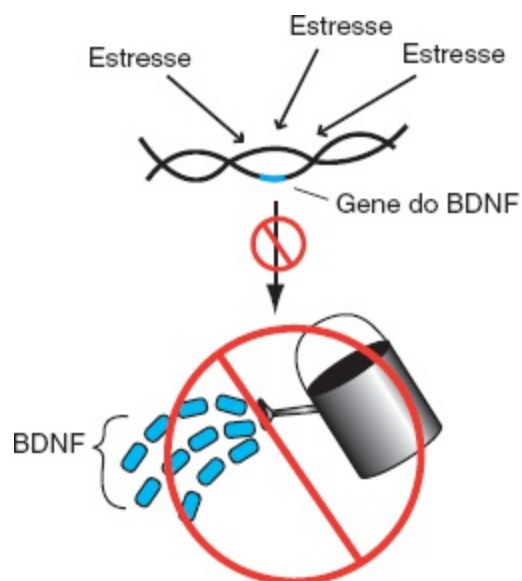
estresse pode reduzir os níveis de 5HT e aumentar agudamente e, em seguida, causar depleção crônica de NA e DA. Essas alterações nos neurotransmissores monoamínicos, com quantidades deficientes de BDNF, podem levar a atrofia e possível apoptose dos neurônios vulneráveis no hipocampo e em outras áreas cerebrais, como o córtex pré-frontal (Figura 6.37). As Figuras 6.39A e 6.39B mostram um conceito artístico da atrofia do hipocampo, que tem sido relatada em associação ao estresse crônico e ao transtorno depressivo maior, bem como a vários transtornos de ansiedade, particularmente o TEPT. Felizmente, parte dessa perda neuronal pode ser reversível. Isto é, a restauração das cascatas de transdução de sinais relacionadas com monoaminas com o uso de antidepressivos (Figura 6.36) pode aumentar BDNF e outros fatores tróficos (Figura 6.37), restaurando as sinapses perdidas. Em algumas áreas do cérebro, como o hipocampo, não apenas as sinapses podem ser recuperadas, mas também é possível que alguns neurônios perdidos sejam até substituídos via neurogênese.



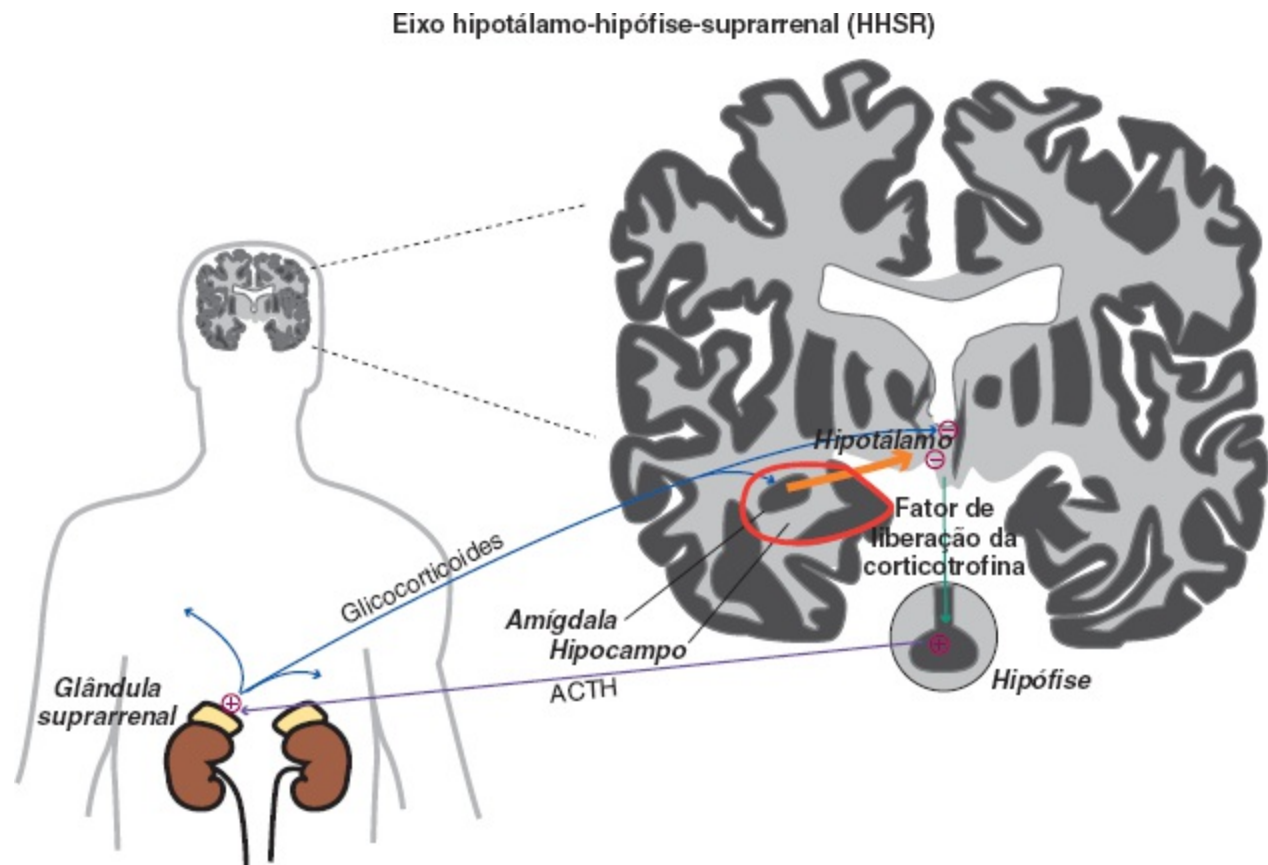
**Figura 6.36 Sinalização monoaminérgica e liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).** Segundo a hipótese neurotrófica da depressão, ela pode ser causada pela redução da síntese de proteínas envolvidas na neurogênese e na plasticidade sináptica. O BDNF promove o crescimento e o desenvolvimento dos neurônios imaturos, como os neurônios monoaminérgicos, amplia a sobrevivência e a função dos neurônios adultos e ajuda a manter as conexões sinápticas. Como o BDNF é importante para a sobrevivência neuronal, sua presença em níveis mais baixos pode contribuir para a atrofia celular. Em alguns casos, o BDNF em baixos níveis pode, até mesmo, causar perda celular. As monoaminas podem aumentar a disponibilidade do BDNF ao iniciar cascatas de transdução de sinais que levam a sua liberação. Desse modo, se os níveis de monoaminas estiverem baixos, os do BDNF podem estar correspondentemente baixos. CaMK, proteínquinase dependente de cálcio/calmodulina; CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta do cAMP; PKA, proteínquinase A.



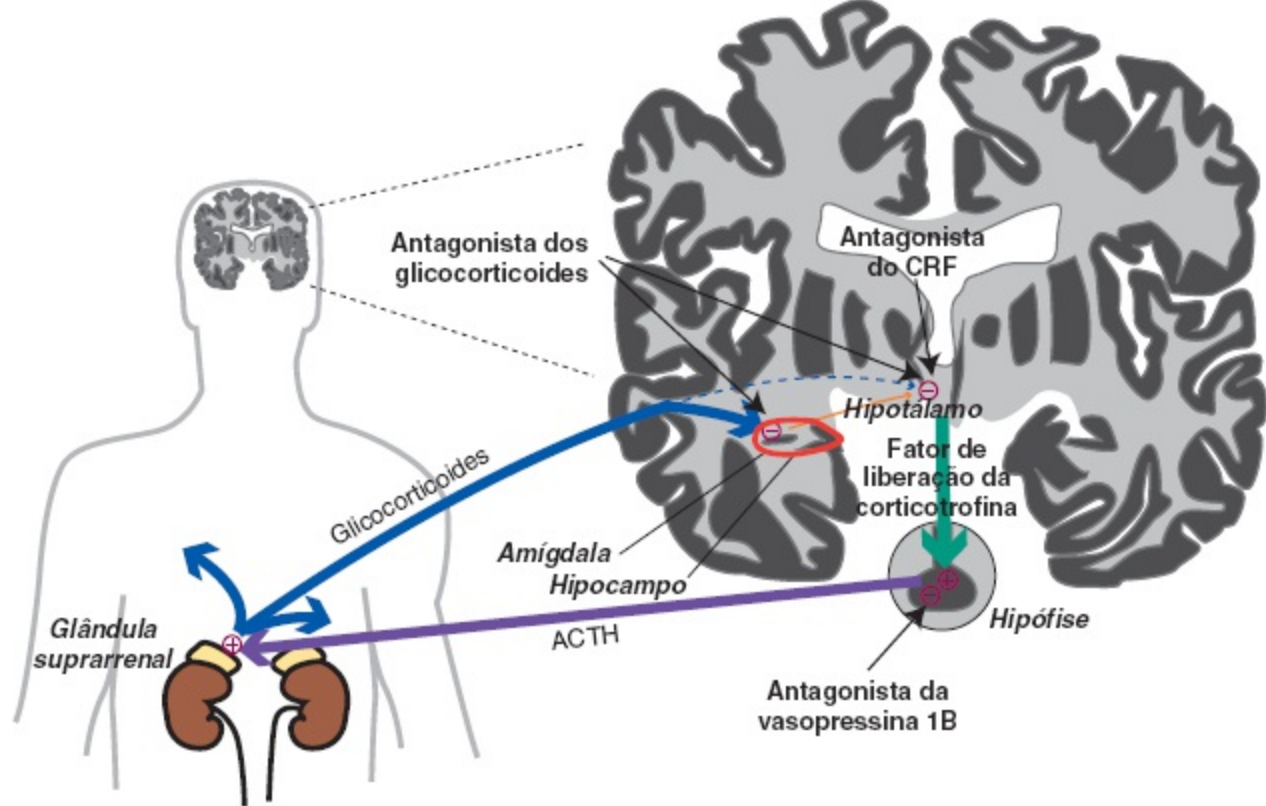
**Figura 6.37 Supressão da produção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).** O BDNF desempenha função no crescimento adequado e na manutenção dos neurônios e conexões neuronais (à direita). Se os genes para o BDNF forem desativados (à esquerda), a consequente diminuição do BDNF pode comprometer a capacidade do cérebro de criar e manter neurônios e suas conexões. Isso talvez leve à perda de sinapses ou, até mesmo, à apoptose de neurônios.



**Figura 6.38 Estresse e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).** Um fator passível que contribui para a atrofia potencial do cérebro é o impacto que o estresse crônico pode exercer sobre o BDNF, que desempenha função no crescimento apropriado e na manutenção dos neurônios e conexões neuronais. Durante o estresse crônico, os genes para o BDNF podem ser desativados, reduzindo sua produção.



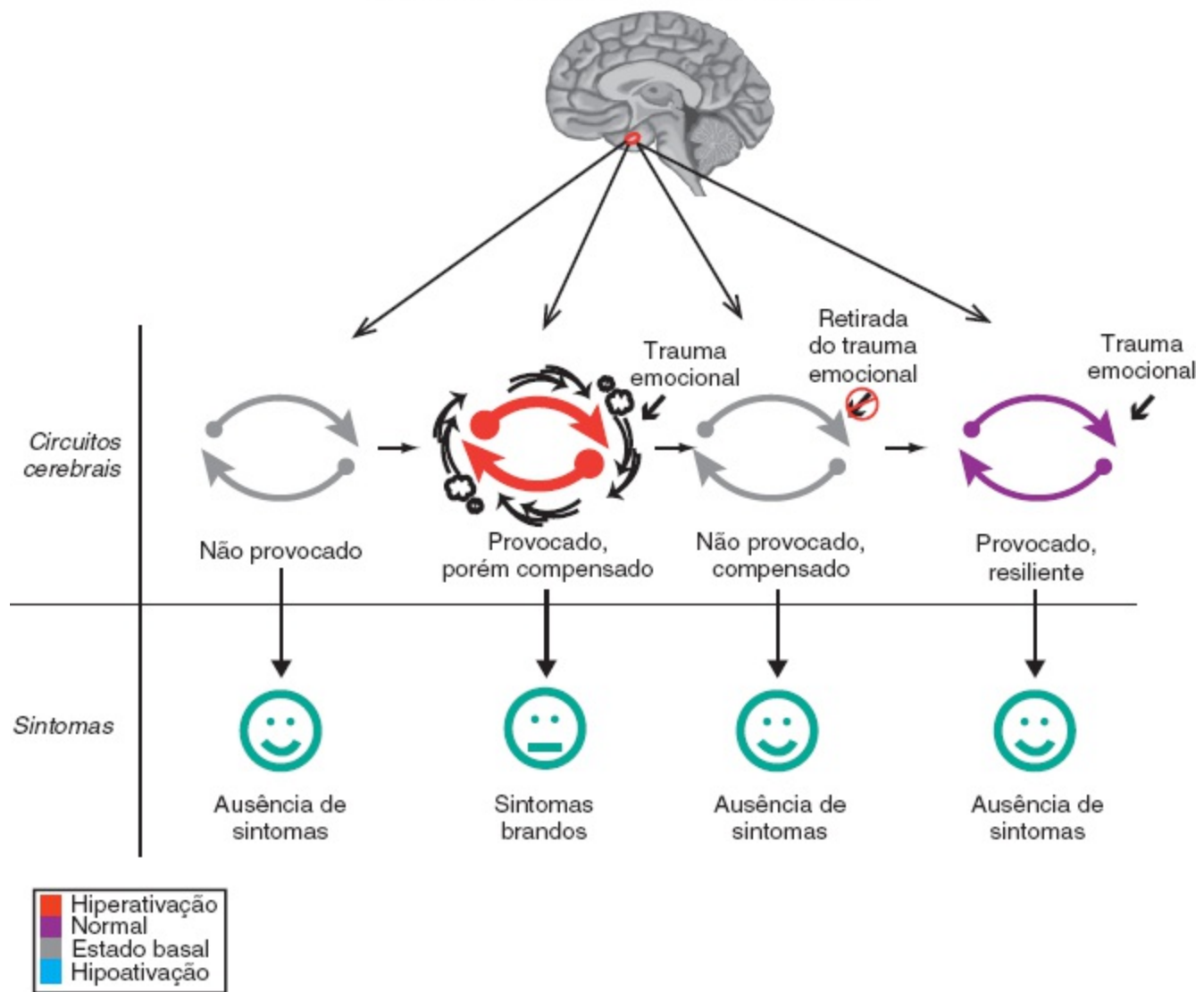
**Figura 6.39A Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR).** A resposta normal ao estresse envolve a ativação do hipotálamo e consequente aumento do fator de liberação da corticotrofina (CRF), que, por sua vez, estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. O ACTH induz a liberação de glicocorticoides pela glândula suprarrenal, que retroalimenta o hipotálamo e inibe a liberação de CRF, interrompendo a resposta ao estresse.



**Figura 6.39B Atrofia hipocampal e eixo HHSR hiperativo na depressão.** Em situações de estresse crônico, a liberação excessiva de glicocorticoides pode causar, em última análise, atrofia do hipocampo. Como o hipocampo inibe o eixo HHSR, a atrofia dessa região pode levar à ativação crônica do eixo HHSR, o que aumenta o risco de se desenvolver doença psiquiátrica. Como o eixo HHSR é central para o processamento do estresse, é possível que novos alvos para o tratamento dos transtornos induzidos pelo estresse residam nesse eixo. Os mecanismos que estão sendo examinados envolvem o antagonismo dos receptores de glicocorticoides, receptores do fator de liberação da corticotrofina 1 (CRF-1) e receptores de vasopressina 1B.

Os neurônios da área hipocampal e da amígdala costumam suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) (Figura 6.39A). Assim, se o estresse causar atrofia dos neurônios do hipocampo e da amígdala, com perda de sua estimulação inibitória sobre o hipotálamo, isso pode levar à hiperatividade do eixo HHSR (Figura 6.39B). Na depressão, são relatadas, há muito tempo, anormalidades do eixo HHSR, com níveis elevados de glicocorticoides e insensibilidade do eixo HHSR à inibição por retroalimentação (Figura 6.39B). Algumas evidências sugerem que os glicocorticoides em altos níveis podem ser até tóxicos para os neurônios. Isso pode contribuir para sua atrofia em condições de estresse crônico (Figura 6.39B). Novos tratamentos antidepressivos estão sendo testados tendo como alvo os receptores do fator de liberação da corticotrofina 1 (CRF-1), os receptores de vasopressina 1B e os receptores de glicocorticoides (Figura 6.39B), em uma tentativa de deter e, até mesmo, reverter as anormalidades do eixo HHSR na depressão e em outras doenças psiquiátricas relacionadas com estresse.

Em muitos aspectos, o corpo é organizado com o propósito de enfrentar o estresse e, com efeito, é necessária certa quantidade de “carga de estresse” sobre os ossos, os músculos e o cérebro para seu crescimento e seu funcionamento ideal. Esta pode até mesmo estar associada ao desenvolvimento de resiliência para o enfrentamento de futuros estressores (Figura 6.40). Todavia, determinados tipos de estresse, como o abuso infantil, podem sensibilizar os circuitos cerebrais e tornar esses indivíduos mais vulneráveis do que resilientes a estressores futuros (Figura 6.41). Para os pacientes com esses circuitos cerebrais vulneráveis, que ficam expostos a múltiplos estressores quando adultos, o resultado pode ser o desenvolvimento de depressão (Figura 6.42). Por isso, o mesmo nível de estresse que seria enfrentado sem o desenvolvimento de depressão em uma pessoa que nunca sofreu abuso quando criança poderia, hipoteticamente, causar depressão em uma pessoa com história pregressa de abuso infantil. Isso demonstra o impacto potencial do ambiente sobre os circuitos cerebrais. Com efeito, muitos estudos confirmam que, em mulheres que sofreram abuso quando crianças, a depressão pode ocorrer até 4 vezes mais frequentemente do que naquelas que nunca sofreram abuso. Hipoteticamente, alterações epigenéticas causadas pelo estresse ambiental criam alterações moleculares relativamente permanentes nos circuitos cerebrais por ocasião do abuso infantil, que não causam depressão por si só, mas que tornam os circuitos cerebrais vulneráveis à depressão em caso de exposição a futuros estressores na idade adulta.



**Figura 6.40 Desenvolvimento de resiliência ao estresse.** No indivíduo saudável, o estresse pode causar a ativação temporária de circuitos, que desaparece uma vez removido o estressor. Conforme ilustrado aqui, quando o circuito não é provocado, não há produção de sintomas. Na presença de um estressor, como trauma emocional, provoca-se o circuito, porém ele é capaz de compensar os efeitos do estressor. Em virtude de sua capacidade de processar a carga de informações do ambiente, pode evitar a produção de sintomas. Quando o estressor é retirado, o circuito retorna a seu estado basal de funcionamento. Os indivíduos expostos a esse tipo de estresse a curto prazo podem, até mesmo, desenvolver resiliência ao estresse, em que a exposição a futuros estressores faz com que o circuito não produza sintomas.

## Estresse e genes de vulnerabilidade | Nascidos com medo?

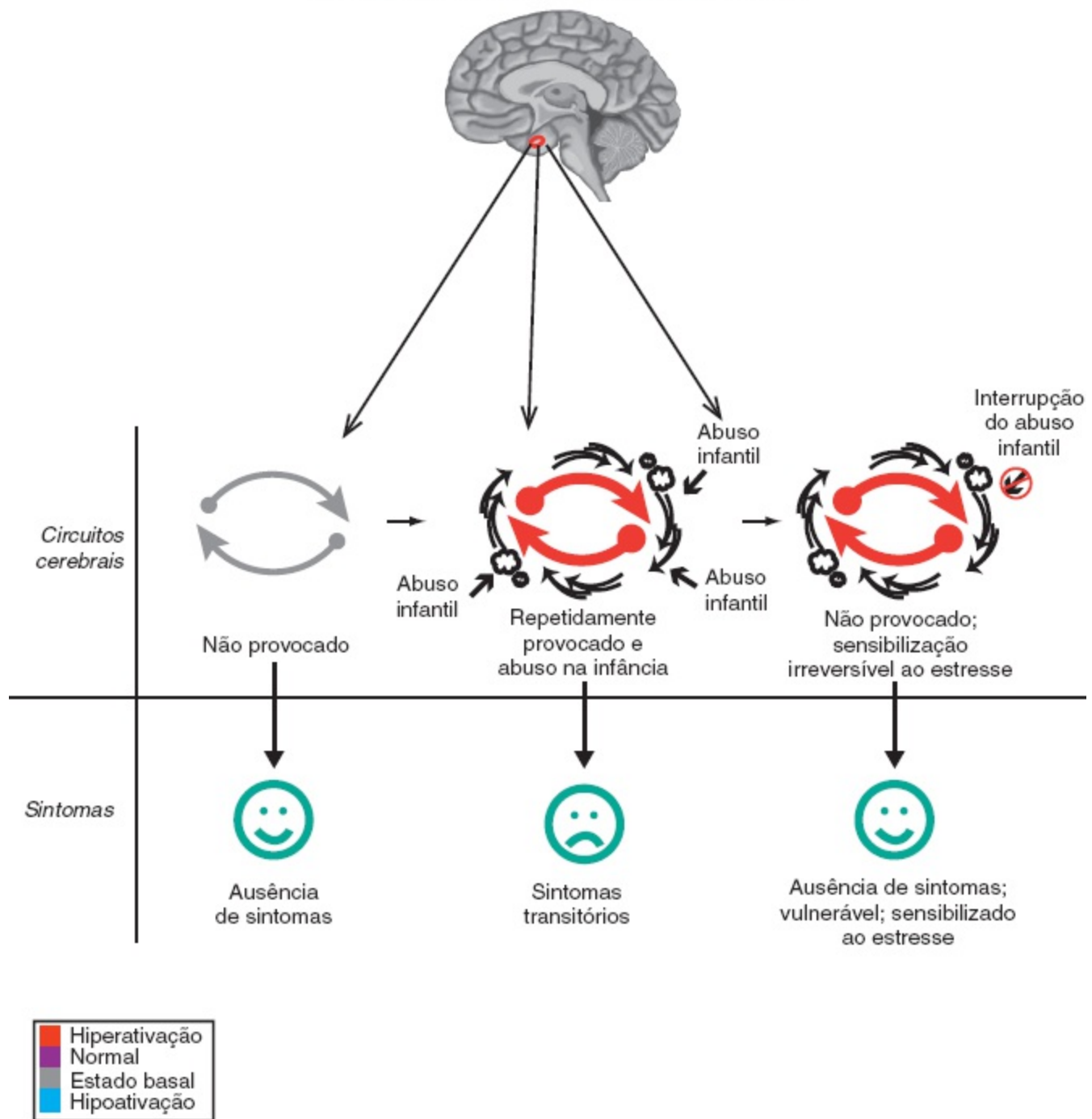
As modernas teorias dos transtornos do humor não são da opinião de que a depressão ou a mania possam ser causadas por um único gene, mas propõem, conforme discutido para a esquizofrenia no Capítulo 4 (ver também Figura 4.33), que os transtornos do humor são, teoricamente, causados por uma “conspiração” entre muitos genes de vulnerabilidade e muitos estressores ambientais. Isso leva ao colapso do processamento de informações em circuitos cerebrais específicos e, portanto, aos vários sintomas de um episódio depressivo maior ou maníaco. Existe muita sobreposição entre esses genes, com tendência à esquizofrenia, e aqueles com tendência ao transtorno bipolar. Uma discussão



abrangente dos genes envolvidos no transtorno bipolar e na depressão maior está além do escopo deste livro, porém um dos genes de vulnerabilidade para a depressão é o gene que codifica o transportador de serotonina, ou SERT (*i. e.*, a bomba de recaptação de serotonina). Este é o local de ação dos antidepressivos ISRS e IRSN. O tipo de transportador de serotonina (SERT) com o qual se nasce determina, em parte, se a amígdala tem mais tendência a reagir excessivamente a rostos assustadores (Figura 6.43), se se tem mais tendência a desenvolver depressão quando exposta a muitos estressores da vida e qual a probabilidade da depressão de responder a um ISRS/IRSN, ou se é possível, até mesmo, tolerar um desses fármacos (Figura 6.43).

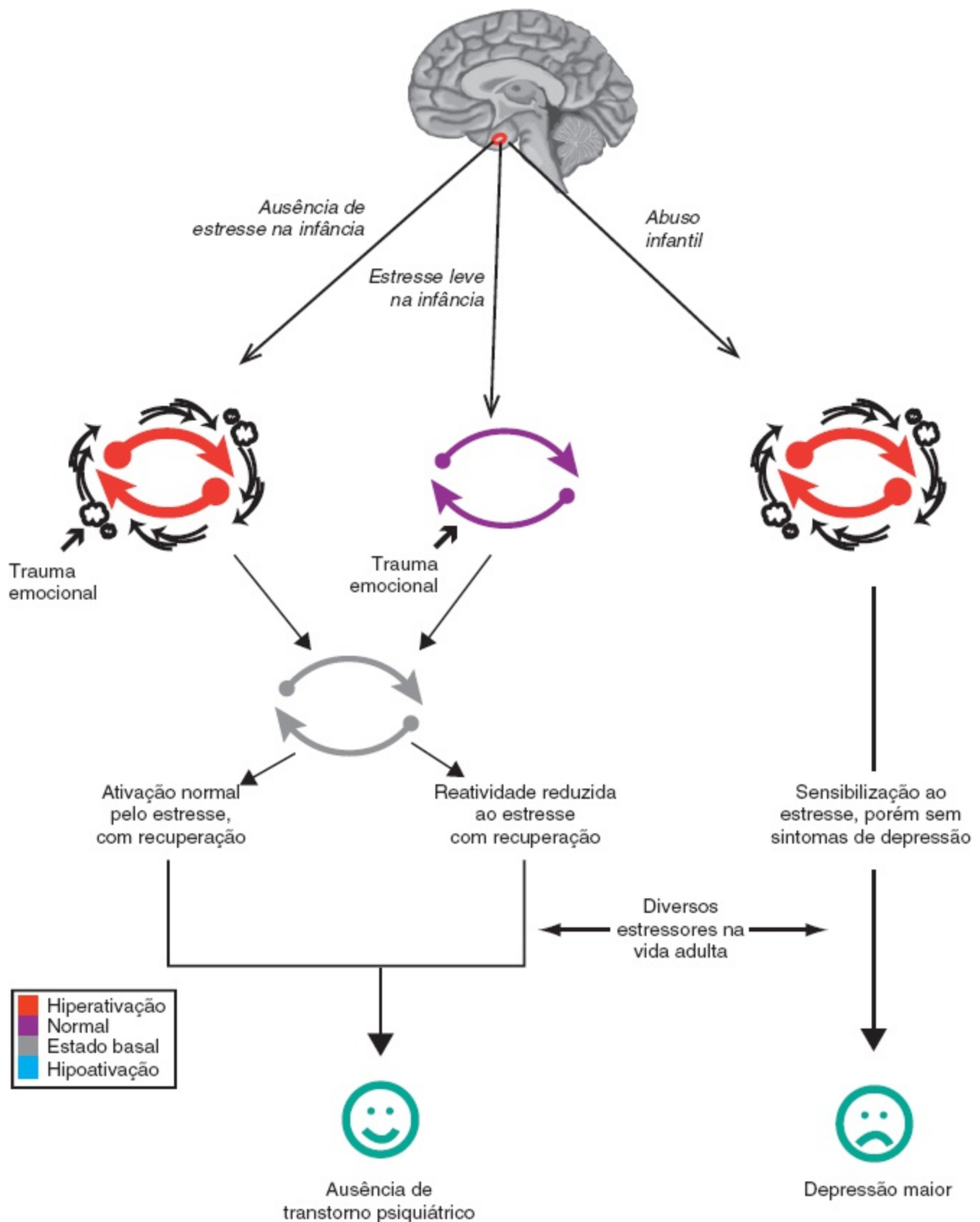
Especificamente, uma reação excessiva da amígdala a rostos assustadores nos portadores da variante *s* do gene para o SERT é mostrada na Figura 6.43. Os rostos assustadores podem ser considerados uma carga estressante sobre a amígdala e seus circuitos. Tal carga pode ser visualizada com o uso das modernas técnicas de neuroimagem. Para aqueles que têm o genótipo *s* do SERT, há maior tendência a desenvolver um transtorno afetivo quando expostos a múltiplos estressores da vida. Além disso, podem apresentar maior atrofia hipocampal, mais sintomas cognitivos e menor capacidade de resposta ou tolerância ao tratamento com ISRS/IRSN. A exposição a múltiplos estressores da vida pode fazer com que a hiperatividade normalmente silenciosa e o processamento ineficiente da informação de cargas afetivas na amígdala se manifestem, transformando-se em episódio depressivo maior (Figura 6.43), uma interação dos genes com o ambiente [natureza mais criação (*nature plus nurture*)]. O aspecto importante é o fato de que o gene específico que uma pessoa tem para o transportador de serotonina pode alterar a eficiência do processamento das informações afetivas pela amígdala e, conseqüentemente, o risco de desenvolver depressão maior se tiver muitos estressores de vida na idade adulta (Figura 6.43). Por outro lado, o genótipo *l* do SERT é um genótipo mais resiliente, com menor reatividade da amígdala a rostos assustadores, menos probabilidade de sofrer um episódio depressivo maior quando exposto a múltiplos estressores da vida e mais probabilidade de responder aos ISRS/IRSN ou de tolerá-los se desenvolver um episódio depressivo (Figura 6.43).

A presença do genótipo *l* ou do SERT só responde por uma pequena quantidade da variância para a ocorrência ou não de depressão maior após experimentar múltiplos estressores da vida, e, portanto, não pode prever se um indivíduo terá ou não depressão maior. Todavia, esse exemplo prova a importância dos genes em geral e daqueles para os neurônios serotoninérgicos, em particular, na regulação da amígdala e na determinação da probabilidade de se desenvolver depressão maior sob condições de estresse. Por isso, talvez uma pessoa não tenha nascido com medo, mas sim vulnerável ou resiliente ao desenvolvimento de depressão maior em resposta a futuros estressores na vida adulta, particularmente se forem crônicos, múltiplos e graves.



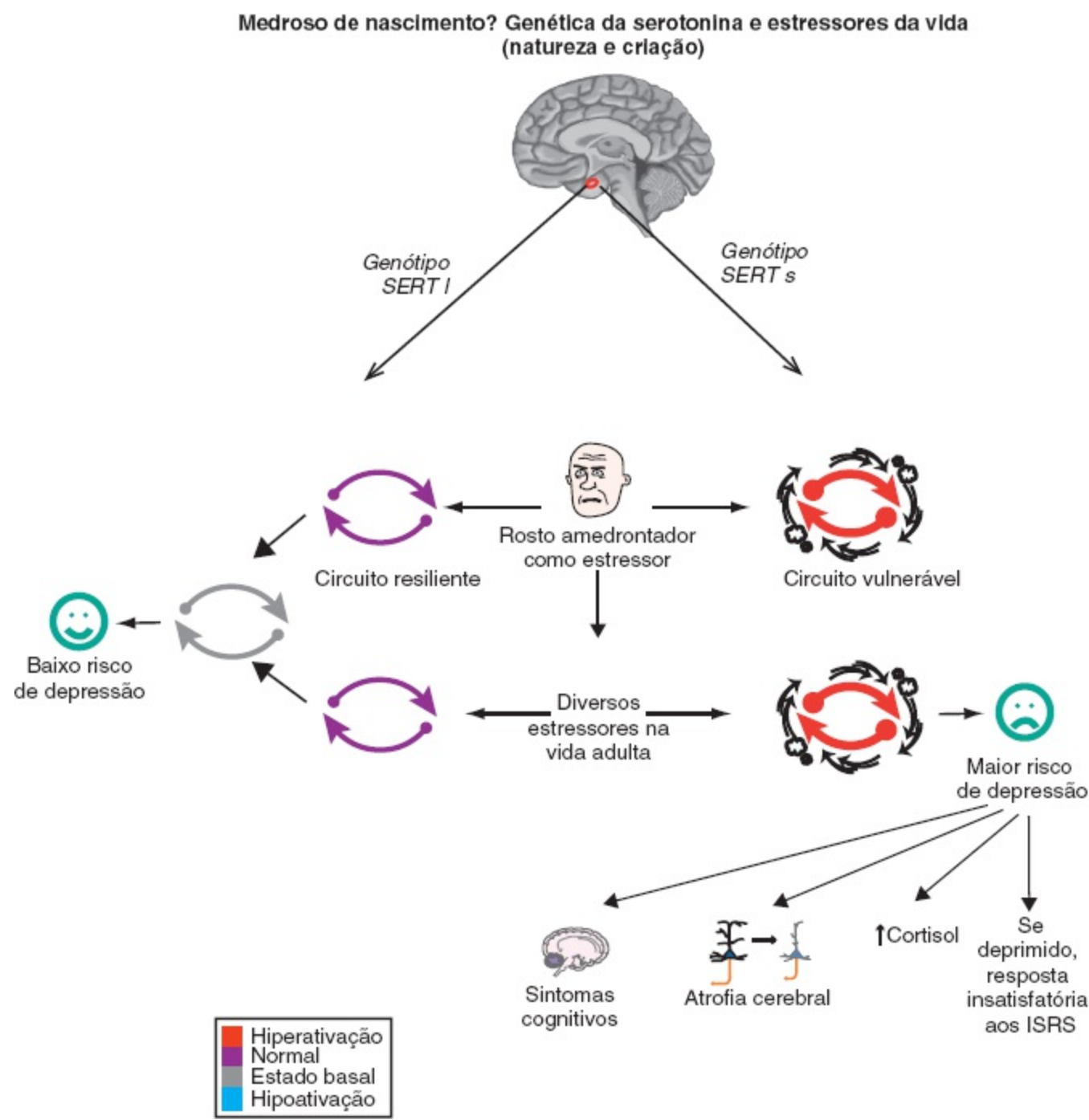
**Figura 6.41 Desenvolvimento de sensibilização ao estresse.** A ativação prolongada de circuitos em consequência de exposição repetida a estressores pode levar a uma condição conhecida como “sensibilização ao estresse”, em que os circuitos não apenas se tornam francamente ativados, mas assim permanecem, mesmo após a retirada do estressor. Assim, um indivíduo com estresse grave na infância irá exibir sintomas transitórios durante uma exposição ao estresse, com regressão destes, uma vez removido o estressor. Os circuitos permanecem francamente ativados nesse modelo, porém o indivíduo não apresenta sintomas, visto que esses circuitos ainda podem, de algum modo, compensar a carga adicional. Entretanto, o indivíduo com circuitos “sensibilizados ao estresse” torna-se vulnerável aos efeitos de estressores futuros, com consequente aumento o risco de desenvolver sintomas psiquiátricos. Por isso, a sensibilização ao estresse pode constituir um estado “pré-sintomático” para alguns sintomas psiquiátricos. Esse estado pode ser detectado com cintigrafias funcionais do cérebro dos circuitos, mas não com entrevistas psiquiátricas ou queixas do paciente.

# Progressão da sensibilização ao estresse para a depressão



**Figura 6.42 Progressão da sensibilização ao estresse para a depressão.** É possível que o grau de estresse ao qual uma pessoa é submetida no início da vida afete o desenvolvimento dos circuitos e, portanto, o modo pelo qual irá responder ao estresse posteriormente, durante a vida. A ausência de estresse durante a infância pode resultar em um circuito que exiba ativação “normal” durante o estresse, não havendo aumento do risco de se desenvolver um transtorno psiquiátrico. Curiosamente, a ocorrência de estresse leve na infância pode, na verdade, fazer com que os circuitos exibam depois redução da reatividade ao estresse durante a vida, o que proporciona alguma resiliência aos estressores na vida adulta. Entretanto, o estresse maciço e/ou crônico por abuso infantil pode levar a circuitos sensibilizados ao problema. Estes

talvez sejam ativados mesmo sem haver estressor. Os indivíduos com sensibilização ao estresse podem não apresentar sintomas fenotípicos, mas pode ocorrer aumento do risco de se desenvolver doença mental se forem expostos a estressores futuros.



**Figura 6.43 Genética da serotonina e estressores da vida.** As pesquisas genéticas mostraram que o tipo de transportador de serotonina (SERT) com que um indivíduo nasce pode afetar o modo como irá processar estímulos amedrontadores e talvez também como irá responder ao estresse. Especificamente, os indivíduos portadores da variante s do gene do SERT parecem ser mais vulneráveis aos efeitos do estresse ou da ansiedade, enquanto os da variante I parecem ser mais resilientes. Assim, os portadores de s apresentam aumento da atividade da amígdala a rostos amedrontadores e também tendem mais a desenvolver transtorno do humor ou de ansiedade após sofrer vários estressores na vida. Além disso, o maior risco de depressão pode estar relacionado com maior probabilidade de sintomas cognitivos, atrofia cerebral, aumento do cortisol. Se o indivíduo já estiver deprimido, há, ainda, resposta insatisfatória aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

## Sintomas e circuitos na depressão

Hoje em dia, a hipótese monoaminérgica da depressão está sendo aplicada para compreender como as monoaminas regulam a eficiência do processamento de informações em uma ampla variedade de circuitos neuronais, que podem ser responsáveis pela mediação dos vários sintomas da depressão. Evidentemente, são necessários vários sintomas para estabelecer o diagnóstico de um episódio depressivo maior (Figura 6.44). Cada sintoma está hipoteticamente associado a um processamento ineficiente de informações em diversos circuitos cerebrais, estando os diferentes sintomas localizados topograficamente em regiões cerebrais específicas (Figura 6.45).

Não apenas cada um dos nove sintomas listados para o diagnóstico de um episódio depressivo maior pode ser mapeado em circuitos cerebrais, cujo processamento ineficiente de informações teoricamente medeia esses sintomas (Figura 6.45), mas também a regulação monoaminérgica hipotética de cada uma dessas áreas cerebrais pode ser mapeada em cada região cerebral que inervam (Figuras 6.31 a 6.33). Isso cria um conjunto de neurotransmissores monoamínicos que regulam cada região cerebral específica hipoteticamente disfuncional. O uso de fármacos tendo como alvo cada uma dessas regiões e atuando sobre a(s) monoamina(s) relevante(s) que inerva(m) essas regiões cerebrais leva, potencialmente, à redução de cada sintoma específico apresentado por determinado paciente ao aumentar a eficiência do processamento de informações em circuitos disfuncionais para cada sintoma específico. Se forem bem-sucedidos, esses fármacos direcionados para monoaminas em áreas cerebrais específicas podem até eliminar os sintomas e produzir remissão do episódio depressivo maior.

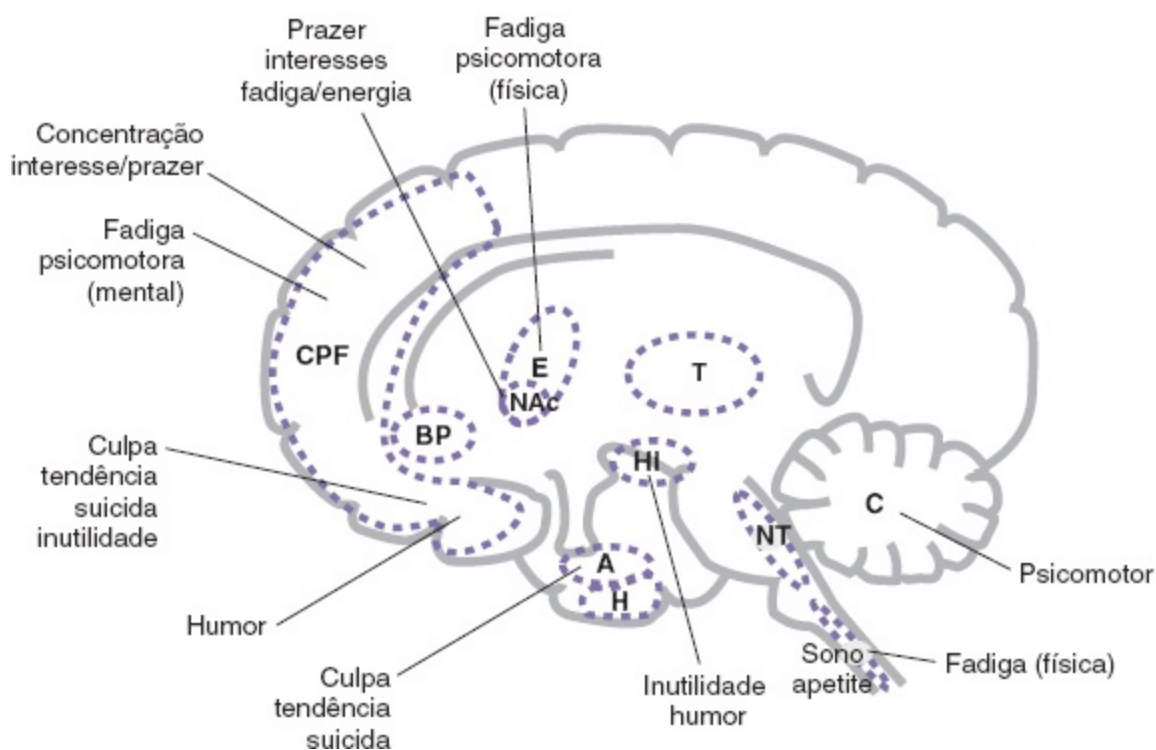
Muitos dos sintomas da depressão relacionados com o humor podem ser classificados como apresentando pouco afeto positivo ou demasiado afeto negativo (Figura 6.46). Essa ideia está ligada ao fato de que existem conexões anatômicas difusas das monoaminas por todo o cérebro, com disfunção difusa da dopamina nesse sistema. Isso determina, predominantemente, a redução do afeto positivo, enquanto a disfunção difusa da serotonina impulsiona, em especial, o aumento do afeto negativo, estando a disfunção da noradrenalina envolvida em ambos. Assim, o afeto positivo reduzido envolve sintomas como humor deprimido, mas também perda da felicidade, da alegria, do interesse, do prazer, da vigilância, da energia, do entusiasmo e da autoconfiança (Figura 6.46, à esquerda). O aumento da função dopaminérgica e, talvez, da função noradrenérgica pode melhorar o processamento da informação nos circuitos que medeiam esse conjunto de sintomas. Por outro lado, o aumento do afeto negativo envolve não apenas humor deprimido, mas também culpa, aversão, medo, ansiedade, hostilidade, irritabilidade e solidão (Figura 6.46, à direita). O aumento da função serotoninérgica e, talvez, da função noradrenérgica pode melhorar o processamento da informação nos circuitos que medeiam hipoteticamente esse conjunto de sintomas. Os pacientes que apresentam sintomas de ambos os grupos podem necessitar de tratamento de ação triplíce, que estimulem todas as três monoaminas.

## Dimensões dos sintomas de um episódio depressivo maior



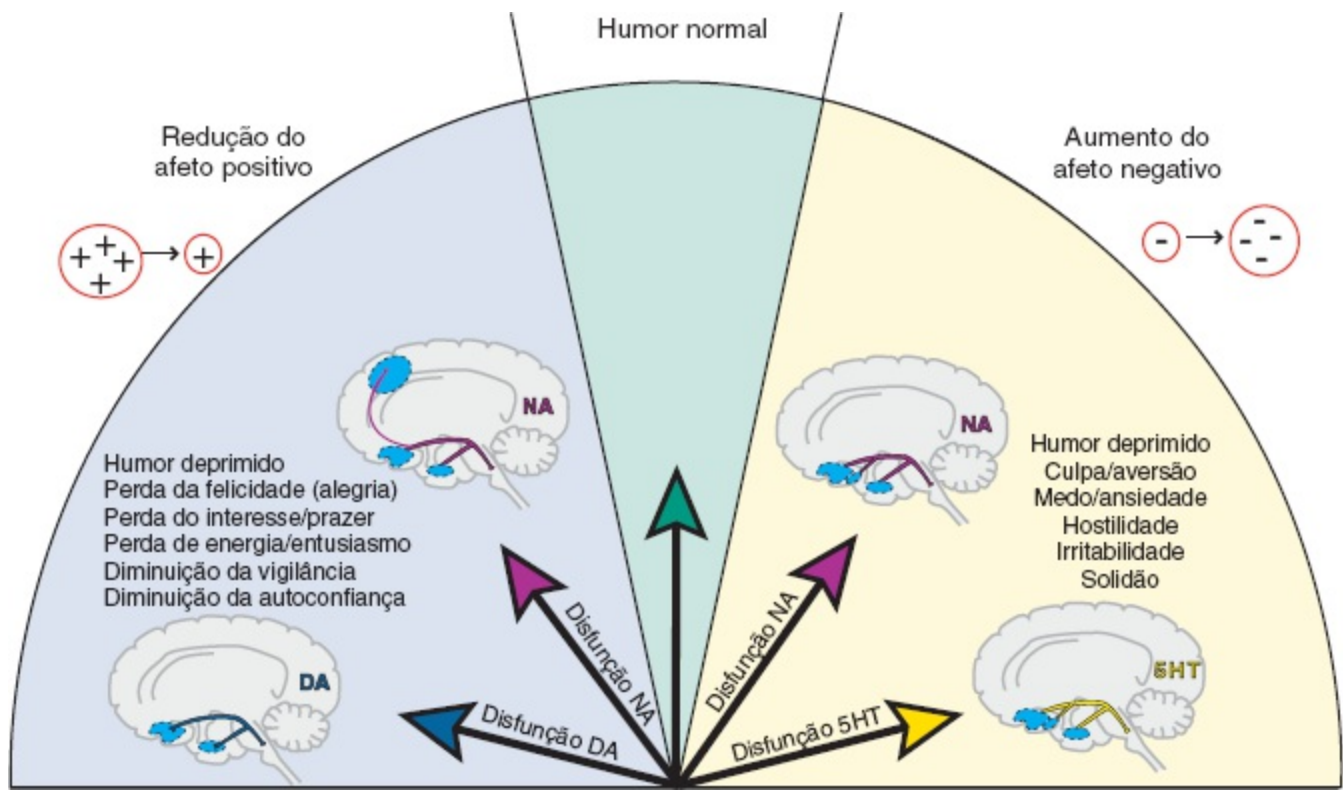
**Figura 6.44 Sintomas da depressão.** De acordo com o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, o episódio depressivo maior consiste em humor deprimido ou perda do interesse ou, pelo menos, quatro dos seguintes critérios: alterações no peso/apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimentos de culpa ou de inutilidade, disfunção executiva e ideação suicida.

## Correspondência de cada sintoma diagnóstico de um episódio depressivo maior com circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais



**Figura 6.45 Correspondência entre os sintomas depressivos e os circuitos.** As alterações na atividade neuronal e na eficiência do processamento da informação em cada uma das 11 regiões cerebrais mostradas aqui podem levar a sintomas de episódio depressivo maior. A funcionalidade em cada região cerebral está associada, teoricamente, a uma constelação diferente de sintomas. CPF, córtex pré-frontal; BP, parte basal do prosencéfalo; E, estriado; NAc, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hi, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmissores do tronco encefálico; ME, medula espinal; C, cerebelo.





**Figura 6.46 Afetos positivo e negativo.** Os sintomas da depressão relacionados com o humor podem ser caracterizados por sua expressão afetiva – isto é, se causam redução do afeto positivo ou aumento do afeto negativo. Os sintomas relacionados com redução do afeto positivo são humor deprimido; perda de felicidade, interesse ou prazer; perda de energia ou entusiasmo; redução da vigilância; e diminuição da autoconfiança. A redução do afeto positivo talvez esteja relacionada com a disfunção dopaminérgica e com a disfunção noradrenérgica. Os sintomas associados ao aumento do afeto negativo são humor deprimido, culpa, aversão, medo, ansiedade, hostilidade, irritabilidade e solidão. O aumento do afeto negativo pode estar ligado à disfunção serotoninérgica e, talvez, também à disfunção noradrenérgica.

## Sintomas e circuitos na mania

O mesmo paradigma geral da regulação da eficiência do processamento da informação pelas monoaminas em circuitos cerebrais específicos pode ser aplicado à mania, bem como à depressão. Contudo, no caso da mania, acredita-se que isso ocorra na direção oposta e em algumas regiões cerebrais sobrepostas, mas também em algumas regiões diferentes, em comparação com a depressão. Os diversos sintomas necessários para o diagnóstico de um episódio maníaco são mostrados na Figura 6.47. À semelhança da depressão maior, cada sintoma da mania também está hipoteticamente associado ao processamento ineficiente da informação em diversos circuitos cerebrais, com sintomas diferentes localizados topograficamente em regiões específicas do cérebro (Figura 6.48).

Em geral, o funcionamento ineficiente desses circuitos na mania pode ser essencialmente o oposto da disfunção sugerida para a depressão, mas pode ser mais acuradamente descrito como “fora de sintonia”, e não simplesmente excessivo ou deficiente, em particular porque alguns pacientes podem apresentar simultaneamente sintomas tanto maníacos quanto depressivos. Em geral, os tratamentos para a mania reduzem ou estabilizam a regulação monoaminérgica dos circuitos associados aos sintomas da mania.

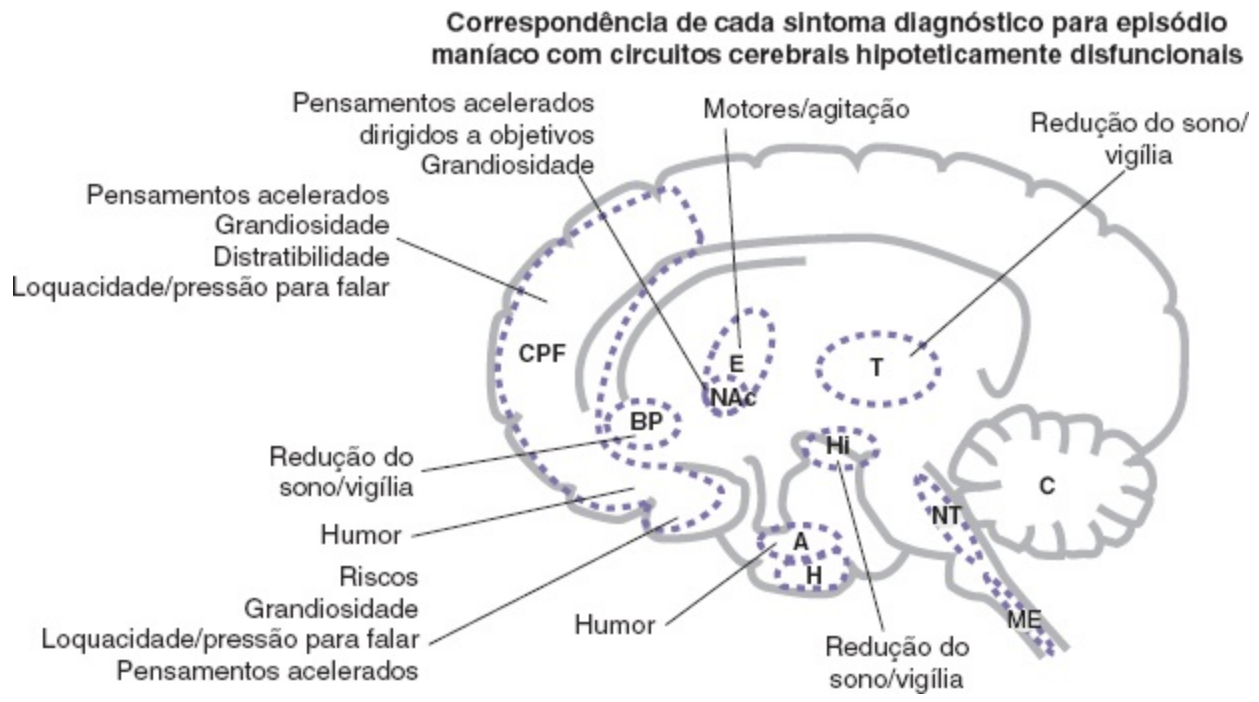
# Neuroimagem nos transtornos do humor

Atualmente, ainda não é possível diagnosticar a depressão ou o transtorno bipolar com qualquer técnica de neuroimagem. Entretanto, algum avanço está sendo realizado com o mapeamento do processamento ineficiente da informação em vários circuitos dos transtornos do humor. Na depressão, pode haver redução da atividade do córtex pré-frontal dorsal associada a sintomas cognitivos. Além disso, talvez haja aumento da atividade da amígdala, associado a vários sintomas emocionais (Figura 6.49). Testes provocativos em pacientes com transtornos do humor também podem fornecer algumas informações sobre a disfunção de circuitos cerebrais expostos a estímulos ambientais e que, portanto, devem processar essas informações. Por exemplo, alguns estudos de pacientes deprimidos mostram que seus circuitos neuronais em nível da amígdala são hiper-reativos à tristeza induzida, porém hiporreativos à felicidade induzida (Figura 6.50). Por outro lado, imagens do córtex orbitofrontal de pacientes maníacos mostram que eles não conseguem ativar adequadamente essa região cerebral em um teste que exija que suprimam uma resposta, o que sugere problemas com impulsividade associada à mania e a essa região cerebral específica (Figura 6.51). Em geral, esses achados de neuroimagem sustentam o mapeamento dos sintomas em regiões cerebrais, conforme discutido anteriormente neste capítulo. Todavia, há muito mais trabalhos em andamento atualmente, os quais precisam ser concluídos para que os resultados de neuroimagem possam ser aplicados à tomada de decisões diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica.

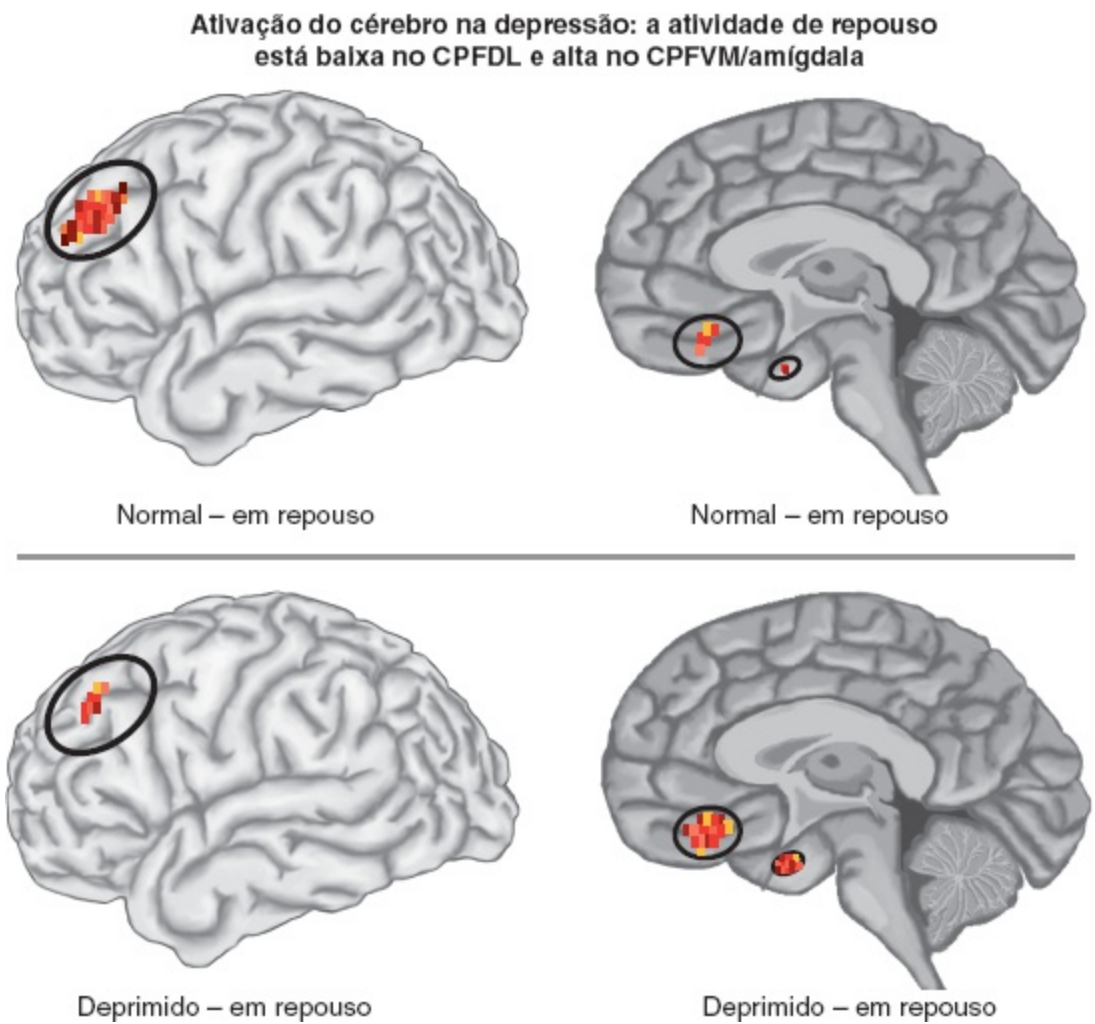


**Figura 6.47 Sintomas da mania.** De acordo com o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, o episódio maníaco consiste em humor elevado/expansivo ou irritável. Além disso, pelo menos três dos seguintes sintomas devem estar presentes (quatro, se o humor for irritável): autoestima aumentada/grandiosidade, aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação, correr risco, redução da necessidade de sono, distratibilidade, pressão para falar e pensamentos

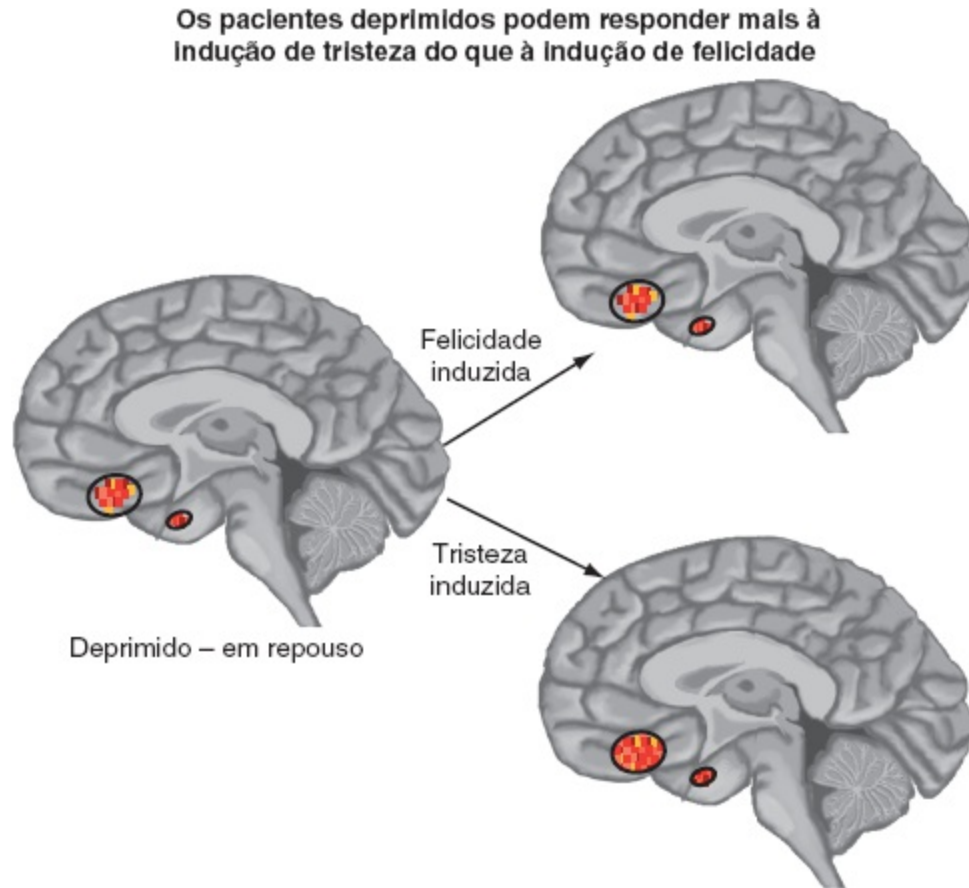
acelerados.



**Figura 6.48 Correspondência entre os sintomas de mania e circuitos.** As alterações da neurotransmissão em cada uma das 11 regiões cerebrais mostradas aqui podem estar hipoteticamente ligadas aos vários sintomas do episódio maníaco. A funcionalidade em cada região cerebral pode estar associada a uma constelação diferente de sintomas. CPF, córtex pré-frontal; BP, parte basal do prosencéfalo; E, estriado; NAc, *nucleus accumbens*; T, tálamo; Hi, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; NT, centros neurotransmissores do tronco encefálico; ME, medula espinal; C, cerebelo.

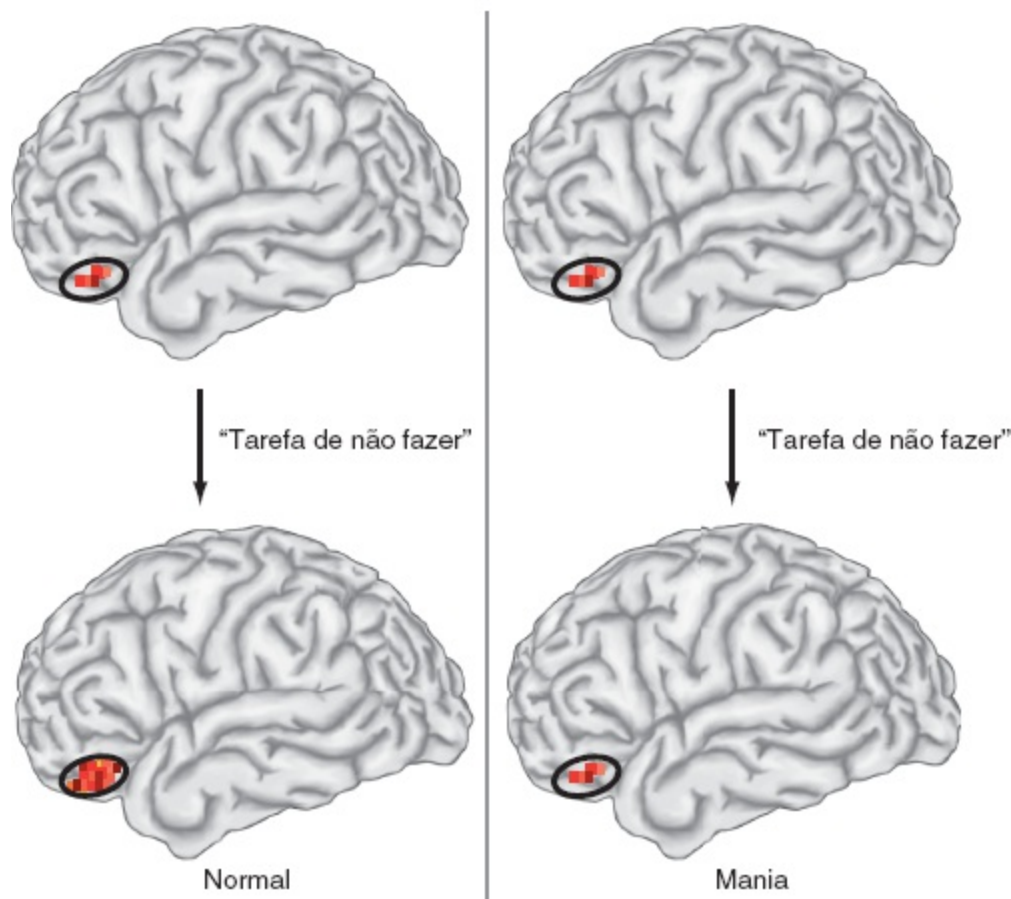


**Figura 6.49 Neuroimagem da ativação do cérebro na depressão.** Estudos de neuroimagem da ativação do cérebro sugerem que a atividade de repouso no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) de pacientes deprimidos seja baixa, em comparação com a dos indivíduos não deprimidos (à esquerda, acima e abaixo), enquanto a atividade de repouso na amígdala e no córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) de pacientes deprimidos seja elevada, em comparação com a dos indivíduos não deprimidos (à direita, acima e abaixo).



**Figura 6.50 Resposta neuronal de pacientes deprimidos à tristeza versus felicidade induzidas.** Sintomas emocionais, como tristeza ou felicidade, são regulados pelo córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) e pela amígdala, duas regiões cuja atividade está elevada no estado de repouso nos pacientes deprimidos (à esquerda). É interessante constatar que testes provocativos, nos quais essas emoções são induzidas, mostram que a atividade neuronal na amígdala é hiperreativa à tristeza induzida (*parte inferior, à direita*), porém hiporreativa à felicidade induzida (*à direita, parte superior*).





**Figura 6.51** Resposta neuronal de pacientes com mania à “tarefa de não fazer”. Os sintomas impulsivos da mania, como correr riscos e angústia para falar, estão relacionados com a atividade do córtex orbitofrontal (COF). Dados de neuroimagem mostram que essa região cerebral seja hipoativa na mania (à direita, parte inferior) versus indivíduos saudáveis (à esquerda, parte inferior) durante a “tarefa de não fazer”, que tem por objetivo testar a inibição das respostas.

## Resumo

Este capítulo descreveu os transtornos do humor, inclusive aqueles ao longo do espectro bipolar. Para fins de prognóstico e tratamento, é cada vez mais importante conseguir diferenciar a depressão unipolar daquela do espectro bipolar. Embora os transtornos do humor sejam, efetivamente, transtornos envolvendo o humor, eles são muito mais do que isso. Desse modo, são necessários vários sintomas diferentes, além dos sintomas de humor, para que se estabeleça um diagnóstico de episódio depressivo maior ou episódio maníaco. É possível estabelecer uma correspondência de cada sintoma com um circuito neuronal hipoteticamente disfuncional. A hipótese monoaminérgica da depressão sugere que a disfunção, geralmente devido à hipoatividade de uma ou mais das três monoaminas (DA, NA ou 5HT), possa estar ligada aos sintomas da depressão maior. A estimulação de uma ou mais das monoaminas em regiões cerebrais específicas pode melhorar a eficiência do processamento de informação e reduzir os sintomas causados pela disfunção dessa área. Outras regiões cerebrais associadas aos sintomas de episódio maníaco podem ser igualmente mapeadas em vários circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais. A compreensão da localização dos sintomas em circuitos, bem como dos neurotransmissores que os regulam em diferentes regiões cerebrais,

pode criar condições para a seleção e a combinação de tratamentos destinados aos sintomas específicos do transtorno de humor, com o objetivo de reduzi-los e levá-los à remissão.



**Princípios gerais da ação dos antidepressivos****Classes de antidepressivos**

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina

Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina

Inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina | Bupropiona

Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina

Agomelatina

Ações antagonistas de alfa-2 da mirtazapina

Antagonistas/inibidores da recaptação de serotonina

Antidepressivos clássicos | Inibidores da MAO

Mitos, informações incorretas e um manual para o uso dos IMAO

Antidepressivos clássicos | Antidepressivos tricíclicos

**Potencialização dos antidepressivos**

L-5 metiltetra-hidrofolato (L-metilfolato) | Modulador de monoaminas

S-adenosil-metionina

Tireoide

Estimulação cerebral | Criação da tempestade perfeita nos circuitos cerebrais de pacientes deprimidos

**Como escolher o antidepressivo**

Escolhas de antidepressivos com base em evidências

Escolha de antidepressivos com base em sintomas

Escolha de antidepressivo para mulheres com base em seu ciclo de vida

Escolha de antidepressivo com base em teste genético

Combinações de antidepressivos devem ser o padrão no tratamento do transtorno depressivo maior unipolar?

**Futuros tratamentos para transtornos do humor****Resumo**

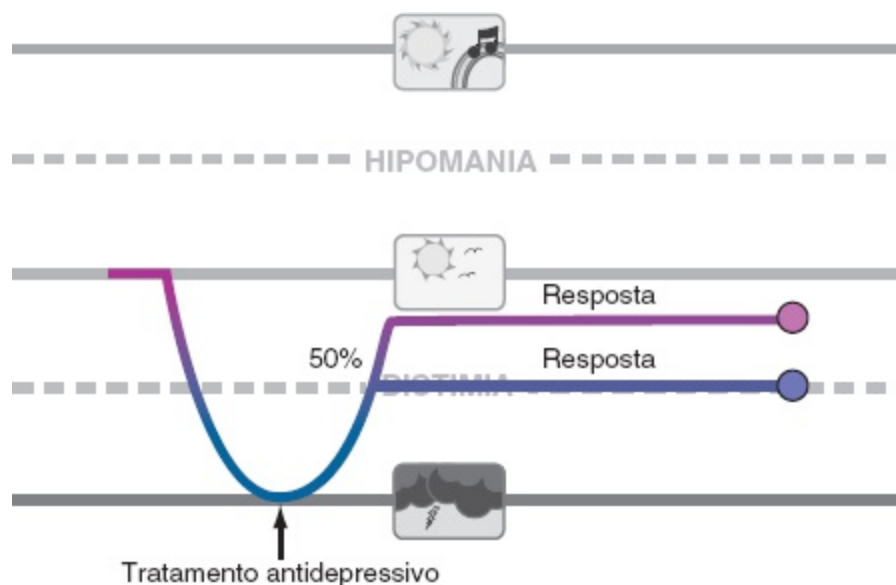
Este capítulo revisa os conceitos farmacológicos relativos ao uso de antidepressivos. Existem muitas classes diferentes de antidepressivos e inúmeros fármacos individuais. O objetivo é levar ao conhecimento do leitor as ideias atuais a respeito de como os vários antidepressivos atuam. Serão explicados os mecanismos de ação desses fármacos, tendo como base os conceitos farmacológicos gerais apresentados nos capítulos anteriores. Serão também discutidos os conceitos sobre como

utilizar esses fármacos na prática clínica, com as estratégias a serem implementadas se os tratamentos iniciais falharem e como combinar de modo racional um antidepressivo com outro ou com um agente modulador. Por fim, o leitor será apresentado aos vários novos antidepressivos em fase de desenvolvimento clínico.

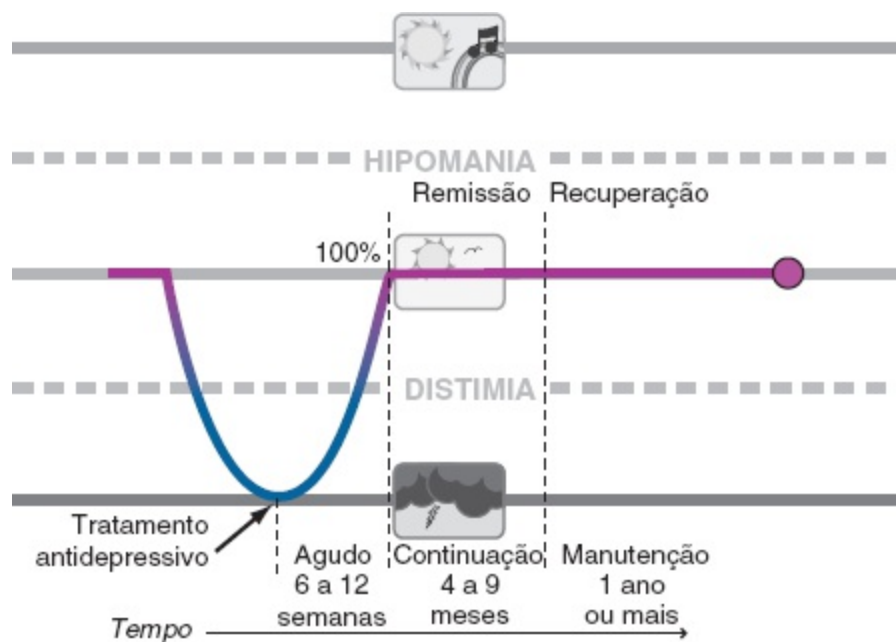
Aqui, os antidepressivos são discutidos em nível conceitual, e não pragmático. O leitor deve consultar manuais de farmacologia padrão (como o livro *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*) para detalhes sobre doses, efeitos colaterais, interações medicamentosas e outras questões relevantes para a prescrição desses fármacos na prática clínica. Discutiremos, também, a montagem de um “portfólio” antidepressivo com dois ou mais mecanismos de ação, o que exige frequentemente mais de um fármaco, como estratégia para pacientes que não respondem a um único mecanismo farmacológico. Essa estratégia para a depressão difere muito daquela usada para a esquizofrenia, na qual o tratamento com um único fármaco antipsicótico é a regra, e a melhora esperada na sintomatologia pode ser apenas uma redução de 20 a 30% dos sintomas. Assim, existem poucos pacientes com esquizofrenia, se é que há algum, que se tornam verdadeiramente assintomáticos ou que apresentam remissão. Por isso, a probabilidade de se obter um estado genuíno de remissão duradoura e assintomática na depressão maior representa um desafio para aqueles que tratam esse transtorno. Esta é a razão para aprender os mecanismos de ação de tantos fármacos, a complexa base biológica racional para a combinação de seus grupos específicos e as táticas práticas para ajustar um “portfólio” de tratamento farmacológico específico às necessidades de cada paciente.

## Princípios gerais da ação dos antidepressivos

Os pacientes que apresentam um episódio depressivo maior e que recebem tratamento com qualquer antidepressivo costumam demonstrar melhora dos sintomas, e, quando esta alcança o nível de 50% ou mais de redução dos sintomas, ela é conhecida como resposta (Figura 7.1). Essa resposta costumava ser o objetivo do tratamento com antidepressivos: ou seja, reduzir substancialmente os sintomas, pelo menos em 50%. Entretanto, o paradigma para o tratamento antidepressivo mudou bastante nos últimos anos, de modo que, hoje em dia, a terapia tem por objetivo a remissão completa dos sintomas (Figura 7.2), bem como a manutenção desse nível de melhora. Desse modo, o episódio depressivo maior do paciente não sofre recidiva logo após a remissão e tampouco recorrência no futuro (Figura 7.3). Tendo em vista os limites conhecidos da eficácia dos antidepressivos disponíveis, particularmente quando diversas opções de tratamento antidepressivo não são empregadas de modo agressivo e no início da evolução da doença, pode ser difícil alcançar essa meta de remissão duradoura. Com efeito, a remissão costuma não ser alcançada com o primeiro tratamento antidepressivo selecionado.



**Figura 7.1 Resposta.** Quando o tratamento da depressão produz melhora de, pelo menos, 50% nos sintomas, isso é denominado resposta. Esses pacientes apresentam-se melhores, mas não estão bem. Anteriormente, este era considerado o objetivo do tratamento da depressão.

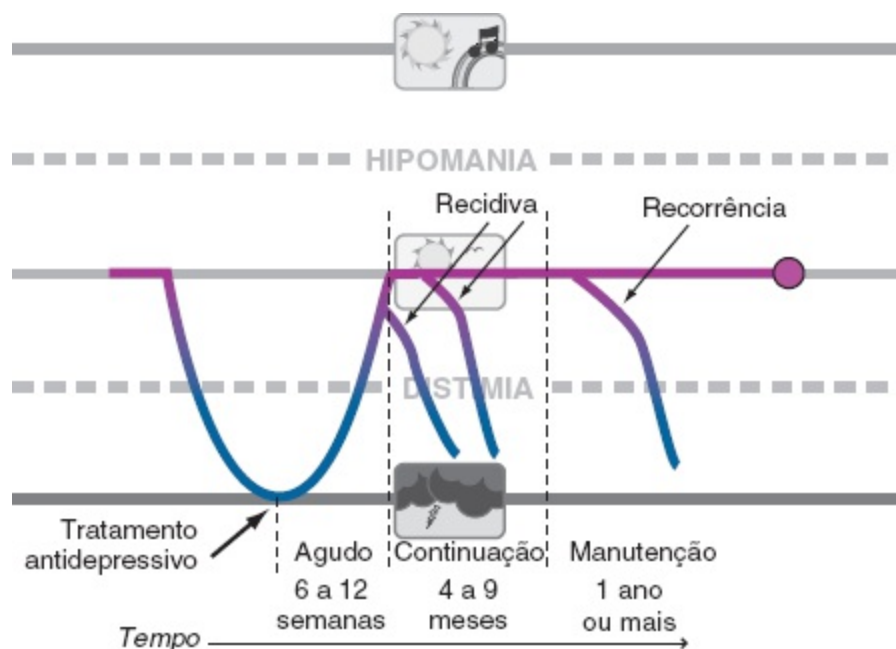


**Figura 7.2 Remissão.** Quando o tratamento da depressão resulta em remoção de quase todos os sintomas, chama-se isso de remissão nos primeiros meses e, em seguida, recuperação se for mantida por mais de 6 meses. Esses pacientes não se apresentam apenas melhores – eles estão bem. Todavia, não estão curados, pois a depressão ainda pode sofrer recorrência. A remissão e a recuperação são, hoje em dia, os objetivos quando se tratam pacientes com depressão.

### Antidepressivos têm maior atuação nos ensaios clínicos?

Embora a remissão (Figura 7.2) sem recidiva ou recorrência (Figura 7.3) seja a meta amplamente aceita do tratamento antidepressivo, está ficando cada vez mais difícil provar que os antidepressivos – até mesmo os bem estabelecidos – atuem melhor do que o placebo em ensaios clínicos. Geralmente, isso se deve ao fato de que, nos ensaios clínicos modernos, o efeito placebo passou a ser tão acentuado nas últimas décadas que, hoje em dia, ele parece atuar tão bem quanto os antidepressivos em alguns ensaios clínicos e quase tão bem em outros. O motivo disso é um assunto

de intenso debate. Alguns especialistas sugerem que isso se deve a problemas na condução das avaliações clínicas no contexto dos ensaios clínicos que, atualmente, difere daquele da prática clínica, já que os pacientes são vistos semanalmente, muitas vezes por várias horas, verificando se eles estão ou não recebendo sua medicação antidepressiva. Outros especialistas ressaltam que os pacientes recrutados em ensaios clínicos podem realmente ser “voluntários sintomáticos”, que estão menos doentes e com menos complicações do que os pacientes “reais”. Os que criticam a psiquiatria e a psicofarmacologia declaram, com base em evidências dos ensaios clínicos, que os antidepressivos nem sequer funcionam e que os efeitos colaterais produzidos e os custos não justificam de modo algum seu uso. Esse fenômeno de depreciação e a eficácia duvidosa dos antidepressivos já estabelecidos, bem como de novos medicamentos em ensaios clínicos, também levaram a indústria farmacêutica a abandonar cada vez mais o desenvolvimento de novos antidepressivos. Até mesmo os pacientes parecem ser afetados por esse debate, perdendo, talvez, a confiança na eficácia dos antidepressivos, já que até um terço dos pacientes em um contexto de prática clínica real nunca chega a usar a primeira prescrição do antidepressivo. Do mesmo modo, entre os que fazem isso, talvez menos da metade continue o segundo mês de tratamento e talvez menos de um quarto prossiga por um período adequado de 3 meses ou mais. Uma coisa é certa com relação aos antidepressivos: eles não funcionam se não forem usados. Por isso, a eficiência dos antidepressivos nos contextos de prática clínica é reduzida em consequência dessa falta de “persistência” do tratamento por um período de tempo longo o suficiente para dar ao fármaco a chance de atuar.



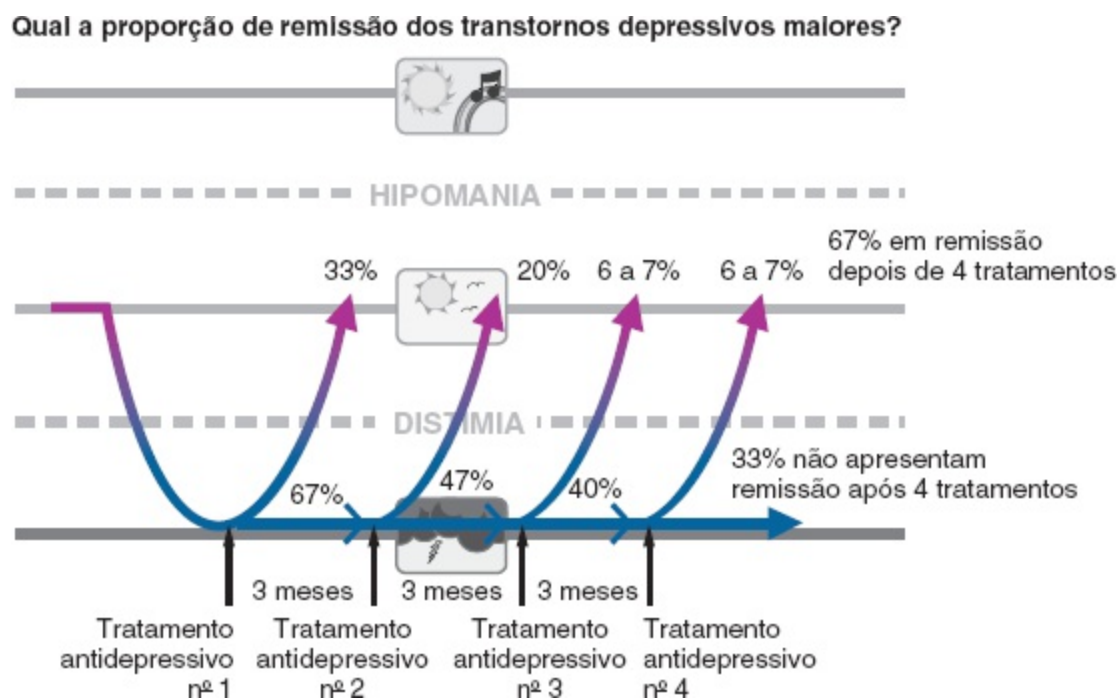
**Figura 7.3 Recidiva e recorrência.** Quando a depressão retorna antes de ocorrer remissão completa dos sintomas ou dentro dos primeiros meses após a remissão dos sintomas, chama-se isso de recidiva. Quando a depressão retorna após o paciente ter-se recuperado, denomina-se recorrência.

Qualquer que seja a causa dessa controvérsia sobre a eficácia dos antidepressivos em ensaios

clínicos, basta passar um curto período de tempo em um contexto de prática clínica para se convencer de que os antidepressivos são poderosos agentes terapêuticos em muitos pacientes. Todavia, há algumas consequências úteis desse debate sobre a eficácia dos antidepressivos, como reforçar a integração das psicoterapias com eles, pesquisar novas terapias não farmacológicas envolvendo neuroestimulação e estudar a combinação de antidepressivos atualmente disponíveis para se obterem melhores resultados. Todas elas serão discutidas neste capítulo.

## Quanto funcionam os antidepressivos no mundo real?

Os ensaios com antidepressivos “no mundo real” testados em contextos de prática clínica que envolvem pacientes normalmente excluídos dos ensaios de comercialização, como o STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*), recentemente forneceram resultados moderados. Apenas um terço desses pacientes obtém remissão em seu primeiro tratamento antidepressivo. Até mesmo após 1 ano de tratamento com uma sequência de quatro antidepressivos diferentes administrados, cada um deles por 12 semanas, somente cerca de dois terços dos pacientes deprimidos apresentam remissão dos sintomas (Figura 7.4).



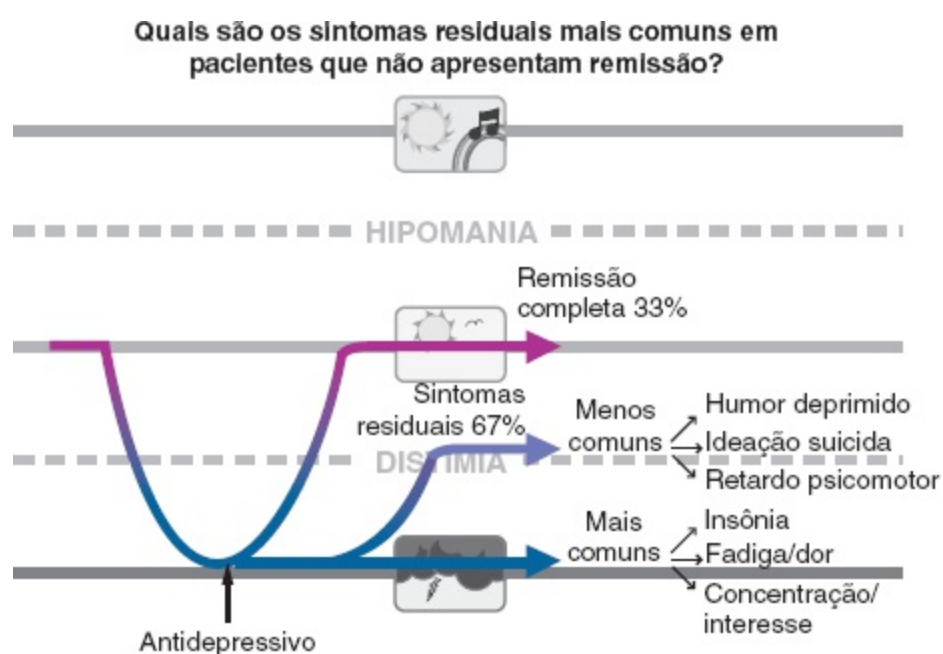
**Figura 7.4 Taxas de remissão no TDM.** Cerca de um terço dos pacientes deprimidos sofre remissão durante o tratamento com qualquer antidepressivo inicialmente. Infelizmente, para os que não apresentam remissão, a probabilidade de remissão com outra monoterapia antidepressiva diminui a cada tentativa sucessiva. Por isso, após 1 ano de tratamento com quatro antidepressivos sequenciais tomados por 12 semanas cada um, apenas dois terços dos pacientes terão alcançado a remissão.

Quais são os sintomas mais comuns que persistem após o tratamento antidepressivo, impedindo a remissão do transtorno? A resposta é mostrada na Figura 7.5: insônia, fadiga e muitas queixas de dor física (embora não façam parte dos critérios diagnósticos formais para depressão), bem como

problemas de concentração e falta de interesse ou de motivação. Os antidepressivos parecem atuar razoavelmente bem na melhora do humor deprimido, ideação suicida e retardo psicomotor (Figura 7.5).

Por que é importante saber se um paciente está em remissão da depressão maior ou se apresenta apenas alguns sintomas persistentes? A resposta pode ser encontrada na Figura 7.6, que revela boas perspectivas, mas também ruins, acerca do tratamento antidepressivo a longo prazo. A boa notícia é que, se o antidepressivo produz remissão no paciente, este irá apresentar taxa de recidiva significativamente menor. A má notícia é que as recidivas continuam sendo muito frequentes nos pacientes que estão em remissão. Além disso, essas taxas de recidiva são tanto maiores quanto mais tratamentos se fazem necessários para que o paciente alcance a remissão (Figura 7.6).

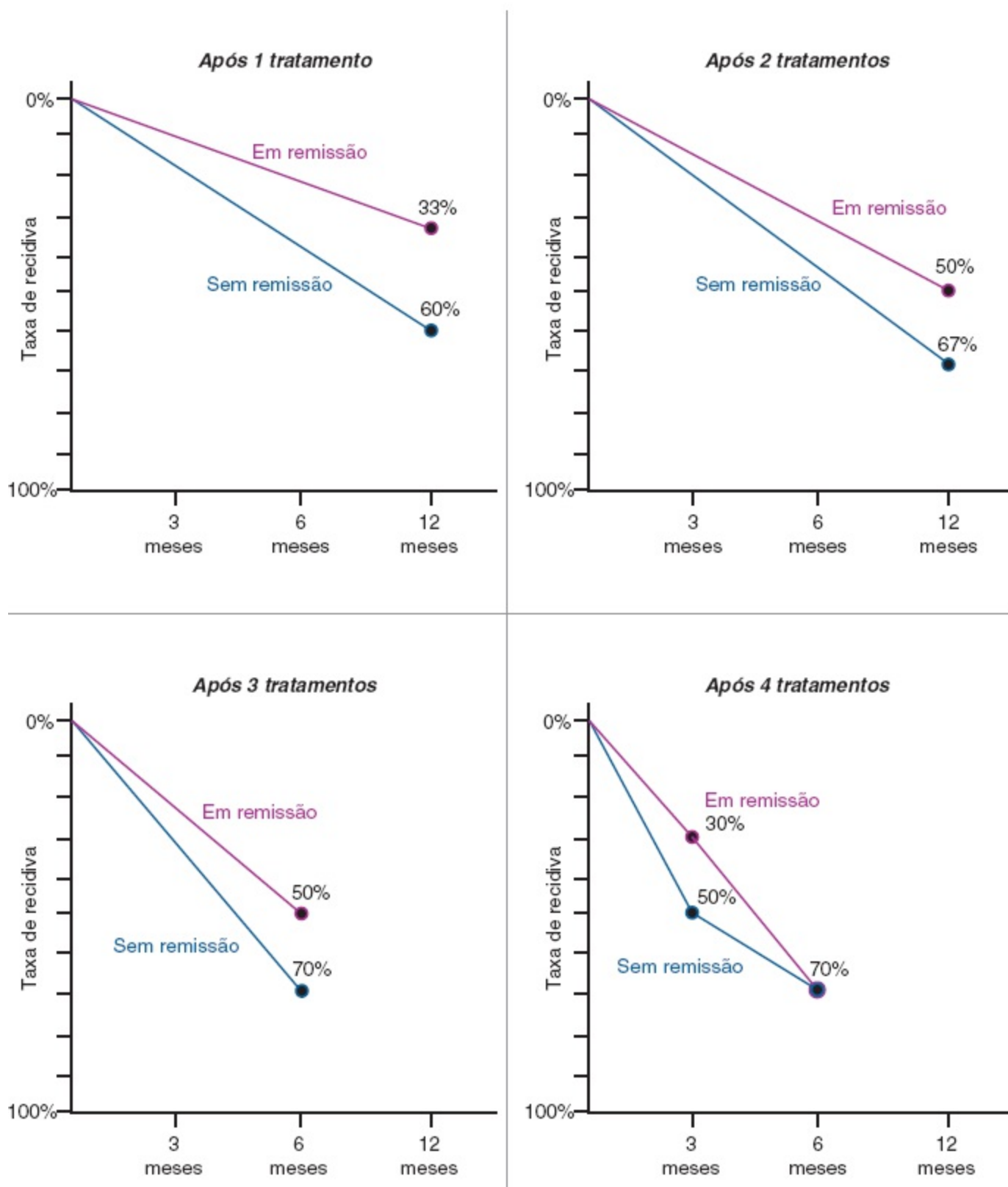
Dados como esses estimularam pesquisadores e médicos a tratarem os pacientes até obter-se remissão de todos os sintomas, sempre que possível, e a procurar intervir o mais cedo possível na depressão maior, não apenas pela compaixão em tentar aliviar o sofrimento atual causado pelos sintomas depressivos, mas também devido à possibilidade de que o tratamento agressivo impeça a evolução da doença. O conceito de progressão da doença na depressão maior é controverso, não provado e provocativo, porém faz muito sentido do ponto de vista intuitivo para muitos clínicos e pesquisadores (Figura 6.23). A ideia é que a cronicidade da depressão maior, o desenvolvimento de resistência ao tratamento e a probabilidade de recidiva possam ser reduzidos, com melhores resultados globais, se for utilizado um tratamento agressivo dos episódios depressivos maiores que leve à remissão de todos os sintomas. Isso mudaria, potencialmente, a evolução da doença e constitui um desafio difícil no tratamento de pacientes mais jovens, nos quais os riscos *versus* benefícios dos antidepressivos ainda estão sendo discutidos (Figura 7.7).



**Figura 7.5 Sintomas residuais comuns.** Nos pacientes que não obtêm remissão, os sintomas residuais mais comuns consistem em insônia, fadiga, queixas físicas de dor, problemas de concentração e falta de interesse. Os sintomas residuais menos comuns são humor deprimido, ideação suicida e retardo psicomotor.



## Qual a proporção de recidiva dos transtornos depressivos maiores?



**Figura 7.6 Taxas de recidiva.** A taxa de recidiva da depressão maior é significativamente menor em pacientes que alcançam remissão. Todavia, ainda existe o risco de recidiva, mesmo em pacientes em remissão, e a probabilidade aumenta com o número de tratamentos para que o paciente alcance remissão. Por isso, a taxa de recidiva dos pacientes que não apresentam remissão varia de 60% 12 meses após o tratamento até 70% 6 meses após quatro tratamentos. Entretanto, para aqueles que apresentam remissão, varia de apenas 33% dentro de 12 meses após um tratamento até 70% 6 meses depois de quatro tratamentos. Em outras palavras, a natureza protetora da remissão praticamente desaparece quando são necessários quatro tratamentos para alcançá-la.

## Antidepressivos durante o ciclo de vida

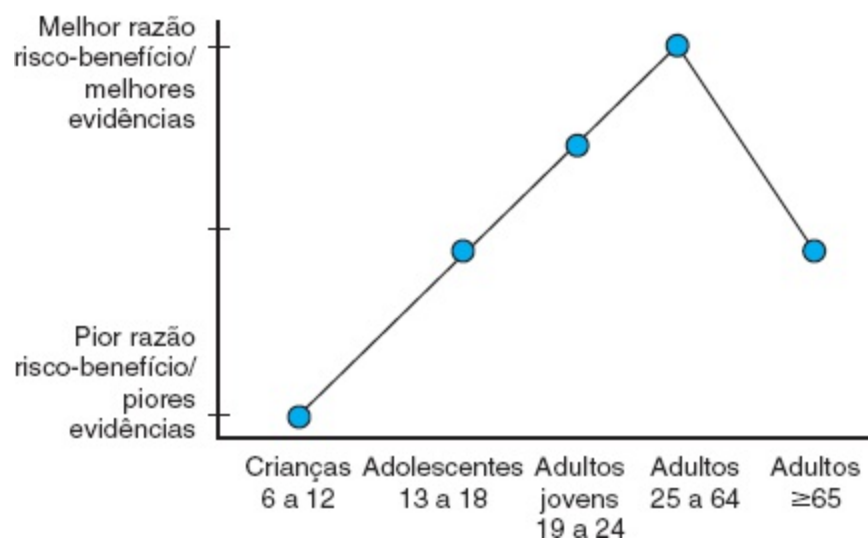
Os adultos entre 25 e 64 podem ter a melhor chance de obter boa resposta e apresentar melhor tolerabilidade aos antidepressivos (Figura 7.7). Adultos a partir dos 65 anos podem não responder tão rapidamente ou de modo tão intenso aos antidepressivos, principalmente quando o primeiro episódio ocorre nessa faixa etária e, sobretudo, quando os sintomas que se apresentam consistem em falta de interesse e disfunção cognitiva, em vez de humor deprimido. No entanto, não exibem aumento de tendências suicidas com o uso de antidepressivo. Na outra extremidade da faixa etária adulta, os pacientes com menos de 25 anos podem se beneficiar da eficácia dos antidepressivos, com risco leve, porém estatisticamente maior de suicídio (porém sem cometê-lo) (Figura 7.7). Por isso, a idade é uma importante consideração para definir se, quando e como tratar um paciente com antidepressivos durante todo o ciclo de vida, além dos riscos *versus* benefícios potenciais.

## Classes de antidepressivos

### Bloqueio dos transportadores de monoaminas

A ação clássica dos antidepressivos consiste em bloquear um ou mais dos transportadores de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Essa ação farmacológica é totalmente consistente com a hipótese monoaminérgica da depressão, segundo a qual as monoaminas estão de algum modo deficientes (Figura 6.34B), ocorrendo alívio da depressão quando estimuladas com antidepressivos efetivos (Figura 7.8). Entretanto, um dos problemas relacionados com a hipótese monoaminérgica é que a ação dos antidepressivos nos transportadores de monoaminas pode elevar bem rapidamente os níveis de monoaminas em algumas áreas do cérebro e, certamente, mais cedo do que os efeitos clínicos, que ocorrem várias semanas depois (Figura 7.8). Como podem as alterações imediatas dos níveis dos neurotransmissores provocadas pelos antidepressivos estar ligadas às ações clínicas, que são muito mais tardias? A resposta talvez seja que os aumentos agudos nos níveis de neurotransmissores causam alterações adaptativas na *sensibilidade dos receptores* de neurotransmissores dentro de um período de tempo retardado, compatível com o início das ações clínicas dos antidepressivos (Figura 7.8). Especificamente, aumentos agudos nos níveis sinápticos de neurotransmissor (Figura 7.9A) podem levar a uma infrarregulação adaptativa e dessensibilização dos receptores de neurotransmissores pós-sinápticos com o passar do tempo (Figura 7.9B).

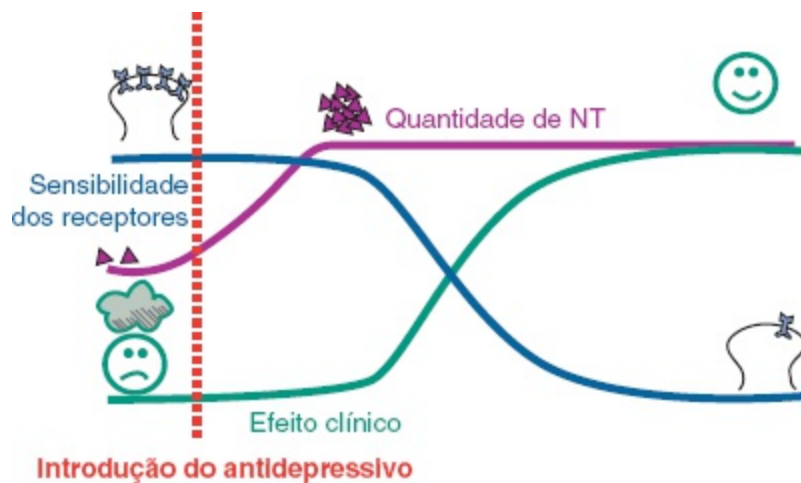
Quando os antidepressivos começam e param de atuar sobre o transtorno depressivo maior ao longo do ciclo de vida?



**Figura 7.7 Antidepressivos durante o ciclo de vida.** A eficácia, a tolerabilidade e a segurança dos antidepressivos foram estudadas, principalmente, em pacientes com idade entre 25 e 64 anos. Os dados disponíveis em todos os grupos etários sugerem que a razão risco-benefício é mais favorável para adultos entre 25 e 64 anos e um pouco menor para adultos entre 19 e 24 anos, devido a um possível risco maior de suicídio em adultos mais jovens. Dados limitados em crianças e adolescentes também sugerem risco maior de suicídio. Esse fato, associado à falta de dados demonstrando eficácia clara dos antidepressivos, confere às crianças com idade entre 6 e 12 anos a pior razão risco-benefício, estando os adolescentes em posição intermediária entre os adultos jovens e as crianças. Os pacientes idosos, com 65 anos ou mais, talvez não respondam tão bem ou tão rapidamente aos antidepressivos quanto outros adultos e também podem apresentar mais efeitos colaterais do que adultos mais jovens.

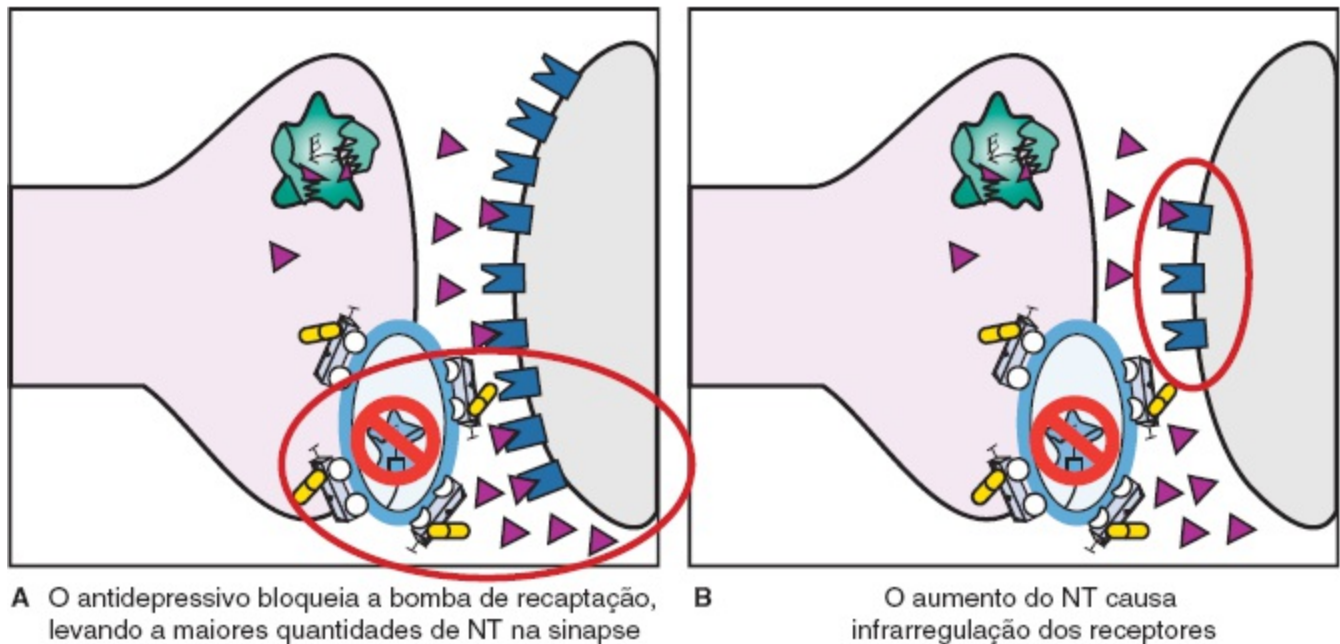
Esse conceito de alterações causadas pelos antidepressivos na sensibilidade dos receptores de neurotransmissores também é consistente com a hipótese dos receptores de neurotransmissores na depressão, segundo a qual ocorre inicialmente suprarregulação desses receptores (Figura 7.9A). Desse modo, os antidepressivos teoricamente reverterem essa suprarregulação patológica dos receptores com o passar do tempo (Figura 7.9B). Além disso, o tempo decorrido para a adaptação dos receptores se ajusta com o início dos efeitos terapêuticos e também com o aparecimento de tolerância a muitos efeitos colaterais. Provavelmente, receptores diferentes medeiam essas diferentes ações. Todavia, tanto o início da ação terapêutica quanto o aparecimento da tolerância aos efeitos colaterais podem ocorrer no mesmo período de tempo retardado.

As alterações adaptativas no número ou na sensibilidade dos receptores certamente resultam de alterações na expressão gênica (Figura 7.10). Isso pode incluir não apenas a desativação da síntese de receptores de neurotransmissores, mas também o aumento da síntese de vários fatores neurotróficos, como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (Figura 7.10), conforme discutido também no Capítulo 6 e ilustrado nas Figuras 6.36 a 6.38. Esses mecanismos podem se aplicar bastante a todos os antidepressivos efetivos e podem proporcionar um resultado comum para a ação dos antidepressivos.



**Figura 7.8 Tempo levado para o aparecimento dos efeitos antidepressivos.** A figura mostra os diferentes intervalos de tempo para três efeitos dos antidepressivos – isto é, alterações clínicas, nos neurotransmissores (NT) e na sensibilidade dos receptores. Especificamente, a quantidade de NT modifica-se de modo relativamente rápido após a introdução de um antidepressivo. Entretanto, os efeitos clínicos são retardados, assim como a dessensibilização ou a infrarregulação dos receptores de neurotransmissores. Essa correlação temporal dos efeitos clínicos com as alterações na sensibilidade dos receptores deu origem à hipótese de que aquelas ocorridas nos neurotransmissores podem mediar efetivamente os efeitos clínicos dos fármacos antidepressivos. Esses efeitos clínicos envolvem não apenas ações antidepressivas e ansiolíticas, mas também o desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais agudos dos antidepressivos.

**Hipótese dos receptores de neurotransmissores para a ação dos antidepressivos**

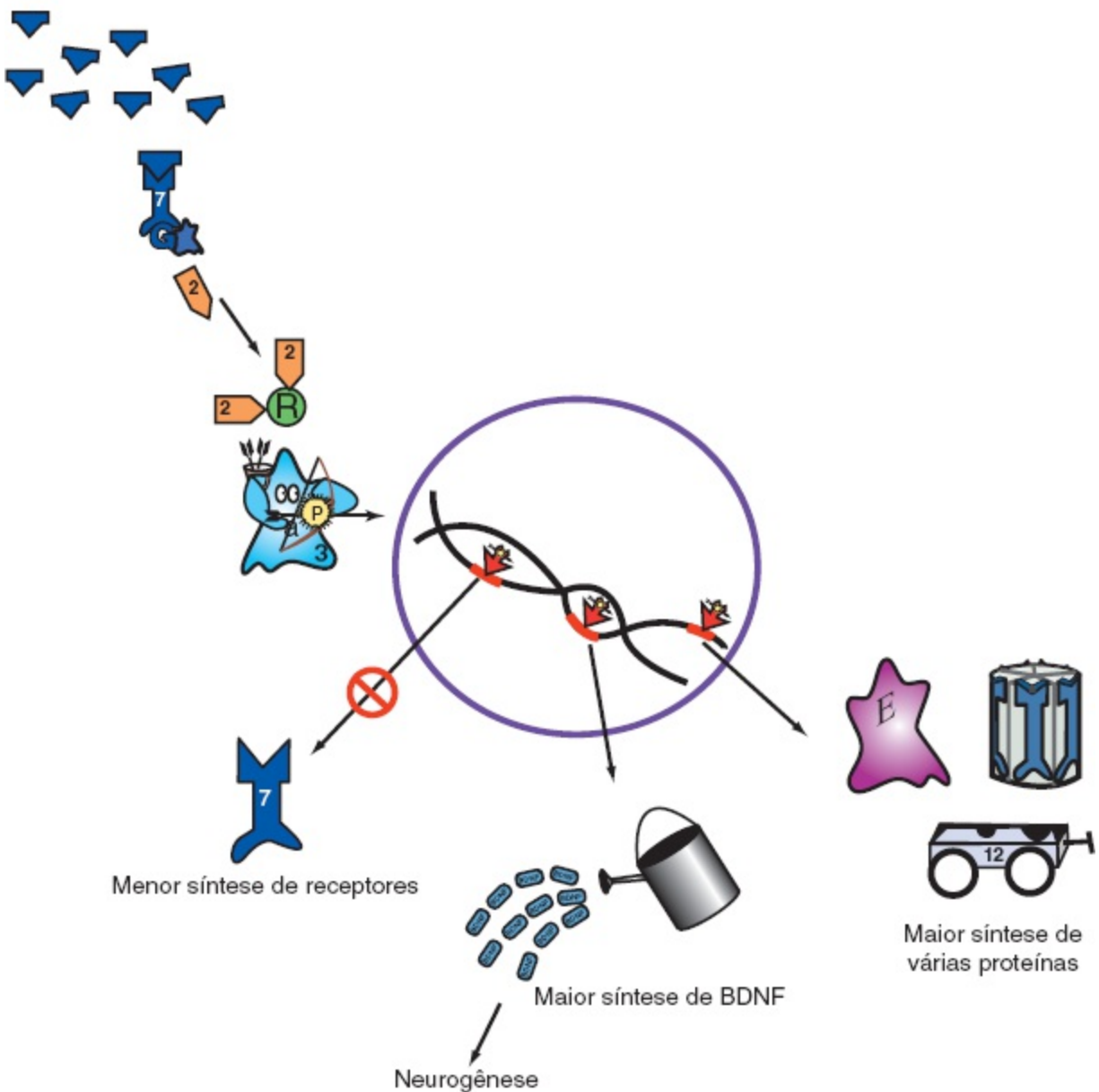


**Figura 7.9 Hipótese dos receptores de neurotransmissores para a ação dos antidepressivos.** Embora provoquem elevação imediata das monoaminas, os antidepressivos não exercem efeitos terapêuticos imediatos. Isso pode ser explicado pela hipótese dos receptores de monoaminas para a depressão, segundo a qual a doença é causada pela suprarregulação desses receptores. Desse modo, a eficácia dos antidepressivos estaria relacionada com a infrarregulação desses receptores, conforme ilustrado aqui. **A.** Quando um antidepressivo bloqueia a bomba de recaptação de monoaminas, isso leva ao acúmulo de maiores quantidades de neurotransmissor (NT) (neste caso, noradrenalina) na sinapse. **B.** A maior disponibilidade de NT acaba levando à infrarregulação dos receptores. O intervalo de tempo necessário para a adaptação dos receptores é consistente com os efeitos clínicos tardios dos antidepressivos e também com o desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais dos antidepressivos.

# Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Raramente, uma classe de fármacos transformou um campo de maneira tão radical quanto os ISRS modificaram a psicofarmacologia clínica. Alguns estimam que as prescrições de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), somente nos EUA, ocorrem em uma frequência de seis prescrições por segundo, 24 h por dia, 7 dias por semana durante o ano inteiro. Já proeminentes na Europa, os ISRS estão agora entrando no Japão e em toda a Ásia, com uso crescente no mundo inteiro. As indicações clínicas para o uso dos ISRS vão muito além do transtorno depressivo maior, abrangendo particularmente diversos transtornos de ansiedade, bem como o transtorno disfórico pré-menstrual e os transtornos alimentares, entre outros. Existem seis fármacos principais neste grupo que compartilham a propriedade comum de inibição da recaptação de serotonina. Desse modo, todos pertencem à mesma classe de fármacos, conhecida como ISRS. Todavia, cada um desses seis fármacos apresenta propriedades farmacológicas próprias, que possibilitam sua diferenciação uns dos outros. Em primeiro lugar, serão discutidos os aspectos que esses seis fármacos têm em comum, e, em seguida, descritas suas propriedades individuais características. Estes possibilitam ao médico experiente prescrever a terapia fazendo uma correspondência entre os perfis específicos dos fármacos com os perfis individuais dos sintomas dos pacientes.

## Hipótese monoaminérgica da ação dos antidepressivos sobre a expressão gênica



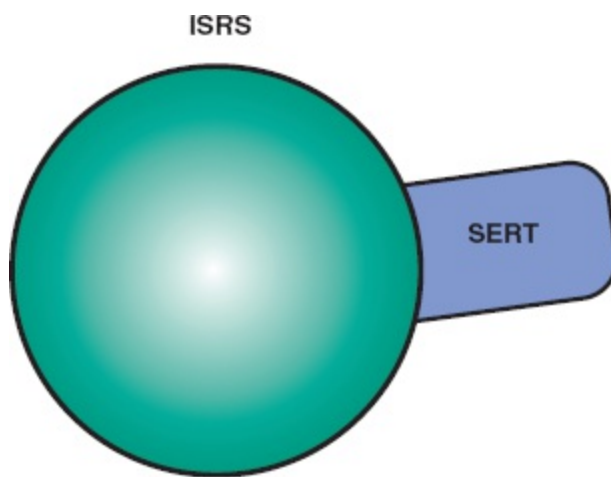
**Figura 7.10 Hipótese monoaminérgica da ação dos antidepressivos sobre a expressão gênica.** As adaptações no número ou na sensibilidade dos receptores provavelmente se devem a alterações na expressão gênica, conforme mostrado aqui. Presumivelmente, o neurotransmissor na parte superior está maior em razão do uso de um antidepressivo. As consequências disso em cascata consistem, em última análise, na alteração da expressão de genes fundamentais para efetuar a resposta antidepressiva. Isso envolve a infrarregulação de alguns genes, de modo que haja diminuição da síntese de receptores, bem como suprarregulação de outros genes, com consequente aumento na síntese de proteínas críticas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

## O que os seis ISRS têm em comum

Todos os seis ISRS compartilham a mesma característica farmacológica importante: a inibição seletiva e potente da recaptação de serotonina, também conhecida como inibição do transportador de serotonina ou SERT (Figura 7.11). Esse conceito simples foi apresentado no Capítulo 5, ilustrado na Figura 5.14, e é mostrado aqui na Figura 7.12. Embora a ação dos ISRS no *terminal axônico pré-sináptico* tenha sido ressaltada (Figura 7.12), hoje em dia parece que os eventos que ocorrem na extremidade *somatodendrítica* do neurônio serotoninérgico (próximo ao corpo celular) podem ser



mais importantes para explicar as ações terapêuticas dos ISRS (Figuras 7.13 a 7.17). Isto é, no estado depressivo, a hipótese monoaminérgica da depressão afirma que a serotonina pode estar deficiente, tanto nas áreas somatodendríticas pré-sinápticas próximas ao corpo celular (à esquerda na Figura 7.13) quanto na própria sinapse, perto do terminal axônico (à direita na Figura 7.13). A hipótese dos receptores de neurotransmissores propõe que os receptores monoaminérgicos podem estar suprarregulados, como mostra a Figura 7.13, que representa o estado de depressão antes do tratamento. A frequência de descarga neuronal também pode estar desregulada na depressão, o que contribui para anormalidades regionais no processamento de informações, bem como para o desenvolvimento de sintomas específicos, dependendo da região afetada, conforme discutido no Capítulo 6 e mostrado nas Figuras 6.33 e 6.45.

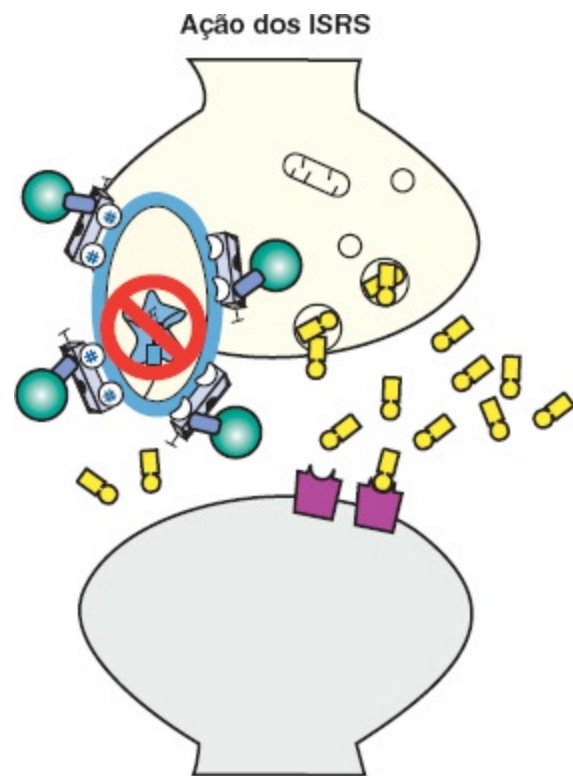


**Figura 7.11 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina.** Representa-se aqui a característica central dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) – como o nome indica, a inibição da recaptação de serotonina. Embora os agentes pertencentes a essa classe tenham perfis farmacológicos singulares, todos compartilham a propriedade de inibir o transportador de serotonina (SERT).

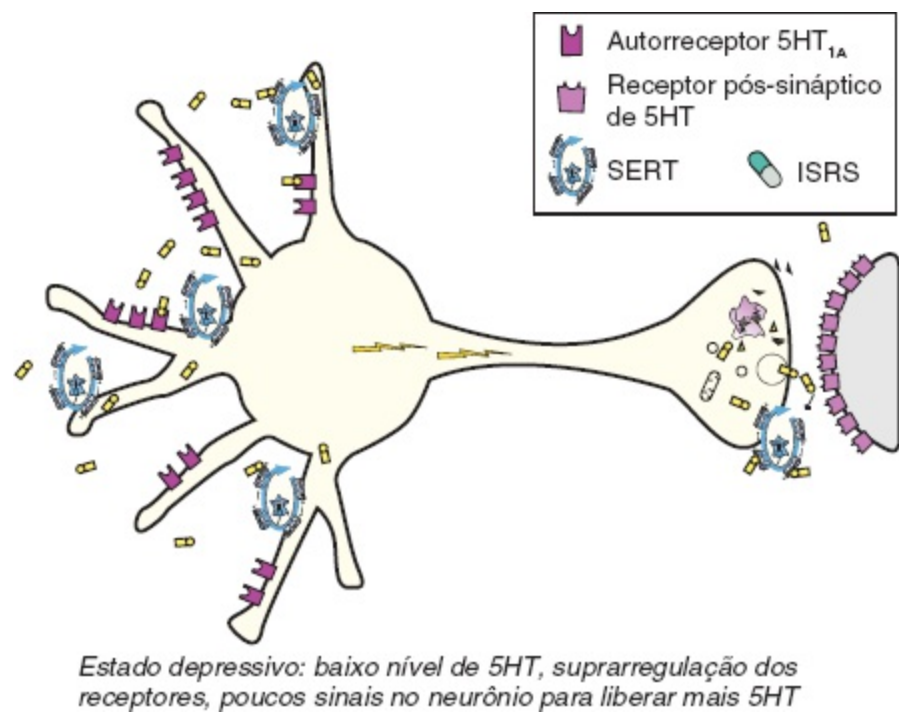
Quando se administra agudamente um ISRS, sabe-se muito bem que a 5HT aumenta, devido ao bloqueio do SERT. Entretanto, é um tanto surpreendente o fato de que o bloqueio do SERT pré-sináptico *não* leve imediatamente ao aparecimento de uma grande quantidade de serotonina em muitas sinapses. Com efeito, quando se inicia o tratamento com ISRS, a 5HT eleva-se e alcança níveis muito mais altos na área somatodendrítica localizada na rafe do mesencéfalo (à esquerda na Figura 7.14), devido ao bloqueio dos SERT nessa região, em vez das áreas do cérebro onde os axônios terminam (à direita na Figura 7.14).

Desse modo, é na área somatodendrítica do neurônio serotoninérgico que a 5HT aumenta em primeiro lugar (à esquerda na Figura 7.14). Os receptores de serotonina nessa área encefálica apresentam farmacologia do tipo  $5HT_{1A}$ , conforme discutido no Capítulo 5 e ilustrado na Figura 5.25. Quando ocorre elevação dos níveis de serotonina na área somatodendrítica, eles estimulam os autorreceptores  $5HT_{1A}$  vizinhos (também à esquerda na Figura 7.14). Evidentemente, essas ações farmacológicas imediatas não podem explicar as ações terapêuticas retardadas dos ISRS. Entretanto, essas ações imediatas podem explicar os efeitos colaterais causados pelos ISRS quando se inicia o

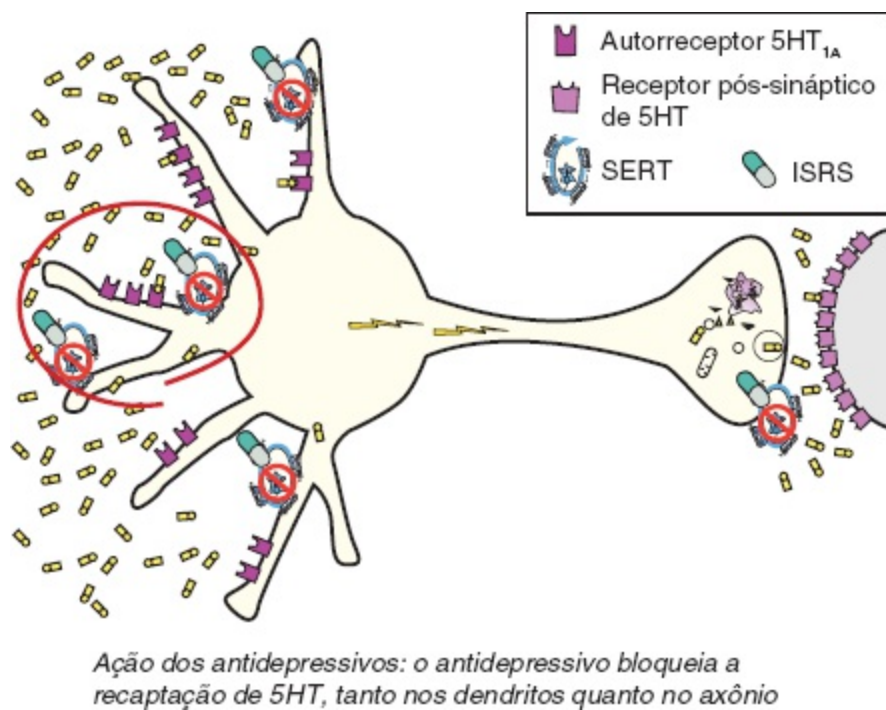
tratamento.



**Figura 7.12 Ação dos ISRS.** Nesta figura, a parte inibidora da recaptação de serotonina (IRS) da molécula do ISRS é mostrada inserida na bomba de recaptação de serotonina (o transportador de serotonina), bloqueando-o e causando o efeito antidepressivo.



**Figura 7.13 Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), parte 1.** A figura ilustra um neurônio serotonérgico (5HT) em um paciente deprimido. Na depressão, o conceito é de que o neurônio de 5HT apresenta deficiência relativa do neurotransmissor 5HT. Além disso, o número de receptores de 5HT está suprarregulado, inclusive os autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos e os receptores de 5HT pós-sinápticos.



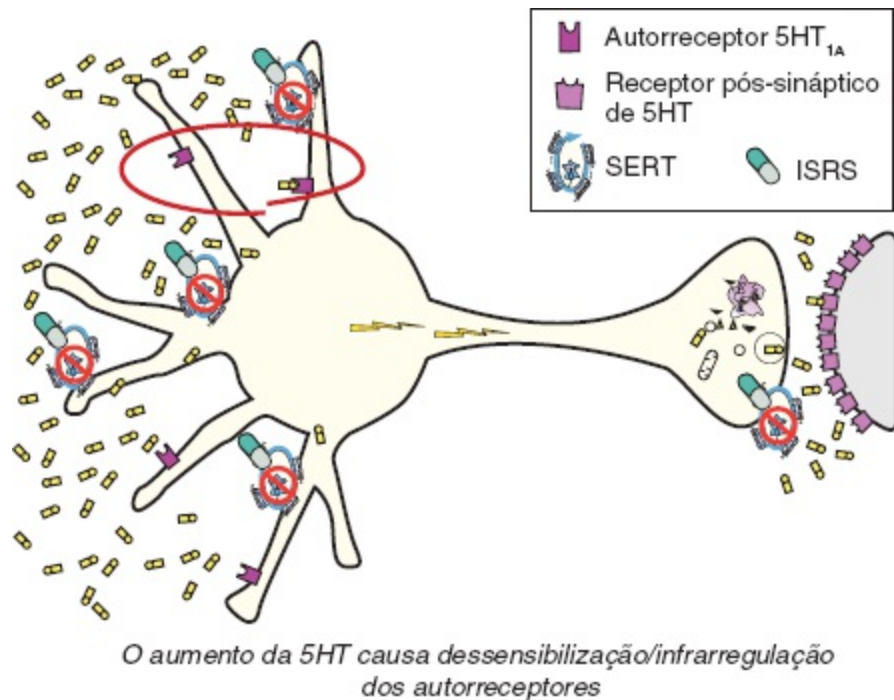
**Figura 7.14 Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), parte 2.** Quando se administra um ISRS, ele bloqueia imediatamente a bomba de recaptação de serotonina (ver representação de cápsula de ISRS bloqueando a bomba de recaptação ou o transportador de serotonina [SERT]). Todavia, isso provoca elevação inicial da serotonina apenas na área somatodendrítica do neurônio serotonérgico (à esquerda), porém nem tanto nos terminais axônicos (à direita).

Com o passar do tempo, os níveis aumentados de 5HT que atuam nos autorreceptores  $5HT_{1A}$  somatodendríticos fazem com que eles sofram infrarregulação e se tornem dessensibilizados (à esquerda na Figura 7.15). Essa dessensibilização acontece em consequência do reconhecimento do aumento da serotonina por esses receptores  $5HT_{1A}$  pré-sinápticos. Assim, essa informação é enviada ao núcleo do neurônio serotonérgico. A reação do genoma a essa informação consiste em emitir instruções que façam com que esses mesmos receptores se tornem dessensibilizados com o tempo. O tempo levado para esse processo de dessensibilização correlaciona-se com o início das ações terapêuticas dos ISRS.

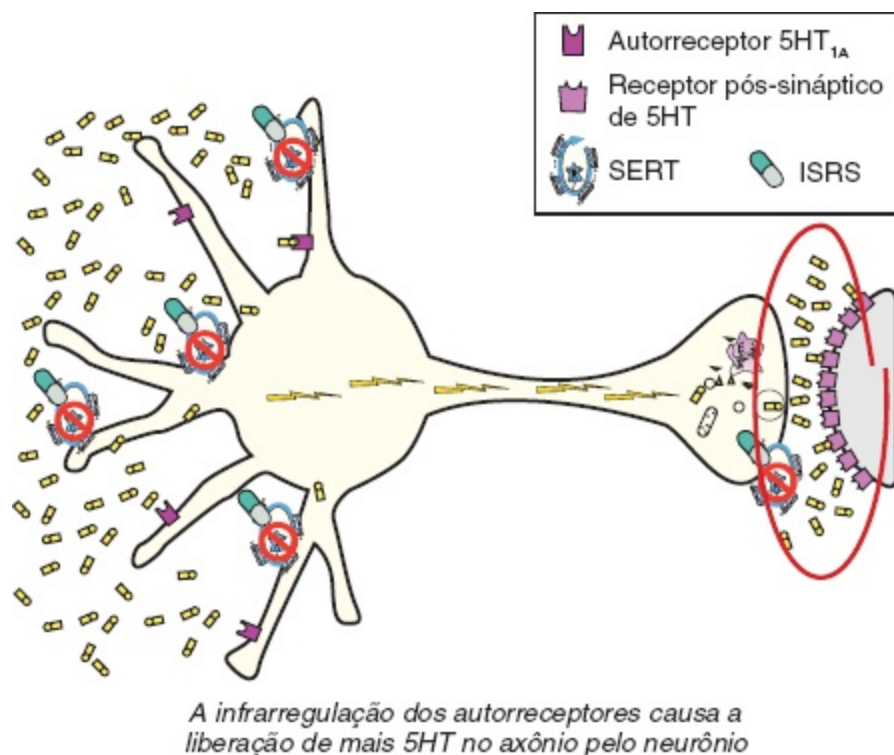
Uma vez dessensibilizados os autorreceptores somatodendríticos  $5HT_{1A}$ , a 5HT não pode mais desativar efetivamente sua própria liberação. Como a 5HT não está mais inibindo sua própria liberação, o neurônio serotonérgico fica, portanto, desinibido (Figura 7.16). Isso resulta em uma enxurrada de 5HT liberada pelos axônios e em aumento no fluxo de impulsos neuronais (mostrado como raios na Figura 7.16 e como liberação de serotonina pelo terminal axônico à direita). Esta é apenas outra maneira de dizer que a liberação de serotonina foi “ativada” nos terminais axônicos. A serotonina que agora jorra das várias projeções das vias serotonérgicas no cérebro é o que teoricamente medeia as diversas ações terapêuticas dos ISRS.

Enquanto os autorreceptores  $5HT_{1A}$  somatodendríticos pré-sinápticos estão se dessensibilizando (Figura 7.15), a serotonina acumula-se nas sinapses (Figura 7.16) e também causa dessensibilização dos receptores serotonérgicos pós-sinápticos (à direita na Figura 7.17). Por sua vez, esses diversos

receptores serotoninérgicos pós-sinápticos enviam informações para o núcleo celular do neurônio *pós-sináptico*, que é o alvo da serotonina (na extrema direita da Figura 7.17). A reação do genoma no neurônio pós-sináptico também consiste em emitir instruções para infrarregular ou também dessensibilizar esses receptores. O tempo levado para o processo dessa dessensibilização correlaciona-se com o aparecimento da tolerância aos efeitos colaterais dos ISRS (Figura 7.17).



**Figura 7.15** Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), parte 3. A consequência do aumento da serotonina na área somatodendrítica do neurônio serotoninérgico (5HT), conforme ilustrado na Figura 7.14, consiste na dessensibilização ou na infrarregulação dos autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> somatodendríticos (círculo vermelho).



**Figura 7.16** Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), parte 4. Uma vez

infrarregulados os receptores somatodendríticos, conforme ilustrado na Figura 7.15, não há mais inibição do fluxo de impulsos no neurônio serotoninérgico (5HT). Desse modo, o fluxo de impulsos dos neurônios é ativado. A consequência disso consiste na liberação de 5HT no terminal axônico (círculo vermelho). No entanto, esse aumento é tardio, em comparação com a elevação da 5HT nas áreas somatodendríticas do neurônio 5HT, conforme mostra a Figura 7.14. Esse retardo resulta do tempo necessário para que a 5HT somatodendrítica infrarregule os receptores 5HT<sub>1A</sub> e ative o fluxo de impulsos neuronais no neurônio 5HT. Essa demora pode explicar por que os antidepressivos não aliviam imediatamente a depressão. Constitui também o motivo pelo qual o mecanismo de ação dos antidepressivos talvez esteja ligado ao aumento do fluxo de impulsos neuronais nos neurônios 5HT, com elevação dos níveis de 5HT nos terminais axônicos antes que o ISRS possa exercer seus efeitos antidepressivos.

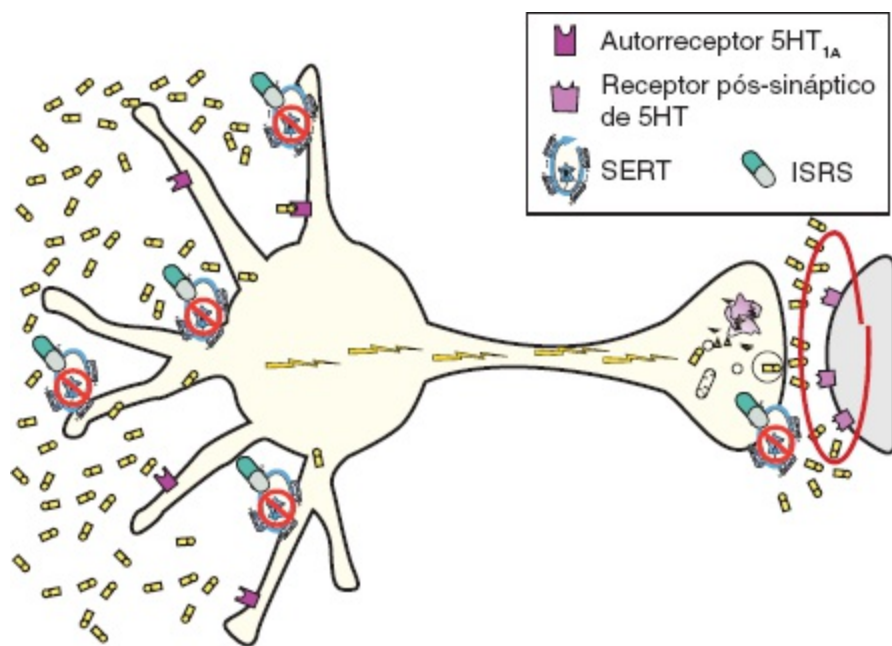
Assim, essa teoria sugere um mecanismo farmacológico em cascata pelo qual os ISRS exercem suas ações terapêuticas: isto é, desinibição potente, porém tardia, da liberação de serotonina em vias essenciais em todo o cérebro. Além disso, os efeitos colaterais são hipoteticamente causados pelas ações agudas da serotonina sobre receptores indesejáveis em vias indesejáveis. Por fim, os efeitos colaterais podem ser atenuados com o tempo pela dessensibilização dos próprios receptores que os medeiam.

### **Propriedades únicas dos ISRS, os inibidores nem tão seletivos da recaptação de serotonina**

Embora os seis ISRS compartilhem claramente do mesmo mecanismo de ação, cada paciente reage de maneira muito diferente a um ISRS em comparação com outro. Em geral, isso não se observa em grandes ensaios clínicos, nos quais é muito difícil documentar diferenças médias entre grupos com relação a dois ISRS, seja na sua eficácia ou nos efeitos colaterais. Por outro lado, essas diferenças são observadas por médicos que tratam pacientes um de cada vez. Alguns pacientes apresentam uma resposta terapêutica a determinado ISRS e não a outro, enquanto outros pacientes toleram um ISRS e não outro.

Se o bloqueio do SERT explica as ações clínicas e farmacológicas compartilhadas dos ISRS, o que explica suas diferenças? Embora não haja nenhuma explicação aceitável que leve em consideração os fenômenos clínicos comumente observados de eficácia e tolerabilidade diferentes de vários ISRS em pacientes individuais, existe algum sentido em considerar as características farmacológicas dos seis ISRS que não sejam compartilhadas entre eles como possíveis formas de explicar as diversas reações individuais dos pacientes a diferentes ISRS (Figuras 7.18 a 7.23). Cada ISRS exerce outras ações farmacológicas secundárias além do bloqueio do SERT, e não há dois ISRS que tenham características farmacológicas secundárias idênticas. Ainda não foi comprovado se esses perfis de ligação secundários podem explicar as diferenças na eficácia e na tolerabilidade observadas em pacientes individuais. Todavia, isso leva à formulação de hipóteses provocativas e fornece a base racional para que os psicofarmacologistas tentem mais de um desses agentes, em vez de pensar que “eles são todos iguais”. Às vezes, somente um ensaio empírico de diferentes ISRS mostrará o fármaco mais adequado para determinado paciente.





*O aumento da 5HT no axônio causa a dessensibilização/infrarregulação dos receptores pós-sinápticos, o que reduz os efeitos colaterais*

**Figura 7.17 Mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), parte 5.** Por fim, após os ISRS terem bloqueado a bomba de recaptação (ou transportador de serotonina [SERT] na Figura 7.14), depois de terem aumentado a serotonina (5HT) somatodendrítica (Figura 7.14), dessensibilizado os autorreceptores  $5HT_{1A}$  somatodendríticos (Figura 7.15), ativado o fluxo de impulsos neuronais (Figura 7.16) e aumentado a liberação de 5HT pelos terminais axônicos (Figura 7.16), a etapa final (mostrada aqui) consiste na dessensibilização dos receptores pós-sinápticos de 5HT. Essa dessensibilização pode mediar a redução dos efeitos colaterais dos ISRS conforme a tolerância se desenvolve.

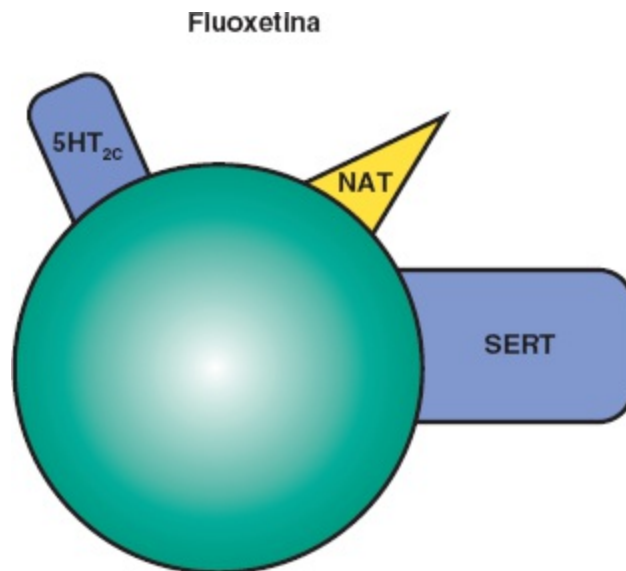
## **Fluoxetina | Um ISRS com propriedades antagonistas de $5HT_{2C}$**

Este ISRS também exerce ações antagonistas de  $5HT_{2C}$ , que podem explicar muitas de suas propriedades clínicas singulares (Figura 7.18). O antagonismo de  $5HT_{2C}$  é explicado no Capítulo 5 e ilustrado nas Figuras 5.52A e 5.52B. Outros antidepressivos com propriedades antagonistas de  $5HT_{2C}$  são a mirtazapina e a agomelatina. Vários antipsicóticos atípicos, como a quetiapina, com propriedades antidepressivas comprovadas, além da olanzapina, da asenapina e da clozapina, também exercem potentes ações antagonistas de  $5HT_{2C}$ . O bloqueio da ação da serotonina nos receptores de  $5HT_{2C}$  desinibe (*i. e.*, intensifica) a liberação de NA e DA (Figura 5.52B). O antagonismo de  $5HT_{2C}$  pode contribuir não apenas para as ações terapêuticas da fluoxetina, mas também para o seu perfil de tolerabilidade.

A boa nova sobre o antagonismo de  $5HT_{2C}$  pode ser que ele seja geralmente ativador. Assim, muitos pacientes, mesmo com a primeira dose, percebem que a fluoxetina produz um efeito energizante e de redução da fadiga, havendo também melhora na concentração e na atenção. Esse mecanismo talvez seja mais apropriado para pacientes deprimidos que apresentam redução do afeto positivo, hipersonia, retardo psicomotor, apatia e fadiga (Figura 6.46). A fluoxetina também está aprovada em alguns países associada à olanzapina para a depressão unipolar resistente ao tratamento



e para a depressão bipolar. Como a olanzapina também tem ações antagonistas de  $5HT_{2C}$  (Figura 5.46), pode ser que a reunião das ações antagonistas de  $5HT_{2C}$  de ambos os fármacos leve, teoricamente, a um aumento da liberação de DA e de NA no córtex para mediar as ações antidepressivas dessa combinação. O antagonismo de  $5HT_{2C}$  também contribui para o efeito antibulimia de doses mais altas de fluoxetina, o único ISRS aprovado para o tratamento desse transtorno alimentar.



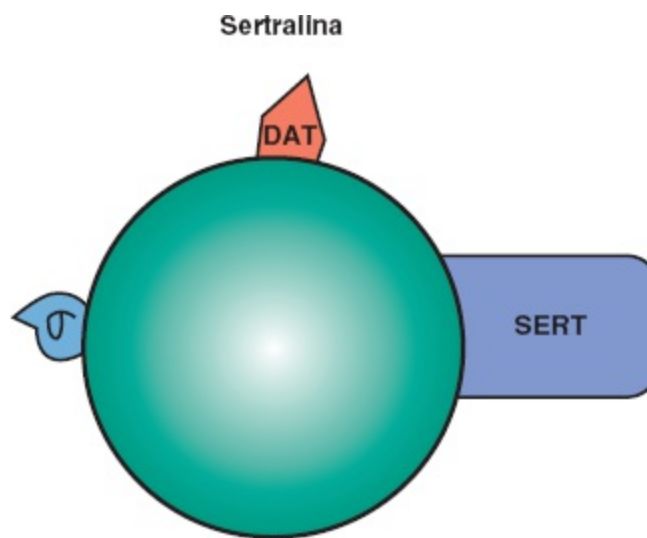
**Figura 7.18 Fluoxetina.** Além da inibição da recaptação de serotonina, a fluoxetina exerce inibição na recaptação de noradrenalina (IRN) e ações antagonistas da serotonina 2C ( $5HT_{2C}$ ). Os efeitos ativadores da fluoxetina podem decorrer de suas ações nos receptores  $5HT_{2C}$ . A inibição da recaptação de noradrenalina pode ser clinicamente relevante apenas quando administrada em doses muito altas. A fluoxetina também é um inibidor da CYP 2D6 e 3A4.

A má notícia sobre o antagonismo de  $5HT_{2C}$  é que ele pode ser ativador. Desse modo, as ações antagonistas de  $5HT_{2C}$  da fluoxetina pode contribuir para o fato de esse fármaco ser menos apropriado para pacientes com agitação, insônia e ansiedade. Estes pacientes podem apresentar ativação indesejada e, até mesmo, ataques de pânico se tomarem um agente que os ative ainda mais.

Outras propriedades singulares da fluoxetina (Figura 7.18) são suas ações bloqueadoras fracas da recaptação de NA, que podem se tornar clinicamente relevantes em doses muito altas. A fluoxetina apresenta meia-vida longa (2 a 3 dias), e o seu metabólito ativo tem meia-vida ainda mais longa (2 semanas). Essa meia-vida longa é vantajosa, pois parece reduzir as reações de retirada características da suspensão súbita de alguns ISRS, porém também significa que é necessário um tempo prolongado para a depuração do fármaco e de seu metabólito ativo após a interrupção da fluoxetina e antes de iniciar outro agente, como um inibidor da monoamina oxidase (IMAO). A fluoxetina está disponível não apenas como formulação para uso 1 vez/dia, como também em formulação oral para administração 1 vez/semana.

**Sertralina | Um ISRS com inibição do transportador de dopamina e ligação  $\sigma_1$**

Este ISRS apresenta dois mecanismos candidatos que o diferenciam: a inibição do transportador de dopamina (DAT) e a ligação aos receptores sigma-1 ( $\sigma_1$ ) (Figura 7.19). As ações inibitórias sobre o DAT são controversas, pois são mais fracas do que as ações inibitórias sobre o SERT. Por isso, alguns especialistas sugerem que a ocupação do DAT pela sertralina não é suficiente para ser clinicamente relevante. Entretanto, conforme discutido adiante na seção sobre inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND), ainda não foi esclarecido se os altos graus de ocupação do DAT são necessários ou, até mesmo, desejáveis para contribuir para as ações antidepressivas. Isto é, talvez apenas um pequeno grau de inibição do DAT seja suficiente para produzir melhora na energia, na motivação e na concentração, particularmente quando acrescentada a outra ação, como inibição do SERT. De fato, a inibição do DAT de alto impacto caracteriza os estimulantes usados como reforçadores, como a cocaína e o metilfenidato, o que não seria geralmente desejável em um antidepressivo.



**Figura 7.19 Sertralina.** A sertralina inibe a recaptação de dopamina (IRD) e se liga aos receptores  $\sigma_1$ , além de inibir a recaptação de serotonina (IRS). A relevância clínica da IRD pela sertralina não é conhecida, embora possa melhorar a energia, a motivação e a concentração. Suas propriedades  $\sigma$  podem contribuir para as ações ansiolíticas e também podem ser úteis em pacientes com depressão psicótica.

Com base em relatos, os clínicos têm observado as ações ativadoras discretas e desejáveis da sertralina em alguns pacientes com “depressão atípica”, o que melhora os sintomas de hipersonia, baixa energia e reatividade do humor. Uma combinação favorita de alguns médicos para pacientes deprimidos consiste em acrescentar bupropiona à sertralina (*i. e.*, Wellbutrin® ao Zoloft®), somando as propriedades inibitórias fracas de cada agente sobre o DAT. Os clínicos também têm observado a ativação excessiva de alguns pacientes com transtorno do pânico pela sertralina, o que exige titulação mais lenta da dose em determinados pacientes com sintomas de ansiedade. Todas essas ações da sertralina são compatíveis com suas ações inibitórias fracas sobre o DAT, o que contribui para o seu perfil clínico de ações.

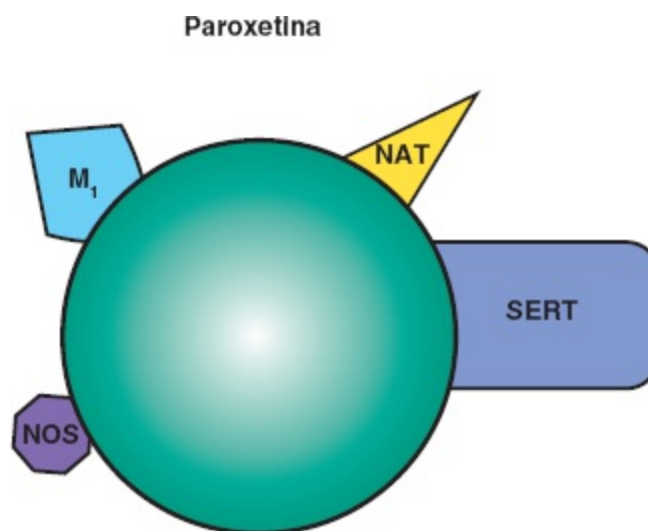
As ações  $\sigma_1$  da sertralina não estão bem elucidadas, mas podem contribuir para seus efeitos

ansiolíticos e, em particular, para seus efeitos na depressão psicótica e na depressão delirante, nas quais a sertralina pode ter efeitos terapêuticos vantajosos, em comparação com alguns outros ISRS. Essas ações  $\sigma_1$  contribuiriam tanto para as ações ansiolíticas quanto para as ações antipsicóticas, conforme discutido de modo mais pormenorizado na seção sobre fluvoxamina, mais adiante.

## **Paroxetina | Um ISRS com ações anticolinérgicas muscarínicas e inibitórias sobre o transportador de noradrenalina**

Este ISRS é utilizado por muitos clínicos em pacientes com sintomas de ansiedade. A paroxetina tende a ser mais tranquilizante e, até mesmo, sedativa no início do tratamento, em comparação com as ações mais ativadoras da fluoxetina e da sertralina discutidas anteriormente. Talvez as ações anticolinérgicas leves da paroxetina contribuam para esse perfil clínico (Figura 7.20). A paroxetina também tem propriedades inibitórias fracas sobre o NAT (transportador de noradrenalina), que podem contribuir para sua eficácia na depressão, particularmente em doses altas. As vantagens das duplas propriedades de inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina, ou ações IRSN, são discutidas adiante, na seção sobre IRSN. É possível que a inibição fraca a moderada do NAT pela paroxetina contribua de modo importante para suas ações antidepressivas.

A paroxetina inibe a enzima óxido nítrico sintetase, o que pode, teoricamente, contribuir para a disfunção sexual, em especial nos homens. A paroxetina também é notória por causar reações de abstinência com sua interrupção súbita, com aparecimento de sintomas como acatisia, inquietação, sintomas gastrintestinais, tontura e formigamento, principalmente quando é interrompida de súbito após tratamento prolongado com doses altas. Talvez isso se deva não apenas às propriedades de inibição do SERT, visto que todos os ISRS podem causar reações de descontinuação, mas também a contribuições adicionais do rebote anticolinérgico quando a paroxetina é rapidamente suspensa. A paroxetina está disponível em formulação de liberação controlada, o que pode atenuar alguns de seus efeitos colaterais, como as reações de descontinuação.



**Figura 7.20 Paroxetina.** Além da inibição da recaptação de serotonina (IRS), a paroxetina tem efeitos anticolinérgicos (M<sub>1</sub>)

leves, calmantes ou, talvez, sedativos, inibição da recaptação de noradrenalina (IRN) fraca, que pode contribuir para ações antidepressivas adicionais e inibição da enzima óxido nítrico sintetase (NOS), e pode contribuir para a disfunção sexual. A paroxetina também é um potente inibidor da CYP 2D6.

## Fluvoxamina | Um ISRS com propriedades de ligação aos receptores $\sigma_1$

Este ISRS foi um dos primeiros a serem lançados mundialmente para o tratamento da depressão, porém nunca teve aprovação oficial para a depressão nos EUA. Assim, ele tem sido considerado mais um fármaco para o tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo e da ansiedade. À semelhança da sertralina, a fluvoxamina tem uma propriedade de ligação singular, que consiste na sua interação com os sítios  $\sigma_1$ . Todavia, essa ação é mais potente com a fluvoxamina do que com a sertralina (Figura 7.21). A função fisiológica dos sítios  $\sigma_1$  continua sendo um mistério e, por isso, é às vezes chamada de “enigma sigma”, embora tenha sido relacionada com a ansiedade e a psicose. Embora não se tenha totalmente esclarecido como definir um agonista ou um antagonista nos sítios  $\sigma_1$ , estudos recentes sugerem que a fluvoxamina possa atuar como agonista nos receptores  $\sigma_1$  e que essa propriedade possa constituir uma ação farmacológica adicional. Isso ajuda a explicar as propriedades ansiolíticas bem conhecidas da fluvoxamina. A fluvoxamina também tem demonstrado atividade terapêutica tanto na depressão psicótica quanto na depressão delirante, nas quais, à semelhança da sertralina, pode ter vantagens sobre outros ISRS.

Atualmente, a fluvoxamina está disponível como formulação de liberação controlada, o que torna possível sua administração 1 vez/dia, diferentemente da fluvoxamina de liberação imediata, cuja meia-vida mais curta costuma exigir sua administração 2 vezes/dia. Além disso, ensaios clínicos recentes da fluvoxamina de liberação controlada mostraram taxas de remissão impressionantes tanto no transtorno obsessivo-compulsivo quanto no transtorno de ansiedade social, bem como, possivelmente, menor sedação no pico da dose.

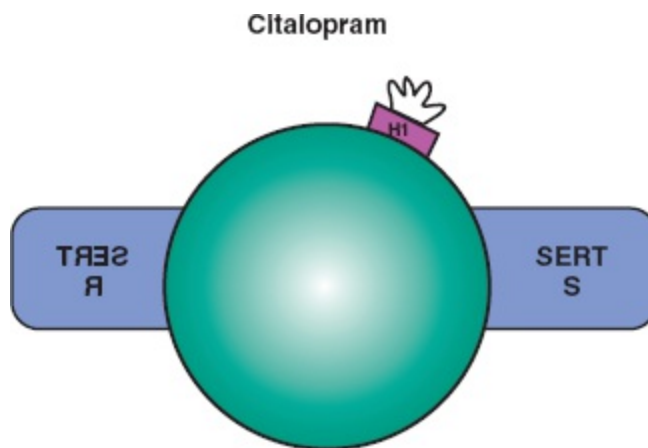


**Figura 7.21 Fluvoxamina.** As propriedades secundárias da fluvoxamina envolvem ações nos receptores  $\sigma_1$ , que podem ser ansiolíticas e também benéficas para a depressão psicótica, e inibição da CYP 1A2 e 3A4.

## Citalopram | O ISRS com um enantiômero “bom” e outro “mau”

Este ISRS compreende dois enantiômeros, R e S, um imagem especular do outro (Figura 7.22). A mistura desses enantiômeros é conhecida como citalopram racêmico ou, comumente, apenas como citalopram e apresenta propriedades anti-histamínicas leves, que residem no enantiômero R (Figura 7.22). Em geral, o citalopram racêmico é um dos ISRS mais bem tolerados, e os achados no tratamento da depressão no idoso são favoráveis. Entretanto, tem uma ação terapêutica um tanto inconsistente na menor dose, o que costuma exigir o aumento da dose para otimizar o tratamento.

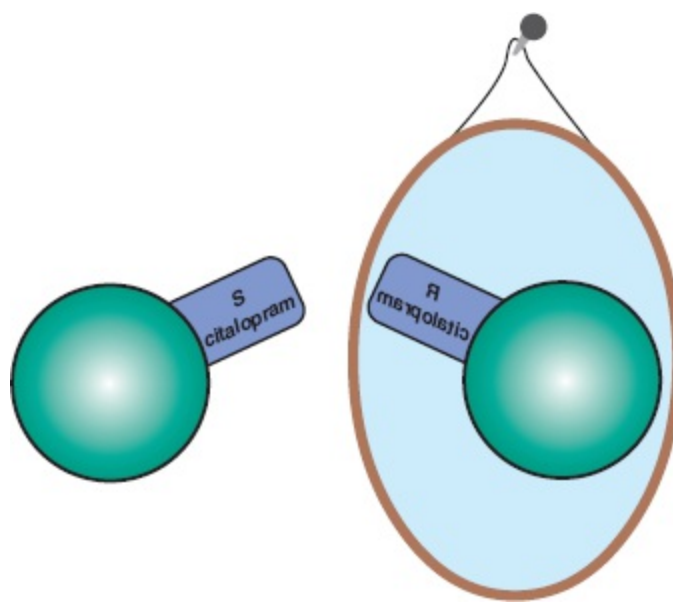
Todavia, o aumento da dose é limitado, em virtude do potencial de prolongamento do QTc. Todos esses achados sugerem que não seja adequado que o citalopram contenha o enantiômero R. De fato, algumas evidências farmacológicas sugerem que o enantiômero R pode ser farmacologicamente ativo no SERT, de modo a não inibir o SERT, mas na realidade interfere na capacidade do enantiômero S ativo de inibir o SERT. Isso pode levar à redução da inibição do SERT, da 5HT sináptica e das ações terapêuticas finais, particularmente em doses baixas.



**Figura 7.22 Citalopram.** O citalopram consiste em dois enantiômeros, R e S. O enantiômero R apresenta propriedades anti-histamínicas fracas e é um inibidor fraco da CYP 2D6.

## Escitalopram | O ISRS quintessencial

A solução para melhorar as propriedades do citalopram racêmico consiste em remover o enantiômero R indesejado. O fármaco resultante é conhecido como escitalopram, por ser constituído apenas do enantiômero S ativo puro (Figura 7.23). Essa manobra parece remover as propriedades anti-histamínicas, e não há restrição quanto a doses mais altas para evitar o prolongamento de QTc. Além disso, a remoção do isômero R que interfere potencialmente faz com que a menor dose de escitalopram tenha eficácia mais previsível. Por isso, o escitalopram é o ISRS, cujas ações farmacológicas são quase todas explicadas, mais provavelmente, pela inibição pura do SERT. O escitalopram é considerado, talvez, o ISRS mais bem tolerado, com as menores taxas de interações medicamentosas mediadas por CYP.



**Figura 7.23 Escitalopram.** Os enantiômeros R e S do citalopram são imagens espaciais um do outro, porém apresentam propriedades clínicas ligeiramente diferentes. O enantiômero R é o que apresenta propriedades anti-histamínicas fracas e inibição fraca da CYP 2D6, enquanto o enantiômero S não exibe essas propriedades. Os enantiômeros R e S também podem diferir quanto a seus efeitos no transportador de serotonina. O enantiômero S do citalopram foi desenvolvido e comercializado como o antidepressivo escitalopram.

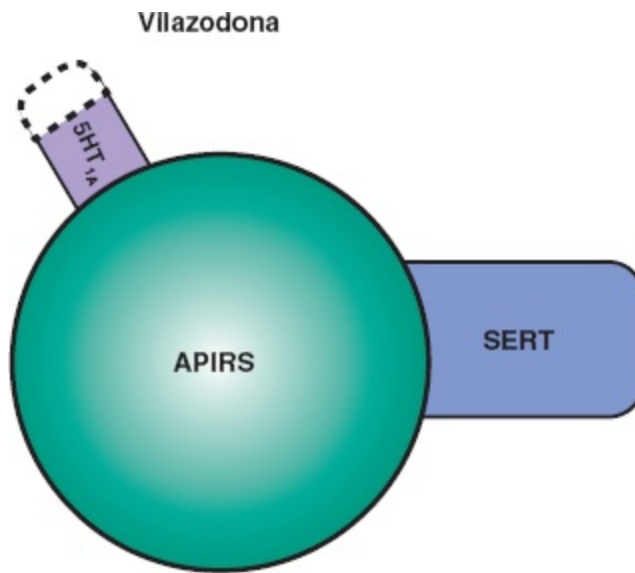
## Agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina

Um novo antidepressivo no mercado norte-americano é a vilazodona, que combina a inibição do SERT com uma segunda propriedade: agonista parcial de  $5HT_{1A}$ . Por esse motivo, a vilazodona é denominada APIRS (agonista parcial/inibidor da recaptação de serotonina) (Figura 7.24). Sabe-se, há muito tempo, que a combinação da inibição da recaptação de serotonina com agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  intensifica as propriedades antidepressivas e a tolerabilidade dos ISRS/IRSs em alguns pacientes. Embora a vilazodona seja o único agente aprovado seletivo apenas para essas duas ações, a inibição do SERT combinada com agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  foi obtida anteriormente pela união de antipsicóticos atípicos com ações agonistas parciais  $5HT_{1A}$ , como a quetiapina ou o aripiprazol, com ISRS/IRSs (abordados no Capítulo 5: ver as Figuras 5.47 e 5.62). Entretanto, a administração de vilazodona não é totalmente idêntica a essa opção, já que os antipsicóticos atípicos apresentam muitas outras ações farmacológicas, algumas desejáveis e outras não (Figuras 5.47 e 5.62).

As ações agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  junto com inibição do SERT também podem ser obtidas pelo aumento dos ISRS/IRSs com a bupiriona, um agonista parcial de  $5HT_{1A}$ . Entretanto, elas não são iguais às ações da vilazodona. Isso porque a bupiriona e seu metabólito ativo, a 6-hidroxibupiriona, são agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  mais fracos do que a vilazodona. Assim, estima-se que elas ocupem menos receptores  $5HT_{1A}$  por um período mais curto de tempo do que a vilazodona nas doses clinicamente administradas. A bupiriona e a 6-hidroxibupiriona também se ligam aos receptores  $5HT_{1A}$  com menos afinidade do que a própria 5HT. Enquanto isso, a vilazodona liga-se aos receptores  $5HT_{1A}$  com mais afinidade do que a 5HT. Isso sugere que a administração de

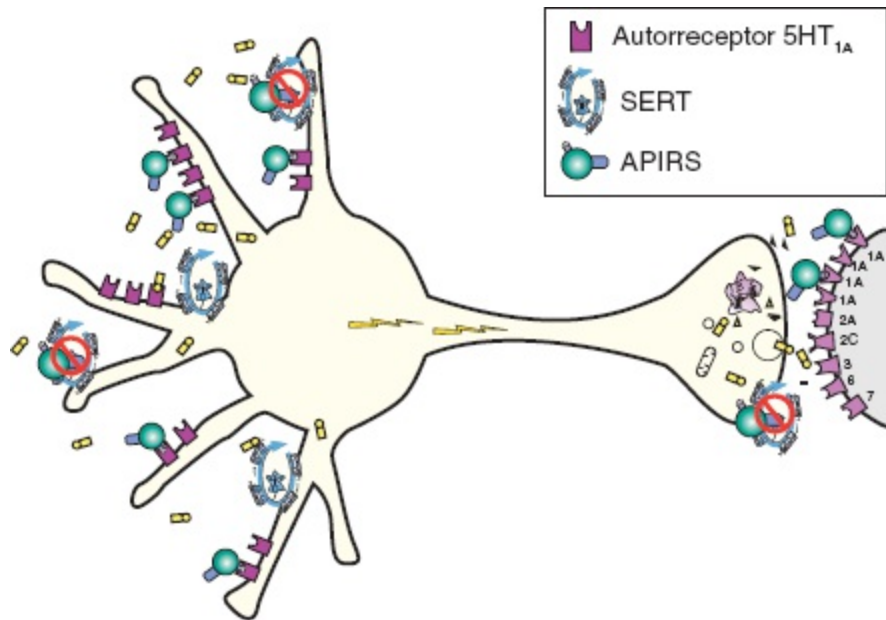


bupiriona como agente potencializador de um ISRS/IRSN provavelmente leva à ocupação dos receptores  $5HT_{1A}$ , que ocorre mais acentuadamente nos estados de baixos níveis de 5HT, e nem tanto nos estados de níveis elevados de 5HT. No entanto, a administração de vilazodona leva à ligação aos receptores  $5HT_{1A}$ , mesmo na presença de 5HT. Outra diferença entre a bupiriona associada a um ISRS/IRSN *versus* a vilazodona é o fato de que, quando a bupiriona potencializa um ISRS, ela geralmente é administrada em uma dose para que cerca de 10 a 20% dos receptores  $5HT_{1A}$  sejam ocupados. Enquanto isso, o ISRS é administrado em uma dose de modo que 80% dos SERT sejam bloqueados. Por outro lado, exames de neuroimagem em seres humanos sugerem que a vilazodona seja administrada em uma dose de modo que cerca de 50% dos SERT e dos receptores  $5HT_{1A}$  serem ocupados. Não se sabe se isso responde pelas diferenças clinicamente significativas observadas entre a administração de vilazodona como monoterapia e a potencialização dos ISRS/IRSN com a bupiriona, mas pode responder pela incidência aparentemente menor de disfunção sexual com a vilazodona do que com o uso isolado de ISRS ou com a potencialização desses fármacos com a bupiriona. Não se sabe também se a eficácia maior da bupiriona combinada com os ISRS na depressão, demonstrada em ensaios clínicos de pacientes que não responderam à monoterapia com ISRS, se aplica à vilazodona, visto que ainda não foram conduzidos ensaios clínicos apropriados para comprovar isso. Em modelos animais, a adição do antagonista parcial de  $5HT_{1A}$  aos ISRS provoca elevações mais imediatas e estáveis dos níveis de 5HT no cérebro do que os ISRS isoladamente. Acredita-se que isso se deva ao fato de que os agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  representam um tipo de “serotonina artificial” seletivo, particularmente para os autorreceptores  $5HT_{1A}$  somatodendríticos pré-sinápticos, e que a ação agonista parcial de  $5HT_{1A}$  ocorre logo após a administração do fármaco (Figura 7.25). Por isso, as ações agonistas parciais imediatas de  $5HT_{1A}$  são, teoricamente, aditivas ou sinérgicas com a inibição simultânea do SERT. Isso porque elas levam a ações mais rápidas e mais acentuadas nos autorreceptores somatodendríticos  $5HT_{1A}$  (Figura 7.26) do que com o uso de inibição do SERT isoladamente (Figura 7.14), incluindo a sua infrarregulação (Figura 7.27). Hipoteticamente, isso provoca elevação mais rápida e mais acentuada da 5HT sináptica (Figura 7.28) do que aquela possível com o uso isolado de ISRS (Figura 7.16). Além disso, o agonismo parcial de  $5HT_{1A}$  por meio do mecanismo de APIRS da vilazodona ocorre imediatamente nos receptores  $5HT_{1A}$  pós-sinápticos (Figura 7.26), com ações nesses receptores que são muito mais rápidas e com um tipo diferente de estimulação, em comparação com as ações agonistas totais tardias da própria serotonina quando aumentada pela inibição do SERT isoladamente (Figura 7.16). As ações corrente abaixo dos receptores  $5HT_{1A}$ , que levam ao aumento da liberação de dopamina (Figura 7.29), discutidas no Capítulo 5 e ilustradas nas Figuras 5.15C e 5.16C, talvez sejam responsáveis pela redução observada de disfunção sexual nos pacientes em uso da combinação de inibição do SERT com ações agonistas parciais de  $5HT_{1A}$ , em comparação com a inibição exclusiva do SERT.



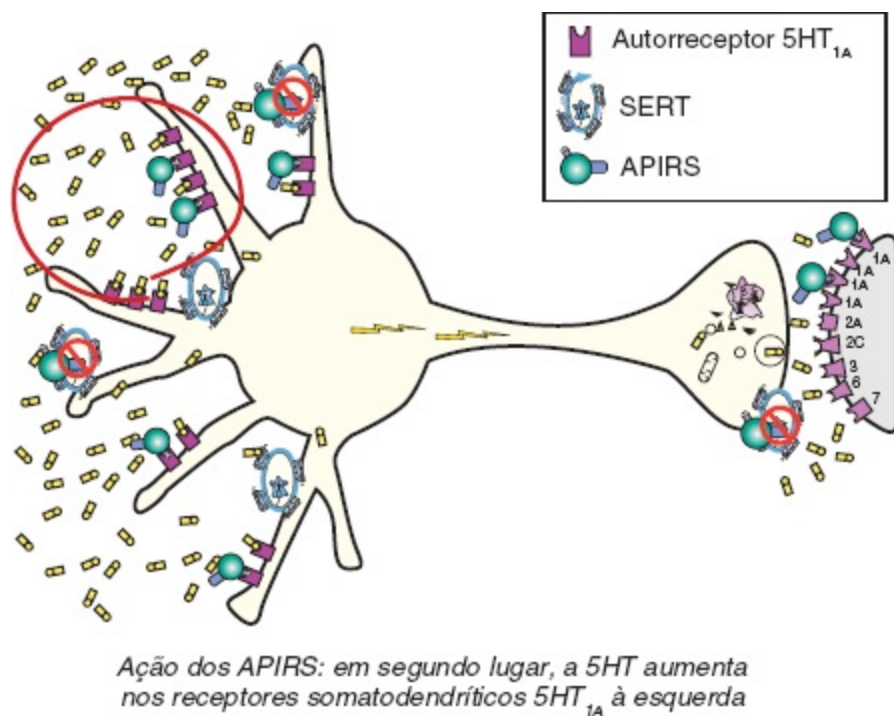
Agonista parcial/inibidor da recaptação de serotonina

**Figura 7.24 Vilazodona.** A vilazodona é um agonista parcial do receptor  $5HT_{1A}$  e também inibe a recaptação de serotonina. Por isso, é designada como agonista parcial/inibidor da recaptação de serotonina (APIRS). Seus efeitos nos receptores  $5HT_{1A}$  são iguais ou mais potentes do que seus efeitos nos transportadores de serotonina.



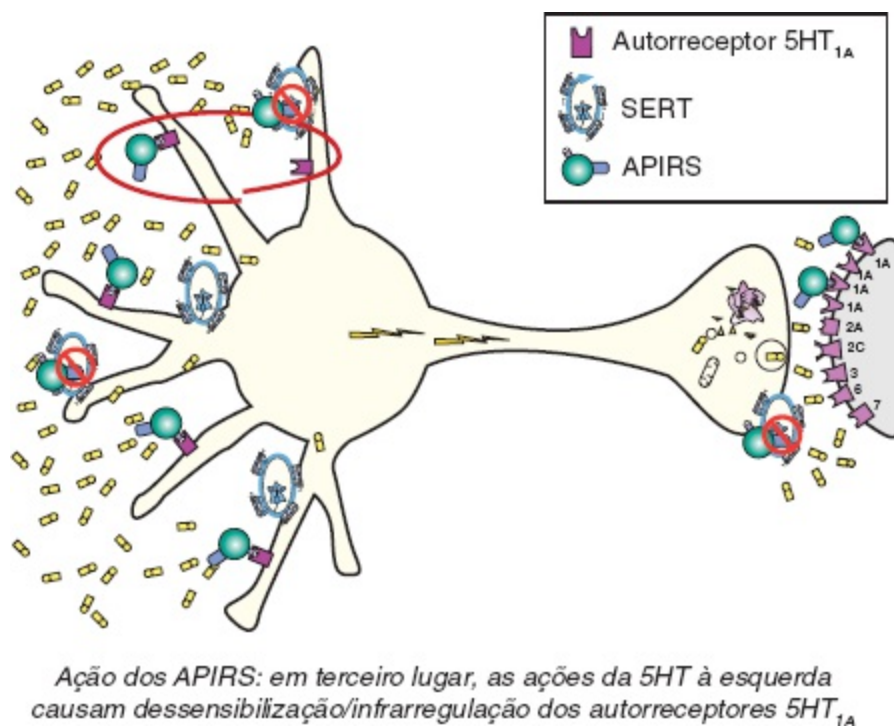
*Ação dos APIRS: inicialmente, cerca da metade dos SERT e metade dos receptores  $5HT_{1A}$  são imediatamente ocupados*

**Figura 7.25 Mecanismo de ação dos agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina (APIRS), parte 1.** Quando um APIRS é administrado, cerca da metade dos transportadores de serotonina (SERT) e metade dos receptores de serotonina  $1A$  ( $5HT_{1A}$ ) são imediatamente ocupados.

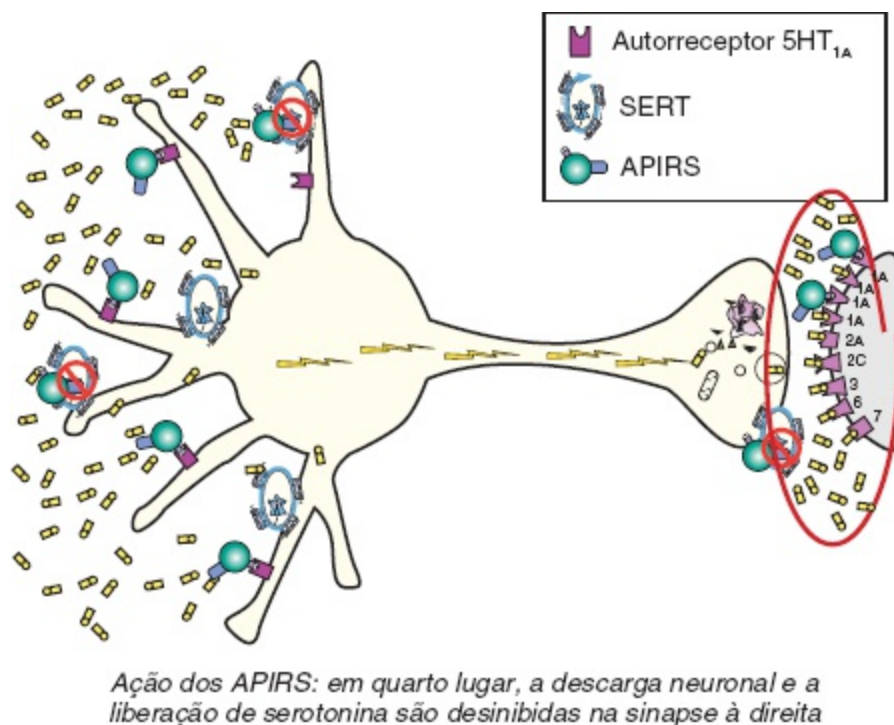


**Figura 7.26 Mecanismo de ação dos agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina (APIRS), parte 2.** O bloqueio do transportador de serotonina (SERT) provoca aumento da serotonina inicialmente na área somatodendrítica do neurônio serotoninérgico (à esquerda).

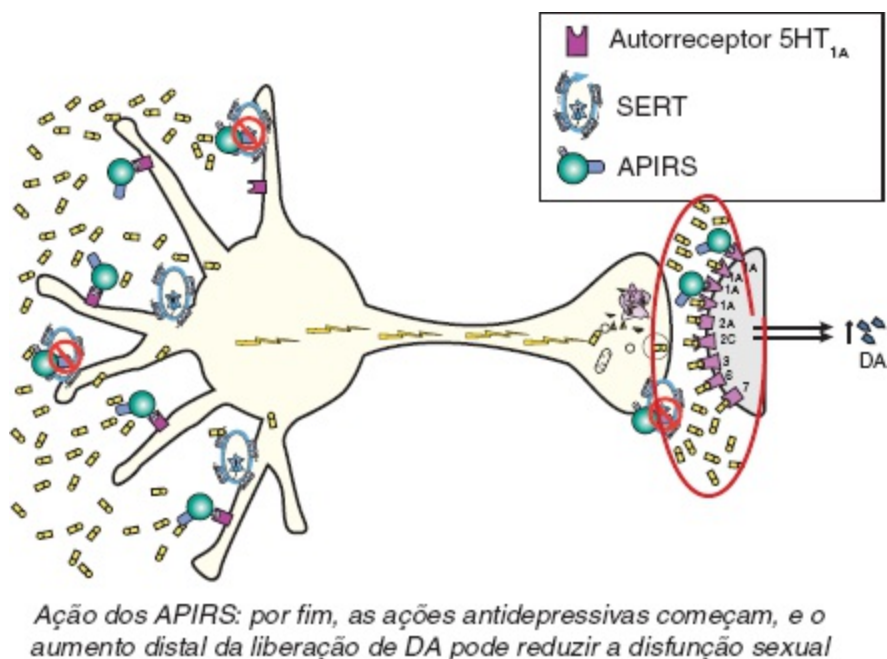
Teoricamente, as ações dos APIRS poderiam levar a um início mais rápido da ação antidepressiva, se a elevação rápida da 5HT estiver ligada a um rápido início de ação do antidepressivo. Entretanto, os estudos clínicos não sustentam essa hipótese, pois o rápido aumento da serotonina não é bem tolerado, devido, particularmente, aos efeitos colaterais gastrointestinais. Além disso, a titulação da dose deve ser lenta até alcançar a dose total, diminuindo também a rapidez de início da ação de qualquer antidepressivo rápido em potencial. As ações dos APIRS podem levar a maior eficácia antidepressiva do que a inibição seletiva do SERT, conforme sugerido pela potencialização dos ISRS pela bupirona. Todavia, isso ainda não foi demonstrado em ensaios clínicos comparativos da vilazodona *versus* ISRS. Por fim, as ações dos APIRS podem, teoricamente, levar a menor disfunção sexual, devido aos menores graus de inibição do SERT, em comparação com os ISRS, junto com as ações dopaminérgicas favoráveis correntes abaixo. Foi constatado baixo nível de disfunção sexual com o uso da vilazodona em ensaios clínicos controlados por placebo, porém ainda não se demonstrou ser menor do que aquela associada aos ISRS em estudos clínicos comparativos.



**Figura 7.27** Mecanismo de ação dos agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina (APIRS), parte 3. O aumento da serotonina na área somatodendrítica do neurônio serotonérgico (5HT), conforme ilustrado na Figura 7.26, tem como consequência a dessensibilização ou a infrarregulação dos autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> somatodendríticos (círculo vermelho).



**Figura 7.28** Mecanismo de ação dos agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina (APIRS), parte 4. Uma vez infrarregulados os receptores somatodendríticos, conforme ilustrado na Figura 7.27, não há mais inibição do fluxo de impulsos no neurônio serotonérgico (5HT). Assim, o fluxo de impulsos neuronal é ativado. Em consequência, ocorre liberação de 5HT no terminal axônico (círculo vermelho).

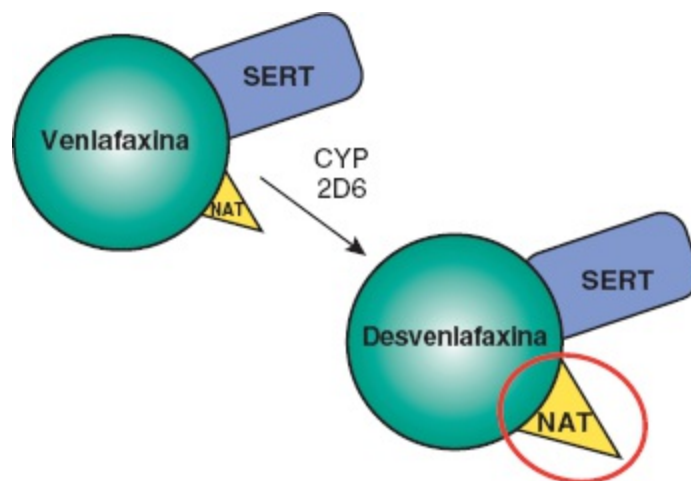


**Figura 7.29 Mecanismo de ação dos agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina (APIRS), parte 5.** Por fim, após os APIRS terem bloqueado o transportador de serotonina (SERT) (Figura 7.25), aumentado a serotonina (5HT) somatodendrítica (Figura 7.26), dessensibilizado os autorreceptores 5HT<sub>1A</sub> somatodendríticos (Figura 7.27), ativado o fluxo de impulsos neurais (Figura 7.28) e aumentado a liberação de 5HT dos terminais axônicos (Figura 7.28), a etapa final (círculo vermelho) pode ser a dessensibilização dos receptores de 5HT pós-sinápticos. Essa estrutura temporal correlaciona-se com a ação antidepressiva. Além disso, o predomínio das ações em 5HT<sub>1A</sub> leva ao aumento distal da liberação de dopamina (DA), o que reduz a disfunção sexual.

## Inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina

Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN) combinam a inibição substancial do SERT produzida pelos ISRS com vários graus de inibição do transportador de noradrenalina (Figuras 7.30 a 7.33). Teoricamente, deve haver alguma vantagem terapêutica na adição do inibidor do NAT ao inibidor do SERT, visto que um mecanismo contribui para a eficácia do outro ao ampliar o alcance desses antidepressivos nos sistemas de neurotransmissão monoaminérgica em mais regiões cerebrais. Uma indicação prática de que mecanismos monoaminérgicos duplos possam levar a maior eficácia é a constatação de que o IRSN venlafaxina costuma parecer ter maior eficácia antidepressiva com o aumento da dose, teoricamente devido ao recrutamento de uma inibição cada vez maior do NAT conforme se aumenta a dose (*i. e.*, o “reforço” noradrenérgico). Atualmente, clínicos e especialistas discutem se as taxas de remissão são mais altas com IRSN em comparação com os ISRS, ou se os IRSN são mais úteis do que outras opções em pacientes deprimidos que não respondem aos ISRS. Uma área na qual os IRSN, mas não os ISRS, apresentam eficácia bem definida e estabelecida consiste no tratamento de diversas síndromes dolorosas. Os IRSN também podem ter maior eficácia do que os ISRS no tratamento dos sintomas vasomotores associados à perimenopausa, embora esse efeito não esteja tão bem estabelecido.



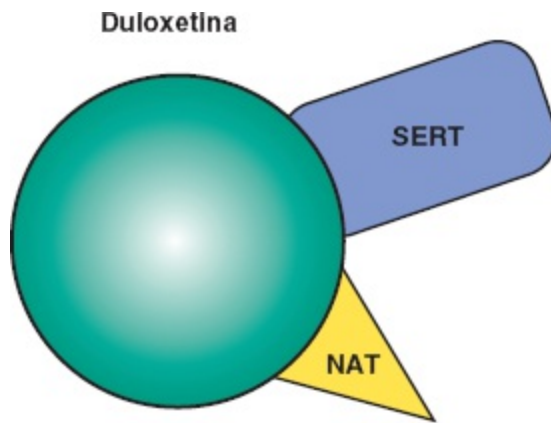


**Figura 7.30 Venlafaxina e desvenlafaxina.** A venlafaxina inibe a recaptação tanto da serotonina (IRS) quanto da noradrenalina (IRN), combinando, assim, dois mecanismos terapêuticos em um único agente. As ações serotoninérgicas da venlafaxina são observadas em doses baixas, enquanto suas ações noradrenérgicas são progressivamente intensificadas conforme se aumenta a dose. A venlafaxina é convertida em seu metabólito ativo, a desvenlafaxina, pela CYP 2D6. À semelhança da venlafaxina, a desvenlafaxina inibe a recaptação de serotonina e de noradrenalina, porém suas ações de IRN são maiores do que suas ações de IRS em comparação com a venlafaxina. A administração de venlafaxina costuma resultar em níveis de venlafaxina de cerca da metade dos níveis de desvenlafaxina. Todavia, isso pode variar, dependendo dos polimorfismos genéticos da CYP 2D6 e de o paciente estar fazendo uso de fármacos inibidores ou indutores da CYP 2D6. Desse modo, o grau de inibição do NAT com a administração de venlafaxina pode ser imprevisível. Hoje em dia, desenvolve-se a desvenlafaxina como fármaco em separado. Ela exerce inibição da recaptação de noradrenalina (IRN) relativamente maior que a da venlafaxina, porém sua ação é ainda mais potente sobre o transportador de serotonina.

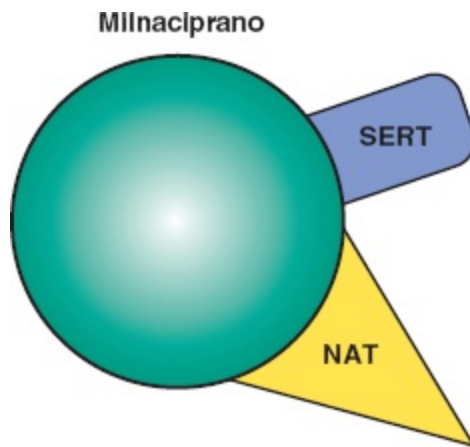
### Inibição do NAT aumenta DA no córtex pré-frontal

Embora sejam comumente denominados agentes de “dupla ação” sobre a serotonina e a noradrenalina, os IRSN exercem, de fato, uma terceira ação sobre a dopamina no córtex pré-frontal, mas não em outras áreas do cérebro. Desse modo, não são fármacos de ação tríplice “completos”, pois não inibem o transportador de dopamina (DAT). Todavia, talvez se possa considerar que os IRSN tenham “duas ações e meia”, em vez de apenas duas. Isto é, os IRSN não apenas reforçam a serotonina e a noradrenalina em todo o cérebro (Figura 7.33), mas também reforçam a dopamina especificamente no córtex pré-frontal (Figura 7.34). Esse terceiro mecanismo de reforço da dopamina em uma importante área do cérebro associada a vários sintomas da depressão deve constituir outra vantagem teórica para a farmacologia dos IRSN e sua eficácia no tratamento da depressão maior.

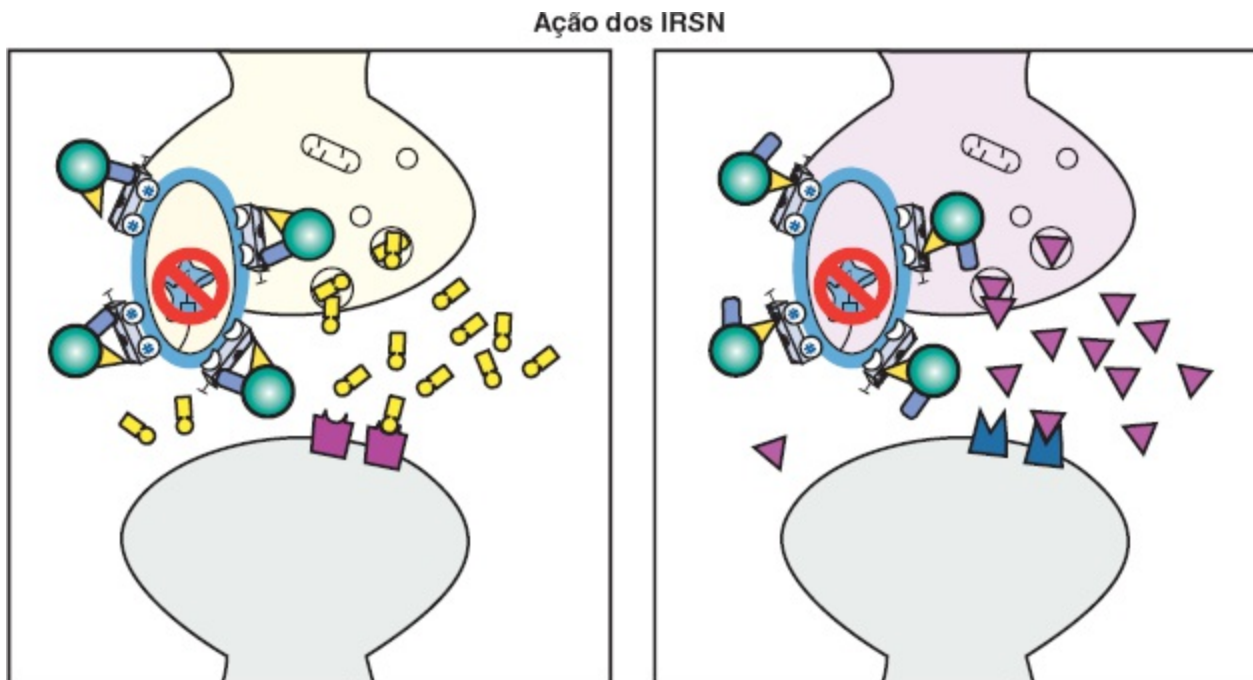




**Figura 7.31 Duloxetina.** A duloxetina inibe a recaptação da serotonina (IRS) e da noradrenalina (IRN). Suas ações noradrenérgicas podem contribuir para sua eficácia nos sintomas físicos dolorosos. A duloxetina também é um inibidor da CYP 2D6.



**Figura 7.32 Milnaciprano.** A milnaciprano inibe a recaptação da serotonina (IRS) e da noradrenalina (IRN), porém é um inibidor mais potente do transportador de noradrenalina (NAT) do que do transportador de serotonina (SERT). Sua inibição consistente do NAT pode contribuir para sua eficácia no alívio dos sintomas físicos dolorosos.



**Figura 7.33 Ações dos IRSN.** Nesta figura, são mostradas as ações duplas dos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN). Tanto a parte inibidora da recaptação de serotonina (IRS) da molécula do IRSN (painel da esquerda) quanto a parte inibidora de recaptação de noradrenalina (IRN) da molécula do IRSN (painel da direita) estão

inseridas em suas respectivas bombas de recaptação. Consequentemente, ambas as bombas são bloqueadas e o fármaco medeia o efeito antidepressivo.

Como a inibição do NAT estimula a DA no córtex pré-frontal? A resposta está ilustrada na Figura 7.34. No córtex pré-frontal, tanto o SERT quanto o NAT estão presentes em quantidades abundantes nos terminais nervosos serotoninérgicos e noradrenérgicos, respectivamente. Entretanto, existem poucos DAT nos terminais nervosos dopaminérgicos dessa parte do cérebro (Figura 7.34). Em consequência, após sua liberação, a DA está livre para se deslocar e se afastar da sinapse (Figura 7.34A). O raio de difusão da DA é, portanto, maior (Figura 7.34A) do que o da NA no córtex pré-frontal (Figura 7.34B), visto que existe NAT na sinapse NA (Figura 7.34B), porém não há DAT na sinapse DA (Figura 7.34A). Esse arranjo pode aumentar a importância reguladora da dopamina no funcionamento do córtex pré-frontal, pois a DA nessa parte do cérebro pode interagir com receptores DA não apenas em sua própria sinapse, mas também a alguma distância. Isso aumenta, talvez, a capacidade da DA de regular a cognição em toda uma área dentro de seu raio de difusão, e não apenas em uma única sinapse. O assunto foi discutido no Capítulo 1 e está ilustrado na Figura 1.7.

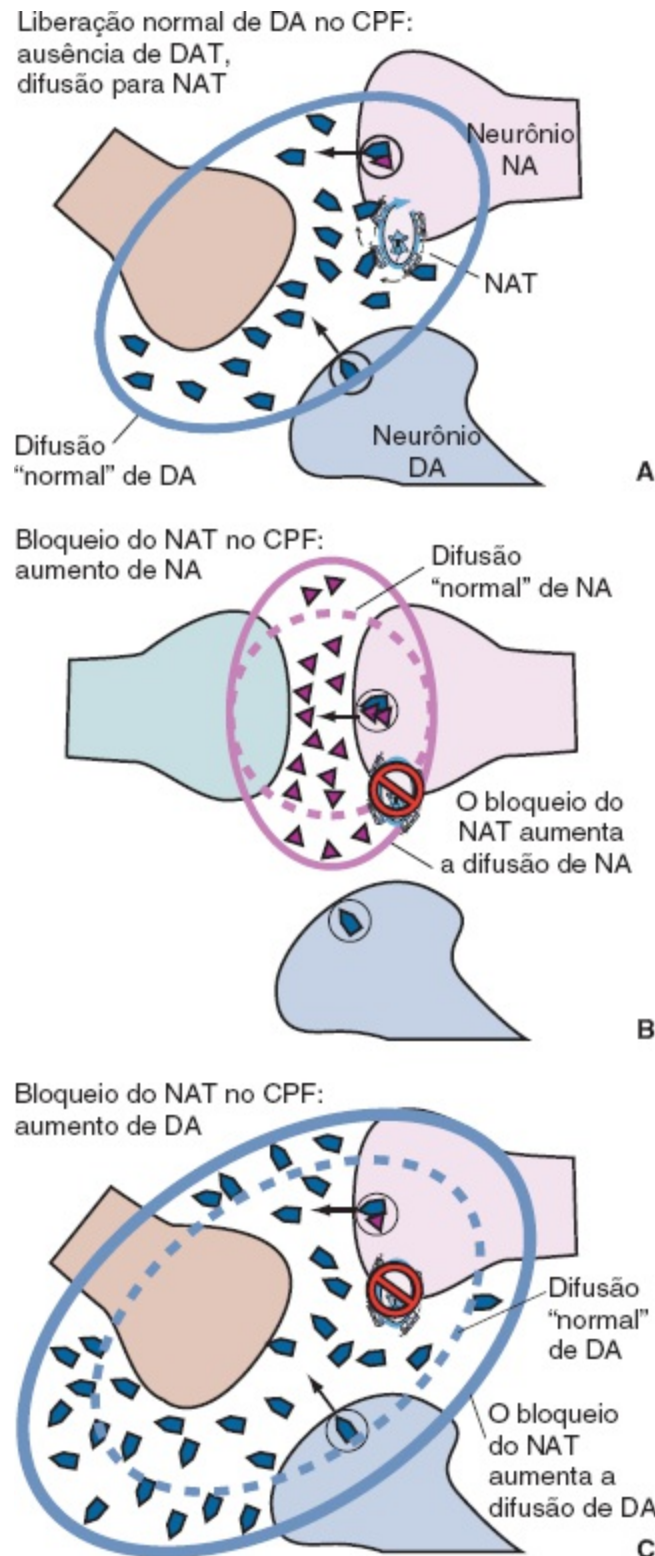
Dessa maneira, a ação da dopamina não termina com o DAT no córtex pré-frontal, mas sim por dois outros mecanismos. Isto é, a DA difunde-se para longe da sinapse DA até encontrar a enzima COMT (catecol-*O*-metiltransferase), que a degrada (ver Figura 4.6), ou até encontrar uma bomba de recaptação de noradrenalina ou NAT, que a transporte para dentro do neurônio NA (Figura 7.34A). Com efeito, os NAT têm maior afinidade pela DA do que pela NA, de modo que eles irão bombear tanto a DA quanto a NA nos terminais nervosos NA, interrompendo a ação de ambas.

O interessante é acompanhar os eventos que ocorrem quando o NAT é inibido no córtex pré-frontal. Como seria esperado, a inibição do NAT aumenta os níveis sinápticos de NA e amplia o raio de difusão da NA (Figura 7.34B). O que pode causar alguma surpresa é o fato de a inibição do NAT também aumentar os níveis de DA e amplia o raio de difusão da DA (Figura 7.34C). O resultado final é que a inibição do NAT aumenta tanto a NA quanto a DA no córtex pré-frontal. Assim, os IRSN apresentam “dois mecanismos e meio”: estimular a serotonina e a noradrenalina em todo o cérebro e a dopamina no córtex pré-frontal (menos em outras áreas de projeção da DA).

## **Venlafaxina**

Dependendo da dose administrada, a venlafaxina apresenta diferentes graus de inibição da recaptação de 5HT (mais potente e consistente até mesmo em doses baixas), em comparação com a recaptação de NA (potência moderada a robusta apenas em doses mais altas) (Figura 7.30). Todavia, não há nenhuma ação significativa sobre outros receptores. Continua havendo controvérsias sobre o fato de a venlafaxina ou outros IRSN terem maior eficácia do que os ISRS na depressão maior, em termos de aumento das taxas de remissão, remissão mais substancial e duradoura no tratamento prolongado ou maior eficácia na depressão resistente ao tratamento – embora pareça ser plausível,

tendo em vista os dois mecanismos e a estimulação das duas monoaminas. A venlafaxina também está aprovada e é bastante usada no tratamento de vários transtornos de ansiedade. Provavelmente, a adição da inibição do NAT é responsável por dois efeitos colaterais da venlafaxina observados em alguns pacientes: sudorese e elevação da pressão arterial.



**Figura 7.34 Bloqueio do transportador de noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal.** **A.** Embora haja quantidades abundantes de transportadores de serotonina (SERT) e de transportadores de noradrenalina (NAT) no córtex pré-frontal (CPF), existem poucos transportadores de dopamina (DAT). Isso significa que a dopamina pode se difundir para fora da sinapse e, portanto, exercer suas ações dentro de um raio maior. As ações da dopamina cessam nos terminais axônicos noradrenérgicos, visto que ela é captada pelo NAT. **B.** O bloqueio do NAT no córtex pré-frontal leva ao aumento da

noradrenalina sináptica, estendendo, assim, seu raio de difusão. **C.** Como o NAT capta tanto dopamina quanto noradrenalina, seu bloqueio também leva ao aumento da dopamina sináptica, estendendo ainda mais seu raio de difusão. Dessa maneira, os agentes que bloqueiam o NAT aumentam a noradrenalina em todo o cérebro e tanto a noradrenalina quanto a dopamina no córtex pré-frontal.

A venlafaxina está disponível como formulação de liberação prolongada (venlafaxina XR), que não apenas possibilita sua administração 1 vez/dia como também reduz significativamente os efeitos colaterais, em especial as náuseas. Diferentemente de vários outros psicofármacos disponíveis em formulações de liberação controlada, a venlafaxina XR representa considerável avanço com relação à formulação de liberação imediata. Com efeito, a formulação de liberação imediata da venlafaxina passou a ser pouco utilizada ou não utilizada, em virtude das náuseas e de outros efeitos colaterais associados a essa formulação, particularmente quando iniciada ou interrompida. Todavia, mesmo em sua formulação de liberação controlada, a venlafaxina pode causar reações de abstinência, às vezes muito incômodas, principalmente após a interrupção súbita de tratamento prolongado em doses altas. Mesmo assim, a formulação de liberação controlada é altamente preferível, em virtude de sua maior tolerabilidade.

## Desvenlafaxina

A venlafaxina é um substrato da CYP 2D6, que a converte no metabólito ativo, a desvenlafaxina (Figura 7.30). A desvenlafaxina inibe mais o NAT do que o SERT, em comparação com a venlafaxina. Normalmente, após a administração de venlafaxina, os níveis plasmáticos do fármaco correspondem a cerca da metade daqueles da desvenlafaxina. Entretanto, isso é muito variável, dependendo de o paciente estar tomando outro fármaco que atue como inibidor da CYP 2D6, desviando os níveis plasmáticos para maiores níveis de venlafaxina e níveis mais baixos de desvenlafaxina e reduzindo, também, a quantidade relativa de inibição do NAT. A variabilidade dos níveis plasmáticos de venlafaxina *versus* desvenlafaxina deve-se, ainda, a polimorfismos genéticos da CYP 2D6, de modo que os metabolizadores lentos deslocarão a razão entre esses dois fármacos, com níveis mais altos do composto original e menos metabólito ativo, desvenlafaxina. Isso reduz o grau relativo de inibição do NAT. Como resultado dessas considerações, o grau de inibição do NAT produzido por determinada dose de venlafaxina em determinado paciente, em um dado momento, pode ser, até certo ponto, imprevisível, enquanto isso é mais previsível para a desvenlafaxina. Clínicos experientes aprenderam a resolver esse problema com a titulação hábil da dose de venlafaxina, porém o desenvolvimento recente da desvenlafaxina como fármaco distinto também pode resolver esse problema, com menor necessidade de ajuste da dose e inibição mais consistente do NAT com determinada dose em todos os pacientes.

Estudos da desvenlafaxina relataram sua eficácia na redução dos sintomas vasomotores (SVM) em mulheres na perimenopausa, independentemente de estarem ou não depressivas. Os estudos iniciais demonstraram resultados promissores, se não inconsistentes, com alguns ISRS no alívio dos

SVM, bem como com o agonista  $\alpha_2$ , clonidina, e até mesmo com a gabapentina, um anticonvulsivante/agente para dor crônica. Entretanto, até o momento os resultados mais promissores parecem ser obtidos com os IRSN, particularmente a desvenlafaxina.

Muitas mulheres na perimenopausa apresentam ondas de calor e outros SVM, como sudorese noturna, insônia e, até mesmo, depressão, porém não desejam se submeter à terapia de reposição estrogênica (TRE). A desvenlafaxina parece ter eficácia na redução dos SVM nessas mulheres e pode proporcionar uma alternativa à TRE nesses casos. Entretanto, não está formalmente aprovada para esse uso, apesar de vários estudos com resultados positivos. Pode ser importante tratar os SVM, não apenas por serem incômodos, mas também pelo fato de serem precursores do início ou da recidiva de depressão maior. Hipoteticamente, os níveis flutuantes de estrogênio não apenas podem causar SVM, mas também podem constituir um deflagrador fisiológico de episódios depressivos maiores durante a perimenopausa. A desregulação dos sistemas de neurotransmissores nos centros termorreguladores hipotalâmicos pela flutuação irregular dos níveis de estrogênios pode levar a deficiências de neurotransmissores, que desencadeiam tanto os SVM quanto a depressão. Desse modo, não é surpreendente que outros sintomas relacionados com a desregulação dos neurotransmissores no hipotálamo possam ocorrer tanto na perimenopausa quanto na depressão, como insônia, ganho de peso e diminuição da libido. Na pós-menopausa, apesar da ausência de flutuações caóticas dos estrogênios, muitas mulheres continuam apresentando SVM. Isso pode decorrer da perda da expressão de um número suficiente de transportadores de glicose no cérebro, em virtude das baixas concentrações de estrogênio. Teoricamente, isso pode levar a um transporte ineficiente da glicose no SNC, que seria detectado nos centros hipotalâmicos, os quais iriam reagir deflagrando um alarme noradrenérgico, com resposta vasomotora, aumento do fluxo sanguíneo para o cérebro e aumento compensatório no transporte de glicose para o cérebro. Presumivelmente, o tratamento com IRSN reduziria a hiperatividade do hipotálamo e os sintomas vasomotores consequentes. Uma questão interessante relaciona-se com a observação de que os ISRS parecem atuar melhor em mulheres na presença de estrogênio do que na sua ausência. Dessa maneira, os ISRS podem ter eficácia mais confiável em mulheres na pré-menopausa (que apresentam níveis cíclicos normais de estrogênios), bem como naquelas que se encontram na pós-menopausa e submetidas à TRE, em comparação com aquelas na pós-menopausa que não fazem uso de TRE. Por outro lado, os IRSN parecem ter eficácia consistente em mulheres tanto na pré- quanto na pós-menopausa, bem como naquelas na pós-menopausa, independentemente de estarem ou não recebendo TRE. Assim, o tratamento da depressão em mulheres na pós-menopausa deve levar em consideração a presença ou não de sintomas vasomotores e se estão em uso de TRE, antes de se decidir sobre a prescrição de um ISRS ou de um IRSN.

## Duloxetina

Este IRSN, caracterizado, do ponto de vista farmacológico, por inibição ligeiramente mais potente do SERT do que do NAT (Figura 7.31), transformou nossos conceitos acerca da depressão e da dor. A ideia clássica era de que a depressão causava dor psíquica (como “eu sinto sua dor”), e não somática (como “ai!”), e que essa dor psíquica era secundária ao sofrimento emocional na depressão. Portanto, acreditava-se que qualquer coisa que pudesse melhorar a depressão reduziria inespecificamente a dor psíquica. A dor somática costumava ser considerada como diferente da dor psíquica na depressão, devido a algo errado no corpo, e não decorrente de algo errado com as emoções. Desse modo, acreditava-se que a dor somática não fosse causada pela depressão, embora a depressão pudesse supostamente agravá-la. Além disso, tradicionalmente, a dor somática não era tratada com antidepressivos.

Estudos realizados com a duloxetina mudaram todos esses conceitos. Não apenas este IRSN alivia a depressão na ausência de dor como também alivia a dor na ausência de depressão. Todos os tipos de dor melhoram com a duloxetina, desde a dor da neuropatia periférica no diabético até a fibromialgia e a dor musculoesquelética crônica, como aquela associada à osteoartrite e a problemas lombares. A constatação da eficácia da duloxetina em diversas síndromes dolorosas também validou o fato de que os sintomas físicos dolorosos constituem um conjunto legítimo de sintomas que acompanham a depressão, e não são apenas uma forma de dor emocional. O uso dos IRSN, como a duloxetina, nas síndromes dolorosas é discutido no Capítulo 10. Assim, a duloxetina apresenta eficácia estabelecida não apenas na depressão e na dor crônica, mas também em pacientes com sintomas físicos dolorosos crônicos da depressão. Os sintomas físicos dolorosos costumam ser ignorados ou omitidos por pacientes e clínicos no contexto da depressão maior. Dessa maneira, até recentemente, a ligação desses sintomas com a depressão maior não era bem reconhecida, em parte porque os sintomas físicos dolorosos não estão incluídos na lista dos sintomas dos critérios diagnósticos formais para a depressão. Mesmo assim, já se constatou que os sintomas físicos dolorosos estão frequentemente associados a um episódio depressivo maior e também constituem um dos principais sintomas residuais após o tratamento com antidepressivos (Figura 7.5). Parece que as ações duplas de IRSN duloxetina e de outros IRSN são superiores às ações serotoninérgicas seletivas dos ISRS no tratamento de condições como dor neuropática do diabetes e sintomas físicos dolorosos associados à depressão. O papel da inibição do NAT parece ser bem importante não apenas no tratamento de condições dolorosas sem depressão, mas também para os sintomas físicos dolorosos associados à depressão. A duloxetina também demonstrou ter eficácia no tratamento dos sintomas cognitivos da depressão, que são proeminentes na depressão geriátrica, explorando, possivelmente, as consequências pró-noradrenérgicas e pró-dopaminérgicas da inibição do NAT no córtex pré-frontal (Figura 7.34).

A duloxetina pode ser administrada 1 vez/dia, porém isso costuma ser uma boa ideia apenas depois de o paciente ter tido a chance de se tornar tolerante ao fármaco após iniciar sua administração 2 vezes/dia, particularmente durante a titulação para doses mais altas. A duloxetina



pode apresentar menor incidência de hipertensão e reações de descontinuação mais leves do que a venlafaxina.

## Milnaciprano

A milnaciprano foi o primeiro IRSN comercializado no Japão e em muitos países da Europa, como a França, onde é atualmente vendido como antidepressivo. Nos EUA, a milnaciprano não está aprovada para a depressão, mas sim para a fibromialgia. É interessante assinalar que o fármaco não foi aprovado para o tratamento da fibromialgia na Europa. A milnaciprano difere um pouco dos outros IRSN por ser um inibidor relativamente mais potente do NAT do que do SERT (Figura 7.32), enquanto os outros são inibidores mais potentes do SERT, em comparação com o NAT (Figuras 7.30 e 7.31). Esse perfil farmacológico singular pode explicar o perfil clínico um tanto diferente da milnaciprano em comparação com outros IRSN. Como as ações noradrenérgicas podem ser igualmente ou mais importantes para o tratamento das condições relacionadas com dor, em comparação com as ações serotoninérgicas, a inibição consistente do NAT pela milnaciprano sugere que esse fármaco seja bem útil em condições com dor crônica, e não apenas na fibromialgia, para a qual seu uso está aprovado, mas possivelmente também para os sintomas físicos dolorosos associados à depressão e à dor neuropática crônica.

A inibição potente do NAT pela milnaciprano também sugere um perfil farmacológico favorável no tratamento de sintomas cognitivos, como aqueles da depressão e aqueles frequentemente associados à fibromialgia, chamados, às vezes, de *fibrofog*. Outras observações clínicas possivelmente ligadas à inibição potente do NAT pela milnaciprano são as de que esse fármaco é mais energizante e ativador do que outros IRSN. Os sintomas residuais comuns após tratamento com um ISRS não são apenas sintomas cognitivos, mas também fadiga, falta de energia e falta de interesse, entre outros (Figura 7.5). Um enantiômero ativo, o levomilnaciprano, está em desenvolvimento clínico como antidepressivo e tem como alvo a fadiga e a falta de energia como vantagem clínica potencial, em virtude da inibição mais potente do NAT.

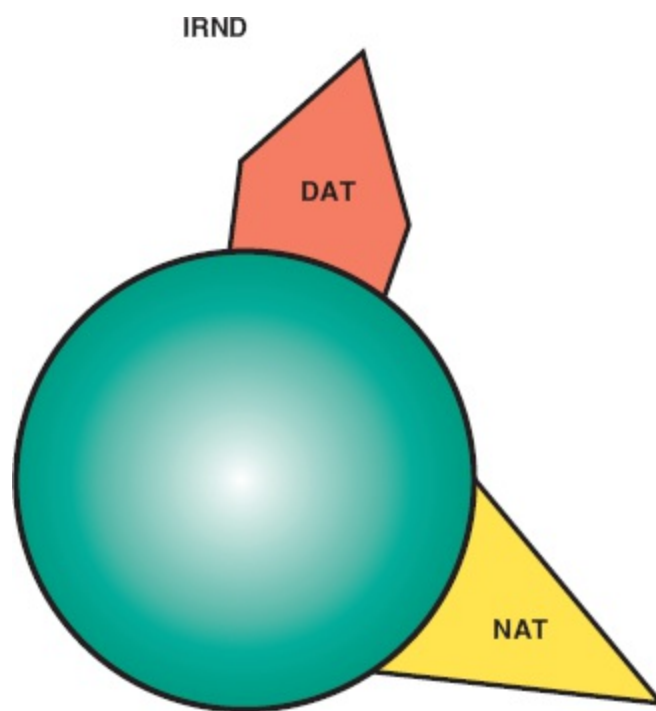
A inibição do NAT relaciona-se com observações de que a milnaciprano pode causar mais sudorese e hesitação urinária do que alguns outros IRSN. Para pacientes com hesitação urinária, em geral decorrente, teoricamente, de ações pró-noradrenérgicas substanciais nos receptores  $\alpha_1$  vesicais, a administração de um antagonista  $\alpha_1$  pode reduzir esses sintomas. Em geral, a milnaciprano deve ser administrada 2 vezes/dia, em virtude de sua meia-vida mais curta.

## Inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina | Bupropiona

Durante muitos anos, o mecanismo de ação da bupropiona permaneceu incerto e ainda continua controvertido entre alguns especialistas. A principal hipótese formulada para o mecanismo de ação

da bupropiona sustenta que ela iniba a recaptação tanto da dopamina (*i. e.*, inibidor do transportador de dopamina ou do DAT) quanto da noradrenalina (*i. e.*, inibidor do transportador de noradrenalina) (Figuras 7.35 e 7.36). Nenhuma outra ação farmacológica específica ou potente foi consistentemente identificada para esse fármaco.

A bupropiona é metabolizada em vários metabólitos ativos, alguns dos quais não apenas são inibidores do NAT mais potentes do que a própria bupropiona e inibidores igualmente potentes do DAT, como também se concentram no cérebro. Desse modo, em alguns aspectos, a bupropiona é um fármaco ativo e, ao mesmo tempo, um precursor de outros fármacos ativos (*i. e.*, profármaco para múltiplos metabólitos ativos). O mais potente deles é o enantiômero + do metabólito 6-hidroxi da bupropiona, também conhecido como radafaxina.

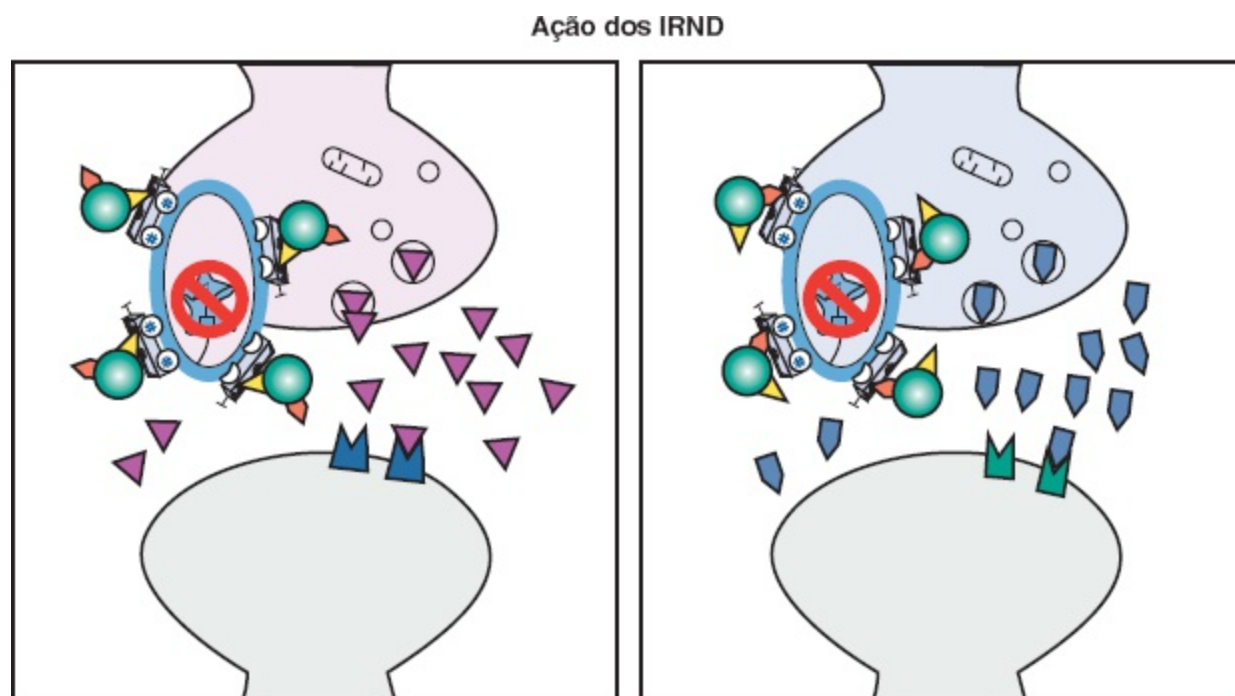


**Figura 7.35 Ícone de um inibidor da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND).** Outra classe de antidepressivos consiste nos inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND), cujo protótipo é a bupropiona. A bupropiona tem propriedades fracas de bloqueio da recaptação de dopamina (IRD) e de noradrenalina (IRN), porém é um antidepressivo eficaz, o que pode ser explicado, em parte, pelas propriedades inibitórias mais potentes de seus metabólitos.

Podem os efeitos finais da bupropiona sobre o NAT (Figura 7.37A e B) e sobre o DAT (Figura 7.37C) explicar suas ações clínicas nos pacientes deprimidos quando administrada em doses terapêuticas? Caso se acredite que seja necessária a ocupação de 90% de DAT e NAT para as ações antidepressivas, a resposta seria “não”. PET *scans* em seres humanos sugerem que 20 a 30% no máximo e, talvez, apenas 10 a 15% dos DAT no estriado podem estar ocupados nas doses terapêuticas da bupropiona. É de se esperar uma ocupação do NAT na mesma faixa. Isso é suficiente para explicar as ações antidepressivas da bupropiona?

Embora esteja claro, a partir de muitos estudos de pesquisa, que os ISRS devem ser

administrados de modo a ocupar uma fração substancial dos SERT, talvez até 80 a 90% desses transportadores, para que sejam antidepressivos efetivos, isso está bem menos claro para a ocupação do NAT ou do DAT, particularmente no caso de fármacos com mecanismo farmacológico adicional que possa ser sinérgico com a inibição do NAT ou do DAT. Isto é, quando a maioria dos IRSN é administrada em doses que ocupam 80 a 90% do SERT, uma porcentagem substancialmente menor de NAT é ocupada. Contudo, há evidências de ações terapêuticas adicionais e de efeitos colaterais desses agentes mediados pela NA com, talvez, apenas 50% de ocupação do NAT.



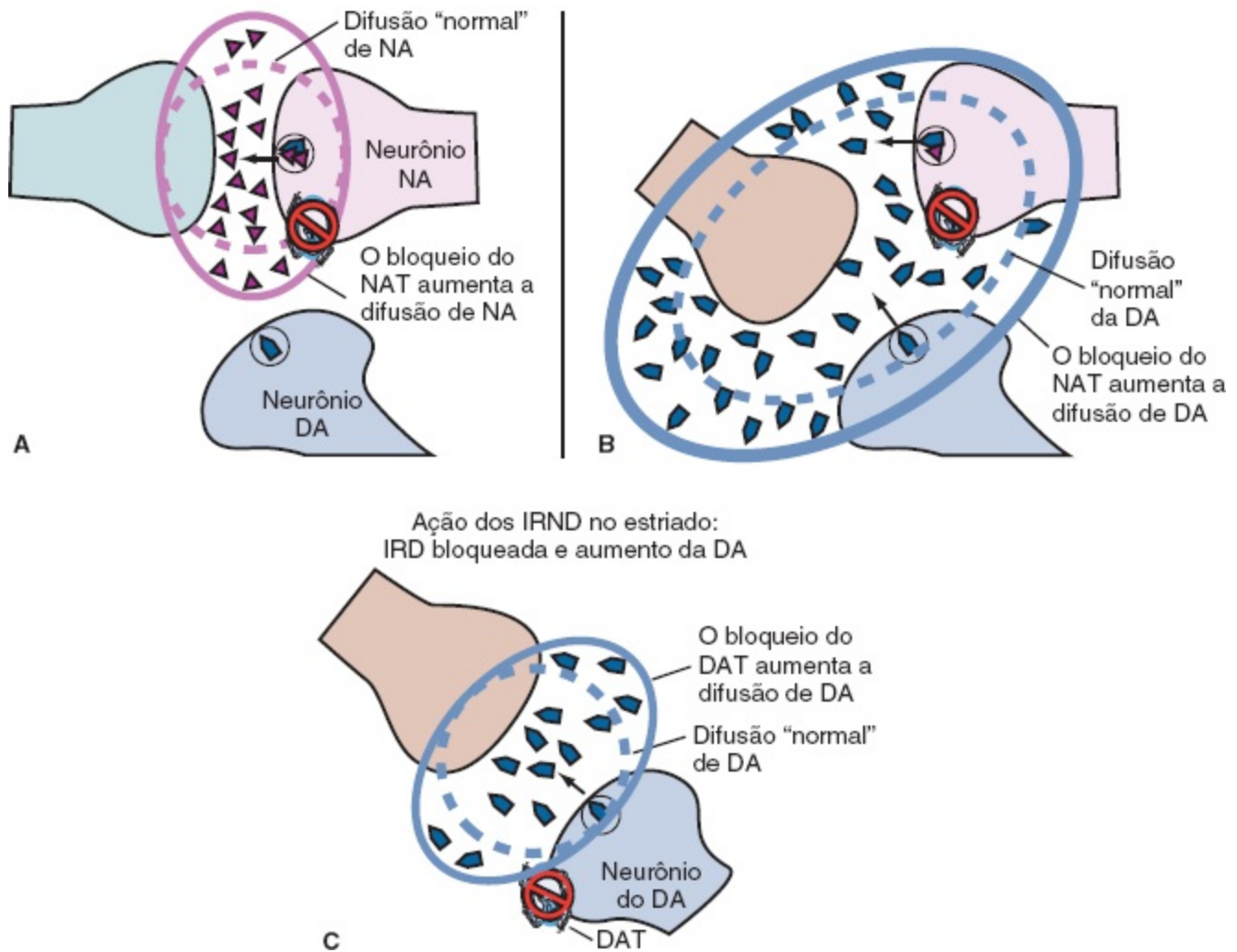
**Figura 7.36 Ações do IRND.** Nesta figura, a parte inibidora da recaptação de noradrenalina (IRN) da molécula do IRND (painel da esquerda) e a parte inibidora da recaptação de dopamina (IRD) da molécula do IRND (painel da direita) estão inseridas em suas respectivas bombas de recaptação. Em consequência, ambas as bombas são bloqueadas, e o fármaco medeia o efeito antidepressivo.

Além disso, parece haver algo como “ocupação excessiva do DAT”. Isto é, quando 50% ou mais dos DAT são ocupados rapidamente e por um breve período de tempo, isso pode levar a ações clínicas indesejadas, como euforia e reforço. Com efeito, um alto grau de rapidez e de curta duração de ocupação do DAT constitui a característica farmacológica dos estimulantes passíveis de uso abusivo, como a cocaína. Tal aspecto é discutido no Capítulo 14 sobre uso abusivo de substâncias e recompensa. A ligação entre a ocupação do DAT e o uso abusivo de substâncias também é discutida no Capítulo 14. Quando 50% ou mais dos DAT são ocupados, porém mais lentamente e de modo mais duradouro, em especial com o uso de formulações de liberação controlada, os estimulantes são menos passíveis de uso abusivo e mais úteis para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), discutido de modo mais detalhado no Capítulo 12. A questão a ser considerada aqui é se um baixo nível de ocupação do DAT de início lento e de longa duração constitui a solução desejável para que o mecanismo do DAT seja útil como antidepressivo. Assim, não produz inibição excessiva ou demasiado rápida do DAT e, portanto, passível de uso abusivo e

não produz inibição insuficiente do DAT e, portanto, ineficaz. No entanto, produz inibição do DAT exatamente suficiente, com início lento o bastante e duração de ação também longa o suficiente para tornar a substância um antidepressivo.

O fato de a bupropiona não ser particularmente passível de uso abusivo, não ser uma substância controlada e, entretanto, ter eficácia comprovada no tratamento da dependência de nicotina é compatível com a possibilidade de que ela ocupe os DAT no estriado e no *nucleus accumbens* de maneira suficiente para reduzir a fissura, porém não o suficiente para provocar uso abusivo (Figura 7.37C). Esse aspecto é discutido de modo mais pormenorizado no Capítulo 14 sobre uso abusivo de substâncias e recompensa. Talvez este seja também o mecanismo de atuação da bupropiona na depressão, em combinação com uma ação igual sobre os NAT (Figura 7.37A e B). As observações clínicas de pacientes deprimidos também são consistentes com a inibição do DAT e do NAT como mecanismo de ação da bupropiona, pois esse agente parece ser particularmente útil quando direcionado para os sintomas de “redução do afeto positivo” dentro do espectro afetivo (ver Figura 6.46), como melhora dos sintomas de perda de alegria, felicidade, interesse, prazer, energia, entusiasmo, vigilância e autoconfiança.

A bupropiona foi originalmente comercializada apenas nos EUA como formulação de liberação imediata para administração 3 vezes/dia como antidepressivo. O desenvolvimento de uma formulação para administração 2 vezes/dia (bupropiona SR) e, mais recentemente, de uma formulação para administração 1 vez/dia (bupropiona XL) não apenas reduziu a frequência de convulsões nos níveis plasmáticos máximos do fármaco, mas também aumentou a conveniência e melhorou a adesão do paciente ao tratamento. Por isso, o uso da bupropiona de liberação imediata foi abandonado em prol de sua administração 1 vez/dia. Com a disponibilidade atual da bupropiona SR e XL genérica nos EUA, há alguma controvérsia quanto ao fato de as tecnologias de liberação controlada genéricas serem tão consistentes quanto as tecnologias originais das marcas comerciais, e poderiam inundar o mercado, em vez de fazer a distribuição confiável como os fármacos de marca comercial, sendo ineficazes em alguns pacientes.



**Figura 7.37 Ações dos IRND no córtex pré-frontal e no estriado.** Os inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND) bloqueiam os transportadores de noradrenalina (NAT) e de dopamina (DAT). **A.** O bloqueio do NAT no córtex pré-frontal leva a um aumento da noradrenalina sináptica, estendendo, assim, o raio de difusão desta. **B.** Como o córtex pré-frontal carece de DAT, e os NAT transportam tanto a dopamina quanto a noradrenalina, o bloqueio do NAT também leva a um aumento da dopamina sináptica, bem como da NA no córtex pré-frontal, estendendo ainda mais o raio de difusão da DA. Dessa maneira, apesar da ausência de DAT no córtex pré-frontal, os IRND ainda aumentam a dopamina no córtex pré-frontal. **C.** O DAT está presente no estriado, e, assim, sua inibição aumenta a difusão de dopamina nessa região.

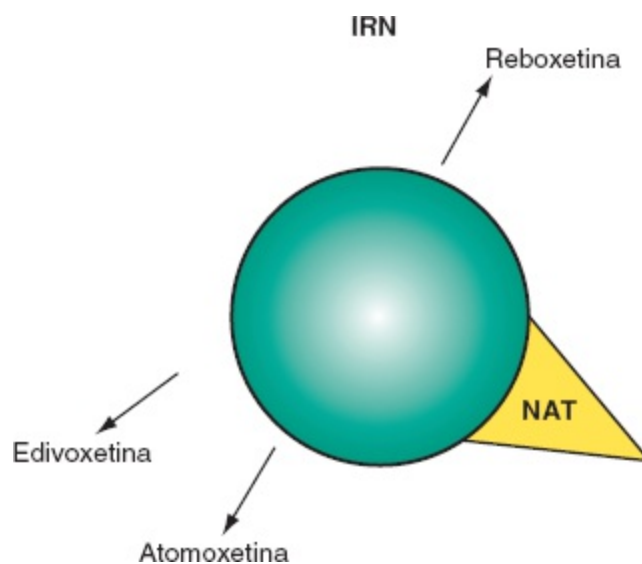
Em geral, a bupropiona é ativadora ou, até mesmo, estimulante. É interessante assinalar que a bupropiona não parece causar a incômoda disfunção sexual que frequentemente ocorre com o uso dos antidepressivos que atuam por meio da inibição do SERT, provavelmente pelo fato de que a bupropiona carece de componente serotoninérgico significativo em seu mecanismo de ação. Por isso, a bupropiona demonstrou ser um antidepressivo útil não apenas para pacientes que não conseguem tolerar os efeitos colaterais serotoninérgicos dos ISRS, mas também para aqueles cuja depressão não responde à estimulação serotoninérgica pelos ISRS. Conforme discutido anteriormente, tendo em vista seu perfil farmacológico, a bupropiona é útil, especialmente, para os sintomas da “síndrome de deficiência de dopamina” e “redução do afeto positivo” (Figura 6.46). Quase todos os clínicos no exercício ativo da profissão sabem que os pacientes que apresentam sintomas residuais de redução

do afeto positivo após tratamento com ISRS ou IRSN, ou que desenvolvem esses sintomas como efeito colateral de um ISRS ou IRSN, costumam beneficiar-se da mudança para a bupropiona ou da potencialização do tratamento com ISRS ou IRSN pela bupropiona. A combinação de bupropiona com um ISRS ou um IRSN tem justificativa teórica como estratégia para cobrir todo o espectro de sintomas, desde os sintomas de redução do afeto positivo até aqueles de aumento do afeto negativo (Figura 6.46).

## Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina

Embora alguns antidepressivos tricíclicos (p. ex., desipramina, maprotilina) bloqueiem a recaptação de noradrenalina mais potentemente do que a recaptação de serotonina, mesmo esses agentes não são realmente seletivos, pois ainda bloqueiam muitos outros receptores, como os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, histamínicos  $H_1$  e colinérgicos muscarínicos, como fazem todos os tricíclicos. Os antidepressivos tricíclicos são discutidos mais adiante, neste capítulo.

O primeiro inibidor verdadeiramente seletivo da recaptação noradrenérgica comercializado na Europa e em outros países foi a reboxetina; já o primeiro comercializado nos EUA foi a atomoxetina (Figura 7.38). Ambos os compostos são IRN seletivos e carecem das propriedades de ligação indesejáveis adicionais dos antidepressivos tricíclicos. A reboxetina foi aprovada como antidepressivo na Europa, mas não nos EUA. Testes extensos realizados nos EUA sugeriram eficácia inconsistente na depressão maior, com possibilidade de menor eficácia do que os ISRS, de modo que a reboxetina foi retirada da fase de desenvolvimento subsequente como antidepressivo nos EUA. A atomoxetina nunca foi desenvolvida como antidepressivo, porém comercializada para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) nos EUA e em outros países. Os tratamentos para o TDAH são discutidos no Capítulo 12.



**Figura 7.38** Ícone dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina. A reboxetina, a atomoxetina e a edivoxetina são antidepressivos que exercem ações seletivas no transportador de noradrenalina (NAT).



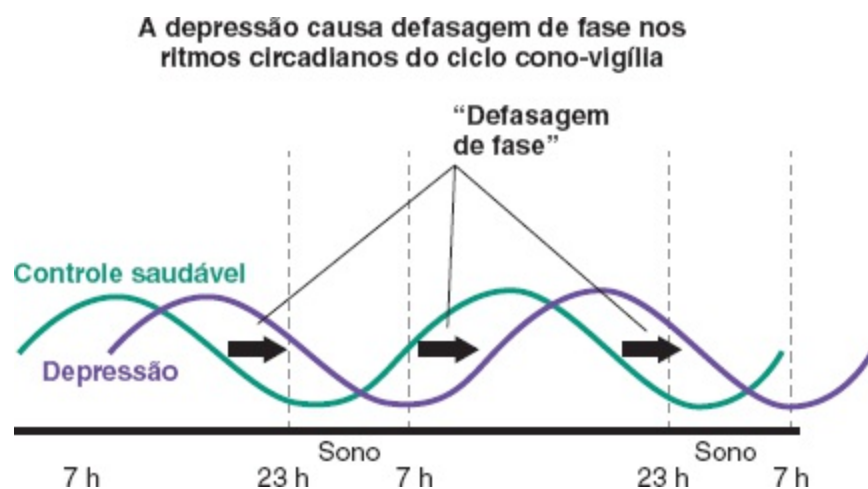
Muitos dos conceitos importantes acerca da inibição do NAT já foram discutidos na seção anterior sobre os IRSN. Isso envolve a observação de que a inibição do NAT não apenas eleva os níveis de NA difusamente em todas as projeções neuronais NA, mas também os níveis de DA no córtex pré-frontal (Figura 7.34). Envolve, também, o perfil tanto terapêutico quanto dos efeitos colaterais da inibição do NAT. Existe alguma dúvida quanto ao fato de a inibição seletiva do NAT ter qualquer perfil clínico diferente daquele que se obtém quando sua inibição ocorre simultaneamente com a inibição do SERT, como no caso da administração de um IRSN ou de um IRN seletivo junto com um ISRS. Uma coisa que pode ser diferente é que os inibidores do NAT que são seletivos tendem a ser administrados em doses que permitam maior proporção de ocupação dos NAT, próxima da saturação, em comparação com a ocupação dos NAT com a administração de um IRSN ou de um IRND. Estes últimos, conforme já assinalado, podem ocupar um número substancialmente menor de NAT com doses antidepressivas clinicamente efetivas. Esse maior grau de ocupação dos NAT pelos inibidores seletivos de NAT pode ser necessário para a eficácia ótima, seja na depressão ou no TDAH, se não houver inibição simultânea do SERT ou do DAT para adição ou sinergismo do efeito. Uma observação interessante é que altos graus de inibição seletiva dos NAT, embora frequentemente ativadores, também podem ser sedativos em alguns pacientes. Talvez isso se deva a uma “sintonia excessiva” da estimulação noradrenérgica que chegam aos neurônios piramidais corticais, discutida no Capítulo 12 sobre TDAH.

Há poucos dados documentados sobre o fato de a inibição do NAT ser tão útil quanto a inibição do SERT para os transtornos de ansiedade. Além disso, nenhum dos IRN seletivos discutidos antes foi aprovado para transtornos de ansiedade, embora a atomoxetina tenha sido aprovada para o TDAH em adultos, o qual costuma ser uma comorbidade com os transtornos de ansiedade. Um novo inibidor seletivo do NAT, denominado IRNA (inibidor da recaptação de noradrenalina) e conhecido como edivoxetina, está em fase de testes como agente potencializador dos ISRS na depressão (Figura 7.38).

## Agomelatina

A depressão pode alterar os ritmos circadianos, causando defasagem de fase no ciclo de sono/vigília (Figura 7.39). O grau desse retardo correlaciona-se com a gravidade da depressão. Diversas medidas fisiológicas dos ritmos circadianos também estão alteradas na depressão, desde achatamento do ciclo diário da temperatura corporal até elevação da secreção de cortisol durante o dia, bem como redução da secreção de melatonina, cujo pico ocorre normalmente à noite e no escuro (Figura 7.40). As elevações na secreção de cortisol e as anormalidades do eixo HHSR (hipotálamo-hipófise-suprarrenal) na depressão também são discutidas no Capítulo 6 (ver Figuras 6.39A e 6.39B). Outros ritmos circadianos normais que podem estar afetados na depressão são a redução do BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e a neurogênese, que normalmente alcança o pico à

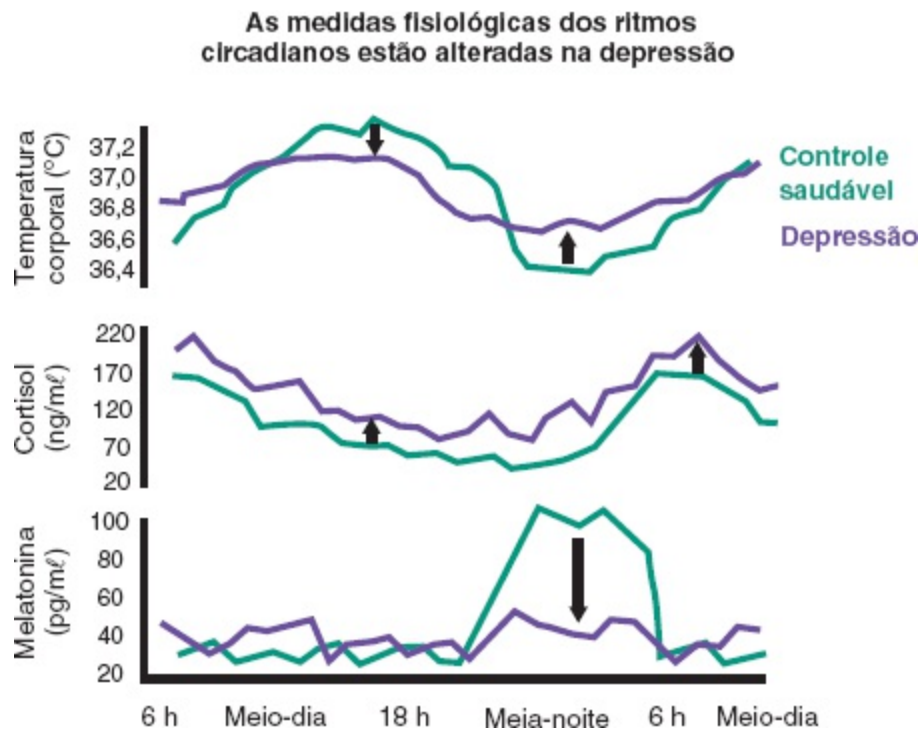
noite (também discutida no Capítulo 6: ver Figuras 6.36 a 6.38). A dessincronização dos processos biológicos é tão generalizada na depressão que se pode caracterizá-la como uma doença circadiana. É possível que a depressão decorra de um relógio circadiano “quebrado”. Vários genes operam de modo circadiano, sensíveis aos ritmos de luminosidade-escuridão, e são denominados genes circadianos. Anormalidades em vários genes circadianos foram associadas aos transtornos do humor. A noção de que a depressão é uma doença com relógio circadiano “quebrado” também é sustentada pela recente demonstração de que mecanismos farmacológicos específicos – isto é, ações melatoninérgicas combinadas com ações monoaminérgicas – podem ressincronizar os ritmos circadianos na depressão. Essencialmente, isso conserta o relógio circadiano “quebrado” e exerce, assim, o efeito antidepressivo.



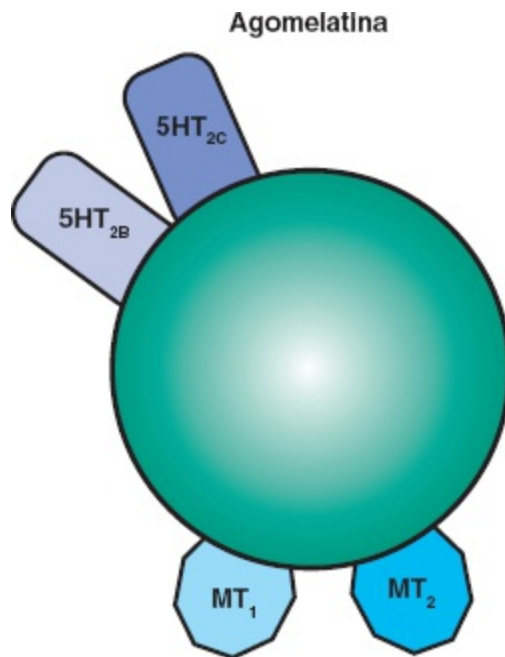
**Figura 7.39 A depressão causa defasagem de fase nos ritmos circadianos do ciclo sono/vigília.** Os ritmos circadianos descrevem eventos que ocorrem em um ciclo de 24 h. Muitos sistemas biológicos obedecem a um ritmo circadiano; em particular, os ritmos circadianos são fundamentais para a regulação do ciclo sono/vigília. Nos pacientes com depressão, o ritmo circadiano frequentemente apresenta um “atraso de fase”, o que significa que, como o estado de vigília não é estimulado pela manhã, esses pacientes tendem a dormir mais tarde. Eles também têm dificuldade em adormecer à noite, o que acentua a sensação de sonolência durante o dia.

A agomelatina é um antidepressivo aprovado em muitos países à exceção dos EUA. Exerce ações agonistas nos receptores de melatonina 1 ( $MT_1$ ) e melatonina 2 ( $MT_2$ ) e ações antagonistas nos receptores  $5HT_{2C}$  (Figura 7.41). As ações antagonistas de  $5HT_{2C}$ , discutidas no Capítulo 5, constituem uma das propriedades dos antidepressivos fluoxetina e mirtazapina e dos antipsicóticos atípicos com ações antidepressivas, a quetiapina e a olanzapina. Os receptores  $5HT_{2C}$  estão localizados não apenas na rafe do mesencéfalo e no córtex pré-frontal, onde regulam a liberação de dopamina e de noradrenalina (ver Figuras 5.52A e 5.52B), mas também no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, o “marca-passo” do cérebro, no qual esses receptores interagem com receptores de melatonina (Figuras 7.42A a 7.42D). A luz é detectada pela retina durante o dia, e essa informação alcança o NSQ por meio do trato retino-hipotalâmico (Figura 7.42A), que normalmente sincroniza muitos ritmos circadianos distalmente ao NSQ. Por exemplo, tanto os receptores de melatonina quanto os receptores  $5HT_{2C}$  flutuam de maneira circadiana no NSQ, com alta expressão à

noite e no escuro e baixa expressão durante o dia e na presença de luz. Esse ritmo faz sentido, visto que a melatonina só é secretada à noite, na escuridão (Figura 7.42B). Entretanto, na depressão, os ritmos circadianos estão “fora de sincronia”, com baixa secreção de melatonina à noite, entre diversas outras alterações (Figuras 7.39, 7.40, 7.42C). A agomelatina, ao estimular os receptores de melatonina no NSQ e ao bloquear simultaneamente os receptores 5HT<sub>2C</sub> nessa mesma região, parece ressincronizar os ritmos circadianos, reverter a defasagem de fase observada na depressão e, portanto, exercer o efeito antidepressivo (Figura 7.42D).



**Figura 7.40 As medidas fisiológicas dos ritmos circadianos estão alteradas na depressão.** Os ritmos circadianos são evidentes em várias funções biológicas, como temperatura corporal, níveis hormonais, pressão arterial, metabolismo, regeneração celular, ciclo de sono/vigília e transcrição e tradução do DNA. A coordenação interna organizada pelo ritmo circadiano é essencial para a saúde. Na depressão, ocorre alteração das medidas fisiológicas dos ritmos circadianos, com menor flutuação da temperatura corporal durante o ciclo de 24 h, mesmo padrão, porém com níveis elevados de cortisol durante o período de 24 h e ausência do pico dos níveis de melatonina à noite.



**Figura 7.41 Agomelatina.** A melatonina endógena é secretada pela glândula pineal e atua, principalmente, no núcleo supraquiasmático para regular os ritmos circadianos. Nesse núcleo, são encontrados três tipos de receptores da melatonina: o MT<sub>1</sub> e o MT<sub>2</sub>, ambos envolvidos no sono, e o MT<sub>3</sub>, que, na realidade, é a enzima NRH:quinina oxidoredutase 2, a qual se acredita não estar envolvida na fisiologia do sono. A agomelatina não apenas é agonista dos receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>, mas também antagonista dos receptores 5HT<sub>2C</sub> e 5HT<sub>2B</sub> e está disponível como antidepressivo na Europa.

As ações melatoninérgicas não são suficientes para esse efeito antidepressivo, visto que a própria melatonina e os agonistas seletivos dos receptores melatoninérgicos MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> não exercem ação antidepressiva comprovada. Foi constatado que o antagonismo 5HT<sub>2C</sub> interage com o agonismo da melatonina MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>, o que afeta a secreção de melatonina pela glândula pineal e, em particular, regula a supressão da secreção de melatonina pela luz. A combinação de antagonismo 5HT<sub>2C</sub> com agonismo MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> produz diversos efeitos biológicos que não são desencadeados por qualquer um dos mecanismos isoladamente: isto é, aumento da neurogênese e do BDNF; reajuste das fases sono/vigília e claro/escuro; diminuição da liberação de glutamato induzida por estresse; regulação das cascatas de transdução de sinais corrente abaixo e genes circadianos; ressincronização dos ritmos circadianos e, principalmente, ações antidepressivas. Não apenas o antagonismo 5HT<sub>2C</sub> eleva os níveis de noradrenalina e de dopamina no córtex pré-frontal, como também, por meio da estimulação simultânea dos receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>, a agomelatina aparentemente ressincroniza os ritmos circadianos que podem otimizar essas alterações das monoaminas (Figura 7.43).

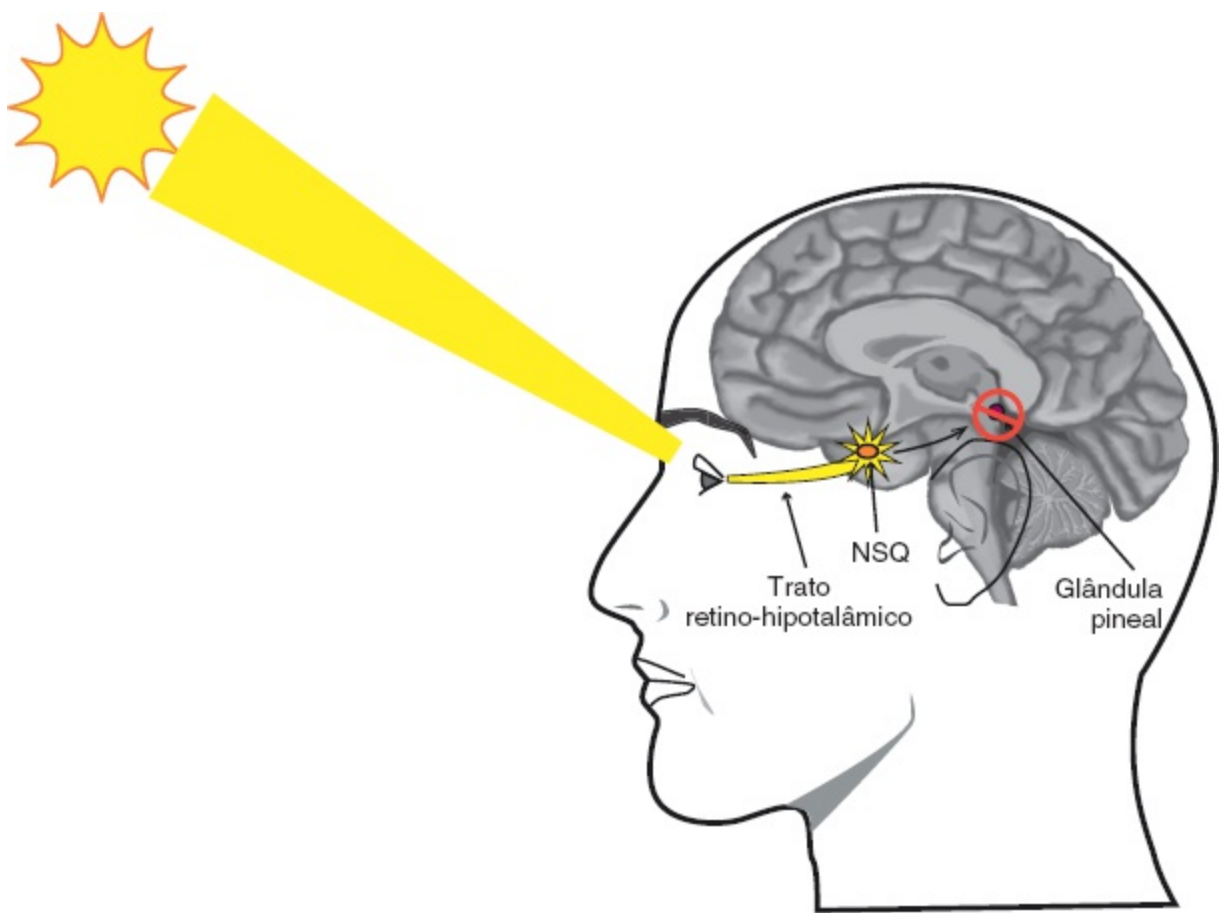
## Ações antagonistas de alfa-2 da mirtazapina

O antagonismo de alfa-2 ( $\alpha_2$ ) é outra maneira de aumentar a liberação de monoaminas e exercer a ação antidepressiva. Convém lembrar que a noradrenalina desativa sua própria liberação ao interagir com autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos nos neurônios noradrenérgicos, conforme discutido no Capítulo 6 e ilustrado nas Figuras 6.28 e 6.29. Por isso, quando se administra um antagonista  $\alpha_2$ , a

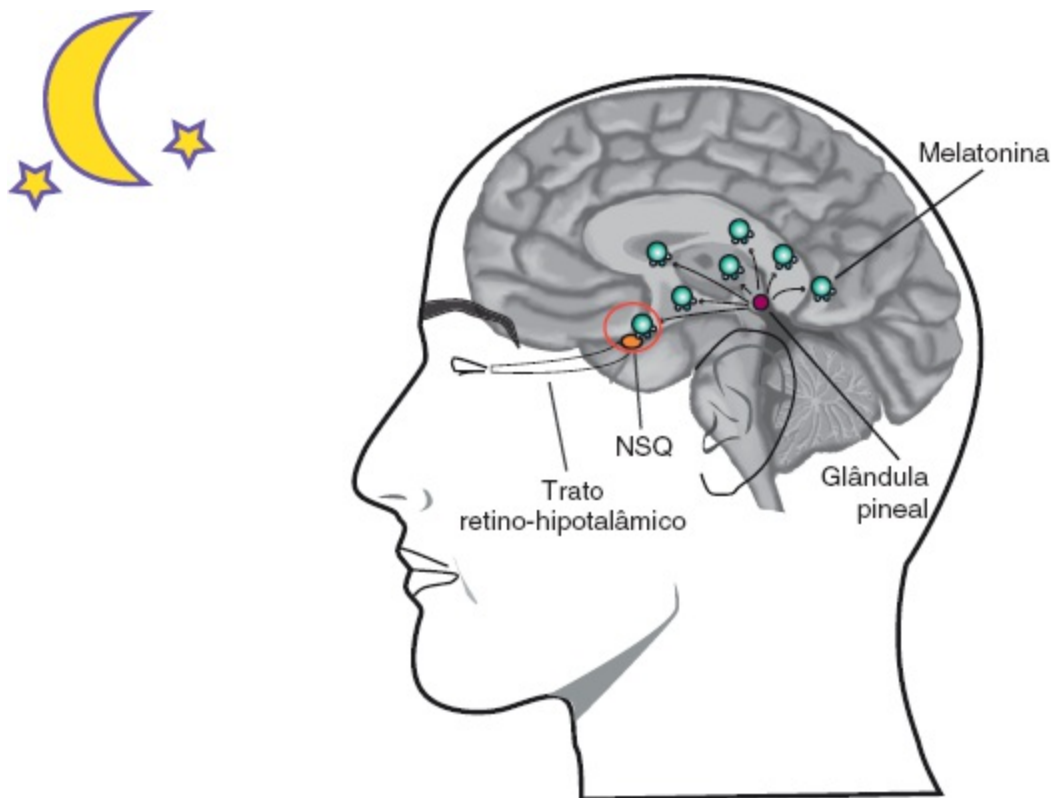
noradrenalina não pode mais desativar sua própria liberação. Assim, os neurônios noradrenérgicos são desinibidos de seus terminais axônicos, como os da rafe e do córtex (Figura 7.44A).

Vale lembrar também que a noradrenalina desativa a liberação de serotonina ao interagir com heterorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos nos neurônios serotoninérgicos (Figura 6.30C). Os antagonistas  $\alpha_2$  bloqueiam a desativação da liberação de serotonina pela noradrenalina, visto que os heterorreceptores  $\alpha_2$  nos terminais axônicos serotoninérgicos são bloqueados, mesmo na presença de noradrenalina (Figura 7.44B). Dessa maneira, os neurônios serotoninérgicos são desinibidos e a liberação de serotonina aumenta (Figura 7.44B). É como se os antagonistas  $\alpha_2$  atuassem nos terminais axônicos serotoninérgicos “cortando o cabo do freio” da inibição noradrenérgica (o freio NA para impedir a liberação de 5HT, conforme ilustrado na Figura 6.30C, é bloqueado na Figura 7.44B).

Um segundo mecanismo para aumentar a liberação de serotonina após a administração de um antagonista  $\alpha_2$  pode ser ainda mais importante. Convém lembrar que os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* inervam os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos na rafe do mesencéfalo e estimulam a liberação de serotonina dos terminais axônicos serotoninérgicos por meio de um receptor  $\alpha_1$  pós-sináptico no corpo celular serotoninérgico (Figura 6.30B). Assim, quando antagonistas  $\alpha_2$  provocam a liberação de noradrenalina na rafe (Figura 7.44A, detalhe ampliado 2), isso também causa a estimulação dos receptores  $\alpha_1$  pós-sinápticos nos corpos celulares neuronais serotoninérgicos na rafe (Figura 7.44B, detalhe ampliado 2), provocando a liberação de mais serotonina dos terminais axônicos distais, como os do córtex mostrados na Figura 7.44C, detalhe ampliado 1. Isso é como pisar no acelerador da serotonina. Desse modo, os antagonistas  $\alpha_2$  “cortam o cabo do freio” (Figura 7.44B) e, ao mesmo tempo, “pisam no acelerador” (Figura 7.44C) para facilitar a liberação de serotonina. Por isso, as ações dos antagonistas  $\alpha_2$  produzem duplo aumento na liberação de 5HT e de NA. Todavia, diferentemente dos IRSN, elas exercem esse efeito por um mecanismo independente do bloqueio dos transportadores de monoaminas. Esses dois mecanismos, o bloqueio do transporte de monoaminas e o antagonismo  $\alpha_2$ , são sinérgicos, de modo que seu bloqueio simultâneo proporciona um sinal de desinibição muito mais potente para esses dois neurotransmissores do que o bloqueio de apenas um mecanismo. Por esse motivo, a mirtazapina, um antagonista  $\alpha_2$ , costuma ser combinada com um IRSN para o tratamento de casos que não respondem a um IRSN isolado. Essa combinação é denominada “combustível para foguetes da Califórnia”, devido à ação antidepressiva poderosa que faz o paciente sair das profundezas da depressão.



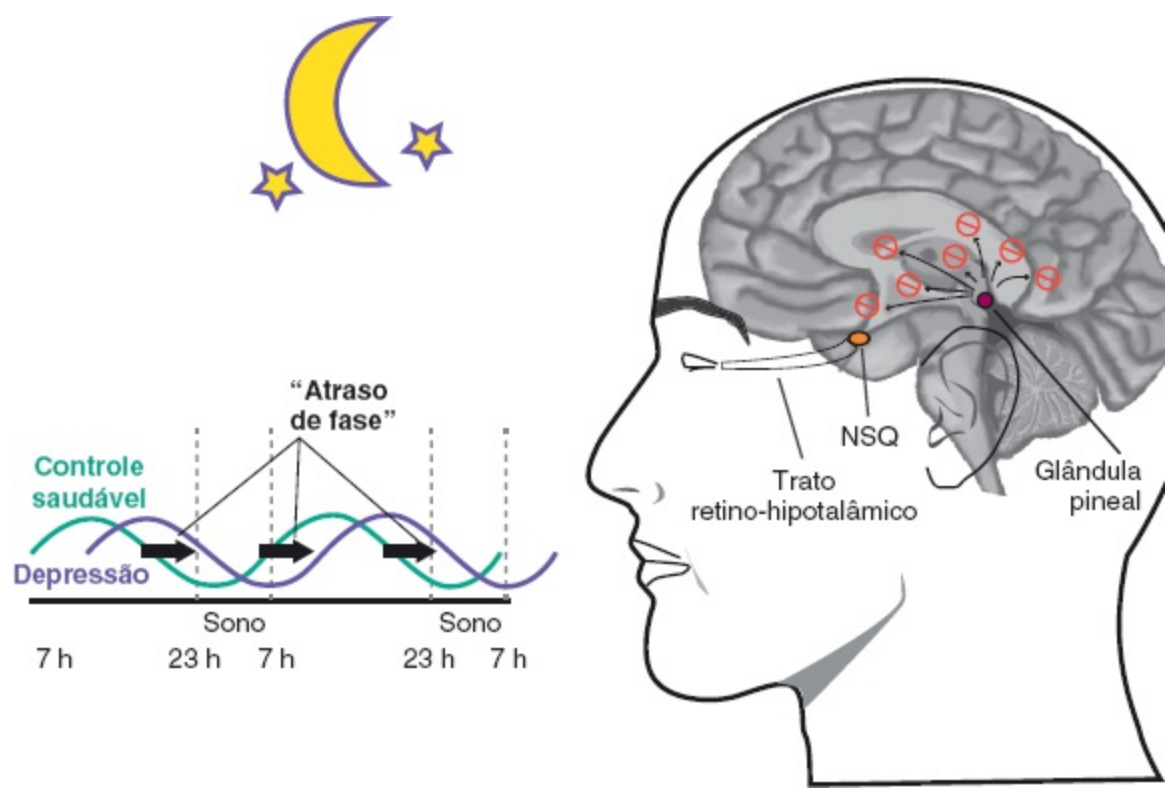
**Figura 7.42A Cenário dos ritmos circadianos, parte 1.** Embora vários fatores afetem a configuração dos ritmos circadianos, a luz é o mais poderoso sincronizador. Quando a luz atravessa o olho, ela é transmitida pelo trato retino-hipotalâmico até o núcleo supraquiasmático (ou NSQ) dentro do hipotálamo. Por sua vez, o NSQ envia um sinal à glândula pineal para interromper a produção de melatonina.



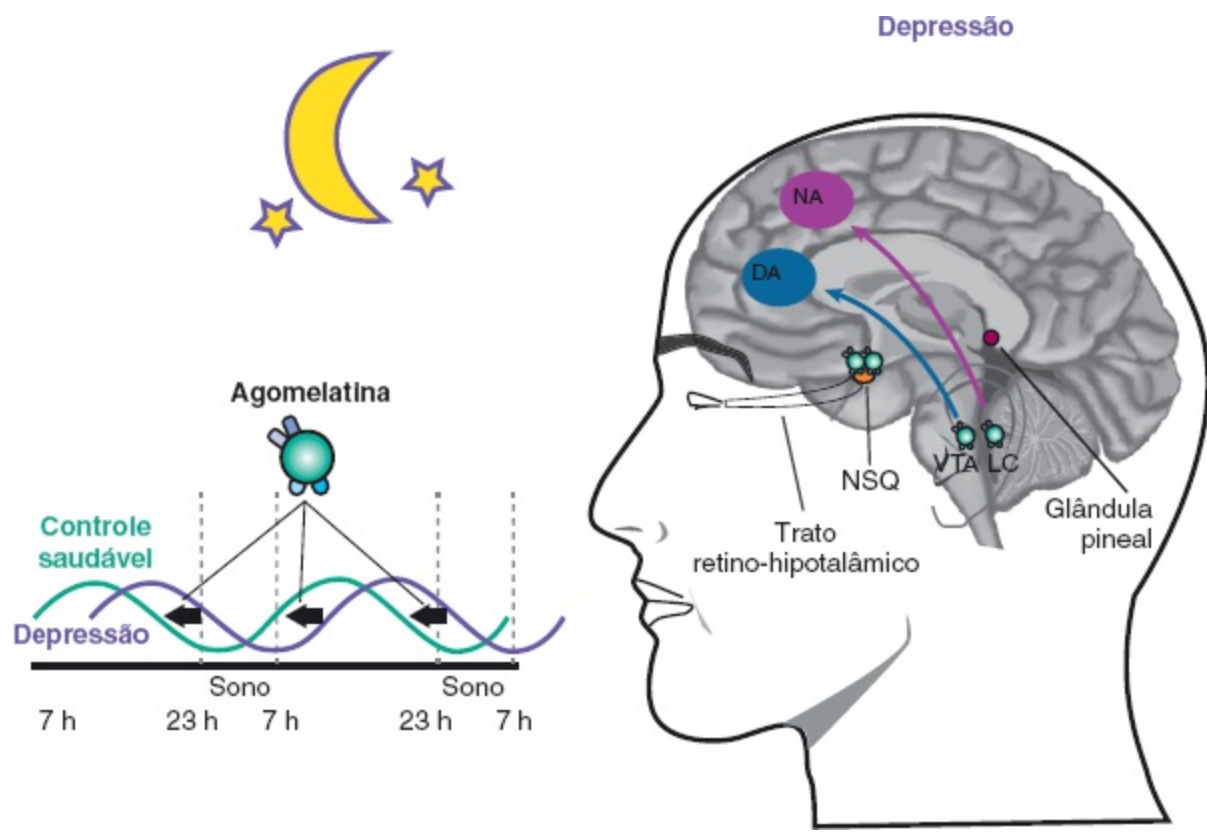
**Figura 7.42B Cenário dos ritmos circadianos, parte 2.** Durante as horas de escuridão, não há estímulo do trato retino-hipotalâmico para o núcleo supraquiasmático (NSQ) dentro do hipotálamo. Dessa maneira, a escuridão envia um sinal à



glândula pineal para produzir melatonina. Por sua vez, a melatonina pode atuar sobre o NSQ para reajustar os ritmos circadianos.



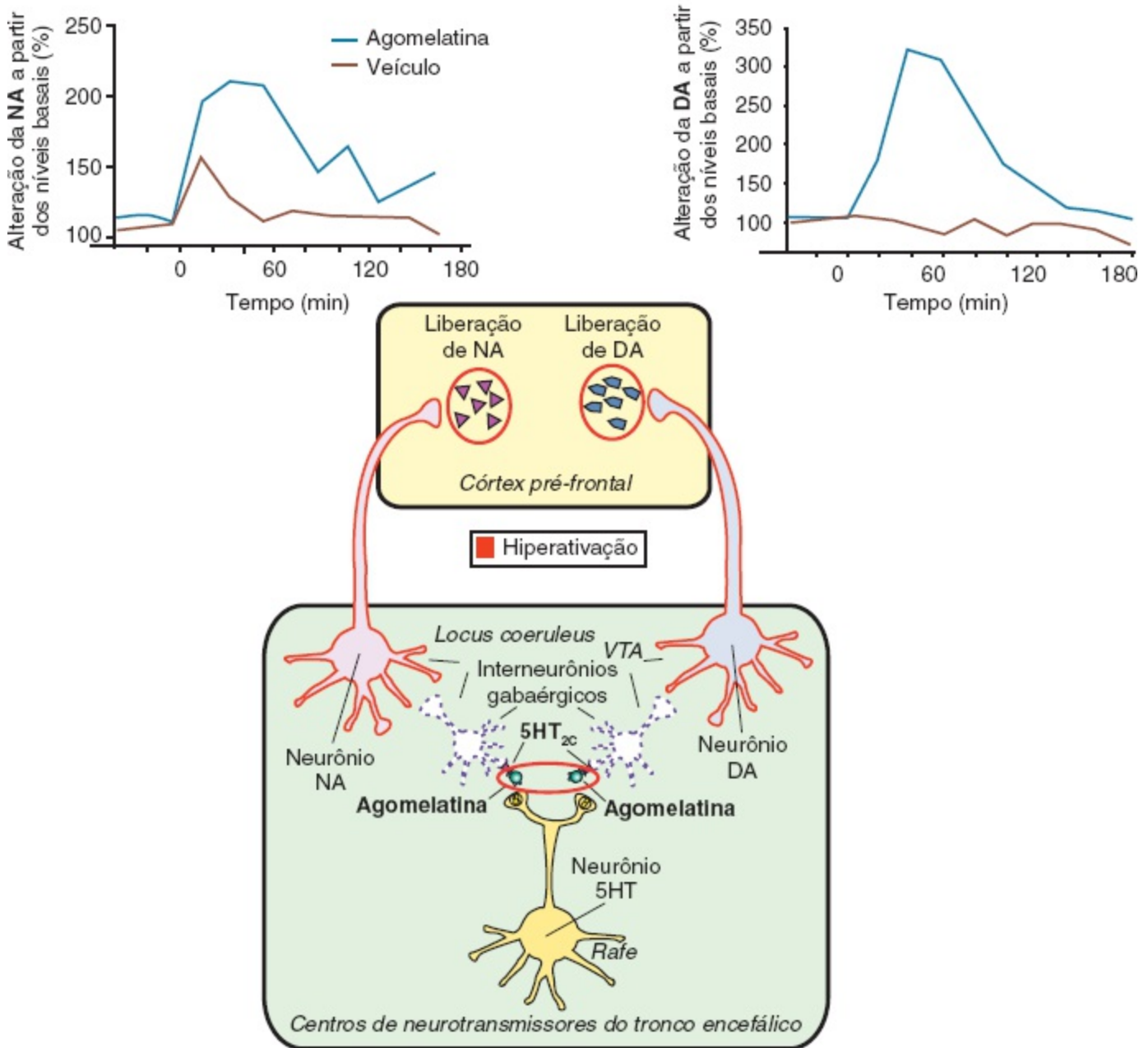
**Figura 7.42C Cenário dos ritmos circadianos, parte 3.** Nos pacientes com depressão, os ritmos circadianos costumam apresentar “atraso de fase”, o que significa que, como o estado de vigília não é promovido pela manhã, esses pacientes tendem a dormir mais tarde. Eles também têm dificuldade em adormecer à noite, o que aumenta ainda mais a sensação de sonolência durante o dia. O atraso de fase observado na depressão pode estar relacionado com o fato de que, mesmo no escuro, parece haver falta de produção de melatonina no cérebro de pacientes com depressão.



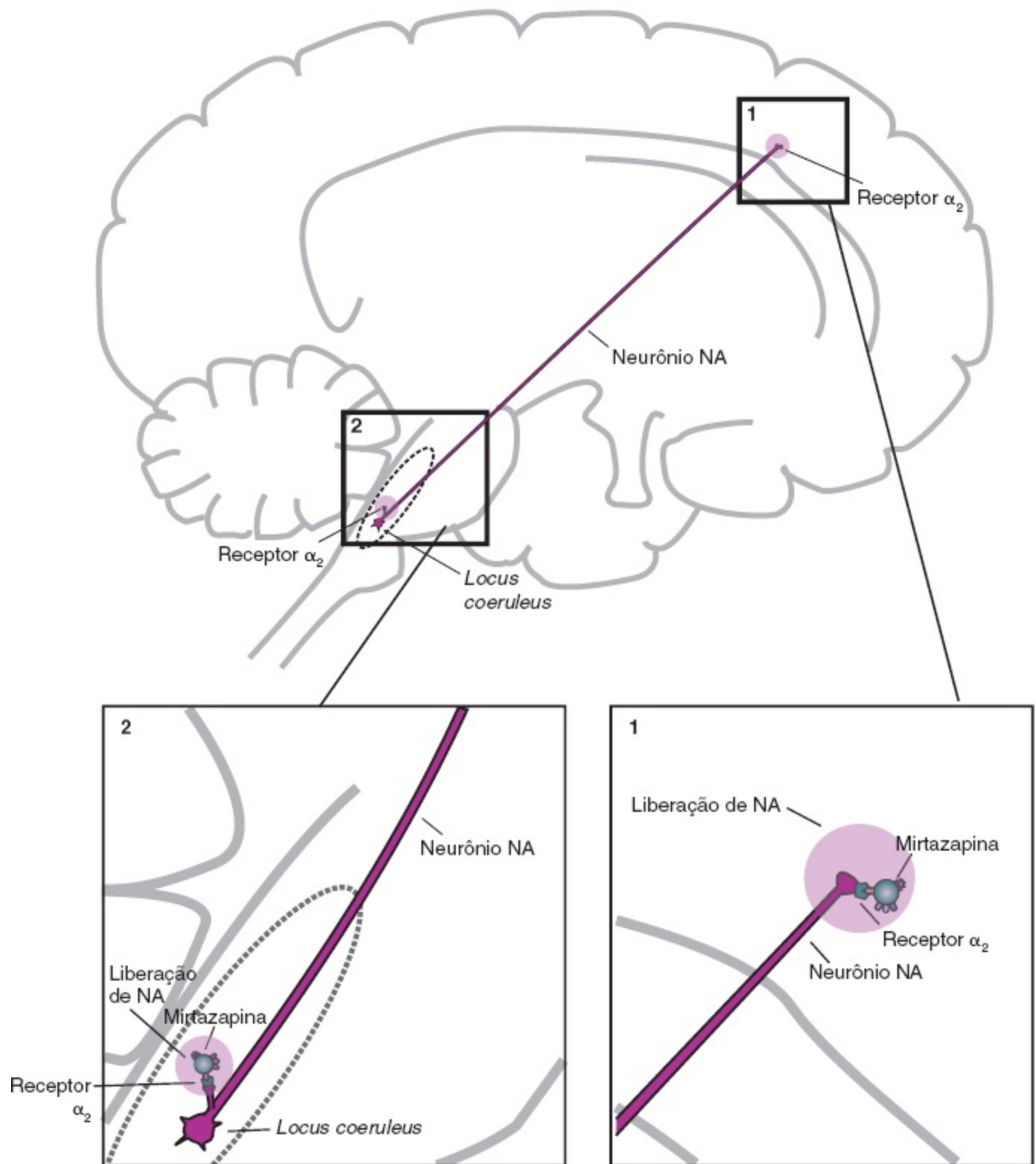
**Figura 7.42D Cenário dos ritmos circadianos, parte 4.** A agomelatina, que atua como agonista nos receptores de

melatonina 1 e 2, pode resincronizar os ritmos circadianos, atuando como “substituto da melatonina”. Assim, mesmo na ausência de produção de melatonina pela glândula pineal, a agomelatina pode ligar-se aos receptores de melatonina 1 e 2 no núcleo supraquiasmático (NSQ) para reajustar os ritmos circadianos. Além disso, ao bloquear os receptores de serotonina 2C na área tegmental ventral (VTA) e no *locus coeruleus* (LC), a agomelatina promove a liberação de dopamina (DA) e de noradrenalina (NA) no córtex pré-frontal (Figuras 5.52A, 5.52B, 7.43).

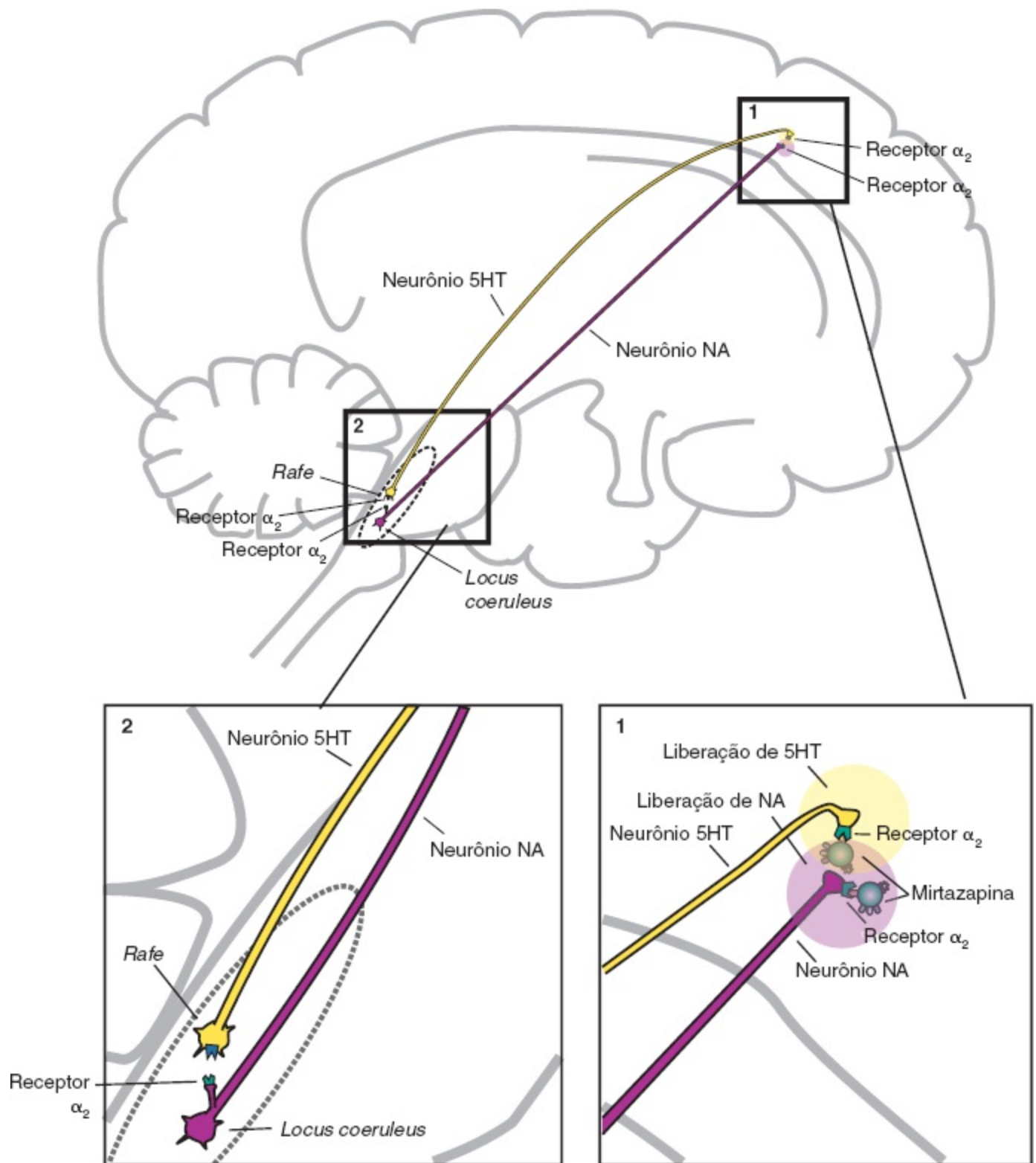
#### A agomelatina libera noradrenalina e dopamina no córtex frontal



**Figura 7.43 A agomelatina libera noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal.** Normalmente, a ligação da serotonina aos receptores 5HT<sub>2C</sub> nos interneurônios de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) no tronco encefálico inibe a liberação de noradrenalina e de dopamina no córtex pré-frontal. Quando um antagonista 5HT<sub>2C</sub>, como a agomelatina, liga-se aos receptores 5HT<sub>2C</sub> nos interneurônios GABAérgicos (*círculo vermelho na parte inferior*), impede a ligação da serotonina e, assim, impede também a inibição da liberação de noradrenalina e dopamina no córtex pré-frontal. Em outras palavras, desinibe sua liberação (*círculos vermelhos na parte superior*).

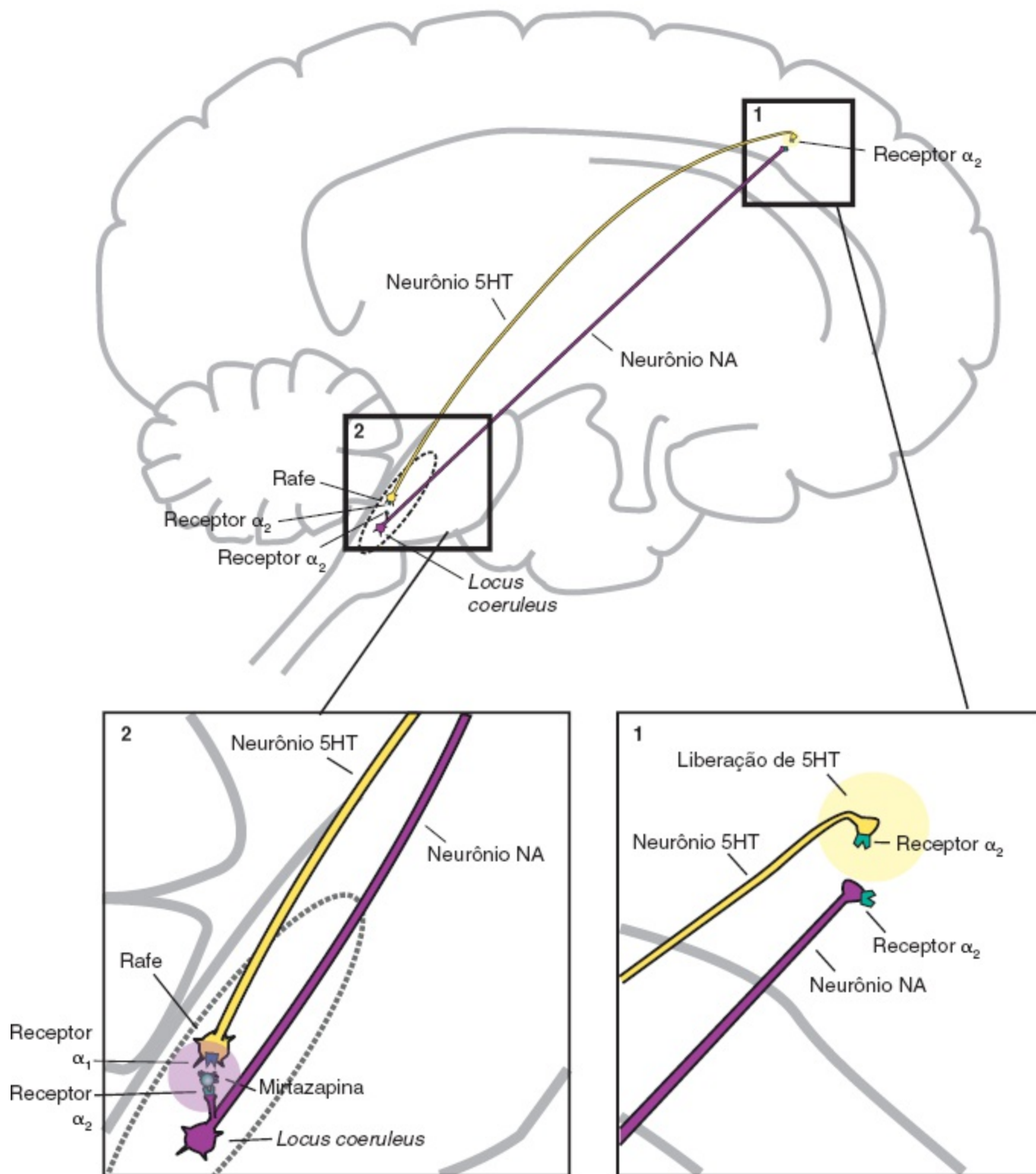


**Figura 7.44A** O antagonismo de alfa-2 aumenta a liberação de noradrenalina na rafe e no córtex. Os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos são autorreceptores pré-sinápticos e, portanto, atuam como “freios” sobre os neurônios noradrenérgicos. Assim, um antagonista  $\alpha_2$  (p. ex., mirtazapina) pode aumentar a liberação de noradrenalina por meio de sua ligação a esses receptores no *locus coeruleus* (2) e no córtex (1).



**Figura 7.44B** O antagonismo de alfa-2 aumenta a liberação de serotonina e de noradrenalina no córtex. Esta figura mostra como tanto a neurotransmissão noradrenérgica quanto a serotoninérgica são aumentadas por antagonistas  $\alpha_2$ . O neurônio noradrenérgico é desinibido no córtex, visto que o antagonista  $\alpha_2$  bloqueia seus autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos. Isso tem o efeito de “cortar os cabos do freio” para a liberação de noradrenalina (NA). Além disso, os antagonistas  $\alpha_2$  “cortam o cabo do freio da 5HT” quando os heterorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos são bloqueados no terminal axônico 5HT, ocasionando, assim, o aumento na liberação de serotonina.





**Figura 7.44C** O antagonismo de alfa-2 na rafe estimula a liberação de serotonina no córtex. O neurônio noradrenérgico é desinibido em seus terminais axônicos no tronco encefálico, visto que o antagonista  $\alpha_2$  bloqueia seus autorreceptores  $\alpha_2$  pré-sinápticos (2). Isso tem o efeito de “cortar os cabos do freio” para a liberação de noradrenalina (NA). Em seguida, a noradrenalina pode estimular os receptores  $\alpha_1$  no neurônio serotoninérgico, ocasionando a liberação de serotonina no córtex (1).

Embora não se disponha de nenhum antagonista  $\alpha_2$  seletivo para uso como antidepressivo, existem vários fármacos com propriedades  $\alpha_2$  proeminentes, como mirtazapina, mianserina e alguns dos antipsicóticos atípicos discutidos no Capítulo 5 (Figura 5.37). A mirtazapina não bloqueia

qualquer transportador de monoaminas. Entretanto, não apenas bloqueia os receptores  $\alpha_2$ , como também exerce ações antagonistas potenciais adicionais sobre os receptores  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_3$  e de histamina  $H_1$  (Figura 7.45). Dois outros antagonistas  $\alpha_2$  são comercializados como antidepressivos em alguns países (menos nos EUA), a mianserina (no mundo inteiro, exceto nos EUA) e a setiptilina (Japão). Diferentemente da mirtazapina, a mianserina também apresenta propriedades antagonistas  $\alpha_1$  poderosas, que tendem a reduzir sua capacidade de aumentar a neurotransmissão serotoninérgica, de modo que esse fármaco aumenta predominantemente a neurotransmissão noradrenérgica, porém com propriedades antagonistas de  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$ ,  $5HT_3$  e  $H_1$  associadas (Figura 7.45).

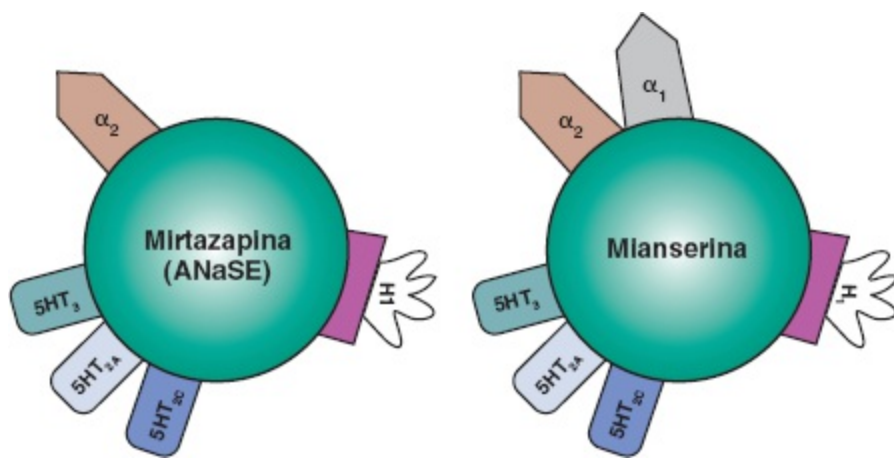
A ação antagonista de  $5HT_{2C}$  como mecanismo antidepressivo potencial foi discutida anteriormente com relação à agomelatina, bem como no Capítulo 5. Além disso, também deve contribuir, teoricamente, para os efeitos antidepressivos da mirtazapina e da mianserina. As ações anti-histamínicas  $H_1$  da mirtazapina e da mianserina (Figura 7.45) devem aliviar teoricamente a insônia noturna e melhorar a ansiedade durante o dia, porém também podem causar sonolência diurna. Em combinação com as propriedades antagonistas de  $5HT_{2C}$ , descritas anteriormente, as ações anti-histamínicas  $H_1$  da mirtazapina também podem causar ganho de peso (Figura 7.45).

### **Ação antagonista de $5HT_3$**

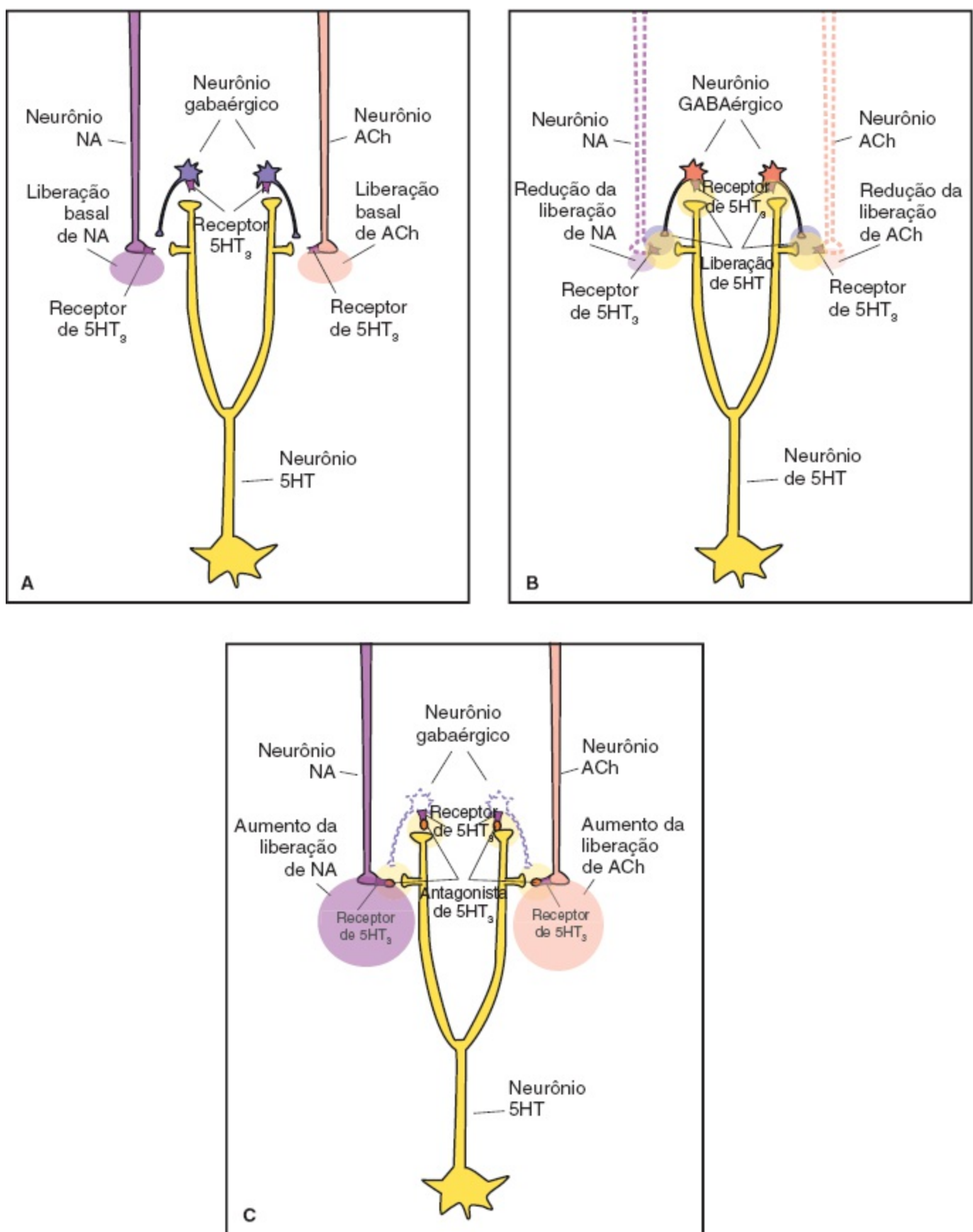
Os receptores  $5HT_3$  estão localizados na zona de gatilho quimiorreceptora do tronco encefálico, onde medeiam náuseas e vômitos, bem como no trato gastrintestinal, onde medeiam náuseas, vômitos, diarreia e motilidade intestinal, quando estimulados. Assim, o bloqueio desses receptores pode proteger o paciente dos efeitos colaterais gastrintestinais induzidos pela serotonina, que frequentemente acompanham os fármacos que aumentam a liberação de 5HT.

Os receptores  $5HT_3$  no cérebro também regulam a liberação de vários neurotransmissores, em especial a noradrenalina e a acetilcolina (Figura 7.46A), mas também possivelmente a serotonina, a dopamina e a histamina. A serotonina que atua nos receptores  $5HT_3$  diminui a liberação desses neurotransmissores (Figura 7.46B), de modo que o bloqueio dos receptores  $5HT_3$  causa desinibição desses mesmos neurotransmissores e, portanto, aumenta sua liberação (Figura 7.46C). Desse modo, agentes como a mirtazapina, com propriedades antagonistas de  $5HT_3$ , devem aumentar a liberação de vários neurotransmissores, podendo contribuir para as ações antidepressivas. A mianserina apresenta propriedades antagonistas de  $5HT_3$ , assim como alguns antipsicóticos atípicos. O antagonismo de  $5HT_3$  potente também constitui uma das cinco ações farmacológicas multimodais da vortioxetina, um antidepressivo experimental que está em fase avançada de ensaios clínicos.





**Figura 7.45 Mirtazapina e mianserina.** A mirtazapina é denominada antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico específico (ANaSE). Sua principal ação terapêutica consiste no antagonismo  $\alpha_2$ , conforme ilustrado nas Figuras 7.44A a 7.44C. Ela também bloqueia três receptores de serotonina (5HT):  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  e  $5HT_3$ . Por fim, bloqueia os receptores de histamina 1 ( $H_1$ ). A mianserina também é um ANaSE, com um perfil de ligação semelhante ao da mirtazapina, sendo a única diferença constituída pelos efeitos adicionais nos receptores  $\alpha_1$ .



**Figura 7.46 Os antagonistas de 5HT<sub>3</sub> aumentam a liberação de noradrenalina e acetilcolina.** **A.** Os neurônios serotoninérgicos fazem sinapse com neurônios noradrenérgicos, neurônios colinérgicos e interneurônios gabaérgicos, os quais contêm receptores de serotonina 3 (5HT<sub>3</sub>). **B.** Quando liberada, a serotonina liga-se a receptores 5HT<sub>3</sub> nos neurônios gabaérgicos, que liberam GABA nos neurônios noradrenérgicos e colinérgicos, o que reduz a liberação de noradrenalina (NA) e de acetilcolina (ACh), respectivamente. Além disso, a serotonina pode ligar-se aos receptores 5HT<sub>3</sub> nos neurônios noradrenérgicos e colinérgicos, reduzindo ainda mais a liberação desses neurotransmissores. **C.** Um antagonista de 5HT<sub>3</sub>, por meio de sua ligação aos neurônios gabaérgicos, inibe a liberação de GABA, que, por sua vez, desinibe (ou ativa) os

neurônios noradrenérgicos e colinérgicos, levando à liberação de noradrenalina e de acetilcolina, respectivamente. De modo semelhante, um antagonista de  $5HT_3$  que se liga diretamente aos neurônios noradrenérgicos e colinérgicos impede a liberação da serotonina e inibe a liberação de seus neurotransmissores.

## Antagonistas/inibidores da recaptação de serotonina

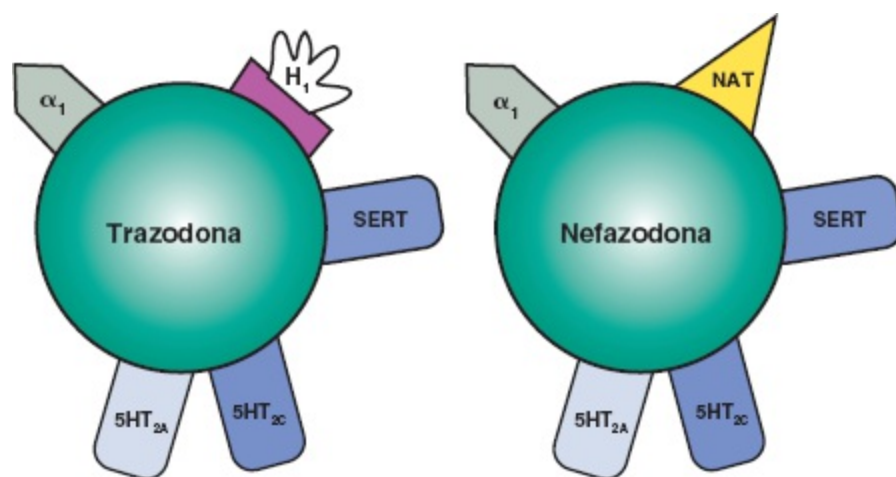
O protótipo de fármaco que bloqueia os receptores serotoninérgicos  $2A$  e  $2C$  ( $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$ ), bem como a recaptação de serotonina, é a trazodona, classificada como antagonista/inibidor da recaptação de serotonina (AIRS) ou, de modo mais completo, como antagonista de serotonina  $2A/2C$  e inibidor da recaptação de serotonina (Figura 7.47). A nefazodona é outro AIRS com ações antagonistas de  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$  consistentes, bem como inibidora mais fraca do SERT. Todavia, não é mais usada comumente, em virtude da ocorrência rara de hepatotoxicidade (Figura 7.47). A trazodona é um agente muito interessante, pois atua como se fosse dois fármacos diferentes, dependendo da dose e da formulação. Uma situação muito semelhante é discutida no Capítulo 5 para a quetiapina e ilustrada nas Figuras 5.47 a 5.50.

### Um fármaco diferente em doses diferentes?

As ações combinadas de antagonismo de  $5HT_{2A}/5HT_{2C}$  com inibição do SERT só ocorrem com doses moderadas a altas de trazodona (Figura 7.48). Doses de trazodona inferiores àquelas efetivas para a ação antidepressiva costumam ser usadas para o tratamento efetivo da insônia. As doses baixas exploram as ações poderosas da trazodona como antagonista de  $5HT_{2A}$ , assim como suas propriedades como antagonista dos receptores de histamina  $H_1$  e  $\alpha_1$ -adrenérgicas, mas não exploram adequadamente suas propriedades de inibição do SERT ou dos receptores  $5HT_{2C}$ , que são mais fracas (Figura 7.48). Conforme discutido no Capítulo 5 e ilustrado na Figura 5.38, o bloqueio do sistema de ativação do cérebro pelo antagonismo de  $H_1$  e  $\alpha_1$  pode causar sedação ou sono, e, junto com as propriedades agonistas de  $5HT_{2A}$ , isso pode explicar o mecanismo pelo qual a trazodona em doses baixas atua como hipnótico (Figura 7.48). Como a insônia é um dos sintomas residuais mais frequentes da depressão após o tratamento com ISRS (já discutida neste capítulo e ilustrada na Figura 7.5), costuma ser necessário usar um hipnótico nos pacientes que apresentam episódio depressivo maior. O hipnótico não apenas pode aliviar a própria insônia, mas o tratamento da insônia em pacientes com depressão maior também pode aumentar as taxas de remissão, devido à melhora de outros sintomas, como perda de energia e humor deprimido. Isso pode ser o caso não apenas da trazodona em doses baixas, mas também da combinação de antidepressivos com hipnóticos sedativos (como a eszopiclona e outros) em geral, contanto que a insônia seja aliviada. Assim, a capacidade de a trazodona em doses baixas melhorar o sono de pacientes deprimidos pode constituir um importante mecanismo para aumentar a eficácia de outros antidepressivos.

A trazodona inibe os receptores  $5HT_{2A}$  em praticamente qualquer dose clínica. Entretanto, para

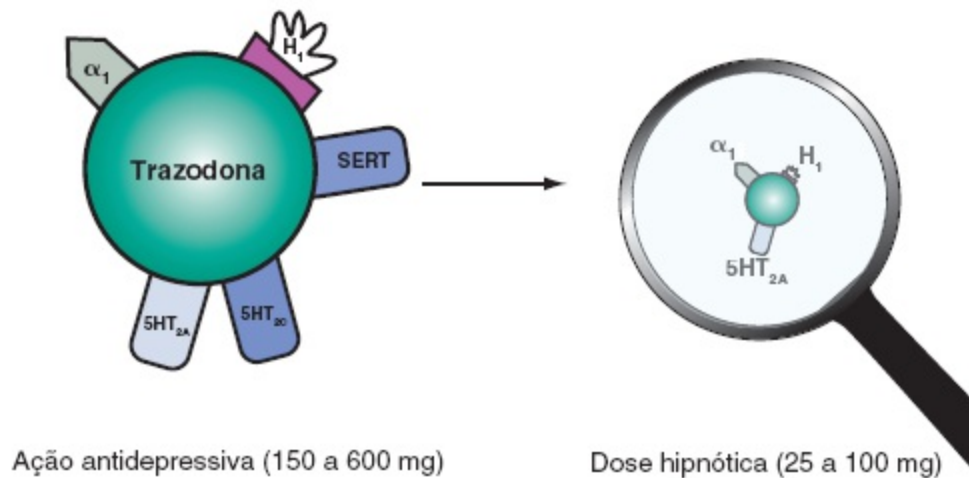
obter a ação antidepressiva, a dose precisa ser aumentada para recrutar a inibição do SERT e, assim, elevar os níveis de serotonina (Figura 7.48). Todavia, o que ocorre quando a trazodona eleva os níveis de serotonina difere do que acontece quando se administra um ISRS/IRSN. Isto é, o ISRS/IRSN eleva os níveis de serotonina para atuar em todos os receptores serotoninérgicos, tanto teoricamente com ações terapêuticas ao estimular os receptores  $5HT_{1A}$  quanto com efeitos colaterais como “custo do negócio”, estimulando concomitantemente os receptores  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$  que causariam disfunção sexual, insônia e ativação/ansiedade, bem como outros receptores de 5HT (Figura 7.49A). No entanto, com a administração de trazodona, os receptores  $5HT_{1A}$  são estimulados pela elevação dos níveis de serotonina quando o SERT é inibido, enquanto os receptores  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$  são bloqueados por ela (Figura 7.49B). Esse perfil farmacológico altera o perfil clínico da trazodona e explica a razão pela qual esse fármaco não está associado a disfunção sexual nem a insônia/ansiedade e constitui, na verdade, um tratamento para a insônia/ansiedade. O mesmo perfil clínico aplica-se a outros agentes com propriedades antagonistas de  $5HT_{2A}$ , como antipsicóticos atípicos e mirtazapina, quando acrescentados aos ISRS/IRSN, o que altera o perfil clínico dos ISRS/IRSN administrados como monoterapia (Figura 7.49). Além disso, a combinação de antagonismo  $5HT_{2A}$  com estimulação de  $5HT_{1A}$  provoca aumento da liberação tanto de glutamato quanto de dopamina corrente abaixo, conforme discutido no Capítulo 5 e ilustrado nas Figuras 5.15 e 5.16, o que também pode contribuir para o perfil antidepressivo de fármacos que simultaneamente bloqueiam os receptores  $5HT_{2A}$  e estimulam os receptores  $5HT_{1A}$ , como a trazodona, a mirtazapina, alguns antipsicóticos atípicos e a combinação de ISRS/IRSN com esses vários agentes antagonistas de  $5HT_{2A}$ .



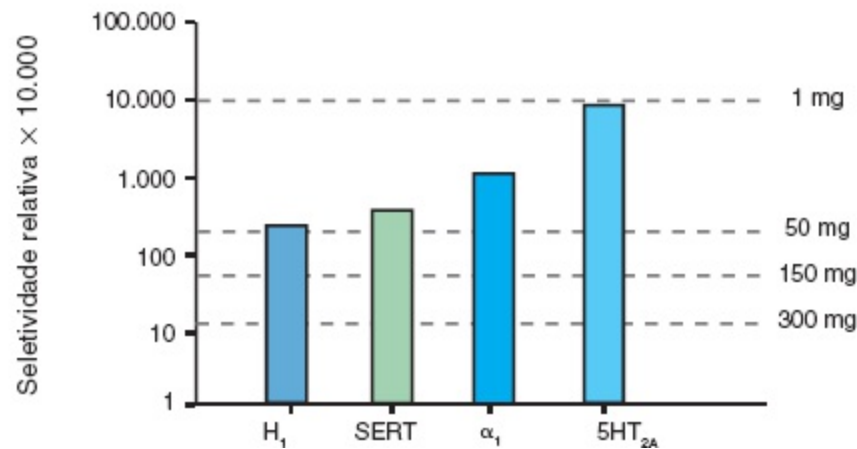
**Figura 7.47 Antagonistas/inibidores da recaptação de serotonina.** São representados aqui dois antagonistas da serotonina  $2A$  ( $5HT_{2A}$ )/inibidores da recaptação de serotonina (AIRS): a trazodona e a nefazodona. Esses fármacos têm dupla ação, porém os dois mecanismos diferem daquele dos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN). Os AIRS atuam por meio do bloqueio poderoso dos receptores  $5HT_{2A}$ , assim como pelo bloqueio dependente de dose dos receptores  $5HT_{2C}$  e do transportador da serotonina (IRS). Os AIRS também bloqueiam os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Além disso, a trazodona tem a propriedade singular de antagonismo dos receptores de histamina 1 ( $H_1$ ), enquanto a nefazodona tem a propriedade singular de inibição da recaptação de noradrenalina (IRN).

Trazodona como antidepressivo:  
antagonista da serotonina/inibidor  
da recaptação de serotonina (AIRS)

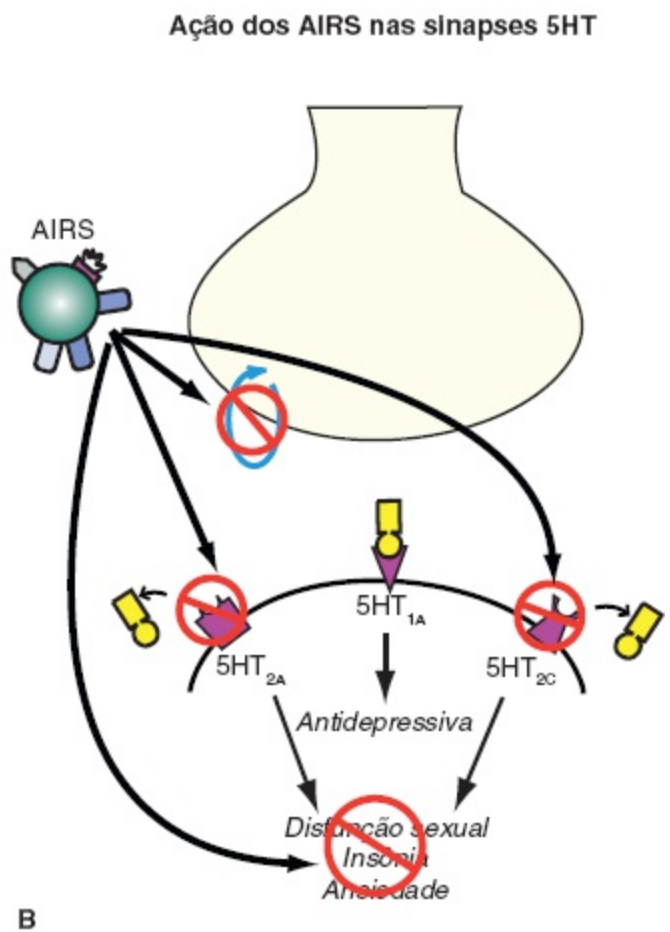
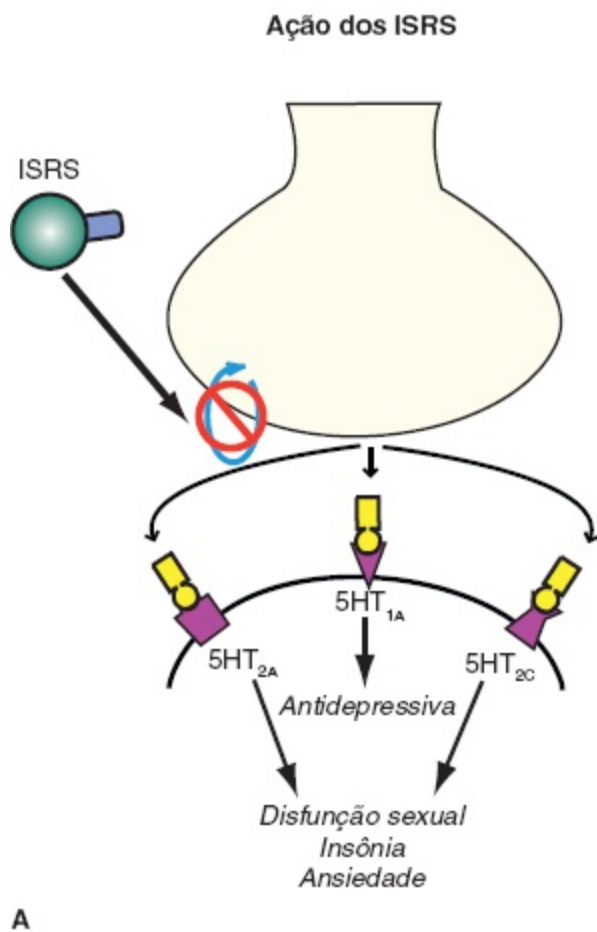
Trazodona como hipnótico:  
antagonista multifuncional  
de neurotransmissores



Seletividades relativas da trazodona em diferentes doses



**Figura 7.48 Trazodona em diferentes doses.** São necessárias altas doses que recrutem a saturação do transportador de serotonina (*i. e.*, 150 a 600 mg) para que a trazodona exerça ações antidepressivas (ícone à esquerda). Com essa alta dose antidepressiva, a trazodona é um agente serotoninérgico multifuncional, também com ações antagonistas nos receptores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub>. Assim, as ações antidepressivas são atribuídas a essas propriedades serotoninérgicas. A trazodona também é um antagonista de α<sub>1</sub> e H<sub>1</sub> nessas doses. Em doses mais baixas (*i. e.*, 25 a 150 mg), a trazodona não satura o transportador de serotonina; em consequência, o fármaco perde as ações antidepressivas, enquanto conserva as ações antagonistas nos receptores 5HT<sub>2A</sub>, α<sub>1</sub> e H<sub>1</sub> e sua eficácia hipnótica correspondente (ícone à direita). As seletividades relativas da trazodona para quatro sítios de ligação essenciais são mostradas no gráfico, na parte inferior da figura.



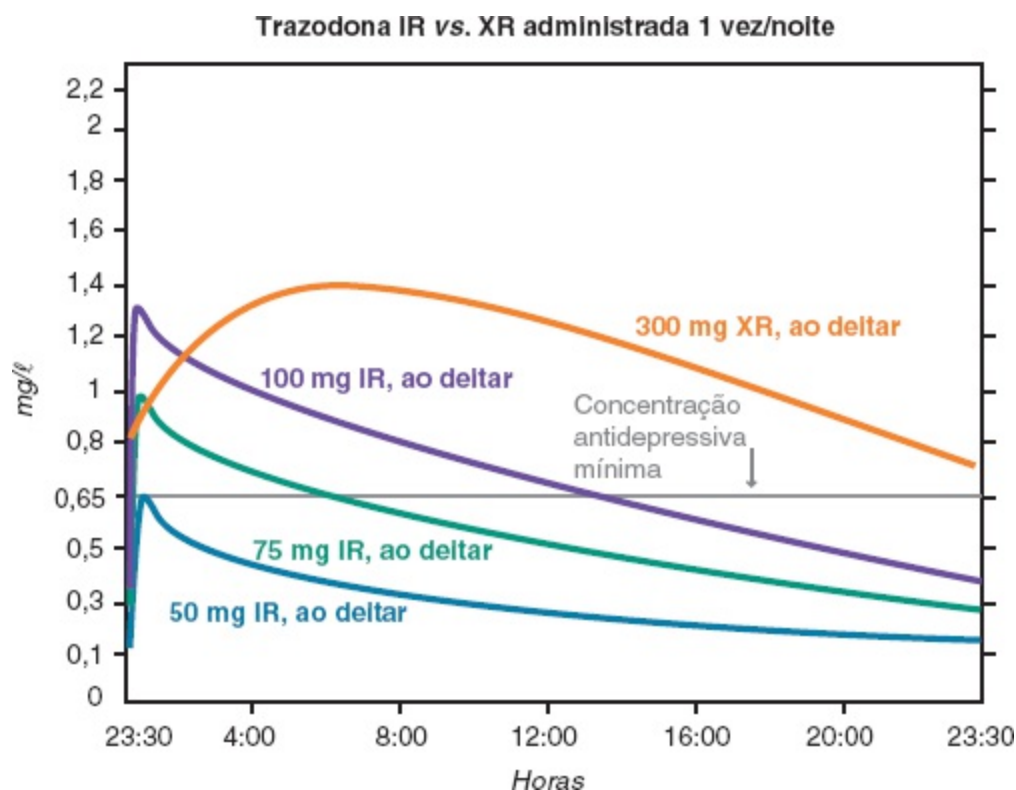
**Figura 7.49** ISRS versus AIRS. **A.** A inibição do transportador de serotonina (SERT) por um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) no neurônio pré-sináptico aumenta a serotonina em todos os receptores, com ações antidepressivas mediadas por  $5HT_{1A}$ , bem como disfunção sexual, insônia e ansiedade mediadas por  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$ . **B.** A inibição do SERT por um antagonista de serotonina 2A ( $5HT_{2A}$ )/inibidor da recaptação de serotonina (AIRS) no neurônio pré-sináptico aumenta a serotonina nos receptores  $5HT_{1A}$ , o que resulta em ações antidepressivas. Todavia, a ação dos AIRS também bloqueia as ações da serotonina nos receptores  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$ , com consequente ausência de disfunção sexual, insônia ou ansiedade. Com efeito, essas ações bloqueadoras nos receptores  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$  podem melhorar a insônia e a ansiedade e exercer ações antidepressivas próprias.

### Fármaco diferente em diferentes formulações?

A trazodona não costuma ser usada em altas doses como antidepressivo, visto que apresenta meia-vida curta, o que exige diversas doses diárias, e pode ser muito sedativa em níveis antidepressivos. Está disponível em uma formulação de liberação imediata (IR) e em várias formulações de liberação controlada em diferentes países (Figura 7.50). A formulação da trazodona de liberação imediata tem início relativamente rápido e curta duração de ação, e, quando administrada em baixas doses como hipnótico, os pacientes só necessitam de uma dose diária ao deitar (Figura 7.50). Os níveis de trazodona aumentam logo e, em seguida, caem também rapidamente após produzir sedação com níveis máximos, o que torna as ações hipnóticas de início rápido, porém elas desaparecem antes do despertar, de modo que não há ressaca (Figura 7.50). Em virtude dessas propriedades farmacológicas, a trazodona em baixas doses constitui um hipnótico ideal, mas não um antidepressivo ideal.



Com doses antidepressivas mais altas administradas 1 vez/dia, ao deitar, pode ocorrer ressaca na manhã seguinte; o fracionamento da dose antidepressiva em 2 ou 3 vezes/dia, ainda assim, leva ao acúmulo dos níveis de trazodona e a sedação diurna inaceitável (Figura 7.50). Em contrapartida, as formulações de liberação controlada, administradas em altas doses 1 vez/dia ao deitar, não alcançam os níveis máximos sedativos da formulação de liberação imediata durante o dia e, portanto, têm ação antidepressiva sem sedação, o que é ideal para a ação antidepressiva (Figura 7.50). Por motivos ainda não esclarecidos, a trazodona em formulações de liberação controlada, administrada em altas doses, não é tão extensamente usada na prática clínica quanto a combinação de trazodona em doses baixas com ISRS/IRSN, que é farmacologicamente semelhante. Talvez os clínicos não percebam que as propriedades adicionais da trazodona acrescentada aos ISRS/IRSN provavelmente não apenas reforçam a eficácia dos ISRS/IRSN na depressão e na ansiedade, como também têm mais do que um efeito hipnótico. Esses efeitos terapêuticos também podem ser obtidos com as formulações de liberação controlada mais toleráveis de trazodona como monoterapia em altas doses.



**Figura 7.50 Trazodona IR versus XR administrada 1 vez/noite.** São mostradas aqui as estimativas dos níveis plasmáticos de trazodona no estado de equilíbrio dinâmico após uma dose hipnótica de 50, 75 ou 100 mg de trazodona de liberação imediata (IR), uma vez à noite, durante 9 dias. As concentrações máximas do fármaco são alcançadas logo, com um declínio também rápido durante a noite. Os níveis mínimos estimados para as ações antidepressivas da trazodona são alcançados transitoriamente, ou não alcançados, com a administração de doses hipnóticas. Em contrapartida, a administração de 300 mg de trazodona de liberação prolongada (XR), 1 vez/noite, produz níveis plasmáticos que aumentam lentamente e nunca caem abaixo das concentrações antidepressivas mínimas. Os níveis máximos da trazodona XR, 300 mg, são aproximadamente iguais aos níveis máximos de trazodona IR, na dose de 100 mg.

Os primeiros antidepressivos clinicamente efetivos a serem descobertos foram os inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO). Foram descobertos acidentalmente, quando se observou que um fármaco antituberculose ajudava a aliviar a depressão concomitante em alguns dos pacientes portadores de tuberculose. Foi constatado, enfim, que esse fármaco antituberculose, a iproniazida, atuava na depressão ao inibir a enzima MAO. Todavia, a inibição da MAO não estava relacionada com suas ações antituberculose. Embora mais bem conhecidos como antidepressivos poderosos, os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) também são agentes terapêuticos altamente efetivos para determinados transtornos de ansiedade, como o transtorno de pânico e a fobia social. Os IMAO tendem a ser pouco utilizados na prática clínica, devido à disponibilidade de muitas outras opções e também devido a vários mitos prevalecentes e informações incorretas acerca desses fármacos, o que impede que a maioria dos clínicos atuais tenha familiaridade com eles.

Os IMAO fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida são todos inibidores irreversíveis da enzima, e, por isso, a atividade enzimática só retorna após a síntese de novas enzimas em cerca de 2 a 3 semanas. A anfetamina também é um inibidor da MAO fraco, porém reversível, e alguns IMAO têm propriedades relacionadas com a anfetamina. Por exemplo, a tranilcipromina tem uma estrutura química modelada na anfetamina; assim, além das propriedades de inibição da MAO, esse fármaco também apresenta propriedades de liberação da dopamina semelhantes às da anfetamina. A selegilina por si só não apresenta propriedades semelhantes às da anfetamina, porém é metabolizada em *l*-anfetamina e *l*-metanfetamina. Desse modo, existe estreita ligação quanto ao mecanismo entre alguns IMAO e ações adicionais de liberação da dopamina semelhantes às da anfetamina. Por esse motivo, não é surpreendente que um dos agentes potencializadores usados para reforçar os IMAO em pacientes resistentes ao tratamento seja a anfetamina, que é administrada por especialistas com muita cautela, enquanto se monitora a pressão arterial.

### Subtipos de MAO

Existem dois subtipos de MAO, A e B (Tabela 7.1). De preferência, a forma A metaboliza as monoaminas ligadas mais estreitamente à depressão (*i. e.*, serotonina e noradrenalina), enquanto a forma B metaboliza, em especial, oligoaminas, como a feniletilamina. Tanto a MAO-A quanto a MAO-B metabolizam a dopamina e a tiramina. Tanto a MAO-A quanto a MAO-B são encontradas no cérebro. Acredita-se que os neurônios noradrenérgicos (Figura 6.26) e os neurônios dopaminérgicos (Figura 4.6) contenham tanto MAO-A quanto MAO-B, talvez com predomínio da atividade da MAO-A, enquanto os neurônios serotoninérgicos supostamente contêm apenas MAO-B (Figura 5.14). A MAO-A é a principal forma dessa enzima fora do cérebro, com exceção das plaquetas e dos linfócitos, que contêm MAO-B (Tabela 7.1).

**Tabela 7.1** Subtipos de MAO.

MAO-A	MAO-B
-------	-------

Substratos	Serotonina	Dopamina Tiramina Feniletilamina
	Noradrenalina	
	Dopamina	
	Tiramina	
Distribuição tecidual	Cérebro, intestino, fígado, placenta, pele	Cérebro, plaquetas, linfócitos

A MAO-A no cérebro precisa ser inibida para que ocorra eficácia antidepressiva com o uso de IMAO (Figura 7.51). Isso não é surpreendente, visto que esta é a forma pela qual a MAO metaboliza preferencialmente a serotonina e a noradrenalina, duas das três monoaminas ligadas à depressão e às ações dos antidepressivos, ambas as quais apresentam níveis cerebrais aumentados após a inibição da MAO-A (Figura 7.51). Tanto a MAO-A quanto a MAO-B metabolizam a dopamina, porém a inibição da MAO-A por si só não parece levar a aumentos consistentes dos níveis de dopamina no cérebro, já que a MAO-B ainda pode metabolizá-la (Figura 7.51).

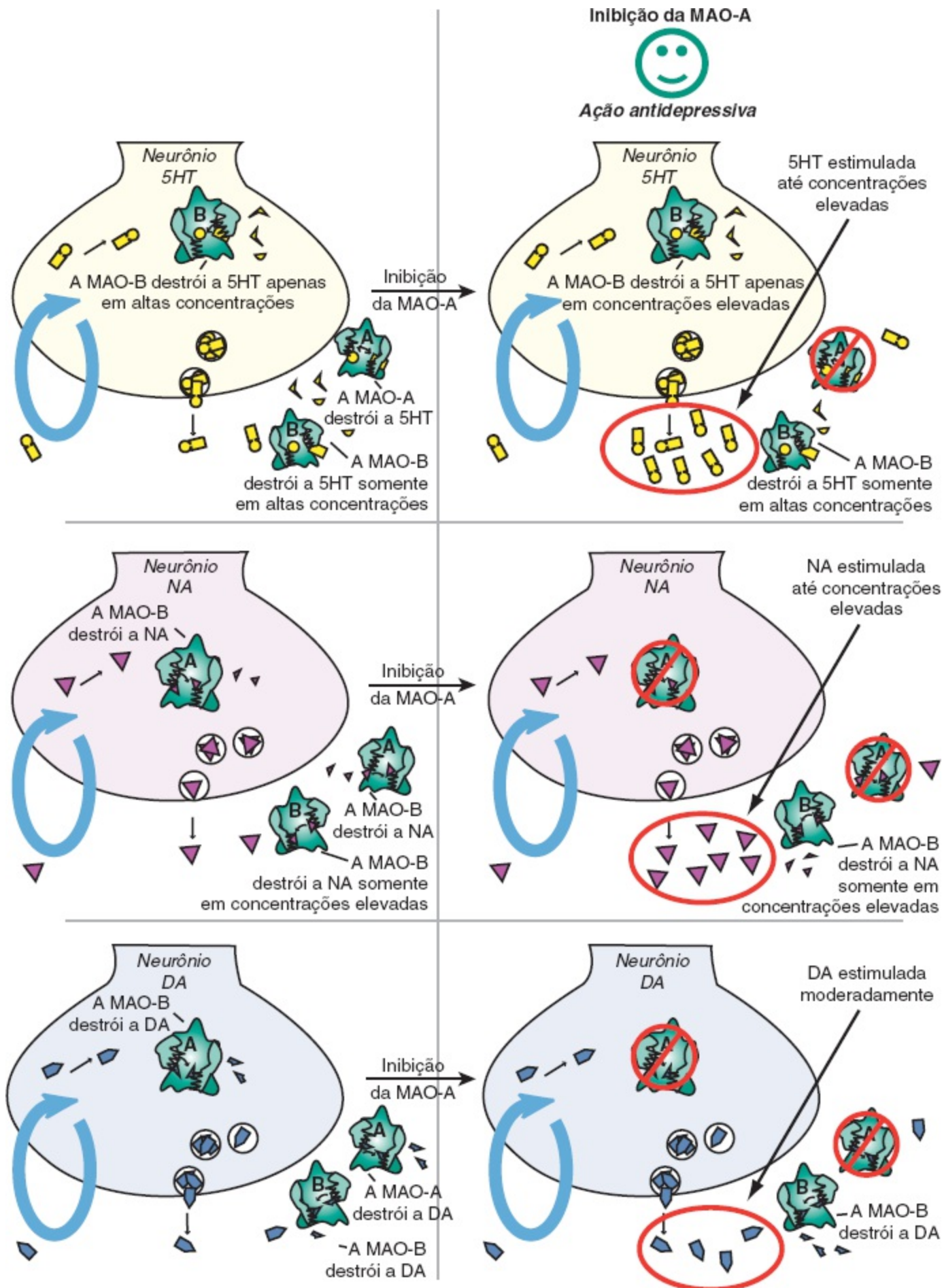
A inibição da MAO-B não é tão efetiva como ação antidepressiva, visto que não há nenhum efeito direto sobre o metabolismo da serotonina ou da noradrenalina. Além disso, ocorre pouco ou nenhum acúmulo de dopamina, em virtude da ação continuada da MAO-A (Figura 7.52). Desse modo, qual é o valor terapêutico da inibição da MAO-B? Quando essa enzima é inibida seletivamente, isso pode reforçar a ação da levodopa administrada concomitantemente na doença de Parkinson. Acredita-se, também, que a MAO-B converta alguns substratos amínicos derivados do ambiente, denominados protoxinas, em toxinas que podem causar lesão dos neurônios e contribuir para a causa ou para o declínio da função na doença de Parkinson. Teoricamente, a inibição da MAO-B poderia interromper esse processo. Assim, especula-se que isso retardaria a evolução degenerativa de vários distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Parkinson, embora isso ainda não tenha sido comprovado. Dois IMAO, a selegilina e a rasagilina, quando administrados por via oral em doses seletivas para a inibição da MAO-B, foram aprovados para uso em pacientes com doença de Parkinson, porém não são efetivos como antidepressivos nessas doses seletivas para a MAO-B.

Quando a MAO-B é inibida simultaneamente com a MAO-A, observa-se elevação consistente da dopamina, bem como da serotonina e da noradrenalina (Figura 7.53). Teoricamente, isso produziria a melhor eficácia antidepressiva em toda a gama de sintomas depressivos, desde a diminuição do afeto positivo até o aumento do afeto negativo (Figura 6.46). Desse modo, a inibição da MAO-A, com a da MAO-B, constitui uma das poucas estratégias terapêuticas disponíveis para aumentar a dopamina na depressão e, portanto, para tratar os sintomas refratários de redução afeto positivo. Esta é uma boa razão para que os especialistas em psicofarmacologia se tornem adeptos da administração de IMAO, de modo que possam dispor de uma estratégia adicional para pacientes com sintomas de afeto positivo diminuído resistentes ao tratamento – um problema muito comum na prática de encaminhamentos.

## **Aumento da atividade da MAO-A causa deficiência de monoaminas em alguns pacientes com depressão?**

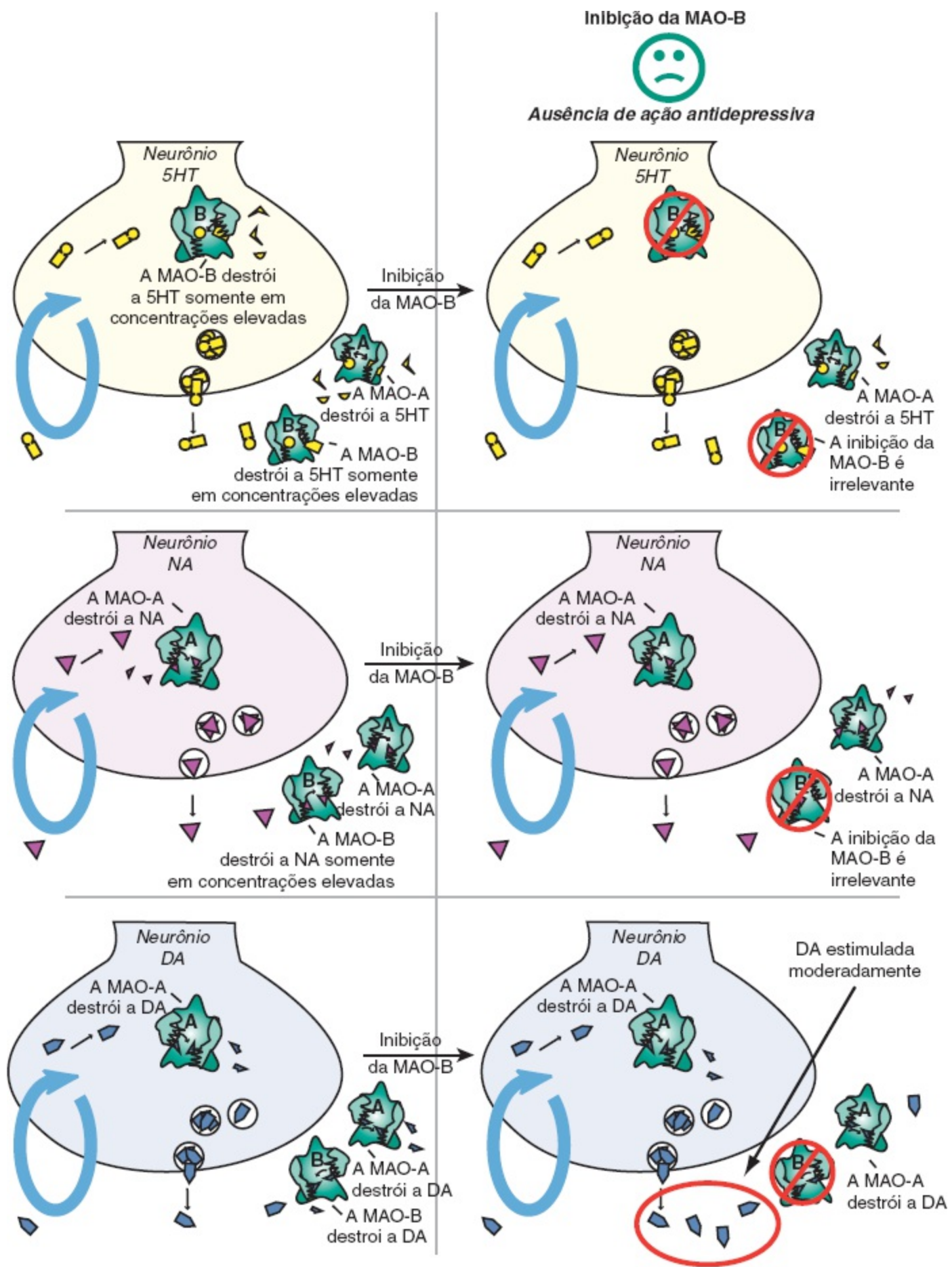
Uma hipótese aventada para explicar os baixos níveis de monoaminas na depressão provém de estudos recentes de neuroimagem da MAO-A, que mostram níveis elevados de atividade desta enzima em pacientes deprimidos. Esses níveis reduziram a disponibilidade funcional de neurotransmissores monoamínicos. Os níveis de MAO-A não são reduzidos pelos ISRS, porém são naturalmente diminuídos pelos IMAO. Alguns estudos sugerem que pacientes que se recuperam da depressão mediante tratamento com ISRS, mas que não readquirem simultaneamente níveis normais de MAO-A, apresentam vulnerabilidade contínua à recaída. Naturalmente, o tratamento com inibidores da MAO-A irá reduzir exclusivamente as elevações na atividade da MAO-A, em comparação com qualquer outro antidepressivo e, portanto, pode ser preferível para alguns pacientes com depressão. É possível, também, que os níveis elevados de MAO-A estejam ligados a algum tipo de resistência ao tratamento. A descoberta de uma proteína denominada R1 (repressor 1), que controla a expressão da MAO-A, vem sustentar o papel potencial da atividade anormal da MAO-A como causa potencial de depressão ou de algumas formas de resistência ao tratamento. Pode haver depleção da proteína R1 na depressão tanto tratada quanto sem tratamento, o que causa falta de repressão na síntese de MAO-A e, portanto, aumento da atividade dessa enzima na depressão, com consequente diminuição das monoaminas. Atualmente, não é possível identificar de antemão quais pacientes podem se beneficiar do tratamento com IMAO e ainda não há testes na prática clínica. Todavia, isso ressalta efetivamente a importância potencial de saber como usar os IMAO no tratamento da depressão.





**Figura 7.51 Inibição da monoamina oxidase A (MAO-A).** A enzima MAO-A metaboliza a serotonina (5HT) e a noradrenalina (NA), bem como a dopamina (DA) (painéis da esquerda). A monoamina oxidase B (MAO-B) também metaboliza a DA, porém só metaboliza a 5HT e a NA em altas concentrações (painéis da esquerda). Isso significa que a inibição da MAO-A aumenta a 5HT, a NA e a DA (painéis da direita), mas que o aumento da DA não é tão grande quanto o da

5HT e da NA, pois a MAO-B pode continuar destruindo a DA (painel direito inferior). A inibição da MAO-A constitui uma estratégia antidepressiva eficaz.



**Figura 7.52** Inibição da monoamina oxidase B (MAO-B). Os inibidores seletivos da MAO-B não têm eficácia

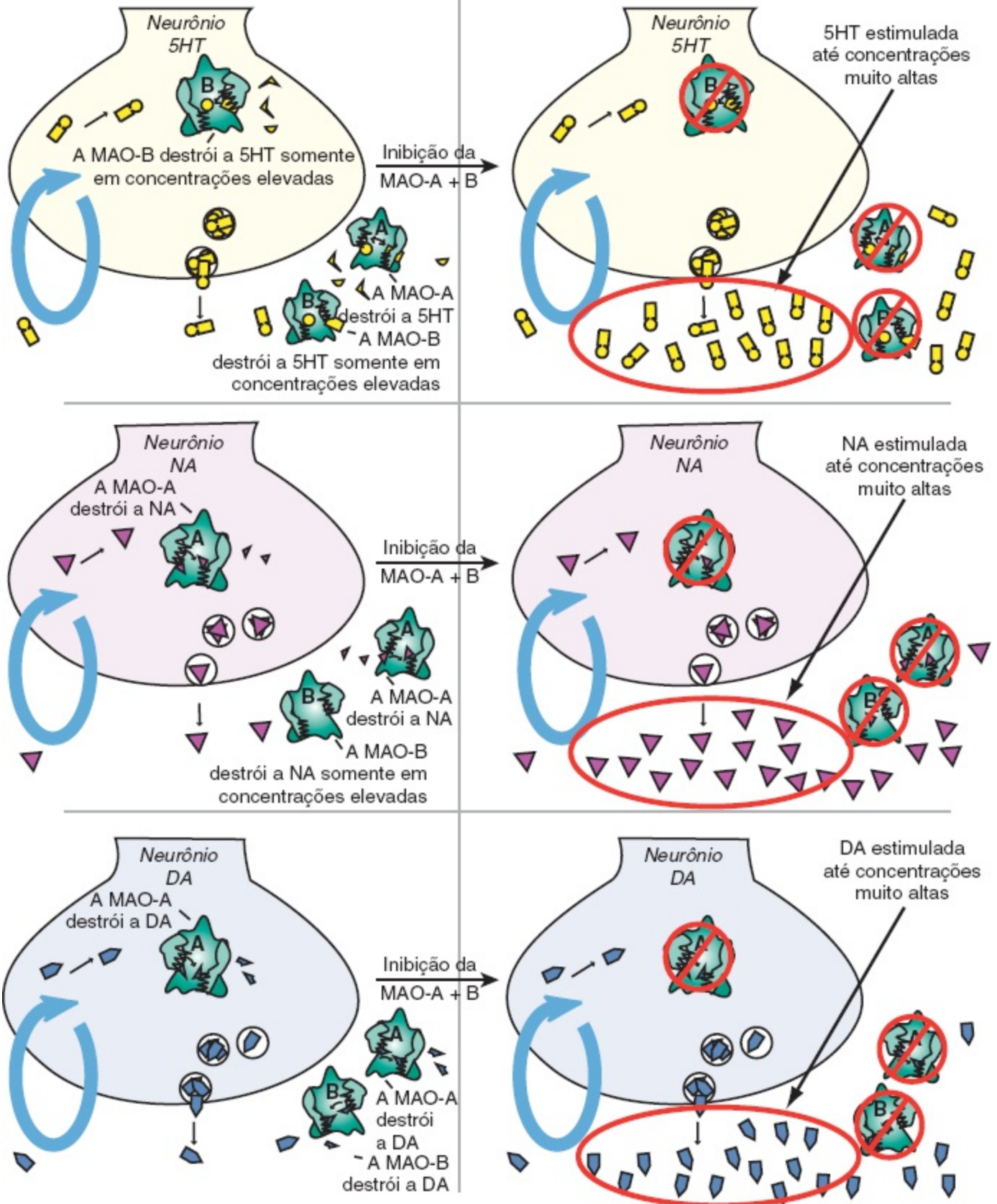


antidepressiva. Isso se deve ao fato de que a MAO-B metaboliza a serotonina (5HT) e a noradrenalina (NA) apenas em concentrações elevadas (dois painéis superiores da esquerda). Como o papel da MAO-B na destruição da 5HT e NA é pequeno, sua inibição provavelmente não é relevante para as concentrações desses neurotransmissores (dois painéis superiores da direita). A inibição seletiva da MAO-B também tem efeitos um tanto limitados sobre as concentrações de dopamina (DA), visto que a MAO-A continua destruindo a DA. Todavia, a inibição da MAO-B aumenta, em certo grau, a DA, o que pode ser terapêutico em outros estados mórbidos, como a doença de Parkinson.

# Inibição da MAO-A e da MAO-B



Ação antidepressiva consistente, com ação dopaminérgica



**Figura 7.53** Inibição combinada da monoamina oxidase A (MAO-A) e da monoamina oxidase B (MAO-B). A inibição combinada da MAO-A e da MAO-B pode ter ações antidepressivas consistentes, devido a aumentos não apenas da serotonina (5HT) e da noradrenalina (NA), mas também da dopamina (DA). A inibição da MAO-A, que metaboliza a 5HT, a

NA e a DA, e da MAO-B, que metaboliza, principalmente, a DA (painéis da esquerda), leva a aumentos mais pronunciados em cada um desses neurotransmissores do que a inibição de uma dessas duas enzimas isoladamente.

## Mitos, informações incorretas e um manual para o uso dos IMAO

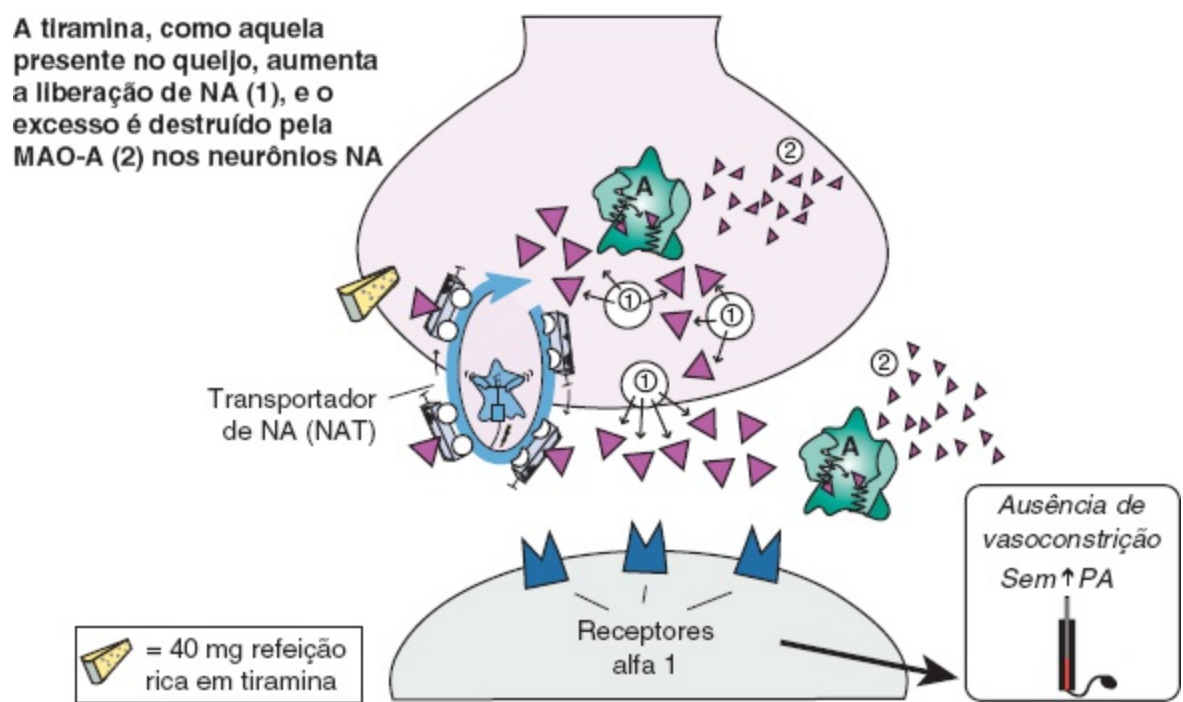
Para prescrever os IMAO na prática clínica, é necessário saber como conduzir dois problemas: alimentação e interações medicamentosas. Várias tabelas apresentadas adiante organizam essas questões, que envolvem mitos e informações incorretas acerca dos IMAO. Elas desfazem esses mitos e propõem soluções clínicas, as quais estão agrupadas no que chamamos de “manual do proprietário” para uso dos IMAO.

### Interações com a tiramina da alimentação

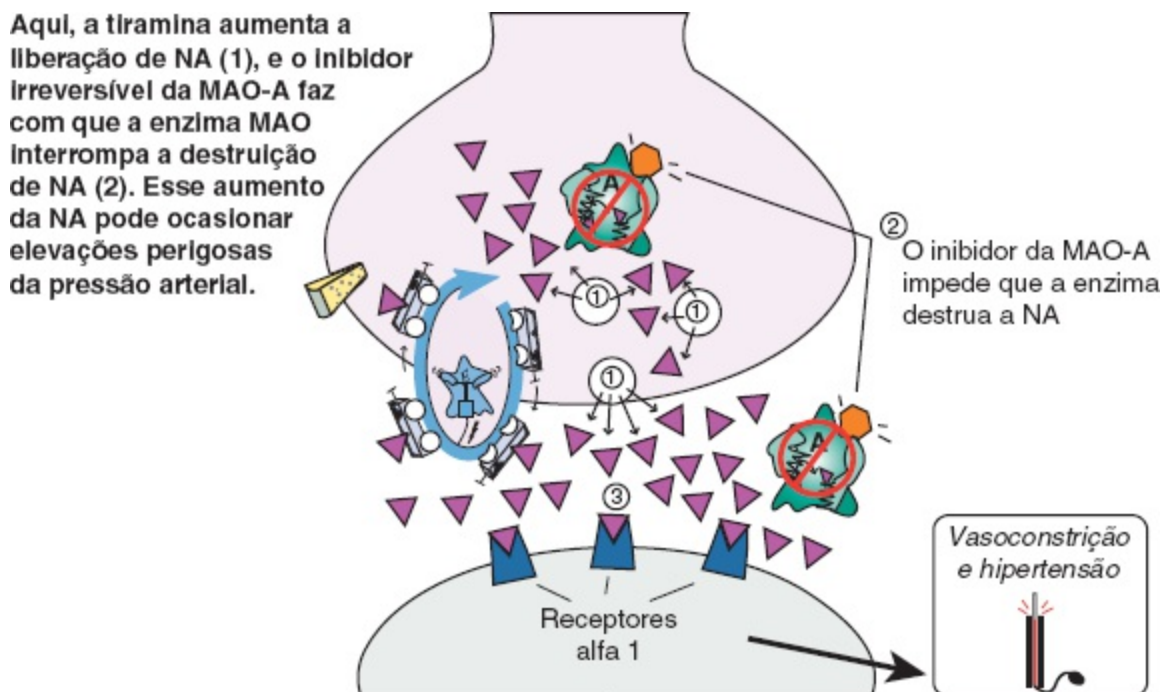
Uma das maiores barreiras ao uso dos IMAO tem sido, tradicionalmente, a preocupação de que um paciente em uso desses fármacos possa desenvolver uma crise hipertensiva (Tabela 7.2) após a ingestão de tiramina na alimentação. Normalmente, a liberação de noradrenalina pela tiramina não tem nenhuma consequência, visto que a MAO-A destrói com segurança a noradrenalina liberada (Figura 7.54). Entretanto, a tiramina na presença de inibição da MAO-A pode elevar a pressão arterial, já que a noradrenalina não é efetivamente destruída (Figura 7.55). O corpo costuma ter imensa capacidade de processar a tiramina, e uma pessoa média é capaz de processar, aproximadamente, 400 mg de tiramina ingerida antes que ocorra elevação da pressão arterial. Provavelmente, uma “dieta rica em tiramina” não contém mais de 40 mg de tiramina. Quando a MAO-A é inibida, pode ser suficiente uma quantidade tão pequena quanto 10 mg de tiramina dietética para elevar a pressão arterial (Figura 7.55). Devido ao risco potencial de uma crise hipertensiva em consequência de reação à tiramina em pacientes que fazem uso de IMAO irreversíveis, surgiu um certo mito com relação à quantidade de tiramina presente em diversos alimentos e, portanto, às restrições dietéticas que se fazem necessárias (Tabela 7.3). Como a reação à tiramina é designada “reação do tipo queijo”, existe um mito de que todos os queijos deveriam ser restringidos em pacientes em uso de IMAO. Todavia, isso é válido apenas para os queijos envelhecidos, mas não para a maioria dos queijos processados ou para a maioria dos queijos utilizados em pizzarias. Além disso, não é verdade que o paciente em uso de IMAO tenha que evitar todos os tipos de vinho e cerveja. As cervejas em lata e em garrafa apresentam baixo teor de tiramina; em geral, apenas o chope e as cervejas não pasteurizadas precisam ser evitados, e muitos vinhos apresentam, na realidade, um teor muito baixo de tiramina. Naturalmente, todos aqueles que fazem prescrição devem dar aconselhamento dietético aos pacientes em uso de IMAO clássicos e precisam se manter atualizados sobre o conteúdo de tiramina dos alimentos que seus pacientes desejam consumir (Tabela 7.3).

**Tabela 7.2** Crise hipertensiva.

<b>Definida por pressão arterial diastólica &gt; 120 mmHg</b> <b>Reação potencialmente fatal caracterizada por:</b>
Cefaleia occipital que pode se irradiar frontalmente
Palpitações
Rigidez ou hipersensibilidade na nuca
Náuseas
Vômitos
Sudorese (às vezes com febre)
Pupilas dilatadas, fotofobia
Taquicardia ou bradicardia, que podem estar associadas a dor torácica em constrição



**Figura 7.54 A tiramina aumenta a liberação de noradrenalina.** A tiramina é uma amina presente em vários alimentos, como em queijos. A figura indica como uma refeição rica em tiramina (40 mg, mostrada aqui como um queijo) atua aumentando a liberação de noradrenalina (NA) (1). Todavia, em circunstâncias normais, a enzima monoamina oxidase (MAO-A) destrói prontamente o excesso de NA liberado pela tiramina (2), e não ocorre qualquer dano (*i. e.*, nenhuma vasoconstrição nem elevação da pressão arterial).



**Figura 7.55 Inibição da monoamina oxidase A (MAO-A) e da tiramina.** Aqui, a tiramina está liberando noradrenalina (NA) exatamente como ilustrado na Figura 7.54 (1). Todavia, desta vez, a MAO-A também está sendo inibida por um inibidor irreversível da MAO-A. Em consequência, a MAO-A interrompe a destruição da NA (2). Conforme indicado na Figura 7.51, essa inibição da MAO-A em si provoca acúmulo de NA. Quando a inibição da MAO-A ocorre na presença de tiramina, a combinação pode levar a um acúmulo bem acentuado de NA (3). Esse grande acúmulo de NA pode levar à estimulação excessiva dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos (3) e, portanto, a uma situação perigosa de vasoconstrição e elevação da pressão arterial.

De fato, existem dois IMAO que não exigem nenhuma restrição dietética. A selegilina é um inibidor seletivo da MAO-B em doses orais baixas. A administração oral de selegilina em baixas doses não necessita de nenhuma restrição dietética, porém não inibe a MAO-A no cérebro e, portanto, não atua como antidepressivo. Em doses orais elevadas, a selegilina inibe a MAO-A e, assim, exerce efeitos antidepressivos, porém requer restrição da tiramina dietética. Todavia, a administração de selegilina por meio adesivo transdérmico possibilita a inibição tanto da MAO-A quanto da MAO-B no cérebro, enquanto evita, em grande parte, a inibição da MAO-A no intestino (Figura 7.56). Isto é, a administração transdérmica é como uma infusão intravenosa sem agulha, como fármaco diretamente na circulação sistêmica, alcançando o cérebro em doses elevadas e evitando a primeira passagem pelo fígado (Figura 7.56). Até o momento de recircular no intestino e no fígado, o fármaco já tem níveis menores e inibe significativamente apenas a MAO-B nesses tecidos. Essa ação é consistente e seletiva com baixas doses de selegilina transdérmica, não havendo, portanto, necessidade de restrição dietética da tiramina. Com o uso de altas doses de selegilina transdérmica, há provavelmente alguma inibição da MAO-A no intestino, e, portanto, pode ser prudente fazer alguma restrição dietética da tiramina.

Outro mecanismo que teoricamente reduz o risco de reações à tiramina consiste em utilizar inibidores reversíveis da MAO-A (IRMA). A inibição irreversível da MAO-A, assim como os IMAO mais antigos (Figura 7.54), impede que a MAO-A funcione novamente; a atividade enzimática



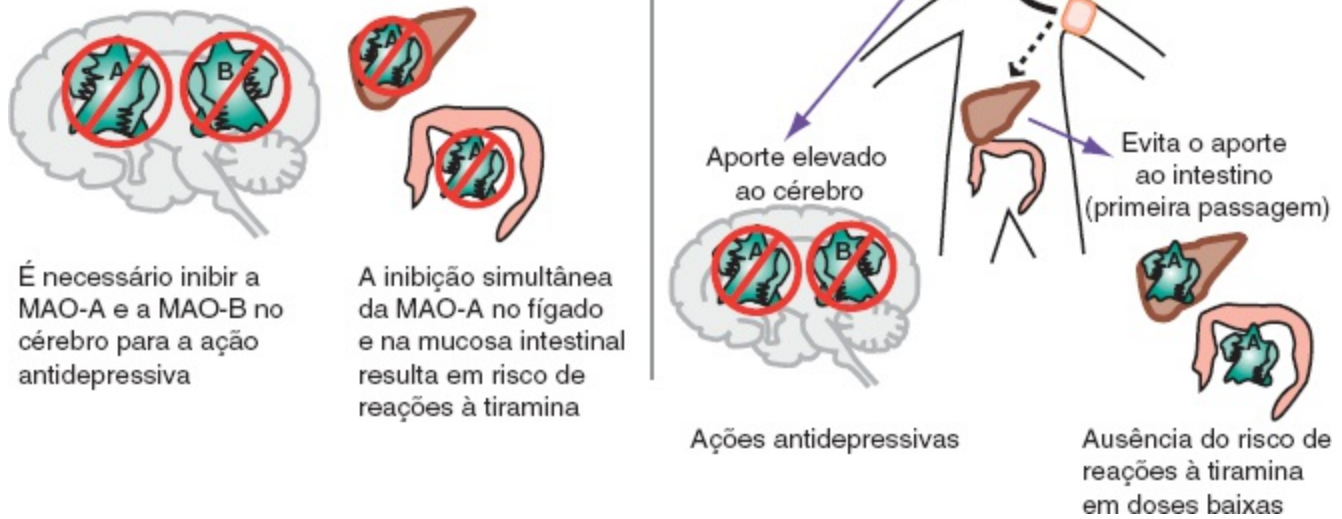
só retorna após a síntese de novas enzimas. Por outro lado, os IRMA podem ser removidos da enzima pela inibição competitiva por substratos da MAO-A (Figura 7.57). Assim, quando a tiramina libera noradrenalina, ocorre competição pela ligação à MAO-A, e, se os níveis de noradrenalina forem altos o suficiente, podem deslocar o IRMA da MAO-A, e a atividade da enzima é assim restaurada. Isso possibilita a destruição normal da noradrenalina extra e, assim, reduz o risco de reação à tiramina (Figura 7.57). Todavia, a moclobemida, um IRMA, ainda tem o alerta de restrição dietética dos IMAO irreversíveis. Um novo IRMA em fase final de testes clínicos é o TriRima (CX157), que se espera não irá necessitar de restrições dietéticas.

**Tabela 7.3** Diretrizes dietéticas para pacientes em uso de inibidores da MAO.

O mito	
Se o paciente estiver tomando IMAO, não pode consumir queijo nem beber vinho ou cerveja, tampouco consumir muitos outros alimentos que contenham tiramina. Caso contrário, terá uma crise hipertensiva.	
A verdade	
Existem alguns itens a evitar (que são fáceis de lembrar), porém, na prática, a alimentação não é realmente um problema ...	
... a não ser que se planeje consumir um queijo inteiro sozinho.	
Manual do proprietário	
Alimentos a serem evitados <sup>a</sup>	Alimentos permitidos
Carne, frango ou peixe secos, envelhecidos, defumados, fermentados, estragados ou inadequadamente armazenados	Carne, frango e peixe frescos ou processados; peixe defumado ou em conserva adequadamente armazenado
Vagens largas	Todos os outros legumes
Queijos envelhecidos	Queijos processados, queijo tipo cottage, queijo ricota, iogurte, <i>cream cheese</i>
Chope e cerveja não pasteurizada	Cerveja e bebidas alcoólicas em lata ou garrafa
Marmite® (extrato de levedura de cerveja)	Levedo de cerveja e fermento de padaria
Chucrute, <i>kimchi</i> (vegetais fermentados típicos da culinária coreana)	
Produtos de soja/tofu	Amendoim
Casca de banana	Banana, abacate, framboesa
Suplementos nutricionais contendo tiramina	

<sup>a</sup>Não precisam ser evitados com 6 mg de selegilina transdérmica ou oral em baixa dose.





**Figura 7.56 Selegilina transdérmica.** A selegilina, um inibidor seletivo da monoamina oxidase B (MAO-B), só apresenta eficácia antidepressiva quando administrada em doses altas o suficiente para também inibir a monoamina oxidase A (MAO-A). Contudo, quando administrada por via oral nessas doses, a selegilina também pode causar reação à tiramina. Como pode a selegilina inibir tanto a MAO-A quanto a MAO-B no cérebro e exercer efeitos antidepressivos, enquanto inibe a MAO-B apenas no intestino, evitando reação à tiramina? A administração transdérmica de selegilina leva o fármaco diretamente à circulação sistêmica, alcançando o cérebro em doses altas e exercendo efeitos antidepressivos, porém evitando a primeira passagem pelo fígado e reduzindo o risco de reação à tiramina.

## Interações medicamentosas com IMAO

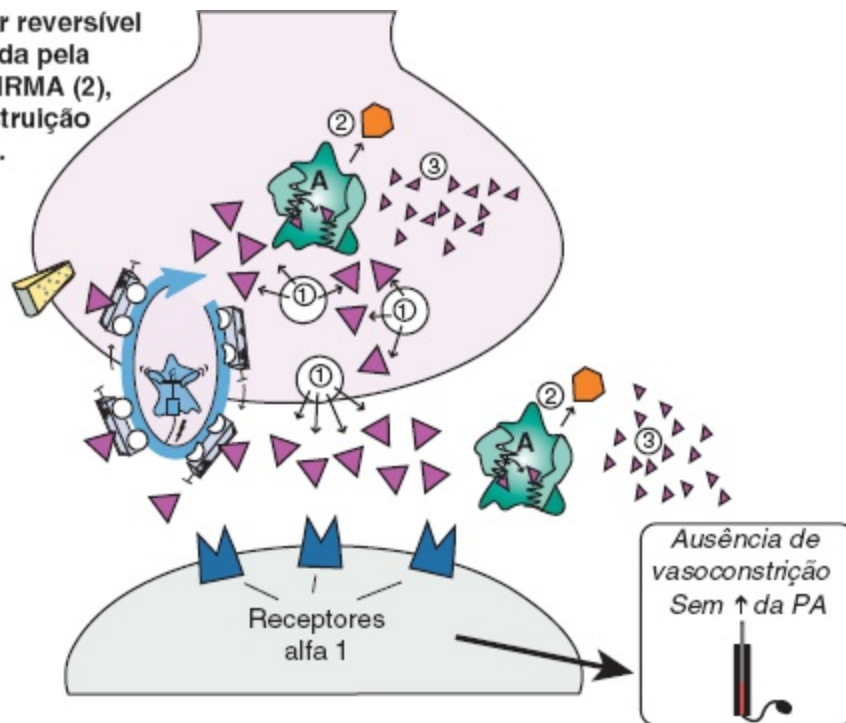
Embora os IMAO sejam famosos por suas reações à tiramina, as interações medicamentosas são mais importantes na prática clínica. As interações medicamentosas com os IMAO não apenas podem ser mais comuns, como também algumas delas podem ser perigosas ou mesmo letais. Essas interações medicamentosas são pouco compreendidas por muitos clínicos. Como a maioria dos candidatos ao tratamento com IMAO irá necessitar de algum tratamento com muitos medicamentos concomitantes no decorrer do tempo, inclusive para tosse e resfriado, bem como para alívio da dor, isso pode impedir a prescrição de IMAO por psicofarmacologistas, se não souberem quais os fármacos seguros e quais aqueles que precisam ser evitados.

Existem dois tipos gerais de interações perigosas com IMAO que precisam ser compreendidas e evitadas: as interações passíveis de elevar a pressão arterial por ações simpaticomiméticas e aquelas que podem causar uma síndrome serotoninérgica fatal pela inibição da recaptação de serotonina.

## IMAO e simpaticomiméticos a serem evitados ou administrados com cautela

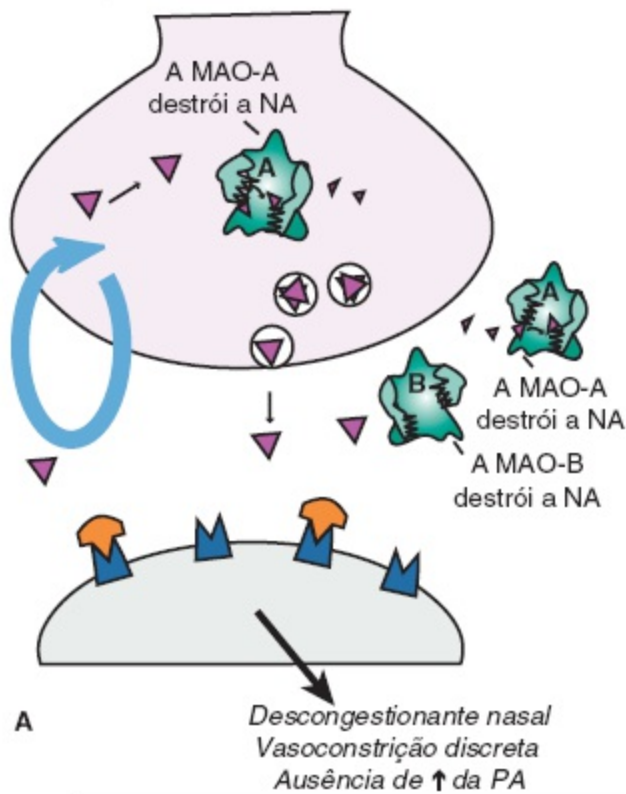
Quando fármacos que reforçam a estimulação adrenérgica por um mecanismo diferente da inibição da MAO são acrescentados ao IMAO, podem ocorrer reações hipertensivas perigosas. Por exemplo, os descongestionantes estimulam os receptores  $\alpha_1$  pós-sinápticos direta ou indiretamente (Figura 7.58A). Essa ação provoca vasoconstrição dos vasos sanguíneos nasais, porém não costuma elevar a pressão arterial em doses terapêuticas quando os descongestionantes são administrados. Os IMAO elevam a noradrenalina, porém essa ação por si só não causa tipicamente elevação da pressão arterial (Figura 7.58B). Entretanto, a estimulação  $\alpha_1$  direta de um descongestionante combinada com a elevação da noradrenalina que ocorre quando o paciente está em uso de IMAO pode ser suficiente para causar hipertensão ou mesmo crise hipertensiva (Figura 7.58C). Esse evento é menos provável com a administração tópica/intranasal e tem menos probabilidade de ocorrer em pacientes que não sejam vulneráveis à hipertensão, porém precisa ser monitorado em todo paciente em uso de descongestionante juntamente com um IMAO. Outros agentes passíveis de aumentar a atividade noradrenérgica são os estimulantes, alguns antidepressivos e outros fármacos listados na Tabela 7.4. Para pacientes com resfriado/infecções das vias respiratórias superiores, que estejam em uso de IMAO, é mais adequado usar anti-histamínicos, que são seguros, à exceção dos pacientes que também estejam fazendo uso de inibidores da recaptação de serotonina (p. ex., bronfeniramina e clorfeniramina) (Tabela 7.4). Os medicamentos para tosse com expectorantes ou codeína são seguros, porém é preciso evitar o dextrometorfano, um inibidor fraco da recaptação de serotonina.

No caso de um Inibidor reversível da MAO-A, a NA liberada pela tiramina (1) desloca o IRMA (2), o que possibilita a destruição normal da NA extra (3).

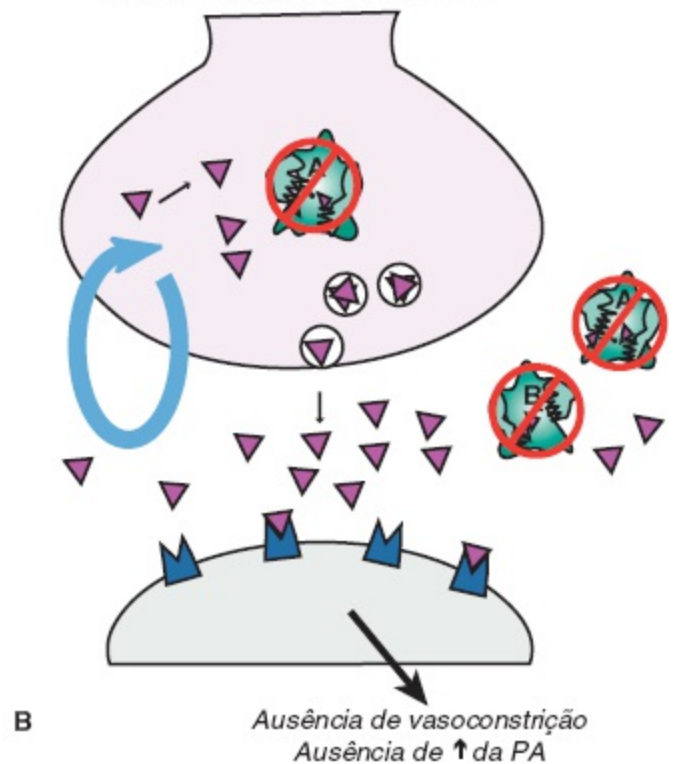


**Figura 7.57 Inibição reversível da monoamina oxidase A (MAO-A).** A figura mostra a combinação de um inibidor da MAO-A com a tiramina. Todavia, nesse caso, o inibidor da MAO-A é do tipo reversível (inibidor reversível da MAO-A ou IRMA). O acúmulo de noradrenalina (NA) liberada pela tiramina (1) pode deslocar o IRMA (2), o que possibilita a destruição normal da NA extra (3).

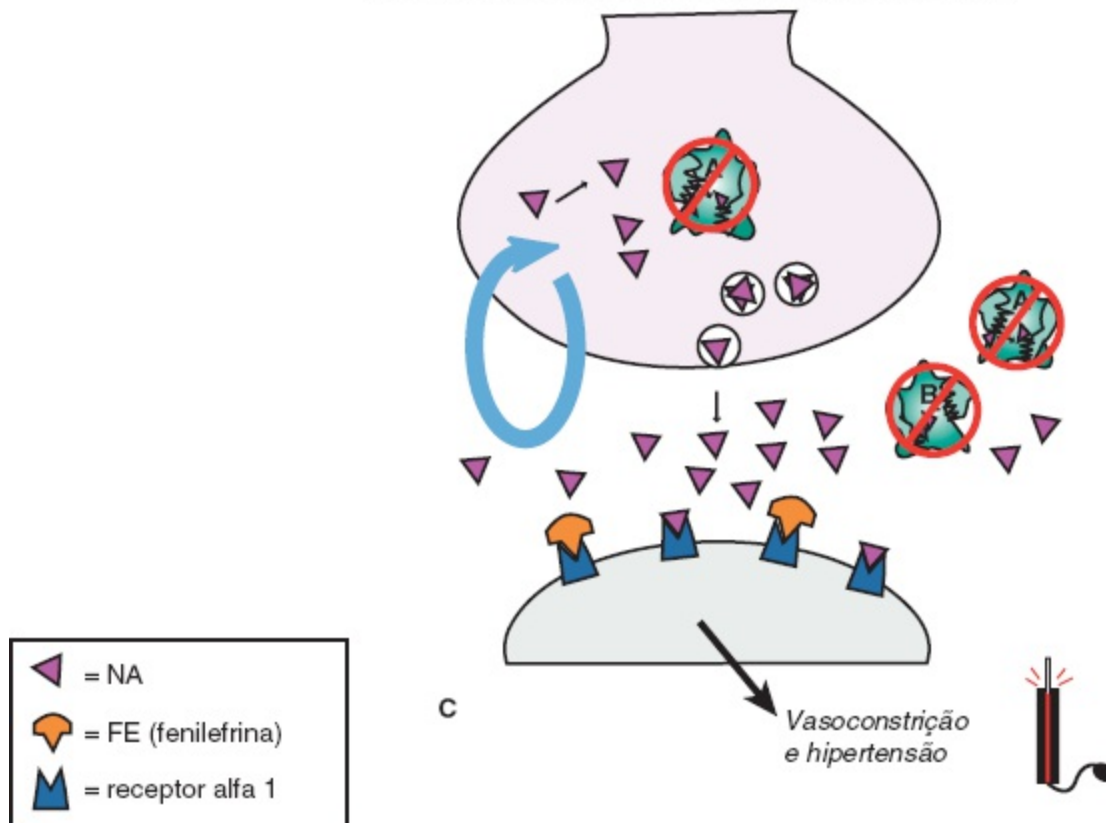
Descongestionante nasal isoladamente



Inibição da MAO isoladamente



Ações combinadas de descongestionante e IMAO



**Figura 7.58** Interação de descongestionantes com inibidores da monoamina oxidase (MAO). Os descongestionantes que estimulam os receptores  $\alpha_1$  pós-sinápticos, como a fenilefrina, podem interagir com inibidores da MAO e aumentar o risco de reação à tiramina. Os descongestionantes atuam provocando vasoconstrição dos vasos sanguíneos nasais, porém eles não costumam elevar a pressão arterial nas doses empregadas (**A**). Um inibidor da MAO administrado isoladamente (e sem ingestão de tiramina) aumenta a noradrenalina, mas habitualmente não provoca vasoconstrição nem

hipertensão (B). Entretanto, as ações noradrenérgicas de um inibidor da MAO combinadas com a estimulação  $\alpha_1$  direta do descongestionante podem ser suficientes para causar hipertensão ou mesmo crise hipertensiva (C).

## Interações dos IMAO com anestésicos

Tanto a anestesia geral quanto os anestésicos locais que contenham adrenalina podem causar alterações da pressão arterial (Tabela 7.4). Por esse motivo, para o paciente em uso de inibidor da MAO que necessite de anestésico local, é preciso escolher um agente que não contenha vasoconstritores (Tabela 7.5). Para cirurgia eletiva, deve-se interromper o inibidor da MAO 10 dias antes da cirurgia (Tabela 7.5). Para cirurgia de urgência ou cirurgia eletiva, quando o paciente ainda está em uso de inibidor da MAO, pode-se utilizar com cautela um benzodiazepínico, mivacúrio, rapacurônio, morfina ou codeína (Tabela 7.5).

## Evitar o uso de IMAO com agentes serotoninérgicos

Uma combinação muito mais perigosa do que a de estimulantes adrenérgicos com IMAO é a combinação de agentes que inibem a recaptação de serotonina com inibidores da MAO. A inibição do transportador de serotonina (SERT) leva a níveis terapêuticos de maior disponibilidade sináptica de serotonina (Figura 7.59A), assim como a inibição da MAO-A (Figura 7.59B). Todavia, em combinação, esses dois mecanismos podem causar estimulação excessiva dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos, que têm o potencial de ocasionar *síndrome serotoninérgica* ou *toxicidade serotoninérgica fatal* (Figura 7.59C). As manifestações clínicas gerais da síndrome serotoninérgica podem envolver desde enxaqueca, mioclonia, agitação e confusão na extremidade branda do espectro, até hipertermia, convulsões, coma, colapso cardiovascular, lesão cerebral hipertérmica permanente e, até mesmo, morte em casos graves do espectro. Com base no exame de relatos de casos publicados, Sternbach desenvolveu os critérios diagnósticos iniciais para a toxicidade (síndrome) serotoninérgica (Tabela 7.6). Todavia, esses critérios podem carecer de sensibilidade e especificidade. As limitações aparentes dos critérios de Sternbach para a toxicidade serotoninérgica estimularam o grupo de Gilman, na Austrália, a desenvolver um conjunto de critérios diagnósticos, denominados Hunter Serotonin Toxicity Criteria (Critérios de Toxicidade Serotoninérgica de Hunter), com base em uma análise retrospectiva de mais de 2.200 pacientes que tiveram superdosagem de um agente serotoninérgico (Tabela 7.7). Apenas cinco das manifestações clínicas associadas à toxicidade da serotonina são necessárias para estabelecer um diagnóstico acurado: clônus, agitação, diaforese, tremor e hiper-reflexia. Além disso, foi constatada a presença de hipertonciedade e hiperpirexia em todos os casos potencialmente fatais de toxicidade serotoninérgica. O mesmo grupo também desenvolveu regras de decisão para o diagnóstico, com base na presença ou na ausência das sete manifestações clínicas (Tabela 7.7).

**Tabela 7.4** Fármacos que potencializam a noradrenalina e que, portanto, devem ser usados com cautela com inibidores da

MAO.

O mito			
Se o paciente estiver em uso de um IMAO, não pode tomar nenhuma outra substância com propriedades de inibição da recaptação de noradrenalina. Isso significa que:			
(1) Não pode receber anestésico local nem geral, de modo que pacientes que precisam de tratamento dentário, suturas ou cirurgia não devem fazer uso de IMAO.			
(2) Não pode tomar remédios para resfriado, como descongestionantes, anti-histamínicos ou remédios para a tosse, de modo que pacientes que apresentam resfriado não devem fazer uso de IMAO.			
(3) Não pode tomar estimulantes, de modo que pacientes que necessitam de estimulantes não devem fazer uso de IMAO.			
A verdade			
É preciso ter cautela com o uso de anestésicos locais que contenham adrenalina, e com a anestesia geral, pois ambos podem causar alterações da pressão arterial.			
Os descongestionantes simpaticomiméticos e os estimulantes devem ser usados com cautela, com monitoramento da pressão arterial em pacientes nos quais os benefícios superam os riscos. Assim, seu uso deve ser evitado apenas em populações de alto risco/baixo benefício.			
Manual do proprietário: usar com cautela*			
Descongestionantes	Estimulantes	Antidepressivos com propriedades de inibição da recaptação de noradrenalina	Outros
Fenilefrina	Anfetamina	A maioria dos tricíclicos	Fentermina
Pseudoefedrina	Metilfenidato	IRN	Anestésicos locais com vasoconstritores
	Modafinila	IRSN	Tramadol, tapentadol
	Armodafinila	IRND	Cocaína, metanfetamina

\*Alguns desses fármacos também podem ter propriedades serotoninérgicas, o que significa sua contraindicação com IMAO. IRND, inibidor da recaptação de noradrenalina e de dopamina; IRN, inibidor da recaptação de noradrenalina; IRSN, inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina.

Tabela 7.5 Manual do proprietário | Uso de anestésicos.

Anestésico local	Cirurgia eletiva	Cirurgia de urgência ou eletiva quando o paciente está ainda em uso de inibidor da MAO
Escolha de um agente que não contenha vasoconstritores	Eliminação ( <i>washout</i> ) do inibidor da MAO 10 dias antes da cirurgia	Uso cauteloso de benzodiazepínico, mivacúrio, rapacurônio, morfina ou codeína

Tabela 7.6 Toxicidade da serotonina | Critérios de Sternbach.

Adição recente de um agente serotoninérgico conhecido ou aumento de sua dose
Ausência de outras etiologias possíveis (infecção, uso abusivo de substância, síndrome de abstinência etc.)
Nenhuma adição recente ou aumento da dose de um agente neuroléptico
Pelo menos três das seguintes manifestações: <ul style="list-style-type: none"><li>• Agitação</li><li>• Mioclonia</li><li>• Hiper-reflexia</li><li>• Diaforese</li></ul>



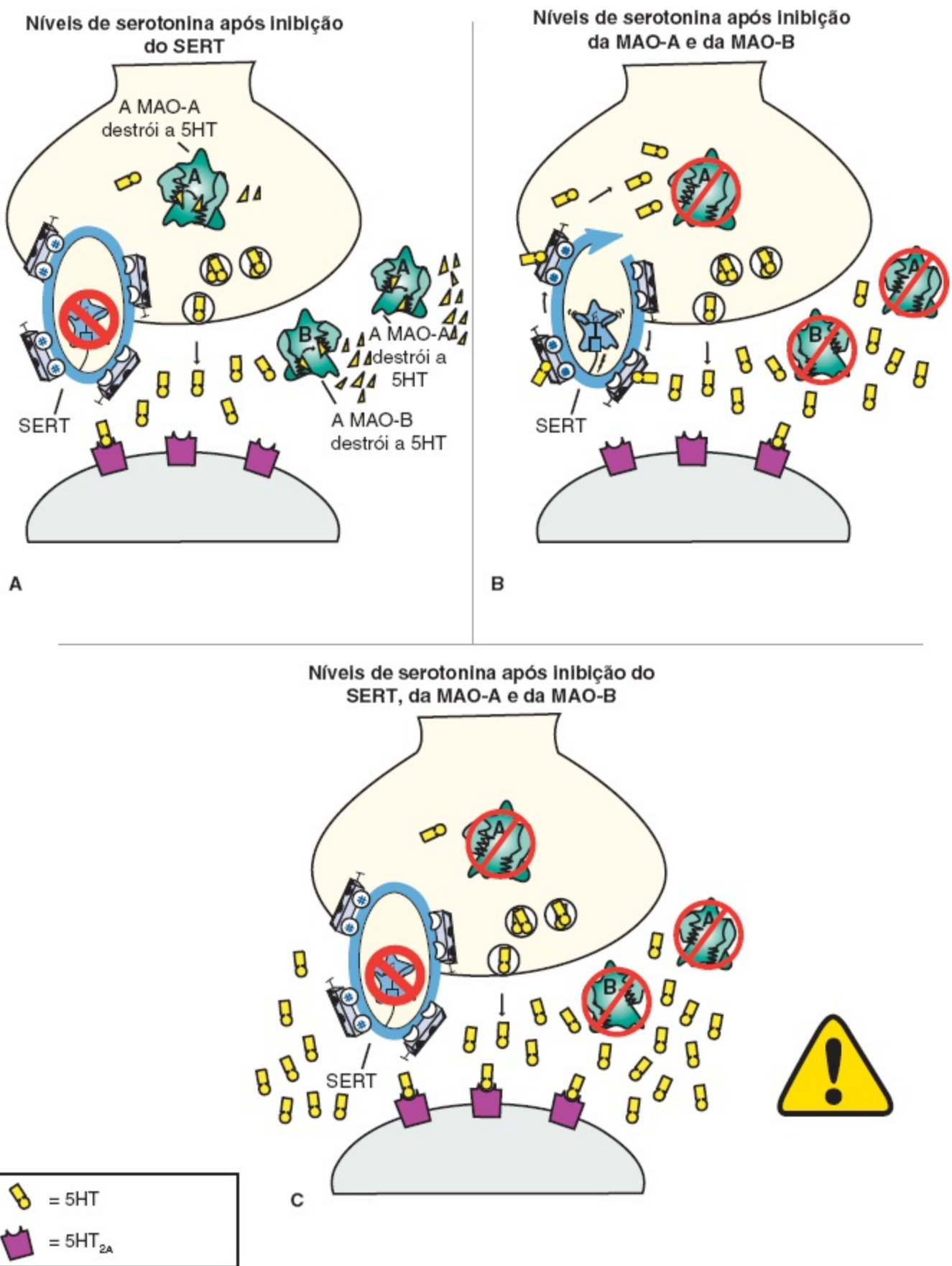
- Calafrios
- Tremores
- Diarreia
- Ataxia/incoordenação
- Febre

**Tabela 7.7** Toxicidade serotoninérgica | Critérios de Hunter.

Manifestações clínicas	Regras de decisão: na presença de um agente serotoninérgico
Clônus	SE (clônus espontâneo = sim) ENTÃO, toxicidade serotoninérgica = SIM
Agitação	OU SE (clônus induzível = sim) E (agitação = sim) OU (diaforese = sim) ENTÃO, toxicidade serotoninérgica = SIM
Diaforese	OU SE (clônus ocular = sim) E (agitação = sim) OU (diaforese = sim) ENTÃO, toxicidade serotoninérgica = SIM
Tremores	OU SE (tremores = sim) E (hiper-reflexia = sim), ENTÃO, toxicidade serotoninérgica = SIM
Hiper-reflexia	OU SE (hipertônica = sim) E (temperatura > 38 °C) E (clônus ocular = sim) OU (clônus induzível = sim), ENTÃO, toxicidade serotoninérgica = SIM
Hipertonicidade	OU toxicidade serotoninérgica = NÃO
Hiperpirexia	

A Tabela 7.8 fornece uma lista dos fármacos cujo uso deve ser evitado em associação ao IMAO, a fim de evitar a ocorrência de toxicidade serotoninérgica. Essencialmente, nunca se deve associar agentes que exercem inibição potente da recaptação de serotonina com fármacos administrados em doses que causem inibição substancial da MAO. Isso envolve qualquer inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), qualquer inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e o antidepressivo tricíclico clomipramina. Os opioides que bloqueiam a recaptação de serotonina, particularmente a meperidina, mas também o tramadol, e o dextrometorfano devem ser evitados quando se administra um inibidor da MAO (Tabela 7.8). Várias substâncias que levam ao uso abusivo também bloqueiam a recaptação de serotonina: desse modo, é necessário indagar acerca do uso abusivo de substâncias quando se considera a prescrição de um inibidor da MAO (Tabela 7.8). Embora se acredite comumente que o antagonismo parcial de serotonina 1A ou as ações pró-serotoninérgicas do lítio também contribuam para a síndrome serotoninérgica em associação a um IMAO, esses mecanismos não representam realmente uma contraindicação. Desse modo, essas medicações podem ser administradas com cautela por especialistas familiarizados com associações ao IMAO.





**Figura 7.59** Interação dos inibidores da recaptação de serotonina (IRS) com inibidores da monoamina oxidase (MAO). A inibição do transportador de serotonina (SERT) leva a um aumento da disponibilidade sináptica de serotonina (A). De modo semelhante, a inibição da MAO leva a níveis maiores de serotonina (B). Esses dois mecanismos combinados podem causar estimulação excessiva dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos, o que pode resultar em hipertermia, convulsões, coma, colapso cardiovascular ou, até mesmo, morte (C).

**Tabela 7.8** Fármacos a serem evitados em associação a um inibidor da MAO, devido ao risco de síndrome/toxicidade

serotoninérgica.

O mito			
Não se pode fazer uso de qualquer medicação que bloqueie a recaptação de serotonina, o que significa que não se pode fazer uso de qualquer medicação psicotrópica. Como todos os pacientes candidatos ao IMAO talvez necessitem de medicações concomitantes, nenhum pode fazer uso de IMAO.			
Além disso, não se pode começar daqui, pois, para iniciar a administração de um IMAO, é preciso interromper todas as outras medicações por 2 semanas, após ter reduzido gradualmente a dose. E, se tiver de interromper um IMAO para voltar a usar uma medicação psicotrópica, também se precisa suspender todas as medicações por mais 2 semanas. Isso é um risco e um aborrecimento inaceitáveis.			
A verdade			
Apenas é preciso evitar os agentes que bloqueiam a recaptação de serotonina. Existem muitas opções não apenas para uso temporário entre os inibidores da recaptação de serotonina e IMAO, mas também para potencializar os IMAO.			
Manual do proprietário: não usar			
Antidepressivos	Substâncias que levam ao uso abusivo	Opioides	Outros
ISRS	MDMA ( <i>ecstasy</i> )	Meperidina	Sumatriptana não subcutâneo
IRSN	Cocaína	Tramadol	Clorfeniramina
Clomipramina	Metanfetamina	Metadona	Bronfeniramina
Erva-de-são-jão	Anfetamina em altas doses ou injetada	Fentanila	Procarbazina?
			Dextrometorfano

MDMA, 3,4-metilenodioximetanfetamina; IRSN, inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina; ISRS, inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

## Interações dos IMAO com ATC

Formalmente, os IMAO são contraindicados na prescrição para pacientes em uso de antidepressivos que atuam como inibidores da recaptação de noradrenalina, como a maioria dos antidepressivos tricíclicos. Isso se deve ao fato de que a súbita adição de bloqueio da recaptação noradrenérgica em um paciente em uso de IMAO pode resultar em reação hipertensiva. Todavia, com a exceção da clomipramina, que é um potente inibidor da recaptação de serotonina, os outros antidepressivos tricíclicos podem ser associados cautelosamente aos IMAO em pacientes gravemente resistentes ao tratamento por especialistas que procedam a um rigoroso monitoramento (Tabela 7.9). Se essa opção for escolhida, deve-se iniciar o inibidor da MAO ao mesmo tempo em que o antidepressivo tricíclico (ambos em doses baixas) após eliminação (*washout*) adequada dos fármacos. Em seguida, deve-se aumentar de outro modo as doses de ambos os fármacos a intervalos de poucos dias a 1 semana, quando tolerado. Os IMAO não devem ser iniciados em primeiro lugar.

**Tabela 7.9** Manual do proprietário | Uso de antidepressivos tricíclicos com inibidores da MAO.

Contraindicado	Uso com cautela
	Outros antidepressivos tricíclicos

A ciclobenzaprina, a carbamazepina e a oxcarbazepina são estruturalmente relacionadas com os antidepressivos tricíclicos, e, portanto, algumas pessoas acreditam que esses fármacos não possam ser usados com IMAO. Todavia, esses agentes não bloqueiam a recaptação de serotonina ou de noradrenalina e, assim, podem ser usados com cautela (Tabela 7.9).

## Interações dos IMAO com opioides

Contrariamente à opinião popular, não existe interação farmacológica perigosa entre os mecanismos de ação dos IMAO e dos opioides. Na verdade, o motivo pelo qual alguns opioides devem ser evitados é que determinados agentes (particularmente a meperidina e, possivelmente, a metadona e o tramadol) exercem inibição concomitante da recaptação de serotonina, enquanto outro (tapentadol), entre suas ações, inibe a recaptação de noradrenalina (Tabela 7.10). Os analgésicos, como os opioides, cuja administração é segura com IMAO são aqueles que carecem de propriedades de inibição da recaptação de serotonina, como o ácido acetilsalicílico, o paracetamol, os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), a codeína, a hidrocodona e alguns outros (Tabela 7.10).

## Troca de (e para) os IMAO e medicações usadas no intervalo entre as trocas

Devido ao risco de toxicidade serotoninérgica, é necessária a eliminação (*washout*) completa do agente serotoninérgico antes de se iniciar a administração de um inibidor da MAO (Figura 7.60). É preciso aguardar, pelo menos, cinco meias-vidas após a suspensão do agente serotoninérgico para iniciar o inibidor da MAO. Para a maioria dos fármacos, isso significa aguardar 5 a 7 dias. Uma notável exceção é a fluoxetina, para a qual é preciso aguardar 5 semanas, em virtude de sua meia-vida longa e da meia-vida também longa de seu metabólito ativo, a norfluoxetina.

Quando se efetua a mudança de fármaco na outra direção, ou seja, de um IMAO para um inibidor da recaptação de serotonina, é preciso aguardar, pelo menos, 14 dias após a interrupção do inibidor da MAO antes de iniciar o agente serotoninérgico para possibilitar a regeneração da enzima MAO em quantidade suficiente (Figura 7.61).

Como é necessário um intervalo entre mudanças de fármacos em ambos os sentidos com inibidores da MAO no tratamento antidepressivo, os clínicos podem ficar preocupados com o controle dos sintomas durante esse período de tempo. Existem muitas opções, conforme a situação de cada paciente. Essas opções envolvem benzodiazepínicos, sedativo-hipnóticos “Z” (p. ex., zolpidem, eszopiclona, zaleplona), trazodona, lamotrigina, valproato, vários outros anticonvulsivantes, estimulantes e antipsicóticos atípicos (Tabela 7.11). Especificamente, embora a trazodona tenha

propriedades de inibição da recaptação de serotonina em doses antidepressivas (*i. e.*, 150 mg ou mais), essa propriedade não é clinicamente relevante nas doses baixas usadas para a insônia enquanto se efetua a troca de um inibidor da MAO. O antipsicótico atípico ziprasidona também tem propriedades de inibição da recaptação de serotonina, sendo, provavelmente, melhor evitar seu uso.

**Tabela 7.10** Associação de inibidores da MAO a analgésicos.

O mito				
Se o paciente estiver fazendo uso de um IMAO, não pode tomar analgésicos, porque podem levar à morte. Assim, o paciente que apresenta entorse do tornozelo, mialgias, extrações dentárias ou cirurgias não pode tomar IMAO, já que deve evitar todos os analgésicos opioides e não opioides.				
A verdade				
Existem poucas coisas a serem evitadas (que são fáceis de lembrar), e, na prática, isso realmente não é um problema.				
Manual do proprietário				
Uso com IMAO				
Deve ficar tudo bem	Deve-se ser cauteloso	Pode ser, às vezes, utilizado por especialistas	Não é recomendado	É estritamente proibido
Paracetamol	Buprenorfina	Hidromorfona	Fentanila	Meperidina
Ácido acetilsalicílico	Butorfanol	Morfina	Metadona	
AINE	Codeína	Oxicodona	Tapentadol	
	Hidrocodona	Oximorfona	Tramadol	
	Nalbufina			
	Pentazocina			

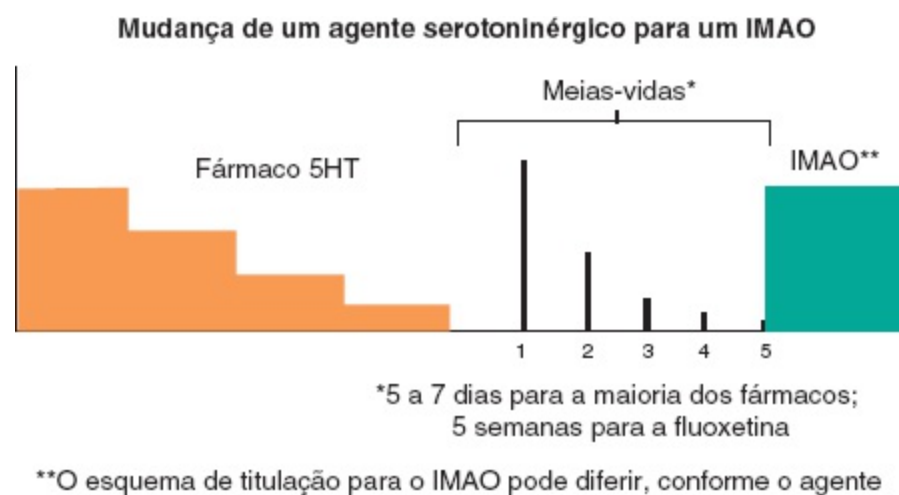
**Tabela 7.11** Manual do proprietário | Como fazer a ponte em caso de mudança com IMAO.

Usar esses fármacos com cautela e proceder a um monitoramento cuidadoso enquanto se aguarda o início do IMAO ou quando se interrompe seu uso
Benzodiazepínicos
Hipnóticos “Z”
Trazodona
Lamotrigina
Valproato
Gabapentina, pregabalina, topiramato, carbamazepina, oxcarbazepina
Estimulantes
Antipsicóticos atípicos

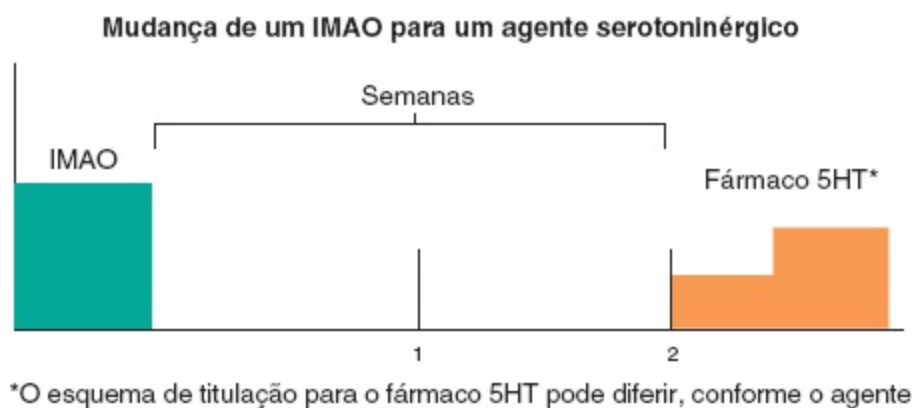
## IMAO | Observações finais

Os IMAO não devem ser desprezados como valiosa opção para a depressão resistente ao tratamento

e para alguns transtornos de ansiedade também resistentes, como o de pânico e o de ansiedade social. Embora o uso de um IMAO exija, efetivamente, cautela quanto à ingestão dietética, as restrições não são tão rigorosas quanto muitos acreditam. De modo semelhante, embora as interações medicamentosas possam ser graves e o uso concomitante de medicações deva ser rigorosamente supervisionado, existem algumas crenças errôneas sobre até que ponto é preciso evitar os mecanismos de ação dos medicamentos. Munidos dos conhecimentos sobre os mecanismos terapêuticos dos IMAO e suas interações dietéticas e medicamentosas, os clínicos são capazes de resgatar esses fármacos como ferramentas terapêuticas na luta contra a depressão e a ansiedade resistentes ao tratamento.



**Figura 7.60 Mudança de um agente serotoninérgico para um IMAO.** Devido ao risco de toxicidade da serotonina, é necessária a eliminação (*washout*) completa do agente serotoninérgico antes de se iniciar a administração de um IMAO. É preciso aguardar pelo menos cinco meias-vidas após suspender o agente serotoninérgico para iniciar o IMAO. Para a maioria dos fármacos, isso significa aguardar 5 a 7 dias. Uma notável exceção é a fluoxetina, para a qual é preciso aguardar um período de 5 semanas, em virtude de sua meia-vida longa.



**Figura 7.61 Mudança de um IMAO para um agente serotoninérgico.** Se um IMAO for trocado por um inibidor da recaptação de serotonina, é preciso aguardar pelo menos 14 dias após a interrupção do IMAO antes de se iniciar a administração do agente serotoninérgico.

## Antidepressivos clássicos | Antidepressivos tricíclicos

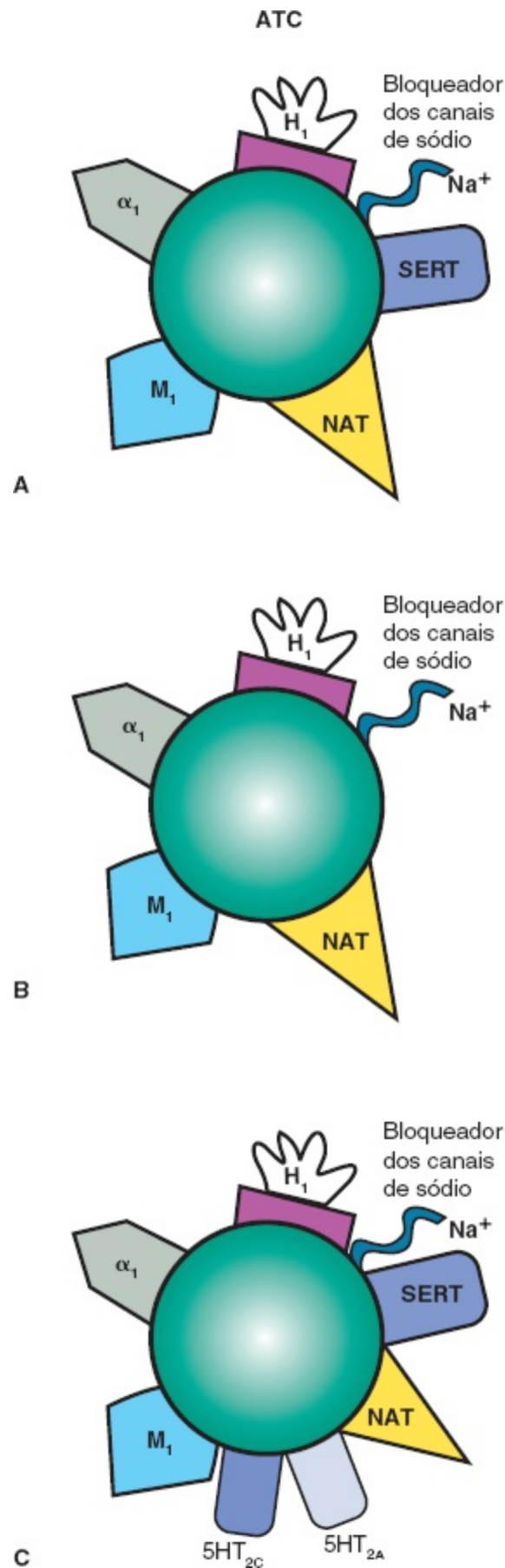
Os antidepressivos tricíclicos (ATC) (Tabela 7.12; Figura 7.62) foram assim designados em virtude

de sua estrutura química, que contém três anéis. Os ATC foram sintetizados, aproximadamente, na mesma época em que foi demonstrado que outras moléculas de três anéis atuavam como tranquilizantes efetivos na esquizofrenia (*i. e.*, os primeiros neurolépticos antipsicóticos, como a clorpromazina). No entanto, esses agentes desapontaram quando foram testados como antipsicóticos. Contudo, durante os testes para esquizofrenia, foi descoberto que atuavam como antidepressivos. Muito tempo depois da observação de suas propriedades antidepressivas, descobriu-se que os antidepressivos tricíclicos bloqueavam as bombas de recaptação de noradrenalina (*i. e.*, NAT) ou simultaneamente de noradrenalina e serotonina (*i. e.*, SERT) (Figuras 7.62 a 7.64). Alguns tricíclicos apresentam potência igual ou maior na inibição do SERT (p. ex., clomipramina: Figura 7.62A). Outros são mais seletivos para a inibição do NAT (p. ex., desipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina: Figura 7.26B). Todavia, a maioria bloqueia, em certo grau, tanto a recaptação de serotonina quanto a da noradrenalina. Além disso, alguns antidepressivos tricíclicos exercem ações antagonistas nos receptores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub>, o que pode contribuir para seu perfil terapêutico (Figuras 7.62C, 7.65, 7.66).

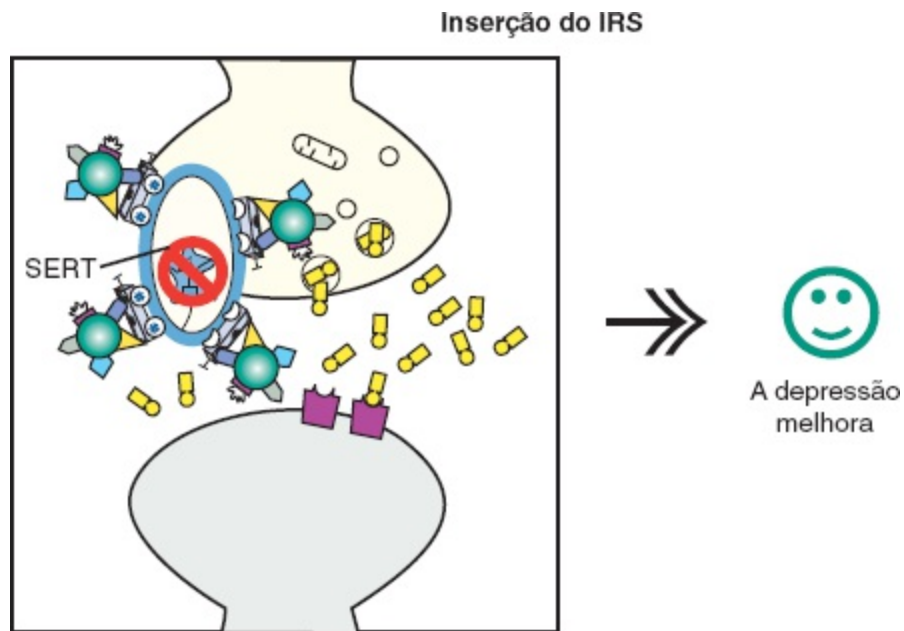
**Tabela 7.12** Alguns antidepressivos tricíclicos ainda em uso.

Nome genérico
Clomipramina
Imipramina
Amitriptilina
Nortriptilina
Protriptilina
Maprotilina
Amoxapina
Doxepina
Desipramina
Trimipramina
Dothiepin
Lofepamina
Tianeptina

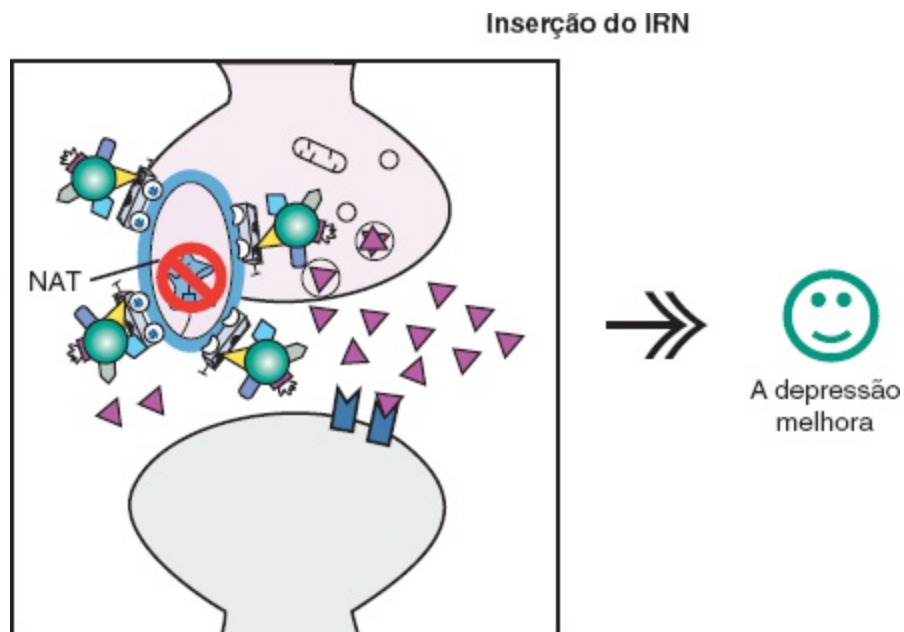




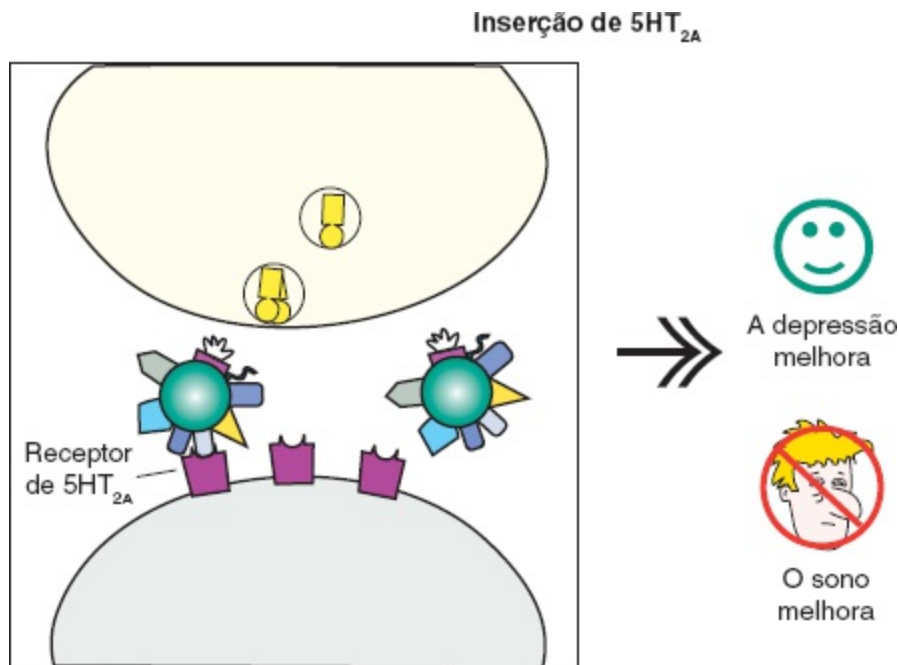
**Figura 7.62 Ícones dos antidepressivos tricíclicos.** Todos os antidepressivos tricíclicos bloqueiam a recaptação de noradrenalina e são antagonistas dos receptores de histamina H<sub>1</sub>, α<sub>1</sub>-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos. Além disso, bloqueiam os canais de sódio sensíveis à voltagem (**A** a **C**). Alguns antidepressivos tricíclicos também são potentes inibidores da bomba de recaptação de serotonina (**A**) e outros também podem ser antagonistas dos receptores de serotonina 2A e 2C (**C**).



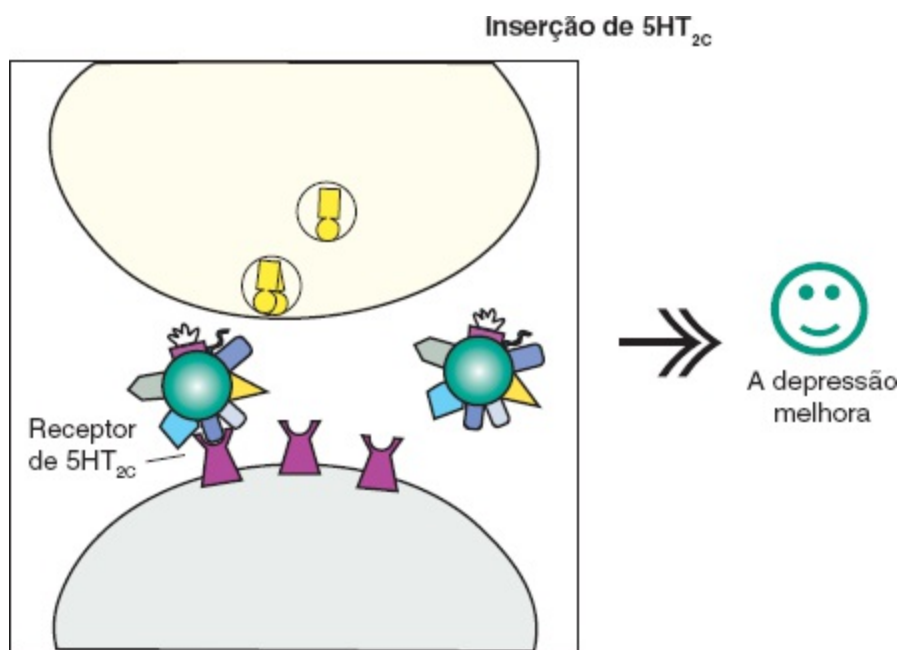
**Figura 7.63** Ações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 1. Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte inibidora da recaptação de serotonina (IRS) inserida no transportador de serotonina (SERT), bloqueando-o e produzindo o efeito antidepressivo.



**Figura 7.64** Ações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 2. Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte inibidora da recaptação de noradrenalina (IRN) inserida no transportador de noradrenalina (NAT), bloqueando-o e produzindo o efeito antidepressivo. Assim, tanto a parte de recaptação de serotonina (Figura 7.63) quanto a parte de recaptação de noradrenalina do ATC atuam farmacologicamente para produzir o efeito antidepressivo.



**Figura 7.65 Ações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 3.** Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte 5HT<sub>2A</sub> inserida no receptor 5HT<sub>2A</sub>, bloqueando-o e produzindo o efeito antidepressivo, bem como melhorando potencialmente o sono.



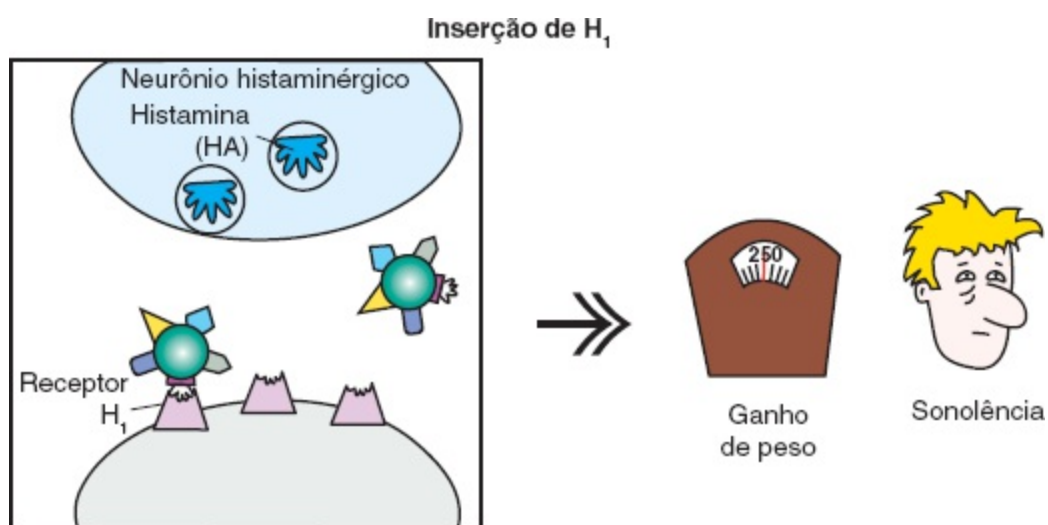
**Figura 7.66 Ações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 4.** Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte 5HT<sub>2C</sub> inserida no receptor 5HT<sub>2C</sub>, bloqueando-o e produzindo o efeito antidepressivo.

A principal limitação para o uso dos antidepressivos tricíclicos nunca envolveu sua eficácia: são agentes muito efetivos. O problema com os fármacos dessa classe é o fato de que todos compartilham quatro outras ações farmacológicas indesejáveis, mostradas na Figura 7.62, ou seja, bloqueios dos receptores colinérgicos muscarínicos, dos receptores H<sub>1</sub>-histamínicos, dos receptores α<sub>1</sub>-adrenérgicos e dos canais de sódio sensíveis à voltagem (Figuras 7.67 a 7.70).

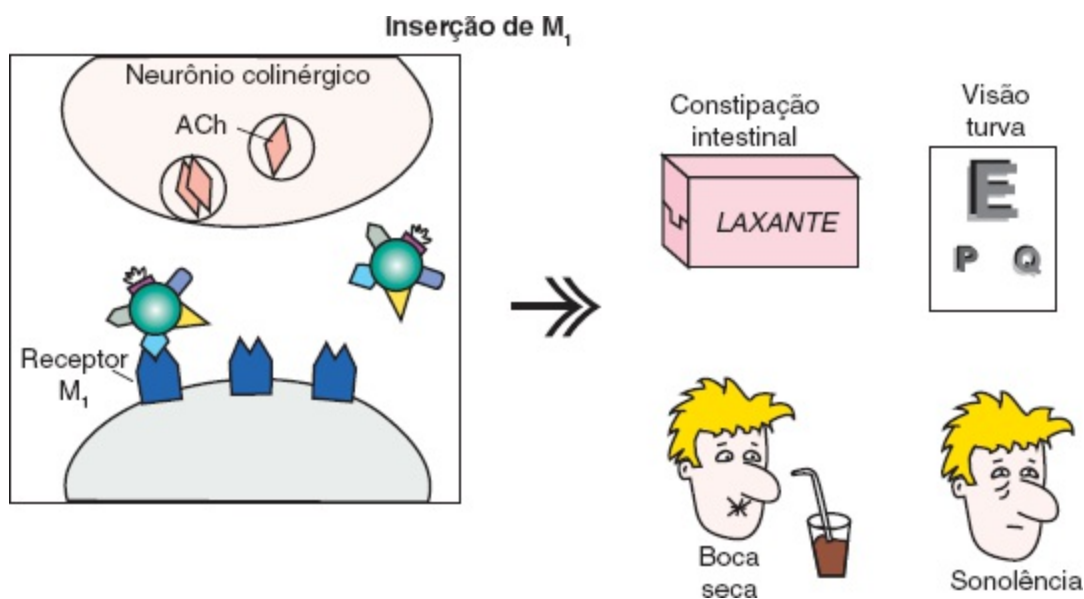
O bloqueio dos receptores de histamina H<sub>1</sub>, também denominado ação anti-histamínica, causa sedação e pode provocar ganho de peso (Figura 7.67). O bloqueio dos receptores colinérgicos

muscarínicos  $M_1$ , também conhecido como ação anticolinérgica, provoca boca seca, visão turva, retenção urinária e constipação intestinal (Figura 7.68). O bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos provoca hipotensão ortostática e tontura (Figura 7.69). Os antidepressivos tricíclicos também bloqueiam pouco os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) no coração e no cérebro. Em superdosagem, acredita-se que essa ação seja a causa de coma e convulsões em decorrência de suas ações sobre o sistema nervoso central, bem como arritmias cardíacas, parada cardíaca e morte, devido às ações cardíacas periféricas (Figura 7.70).

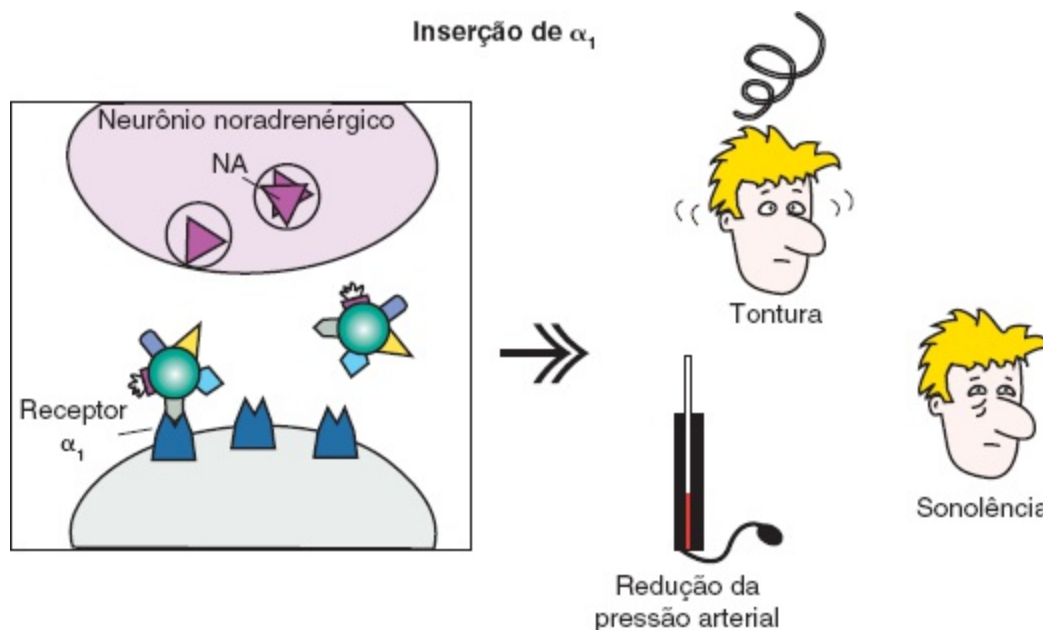
Os antidepressivos tricíclicos não são meramente antidepressivos, visto que um deles (clomipramina) tem efeitos no transtorno obsessivo-compulsivo. Além disso, muitos deles exercem efeito antipânico em doses antidepressivas e mostram-se eficazes para alívio da dor neuropática e dor lombar em doses baixas. Em virtude de seus efeitos colaterais e potencial risco de morte em superdosagem, os antidepressivos tricíclicos passaram a ser usados como agentes de segunda linha na depressão.



**Figura 7.67 Efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 1.** Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte anti-histamínica ( $H_1$ ) inserida nos receptores de histamina, o que causa os efeitos colaterais ganho de peso e sonolência.



**Figura 7.68 Efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 2.** Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte anticolinérgica/muscarínica ( $M_1$ ) inserida nos receptores de acetilcolina, o que causa os efeitos colaterais constipação intestinal, visão turva, boca seca e sonolência.



**Figura 7.69 Efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 3.** Nesta figura, o ATC é mostrado com sua parte antagonista alfa-adrenérgica inserida nos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, o que causa os efeitos colaterais tontura, sonolência e redução da pressão arterial.

## Potencialização dos antidepressivos

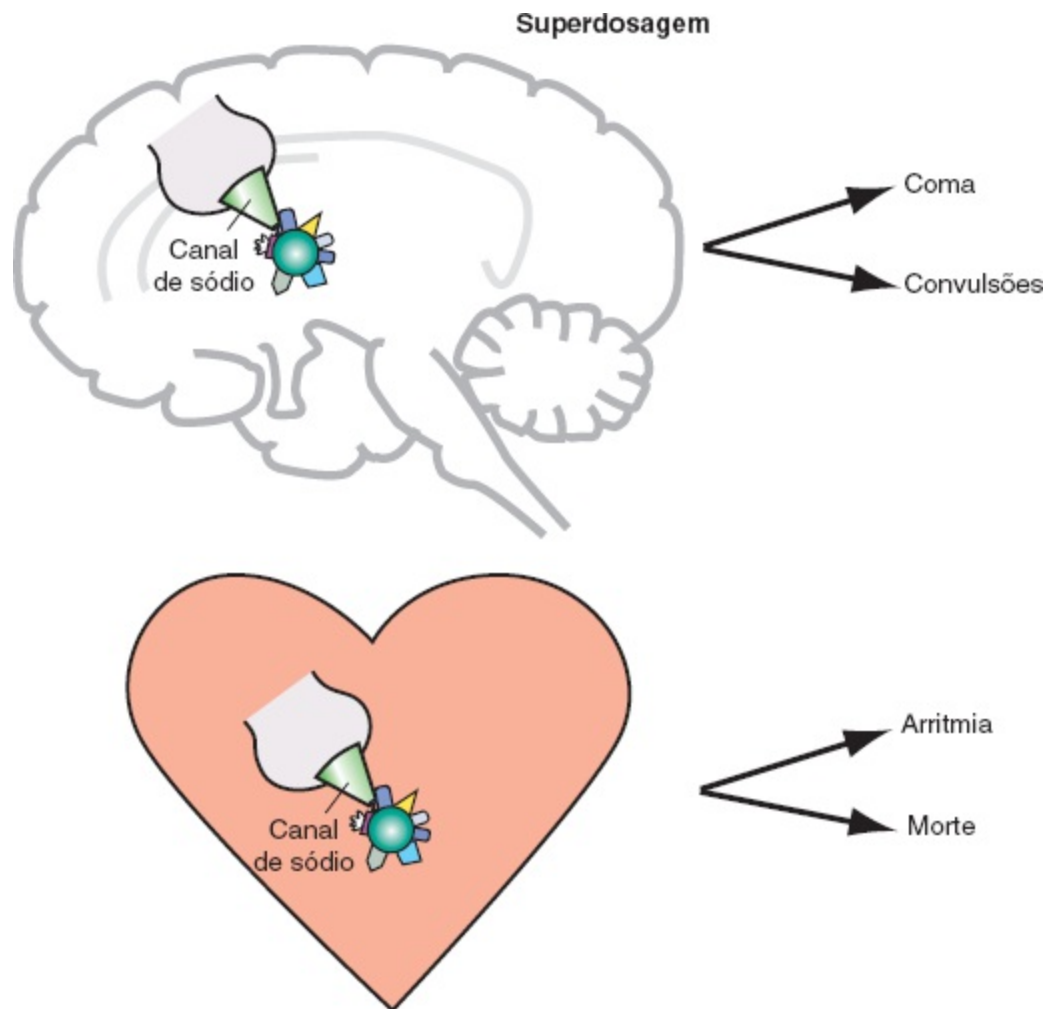
Um número crescente de agentes, dispositivos e procedimentos são usados hoje em dia, isoladamente ou em combinação com antidepressivos convencionais, para aumentar a eficácia antidepressiva em pacientes que não obtêm remissão completa. O uso de antipsicóticos atípicos como agentes potencializadores dos antidepressivos e o mecanismo hipotético de sua ação na depressão são discutidos extensamente no Capítulo 5. Já mencionamos a associação da bupiriona, um agonista parcial de  $5HT_{1A}$ , com os ISRS na seção sobre vilazodona. O lítio é discutido no Capítulo 8 sobre estabilizadores do humor. Aqui, mencionaremos diversos produtos naturais, hormônios, terapias de neuroestimulação e psicoterapias como alternativas aos antidepressivos ou como potencialização desses fármacos.

## L-5 metiltetra-hidrofolato (L-metilfolato) | Modulador de monoaminas

O L-metilfolato, sintetizado no corpo a partir do folato ou do di-hidrofolato na alimentação (Figura 7.71), ou disponível como alimento medicinal adquirido com prescrição, é um importante regulador de um fator de valor fundamental para a síntese de neurotransmissores monoamínicos, a tetra-hidrobiopterina ou BH4 (Figura 7.72). As enzimas de síntese monoaminérgicas que necessitam da BH4 como cofator são a triptofano hidroxilase, a enzima limitadora de velocidade na síntese de

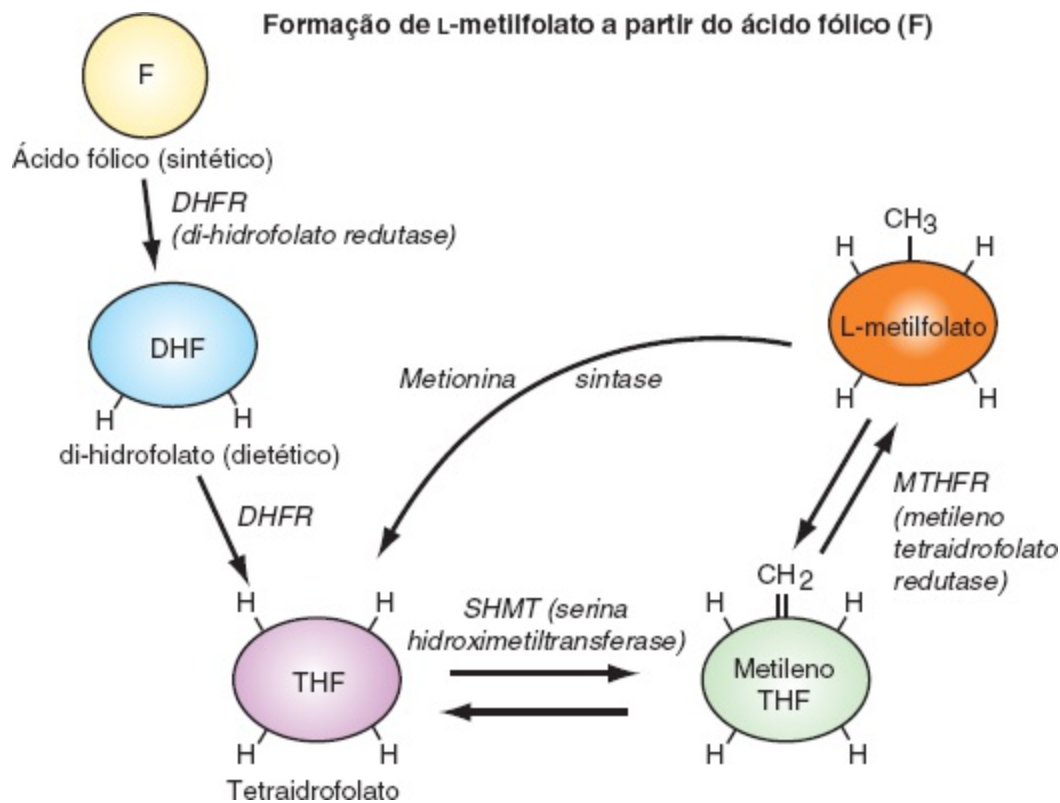


serotonina, e a tirosina hidroxilase, a enzima limitadora de velocidade não apenas para a síntese de dopamina, como também da noradrenalina (Figura 7.72). Teoricamente, baixas quantidades de L-metilfolato, devido a causas genéticas e/ou ambientais/alimentares, podem reduzir a síntese de monoaminas (Figuras 7.73 e 7.74) e contribuir para a depressão ou para a resistência de alguns pacientes ao tratamento com antidepressivos. Isto é, os antidepressivos como os ISRS/IRSN e outros dependem da síntese contínua de monoaminas para sua atuação (Figura 7.73A). Se não houver liberação de monoaminas, o bloqueio de sua recaptação é ineficaz (Figura 7.73A). Por outro lado, a repleção pela síntese de monoaminas pelo L-metilfolato deve fazer com que esses pacientes respondam aos antidepressivos (Figura 7.73B).



**Figura 7.70 Efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos (ATC), parte 4.** Nesta figura, o ATC é mostrado com a parte bloqueadora dos canais de sódio bloqueando os canais de sódio sensíveis à voltagem no cérebro (parte superior) e no coração (parte inferior). Em superdosagem, essa ação pode levar a coma, convulsões, arritmias e, até mesmo, morte.



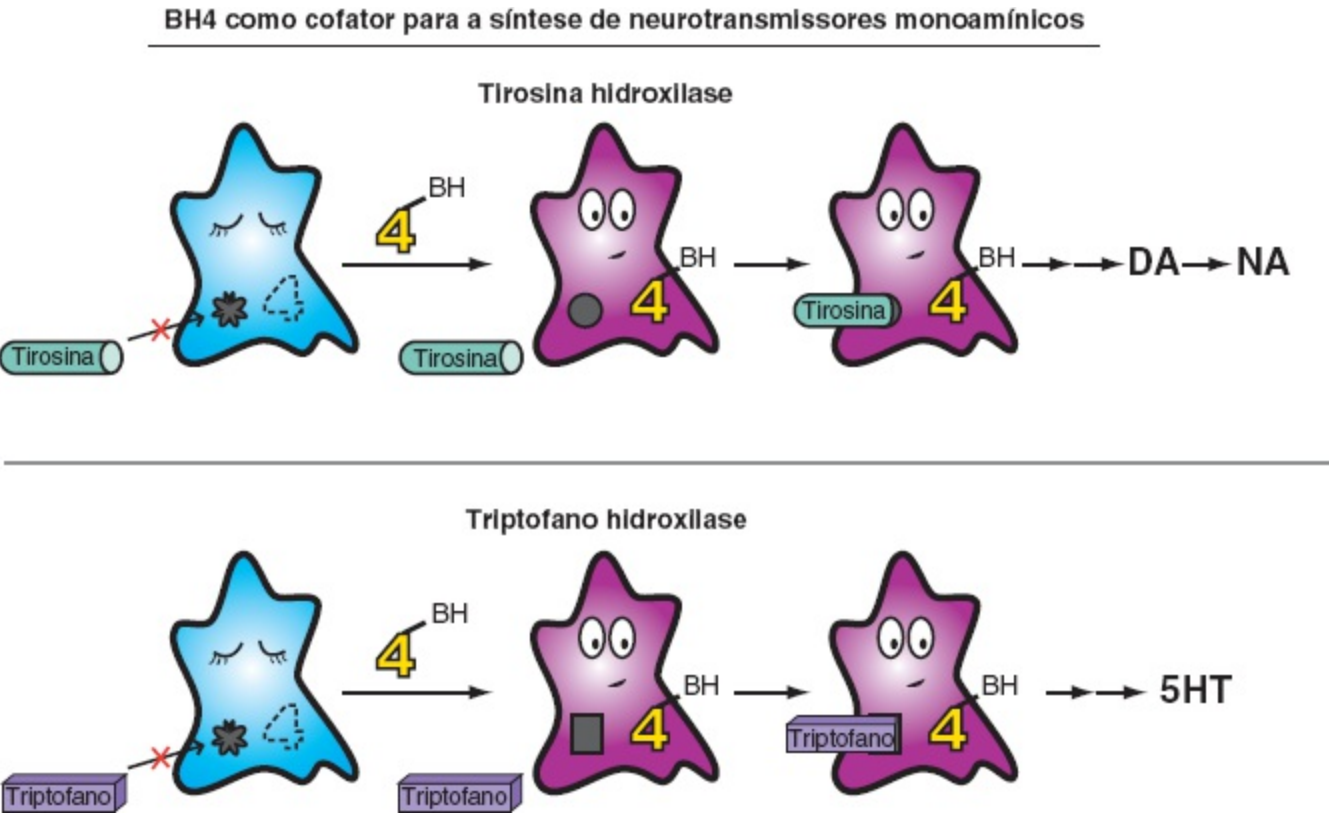


**Figura 7.71 Formação do L-metilfolato a partir do ácido fólico (F).** O L-metilfolato é um modulador de monoaminas, sintetizado naturalmente a partir da vitamina folato para uso no sistema nervoso central. O ácido fólico (sintético) é convertido em di-hidrofolato (DHF) pela enzima di-hidrofolato redutase (DHFR), e, por sua vez, o DHF é convertido em tetraidrofolato (THF), também pela DHFR. Em seguida, a serina hidroximetiltransferase (SHMT) converte o THF em metileno THF. Por fim, o metileno THF é convertido pela metileno tetraidrofolato redutase (MTHFR) em L-metilfolato.

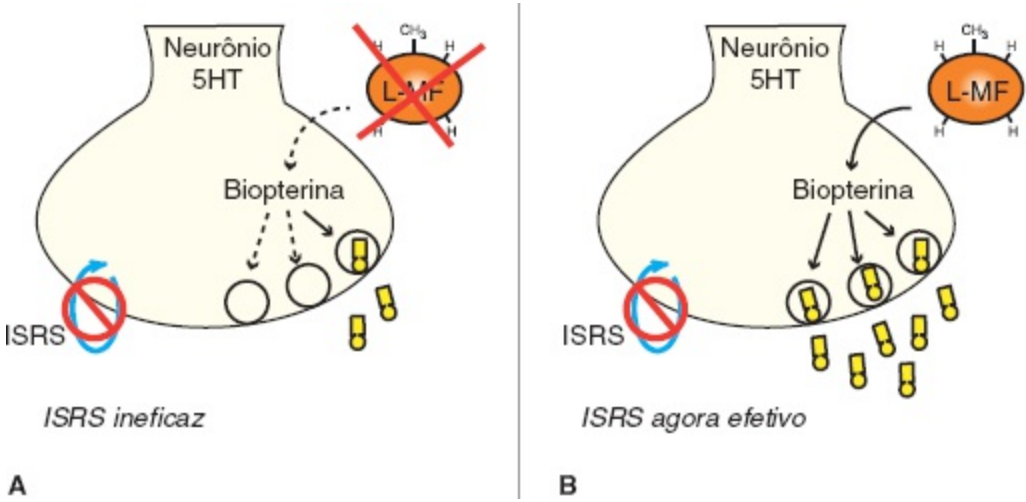
Um segundo mecanismo envolvendo o L-metilfolato influencia, teoricamente, os níveis de monoaminas. Isto é, a metilação de genes os silencia, conforme discutido no Capítulo 1 e ilustrado na Figura 1.30. O L-metilfolato fornece o grupo metila para esse silenciamento, de modo que, se o nível de L-metilfolato estiver baixo, o silenciamento potencial de vários genes também deve estar baixo. Especificamente, se o silenciamento do gene para a enzima COMT (catecol-*O*-metiltransferase) estiver baixo, são produzidas mais cópias dessa enzima, e a atividade enzimática aumenta. Isso causa redução dos níveis de dopamina, em particular no córtex pré-frontal, o que compromete potencialmente o processamento de informações e provoca sintomas, como disfunção cognitiva (Figura 7.74A). Hipoteticamente, o silenciamento da síntese da COMT pelo L-metilfolato pode resultar em níveis mais altos de dopamina no córtex pré-frontal e melhorar os sintomas relacionados com a deficiência de dopamina, como déficits cognitivos (Figura 7.74B).

O que poderia causar problemas na disponibilidade do L-metilfolato passíveis de levar ao funcionamento ineficiente dos neurotransmissores monoamínicos? Alguns pacientes apresentam deficiência dietética grave o suficiente para resultar em baixos níveis de folato (ou, reciprocamente, níveis elevados de homocisteína). Em outros, a deficiência de L-metilfolato pode ser mais funcional do que manifesta na forma de baixos níveis sanguíneos e ligada a variantes genéticas no metabolismo do folato. Existem diversas variantes genéticas das enzimas que regulam os níveis de L-metilfolato:

- Metileno tetraidrofolato redutase: MTHFR C677T; MTHFR A1298C
- Metionina sintase: MTR A2756G
- Metionina sintase redutase: MTRR A66G.



**Figura 7.72 Tetraidrobiopterina (BH4) como cofator para a síntese de neurotransmissores monoamínicos.** A BH4 é um cofator enzimático de importância fundamental para a tirosina hidroxilase, a enzima limitadora de velocidade na síntese de dopamina e noradrenalina, bem como para o triptofano hidroxilase, a enzima limitadora de velocidade da serotonina. Como o L-metilfolato regula a produção de BH4, ele desempenha, portanto, um papel indireto na regulação da síntese e das concentrações de monoaminas.



**Figura 7.73 Deficiência de folato e monoaminas.** **A** Como o L-metilfolato (L-MF) regula indiretamente a síntese de neurotransmissores monoamínicos, a deficiência de folato, a partir do qual se origina, pode levar à redução dos níveis de monoaminas e, portanto, aos sintomas de depressão. A síntese reduzida de monoaminas pode significar que, mesmo na presença de um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), os níveis de serotonina podem permanecer baixos. De fato, os estudos mostram que os baixos níveis de folato ou de L-MF podem estar ligados à depressão em alguns

pacientes. **B.** A administração de L-MF, folato ou ácido folínico em associação a um antidepressivo pode reforçar os efeitos terapêuticos da monoterapia antidepressiva. O L-MF oral em altas doses pode ser mais eficiente para o reforço da produção de BH4 no sistema nervoso central e, portanto, para intensificar os níveis cerebrais de neurotransmissores monoamínicos.

A herança de variantes dessas enzimas que levam a menor disponibilidade de L-metilfolato poderiam comprometer os níveis de monoaminas ao influenciar sua síntese e metabolismo (Figuras 7.73 e 7.74). Isso poderia, hipoteticamente, contribuir para a causa da depressão ou para alguns de seus sintomas, ou poderia estar ligado à resistência ao tratamento. As evidências a esse respeito estão apenas começando a surgir, como quais pacientes com depressão seriam melhores candidatos ao tratamento com L-metilfolato (diferentemente do folato), passível de transpor essas variantes genéticas. Um indício provém de estudos da MTHFR e da COMT na esquizofrenia (discutida no Capítulo 4), o qual sugere que os efeitos de algumas variantes gênicas sobre a eficiência do processamento de informações seriam maiores se variantes de dois ou mais genes específicos fossem herdadas juntas (Figura 4.44). Os efeitos de dois ou mais genes de risco atuando em conjunto para aumentar o risco de uma doença, como a depressão, são designados como *epistasia*. Há algumas evidências de que a variante T da MTHFR “conspire” com a variante Val da COMT para diminuir a eficiência do processamento da informação no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), durante uma carga cognitiva na esquizofrenia (“T com Val” no Capítulo 4 e na Figura 4.44). Essa observação sugere a possibilidade de que a mesma interação genética possa atuar em alguns pacientes com depressão, na depressão resistente ao tratamento ou mesmo na depressão com sintomas cognitivos. Tal possibilidade está sendo explorada como marcador genético para indicar quais pacientes seriam os melhores candidatos ao tratamento com L-metilfolato na depressão.

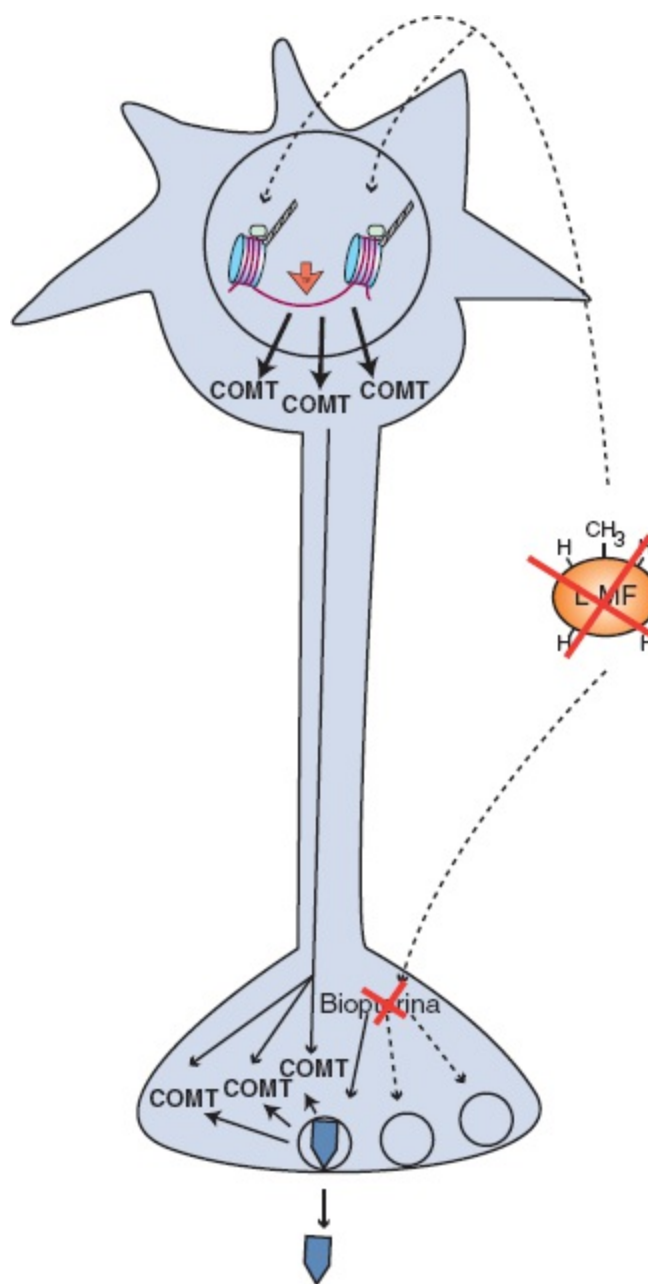
## S-adenosil-metionina

O L-metilfolato é convertido em metionina e, por fim, em S-adenosil-metionina (SAME), que é o doador de metila direto para reações de metilação. Se o L-metilfolato estiver deficiente, o mesmo pode ocorrer com a SAME e talvez seja possível administrar metionina ou SAME a esses pacientes, bem como L-metilfolato. Entretanto, a administração de metionina ou de SAME pode causar acúmulo do metabólito indesejável, a homocisteína, que teoricamente poderia interferir nos mecanismos epigenéticos e, por fim, ocasionar também depleção dos precursores de SAME. Todavia, a SAME em altas doses pode ser efetiva para potencializar os antidepressivos no tratamento de pacientes com depressão maior.

## Tireoide

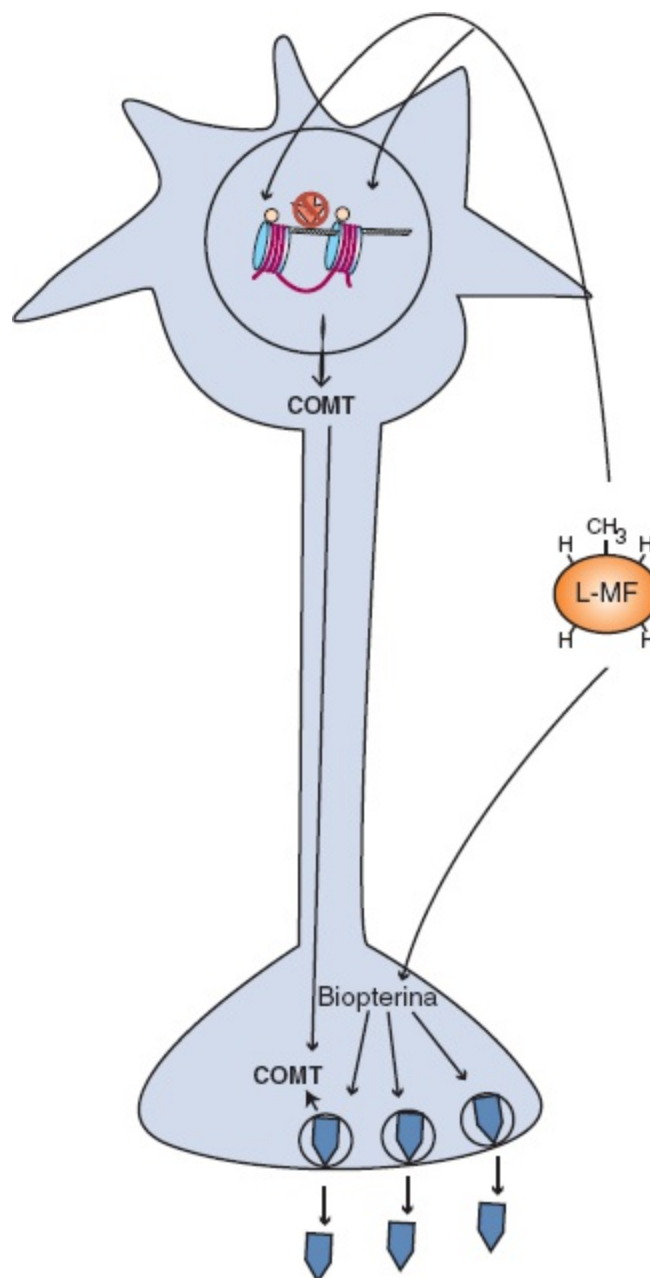
Os hormônios da tireoide atuam por meio de sua ligação a receptores nucleares, formando um fator

de transcrição nuclear ativado por ligantes. Há muito tempo, anormalidades nos níveis dos hormônios tireoidianos têm sido associadas à depressão e várias formas e doses desses hormônios têm sido usadas como agentes potencializadores dos antidepressivos, seja para reforçar sua eficácia em pacientes com resposta inadequada ou para acelerar seu início de ação. Os hormônios da tireoide exercem muitas ações celulares complexas, como aquelas que podem estimular os neurotransmissores monoamínicos corrente abaixo como consequência das capacidades reconhecidas da tireoide de regular a organização neuronal, a arborização e a formação de sinapses. Isso pode explicar como os hormônios da tireoide potencializam a ação antidepressiva em alguns pacientes.



**Figura 7.74A L-metilfolato e COMT, parte 1.** O L-metilfolato (L-MF) ajuda na formação da tetraidrobiopterina (biopterina), que é um fator de importância fundamental na síntese de monoaminas, como a dopamina. Além disso, o L-metilfolato pode levar à metilação do promotor para o gene da enzima COMT (catecol-O-metiltransferase), que inativa a dopamina e a noradrenalina. Essa metilação silencia o gene e diminui a síntese da enzima COMT, reduzindo, assim, o metabolismo da dopamina e da noradrenalina. Quando há deficiência de L-metilfolato, a formação de biopterina é reduzida, e, portanto, a biopterina não está presente em quantidades suficientes para ativar a enzima que sintetiza a dopamina, e os níveis de dopamina tornam-se reduzidos. Além disso, na ausência do L-metilfolato, a metilação do gene da COMT é reduzida, o que

leva à ativação desse gene e aumenta, assim, a síntese de COMT. Isso, por sua vez, aumenta o metabolismo da dopamina, diminuindo ainda mais seus níveis.



**Figura 7.74B L-metilfolato e COMT, parte 2.** Quando presente, o L-metilfolato (L-MF) pode ajudar na formação da tetraidrobiopterina (biopterina), que é um cofator de importância fundamental para a síntese de dopamina: em consequência, ocorre aumento dos níveis de dopamina. Além disso, o L-metilfolato pode, hipoteticamente, aumentar a metilação do promotor para o gene da enzima COMT (catecol-O-metiltransferase), que inativa a dopamina. Essa metilação silencia o gene da COMT e, portanto, diminui sua síntese, o que reduz o metabolismo da dopamina, com consequente aumento de seus níveis.

## Estimulação cerebral | Criação da tempestade perfeita nos circuitos cerebrais de pacientes deprimidos

### Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) é a forma terapêutica clássica de estimulação cerebral na depressão.

É um tratamento altamente efetivo para a depressão, cujo mecanismo de ação continua sendo um mistério. A ausência de resposta a uma variedade de antidepressivos, seja como monoterapia ou em associação, constitui um fator fundamental para se considerar a ECT, embora também possa ser usada em circunstâncias de alto risco, urgentes e gravemente incapacitantes, como depressões psicóticas, suicidas ou pós-parto. A ECT constitui o único agente terapêutico para o tratamento da depressão, com a possível exceção de agentes experimentais, cetamina, escopolamina e privação do sono, que é rápido no seu início antidepressivo, com ações terapêuticas que podem começar até mesmo após uma única aplicação e, tipicamente, dentro de alguns dias. O mecanismo envolvido não é conhecido, porém se acredita que esteja relacionado com a provável mobilização dos neurotransmissores causada pela convulsão. Perda de memória e estigmas sociais constituem os principais problemas associados à ECT, que limitam seu uso. Há também notáveis diferenças regionais e nacionais no mundo inteiro quanto à frequência de uso da ECT e das técnicas empregadas para sua aplicação.

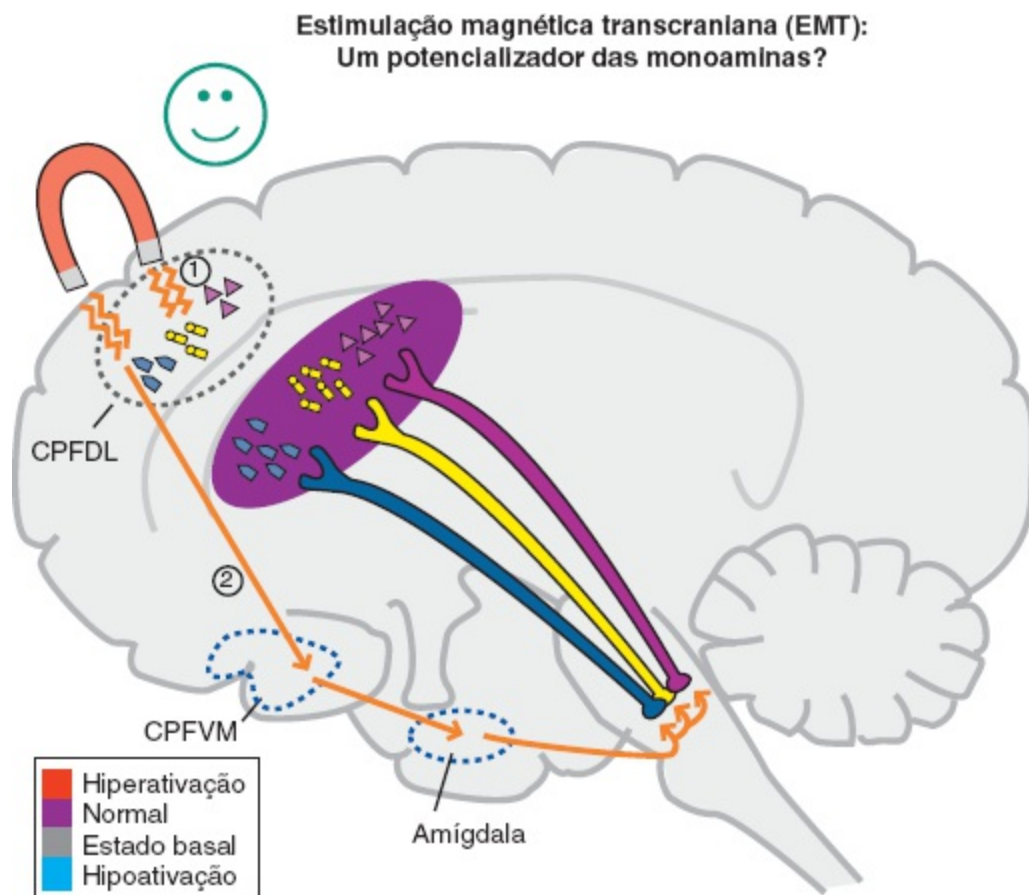
### **Estimulação magnética transcraniana**

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é outro tratamento de estimulação cerebral aprovado para a depressão. Utiliza uma corrente rapidamente alternada, que passa por uma pequena bobina colocada sobre o couro cabeludo. A EMT gera um campo magnético, que, por sua vez, induz uma corrente elétrica nas áreas subjacentes do cérebro. Essa corrente elétrica despolariza os neurônios corticais afetados, fazendo com que o impulso nervoso flua para fora das áreas cerebrais subjacentes (Figura 7.75). Durante o tratamento, o paciente está acordado e reclinado confortavelmente em uma cadeira, enquanto a bobina magnética é colocada confortavelmente sobre o couro cabeludo. Existem poucos ou nenhum efeito colateral, exceto a ocorrência de cefaleia.

O aparelho de EMT fica localizado no couro cabeludo de modo a criar um impulso elétrico sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL). Presumivelmente, a estimulação diária dessa área do cérebro por até uma hora, durante várias semanas, causa ativação de diversos circuitos cerebrais, o que leva ao efeito antidepressivo (Figura 7.75). Se esse procedimento ativa um circuito cerebral que começa no CPFDL e se conecta com outras áreas cerebrais, como o córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) e a amígdala, com conexões para os centros do sistema neurotransmissor de monoaminas no tronco encefálico, o resultado final pode ser a modulação de monoaminas, particularmente em pacientes com resposta inadequada aos antidepressivos (Figura 7.75, seta 2). Dessa maneira, a EMT atuaria por meio de um mecanismo diferente daquele dos antidepressivos químicos conhecidos. Todavia, a EMT também libera localmente neurotransmissores, na área do magneto, com despolarização e liberação de neurotransmissores dos terminais axônicos no CPFDL (Figura 7.75, seta 1). Trata-se de um segundo mecanismo diferente daquele dos antidepressivos químicos, o qual explica por que a EMT pode ser efetiva em pacientes que não respondem aos antidepressivos químicos. Por fim, como todos os efeitos da EMT limitam-se ao cérebro, não ocorrem efeitos



colaterais periféricos, como náuseas, ganho de peso, alterações da pressão arterial ou disfunção sexual. A ausência de efeitos colaterais periféricos e a capacidade de ajudar pacientes que não respondem aos antidepressivos químicos parecem representar as principais vantagens do tratamento da depressão com EMT.



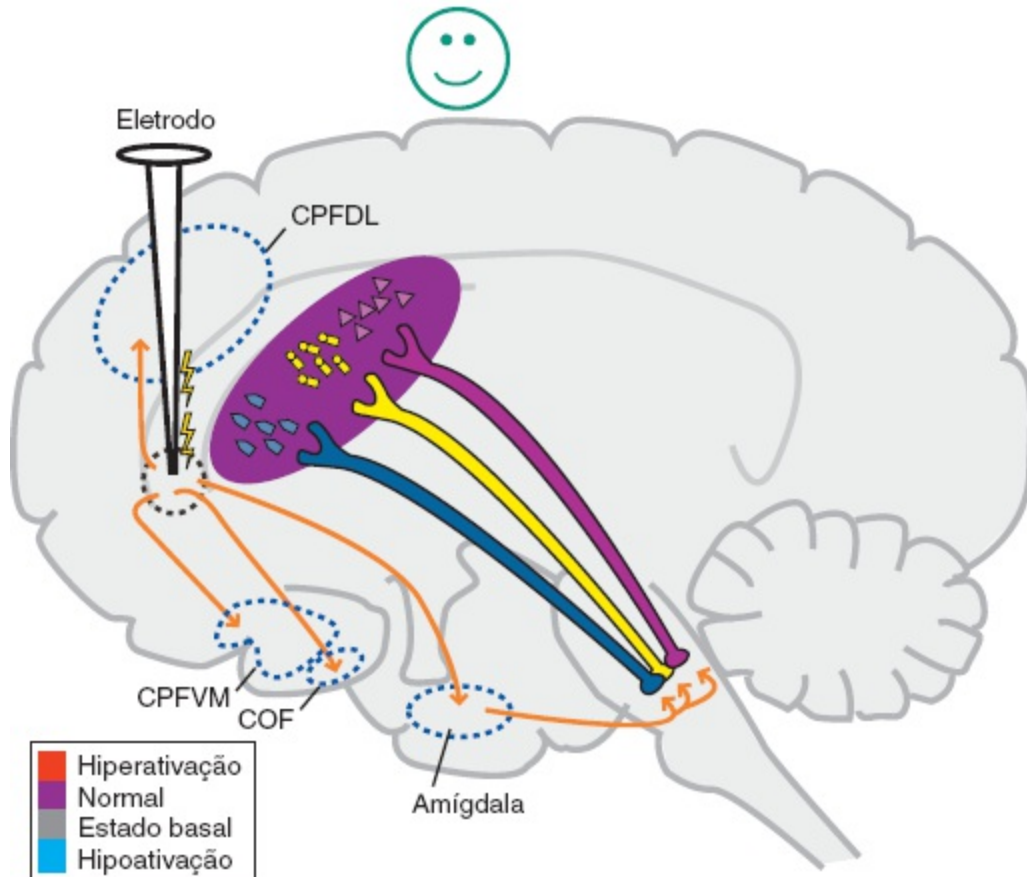
**Figura 7.75 Estimulação magnética transcraniana.** A estimulação magnética transcraniana é um tratamento em que uma corrente rapidamente alternada passa por uma pequena bobina colocada sobre o couro cabeludo. Isso gera um campo magnético, que induz uma corrente elétrica nas áreas subjacentes do cérebro (córtex pré-frontal dorsolateral, CPF DL). Em seguida, os neurônios afetados sinalizam outras áreas do cérebro. Presumivelmente, a estimulação de regiões cerebrais nas quais haja deficiência de monoaminas levaria a um reforço na atividade das monoaminas e, portanto, ao alívio dos sintomas depressivos.

## Estimulação cerebral profunda

A estimulação cerebral profunda (ECP) é um tratamento experimental para as formas mais graves de depressão (Figura 7.76). A estimulação cerebral profunda de neurônios em algumas áreas do cérebro demonstrou ser efetiva no tratamento das complicações motoras da doença de Parkinson e, atualmente, está em estudo para a depressão resistente ao tratamento. O dispositivo de estimulação é um gerador de pulsos movido a bateria e implantado na parede torácica, como um marca-passo. Uma ou duas derivações são implantadas sob o couro cabeludo e dirigidas para dentro do cérebro, guiadas por neuroimagem e pelo registro da estimulação cerebral durante o procedimento de implante, a fim de facilitar a colocação exata da derivação na área-alvo do cérebro. A extremidade de cada derivação é composta de várias áreas de contato, que costumam se espalhar sequencialmente

para cobrir outras partes do alvo anatômico. O gerador de pulsos emite breves pulsos repetidos de corrente, que é ajustada com base na impedância do tecido.

#### Estimulação cerebral profunda (ECP): Um potencializador das monoaminas?



**Figura 7.76 Estimulação cerebral profunda.** A estimulação cerebral profunda envolve um gerador de pulsos movido a bateria, implantado na parede torácica. Uma ou duas derivações são implantadas diretamente no cérebro. Em seguida, o dispositivo envia pulsos breves e repetidos ao cérebro, o que pode ter o resultado de reforçar a atividade das monoaminas e, assim, aliviar os sintomas depressivos.

Os efeitos colaterais mais comuns decorrem do próprio procedimento. Há controvérsias contínuas quanto ao local em que devem ser colocados os eletrodos estimuladores para o tratamento da depressão, assim como se essa estimulação atuaria no tratamento da depressão em pacientes que não respondem adequadamente aos antidepressivos. Atualmente, uma localização proposta para os eletrodos no tratamento da depressão com estimulação cerebral profunda consiste na área subgenua do córtex cingulado anterior, parte do córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM: Figura 7.76). Essa região cerebral apresenta conexões importantes com outras áreas do córtex pré-frontal, como outras do córtex pré-frontal ventromedial, córtex orbitofrontal (COF) e córtex pré-frontal dorsolateral, bem como a amígdala (Figura 7.76). É possível que a estimulação elétrica dessa área do cérebro resulte em ativação de circuitos que levam de volta aos centros monoaminérgicos do tronco encefálico, atuando como modulador de monoaminas nesses pacientes. Os relatos dessa abordagem terapêutica são alentadores.

## **Psicoterapia como “agente” epigenético**

Tradicionalmente, a psicoterapia tem competido com a psicofarmacologia. À medida que os fármacos se tornaram o tratamento predominante, a abordagem farmacológica tem sido cada vez mais criticada como limitada em seu escopo, com falta de resultados consistentes e demasiado influenciada pela indústria farmacêutica. Entretanto, os fármacos e a psicoterapia podem ter uma ligação neurobiológica em comum, visto que ambos podem alterar os circuitos cerebrais. Assim, não é surpreendente que tanto a psicoterapia quanto a psicofarmacologia sejam clinicamente efetivas no tratamento de transtornos psiquiátricos ou que sua associação seja terapeuticamente sinérgica. A psicoterapia, como muitas outras formas de aprendizagem, pode, hipoteticamente, induzir alterações epigenéticas nos circuitos cerebrais, que potencializariam a eficiência do processamento de informações nos neurônios disfuncionais, melhorando os sintomas dos transtornos psiquiátricos, exatamente como os fármacos.

Desse modo, as psicoterapias podem ser conceitualizadas como “fármacos” epigenéticos ou, pelo menos, como agentes terapêuticos que atuam epigeneticamente, de modo semelhante ou complementar aos fármacos. O processamento ineficiente de informações em circuitos específicos está correlacionado a sintomas psiquiátricos específicos. Não apenas os genes e os psicofármacos mudam vários sistemas neurotransmissores para alterar a atividade desses circuitos e, portanto, criar ou aliviar sintomas psiquiátricos ao modificar a eficiência do processamento de informações nesses circuitos; também experiências ambientais, como estresse (Figuras 6.40 a 6.43), aprendizagem e, até mesmo, psicoterapia podem fazer isso. Os fármacos podem modificar a expressão gênica nos circuitos cerebrais como consequência de suas propriedades moleculares imediatas, assim como o ambiente, inclusive a psicoterapia, pode fazer isso. Isto é, experiências tanto boas quanto ruins podem impulsionar a produção de alterações epigenéticas na expressão gênica, e, com efeito, alterações epigenéticas na transcrição de genes parecem estar subjacentes às memórias a longo prazo, sejam elas boas ou ruins. As memórias ruins de traumas na infância podem desencadear transtornos psiquiátricos ao produzirem alterações desfavoráveis nos circuitos cerebrais. Por outro lado, as boas memórias formadas durante a psicoterapia podem alterar favoravelmente os mesmos circuitos cerebrais que servem de alvo para os fármacos e, de modo semelhante, potencializar a eficiência do processamento de informações e, assim, aliviar os sintomas (Figuras 6.40 a 6.43).

Animais de laboratório apresentam mecanismos epigenéticos ligados não apenas à formação de memória espacial, mas também a condicionamento do medo e de recompensa, modelos para transtornos do humor, de ansiedade e uso abusivo de substâncias. Tanto os fármacos quanto a psicoterapia podem facilitar a formação de novas sinapses que bloqueiam as memórias de medo ou de recompensa e oferecem uma possível explicação não apenas sobre como a psicoterapia modificaria os sintomas ao alterar os circuitos neuronais, mas também como a associação de fármacos que facilitam a neurotransmissão aumentaria a eficácia da psicoterapia ao modificar

circuitos neurais e, assim, reduziria os sintomas.

Se tanto os psicofármacos quanto a psicoterapia convergem para circuitos cerebrais, talvez sua combinação possa ser aproveitada para aumentar a eficácia e obter melhores resultados em pacientes com transtornos psiquiátricos. A questão é como aproveitar o potencial dessa abordagem e direcioná-la de modo mais efetivo para o alívio dos sintomas psiquiátricos. Quais são as técnicas, qual é o papel do terapeuta, que tipo de treinamento se faz necessário, como esse treinamento pode ser padronizado e como torná-lo mais eficiente com o tempo, com início mais rápido de ação, como medir os resultados neurobiológicos e sintomáticos dessa abordagem e como assegurar que qualquer progresso obtido seja preservado? Ainda não sabemos quando esperar maiores benefícios da psicoterapia isoladamente, dos medicamentos como monoterapia ou de sua associação, porém agora temos, pelo menos, uma base conceitual para usar ambas as abordagens e, até mesmo, combiná-las, visto que elas convergem neurobiologicamente. Estas e muitas outras questões irão formar a agenda de pesquisa para que essa abordagem se desenvolva como aspecto central da terapia clínica em psiquiatria.

As melhores psicoterapias para combinar com fármacos, particularmente no tratamento da depressão, são a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal, as quais costumam ser conduzidas por terapeutas que leram um manual de treinamento, foram supervisionados em sua administração a pacientes e que usam uma abordagem de 12 a 24 semanas que segue uma progressão, com início, meio e fim. A nova “terapia cognitiva processual”, descrita por de Oliveira, é uma versão da psicoterapia cognitiva, que é intuitiva, facilmente adaptada por psiquiatras que não são necessariamente terapeutas cognitivo-comportamentais sofisticados e que pode ser “divertida”. Na terapia cognitiva processual, o paciente literalmente coloca em julgamento seus sintomas psiquiátricos e crenças nucleares. Essa ideia baseia-se no princípio universal retratado na obra de Franz Kafka, *O Processo*, de que o ser humano, por sua própria natureza, é autoacusador, o que ocasiona confusão, ansiedade e sofrimento existencial. De fato, o personagem central desse romance, Joseph K, é detido, julgado e condenado sem nunca saber o crime do qual é acusado. A técnica de de Oliveira aplica essa verdade universal e a adapta em um paradigma moderno de tribunal. Aqui, durante a psicoterapia, as autoacusações do paciente são julgadas como esquemas distorcidos e crenças nucleares que foram desenvolvidos sobre o *self* pelo “promotor interno” do paciente. Este último o convence de que essas crenças são verdadeiras e que, devido a isso, o paciente sofre. A terapia cognitiva processual busca mostrar ao paciente que seus sintomas e seu sofrimento se devem às crenças nucleares, as quais podem ser contestadas ativando seu “advogado de defesa interno” para enxergar as coisas de maneira mais equilibrada e mais realista e, assim, aliviar os sintomas. Pode-se levantar a hipótese de que, quando bem-sucedida, essa abordagem forma uma sinapse da nova perspectiva do “advogado de defesa interno” para combater e inibir o circuito que medeia a ativação da primeira aprendizagem, isto é, a crença nuclear distorcida do “promotor interno”. A terapia cognitiva processual é apenas uma das psicoterapias potenciais para combinar com antidepressivos

no tratamento da depressão maior e vai além do patamar atual da farmacoterapia. A combinação da psicoterapia com antidepressivos tem o potencial de tornar os resultados maiores do que a soma das partes, ou seja,  $1 + 1 = 3$ , a maravilhosa “matemática incorreta” do sinergismo terapêutico.

# Como escolher o antidepressivo

## Escolhas de antidepressivos com base em evidências

Teoricamente, a melhor maneira de se escolher um tratamento para a depressão seria seguir as evidências. Infelizmente, existem poucas evidências quanto à superioridade de uma opção com relação à outra e há muitas controvérsias acerca de metanálises que comparam os antidepressivos entre si. Entretanto, um princípio geral com o qual concordam muitos pacientes e prescritores é quando mudar de medicamento *versus* quando potencializar. Assim, existe preferência por mudar quando o primeiro tratamento tem efeitos colaterais intoleráveis, ou quando não há resposta, enquanto a preferência é potencializar o primeiro tratamento com um segundo quando se obtém resposta parcial ao primeiro. Além dessa orientação, existem poucas evidências consistentes de que uma opção de tratamento seja melhor do que outra. Todos os tratamentos subsequentes ao primeiro parecem ter um declínio nos ganhos em termos de probabilidade de se alcançar remissão (Figura 7.4) ou de permanecer em remissão (Figura 7.6). Assim, os algoritmos com base em evidências não são capazes de oferecer orientações claras de como se deve escolher o antidepressivo e o que fazer se este não funcionar.

## Escolha de antidepressivos com base em sintomas

O psicofarmacologista neurobiologicamente informado pode optar por adaptar uma abordagem com base nos sintomas para escolher ou combinar vários antidepressivos (Figuras 7.77 a 7.82). Essa estratégia leva à criação de um portfólio de diversos agentes para o tratamento de todos os sintomas residuais da depressão unipolar até que o paciente obtenha remissão duradoura.

Em primeiro lugar, os sintomas são organizados em um diagnóstico e, em seguida, desmontados em uma lista de sintomas específicos apresentados pelo paciente (Figura 7.77). Depois, estabelece-se uma correspondência desses sintomas com os circuitos cerebrais que hipoteticamente os medeiam (Figura 7.78) e, em seguida, com a regulação neurofarmacológica conhecida desses circuitos pelos neurotransmissores (Figura 7.79). Por fim, são escolhidas as opções de tratamento disponíveis que têm como alvo esses mecanismos neurofarmacológicos, com o objetivo de eliminar todos os sintomas, um por um (Figura 7.79). Quando os sintomas persistem, um tratamento com mecanismo diferente é acrescentado ou selecionado para substituir o anterior. Não há evidências comprovando que essa abordagem seja superior, mas ela é atraente não apenas em termos de intuição clínica, mas também para o raciocínio neurobiológico.

Por exemplo, em um paciente cujos sintomas são “dificuldade de concentração” e “diminuição do interesse”, bem como “fadiga”, essa abordagem sugere ter como alvos a NA e a DA com antidepressivos de primeira linha e agentes potencializadores que atuem sobre esses neurotransmissores (Figura 7.79). Isso também pode exigir a interrupção do ISRS se este for



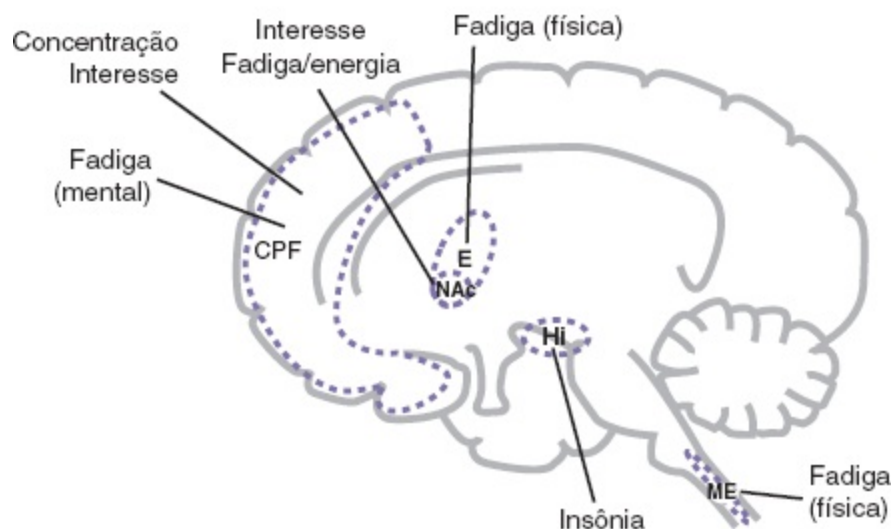
parcialmente a causa desses sintomas. Por outro lado, no caso da “insônia”, este sintoma pode estar associado à disfunção de um circuito totalmente diferente, regulado por neurotransmissores diferentes (Figura 7.78). Assim, seu tratamento requer uma abordagem diferente, isto é, o uso de hipnóticos que atuem sobre o sistema gabaérgico ou de antidepressivos sedativos agindo para bloquear o sistema serotoninérgico ou histaminérgico, e não para reforçá-lo (Figura 7.79). É possível que qualquer desses sintomas, mostrados na Figura 7.79, responda a qualquer fármaco administrado. Todavia, a abordagem com base nos sintomas pode adaptar o esquema de tratamento a cada paciente, encontrando, talvez, uma maneira mais rápida de reduzir os sintomas específicos com escolhas de tratamentos mais toleráveis para aquele paciente do que uma abordagem puramente aleatória.

A abordagem com base nos sintomas para a seleção de antidepressivos também pode ser aplicada ao tratamento de sintomas associados comuns na depressão, que não são componentes dos critérios diagnósticos formais para a depressão (Figura 7.80). Cinco desses sintomas são: ansiedade, dor, sonolência diurna excessiva/hipersonia/problemas de ativação e vigília, disfunção sexual e sintomas vasomotores (em mulheres) (Figura 7.80 a 7.82).



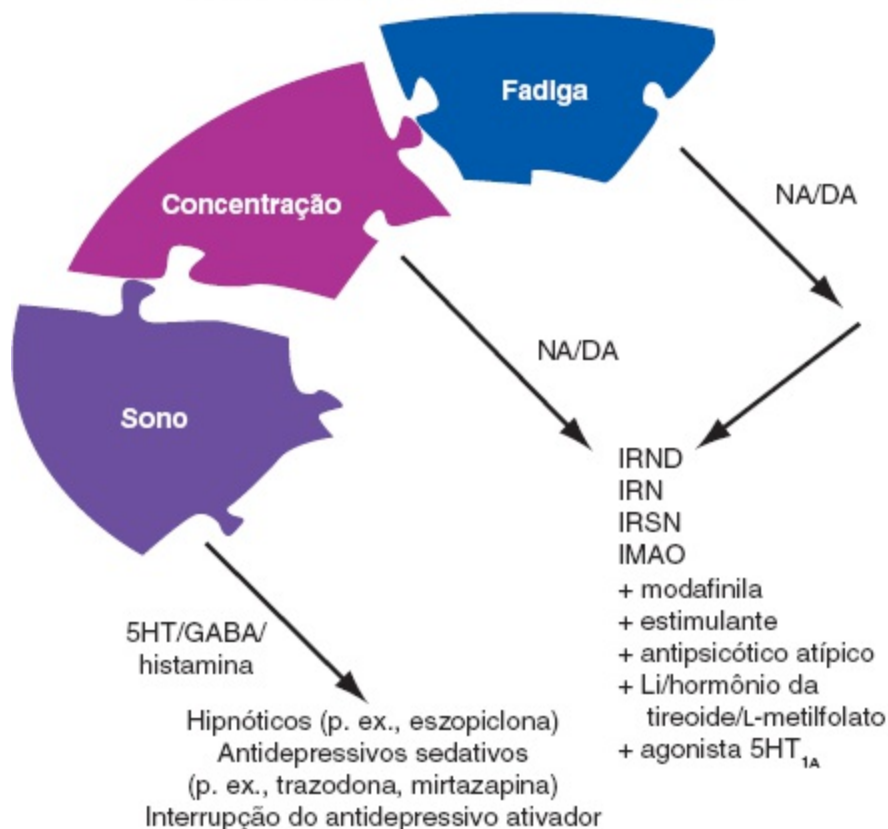
**Figura 7.77 Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 1.** A figura mostra o diagnóstico do transtorno depressivo maior desconstruído em seus sintomas (definidos pelos critérios diagnósticos formais). Destes, os distúrbios do sono, as dificuldades de concentração e a fadiga constituem os sintomas residuais mais comuns.

**Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 2:**  
correspondência dos sintomas residuais mais comuns com circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais



**Figura 7.78 Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 2.** Nesta figura, os principais sintomas residuais de depressão maior estão ligados a circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais. A insônia pode estar relacionada com o hipotálamo; a dificuldade de concentração, com o córtex pré-frontal (CPF) dorsolateral; a redução do interesse, com o CPF e o *nucleus accumbens* (NAc); e a fadiga, com o CPF, o estriado (E), o NAc e a medula espinal (ME).

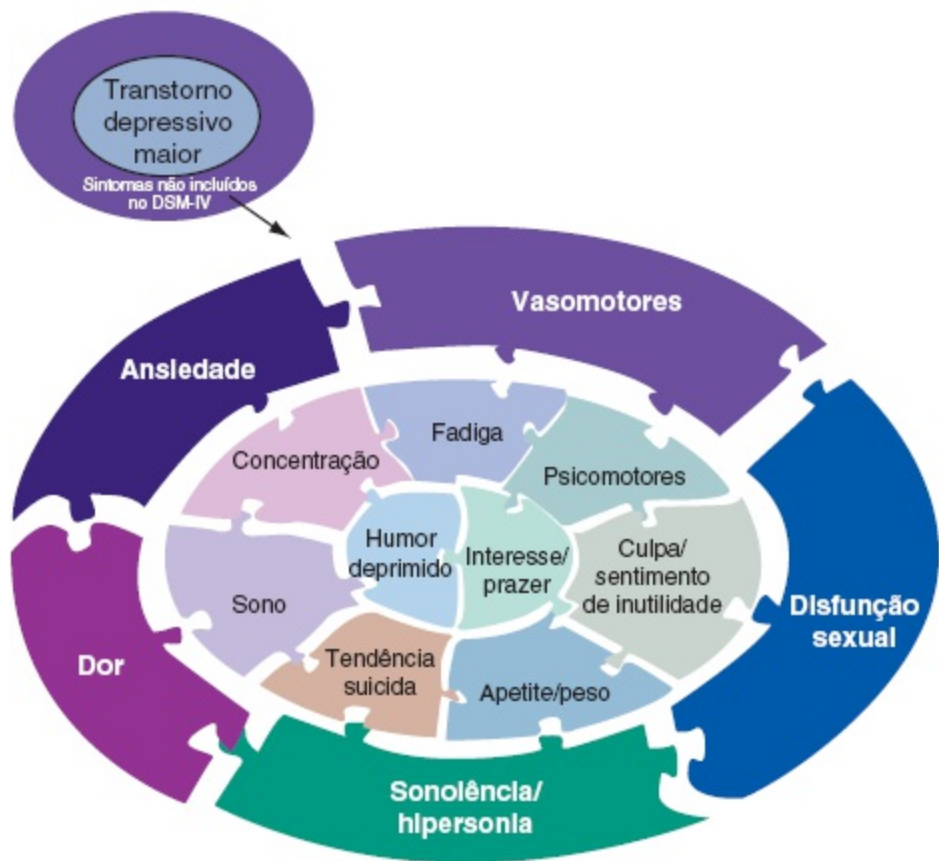
**Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 3:**  
ter como alvos os neurotransmissores reguladores com mecanismos farmacológicos selecionados



**Figura 7.79 Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 3.** Os sintomas residuais da depressão podem estar ligados aos neurotransmissores que os regulam e, por sua vez, a mecanismos farmacológicos. A fadiga e a concentração são reguladas, em grande parte, pela noradrenalina (NA) e pela dopamina (DA), que são afetadas por muitos antidepressivos, como os inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND), os inibidores seletivos da

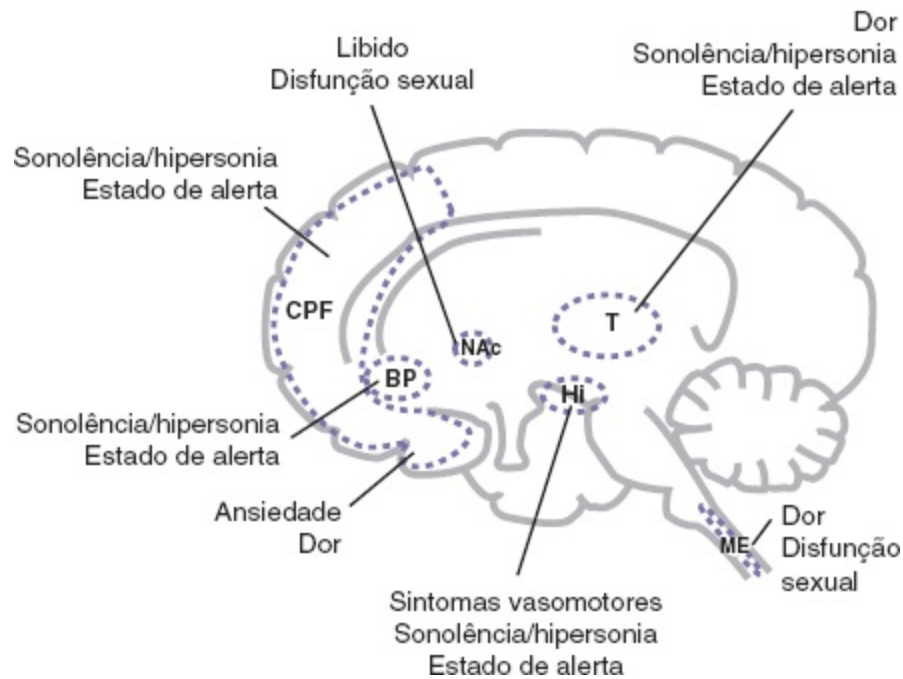
recaptação de noradrenalina (IRN), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Os agentes potencializadores que afetam a NA e/ou a DA são a modafinila, os estimulantes, os antipsicóticos atípicos, o lítio, o hormônio da tireoide, o L-metilfolato e os agonistas de serotonina (5HT) 1A. O distúrbio do sono é regulado pela 5HT, pelo ácido γ-aminobutírico (GABA) e pela histamina e pode ser tratado com hipnótico-sedativos; com antidepressivos sedativos, como trazodona ou mirtazapina; ou pela suspensão de um antidepressivo ativador.

**Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 4:**  
**desconstrução em sintomas residuais comuns não incluídos no DSM-IV**



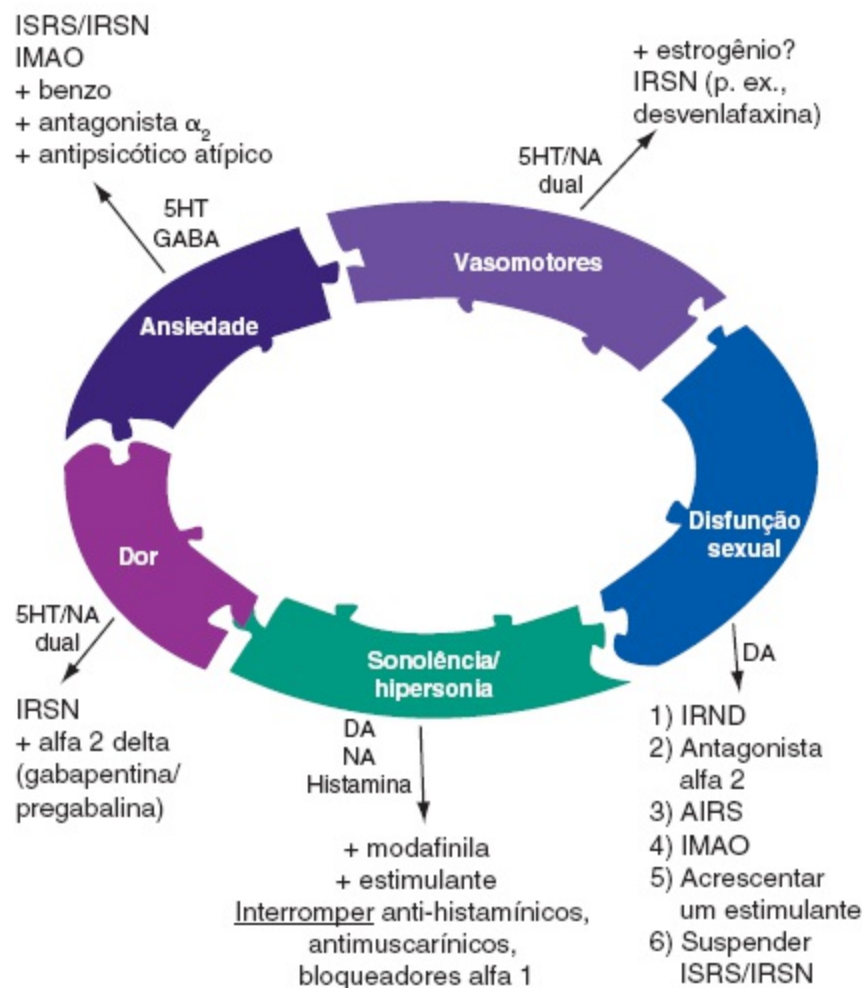
**Figura 7.80 Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 4.** Existem vários sintomas comuns da depressão que, entretanto, não fazem parte dos critérios diagnósticos formais para o transtorno depressivo maior. São os sintomas físicos dolorosos, a sonolência diurna excessiva/hipersonia com problemas de ativação e vigília, a ansiedade, os sintomas vasomotores e a disfunção sexual.

**Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 5:  
correspondência dos sintomas residuais comuns não incluídos no  
DSM-IV com circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais**



**Figura 7.81 Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 5.** Nesta figura, os sintomas residuais comuns da depressão maior que não fazem parte dos critérios diagnósticos formais estão ligados a circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais. Os sintomas físicos dolorosos são relacionados com a medula espinal (ME), o tálamo (T) e as partes ventrais do córtex pré-frontal (CPF), enquanto a ansiedade está associada ao CPF ventral. Os sintomas vasomotores são mediados pelo hipotálamo (Hi), e a disfunção sexual, pela ME e pelo *nucleus accumbens* (NAc). Os sintomas de sono que fazem parte dos critérios diagnósticos de depressão envolvem, em sua maior parte, a insônia, que está ligada ao hipotálamo. Todavia, são mostrados aqui problemas de hipersonia e sonolência diurna excessiva, que podem estar além dos sintomas incluídos nos critérios diagnósticos e que podem estar ligados a problemas de ativação e vigília e a vias de ativação, não apenas no hipotálamo, mas também no tálamo (T), na parte basal do prosencéfalo (BP) e no córtex pré-frontal (CPF).

**Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 6:**  
ter como alvos os neurotransmissores reguladores com  
mecanismos farmacológicos selecionados



**Figura 7.82 Algoritmo com base nos sintomas para os antidepressivos, parte 6.** Os sintomas residuais de depressão podem estar ligados aos neurotransmissores que os regulam e, por sua vez, a mecanismos farmacológicos. Os sintomas físicos dolorosos são mediados pela noradrenalina (NA) e, em menor grau, pela serotonina (5HT) e podem ser tratados com inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) ou por ligantes  $\alpha_2\gamma$  (pregabalina, gabapentina). A ansiedade está relacionada com a 5HT e com o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Ela pode ser tratada com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), com IRSN ou com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) como monoterapias, bem como pela potencialização com benzodiazepínicos, agonistas  $\alpha_2$  ou antipsicóticos atípicos. Os sintomas vasomotores podem ser modulados pela NA e pela 5HT e tratados com IRSN. A potencialização com terapia estrogênica também é uma opção. A disfunção sexual é regulada, principalmente, pela dopamina (DA) e pode ser tratada com inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND), com antagonistas  $\alpha_2$ , com antagonistas de serotonina 2A/inibidores da recaptação de serotonina (AIRS), IMAO, adição de um estimulante ou interrupção do ISRS ou do IRSN. A hipersonia e os problemas de ativação e estado de alerta são regulados pela DA, pela NA e pela histamina e podem ser tratados com agentes ativadores, como modafinila ou estimulantes, ou pela interrupção de agentes sedativos com propriedades anti-histamínicas, antimuscarínicas e/ou bloqueadoras  $\alpha_1$ .

As vias hipotéticas para os cinco sintomas associados adicionais da depressão são mostradas na Figura 7.81. Às vezes, diz-se que, para que um bom clínico consiga a remissão em pacientes com depressão maior, é necessário ter como alvo, pelo menos, 14 dos 9 sintomas da depressão!

Felizmente, os tratamentos farmacológicos não respeitam os critérios diagnósticos formais dos transtornos psiquiátricos. Os tratamentos que têm como alvo mecanismos farmacológicos em



circuitos cerebrais específicos seguem esse raciocínio, qualquer que seja o transtorno psiquiátrico associado ao sintoma relacionado com esse circuito. Assim, os sintomas de um transtorno psiquiátrico podem ser tratados com um agente que, comprovadamente, trate o mesmo sintoma em outro transtorno psiquiátrico. Por exemplo, a *ansiedade* pode ser reduzida em pacientes com depressão maior que não satisfazem todos os critérios para transtorno de ansiedade com os mesmos mecanismos serotoninérgicos e gabaérgicos que, comprovadamente, atuam nos transtornos de ansiedade (Figura 7.82). A *sonolência/hipersonia* é um sintoma associado comum da depressão, porém não costuma ser detectada, uma vez que os pacientes que apresentam esse problema, surpreendentemente, não se queixam com frequência de sua presença. Enquanto isso, os pacientes com insônia queixam-se muito mais desse sintoma. Os problemas com o mecanismo de ativação em alguns pacientes com sonolência/hipersonia também podem alterar o estado de alerta e a função cognitiva. Além disso, tais pacientes podem responder aos mesmos agentes que são efetivos em transtornos do sono, como os que estimulam a DA, a NA e/ou a histamina (Figura 7.82). Os *sintomas físicos dolorosos e os sintomas vasomotores* já foram discutidos na seção sobre IRSN e nenhum deles está incluído nos critérios diagnósticos de depressão maior. Entretanto, ambos costumam estar associados à depressão e podem ser tratados com IRSN e outras abordagens (Figura 7.82). Finalmente, a *disfunção sexual* pode ser um problema complicado de muitas etiologias e envolver desde perda da libido a problemas na excitação da genitália periférica e ausência de orgasmo/ejaculação. O aumento da DA ou a redução da 5HT são as abordagens habituais para esse conjunto de problemas, independentemente de o paciente ter ou não depressão maior (Figura 7.82).

Em resumo, o algoritmo com base nos sintomas para a seleção e a combinação de antidepressivos e para elaborar um conjunto de mecanismos até que cada sintoma diagnóstico e associado de depressão seja abolido constitui a abordagem do psicofarmacologista moderno para a depressão maior. Essa abordagem segue as noções contemporâneas de doença neurobiológica e mecanismos farmacológicos, tendo o tratamento como meta o alcance de uma remissão duradoura.

## Escolha de antidepressivo para mulheres com base em seu ciclo de vida

Os níveis de estrogênio modificam-se bastante ao longo do ciclo de vida da mulher com relação a vários tipos de eventos reprodutivos (Figura 7.83). Essas mudanças também estão ligadas ao início ou à recorrência de episódios depressivos maiores (Figura 7.83). Nos homens, a incidência de depressão aumenta na puberdade e, em seguida, mantém-se essencialmente constante durante toda vida, apesar do declínio lento dos níveis de testosterona a partir dos 25 anos (Figura 7.84). Por outro lado, nas mulheres, a incidência de depressão reflete, de muitas maneiras, as alterações do estrogênio ao longo da vida (Figura 7.85). Isto é, quando os níveis de estrogênio começam a se elevar durante a puberdade, a incidência de depressão aumenta vertiginosamente nas mulheres, caindo novamente depois da menopausa (Figura 7.85). Assim, as mulheres apresentam a mesma

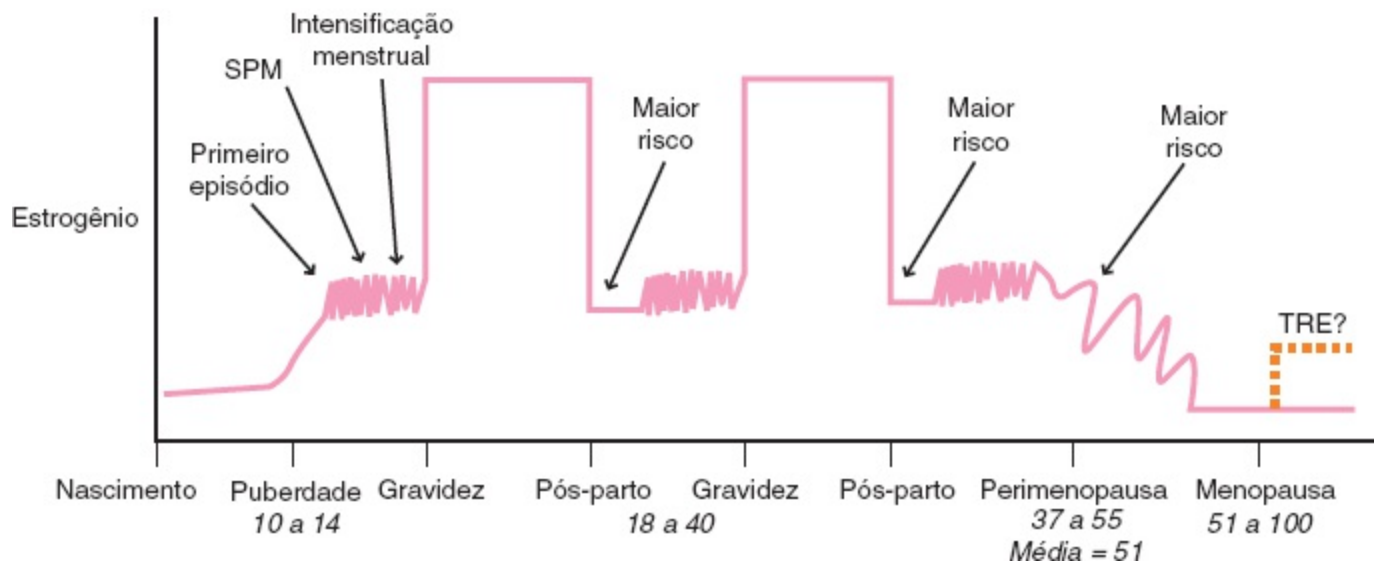


frequência de depressão que os homens antes da puberdade e depois da menopausa. Todavia, durante os anos reprodutivos, quando o nível de estrogênio está elevado e segue um ciclo, a incidência de depressão nas mulheres é 2 a 3 vezes maior que a dos homens (comparar as Figuras 7.84 e 7.85). A escolha de um antidepressivo para mulheres na perimenopausa ou após a menopausa já foi discutida na seção sobre IRSN.

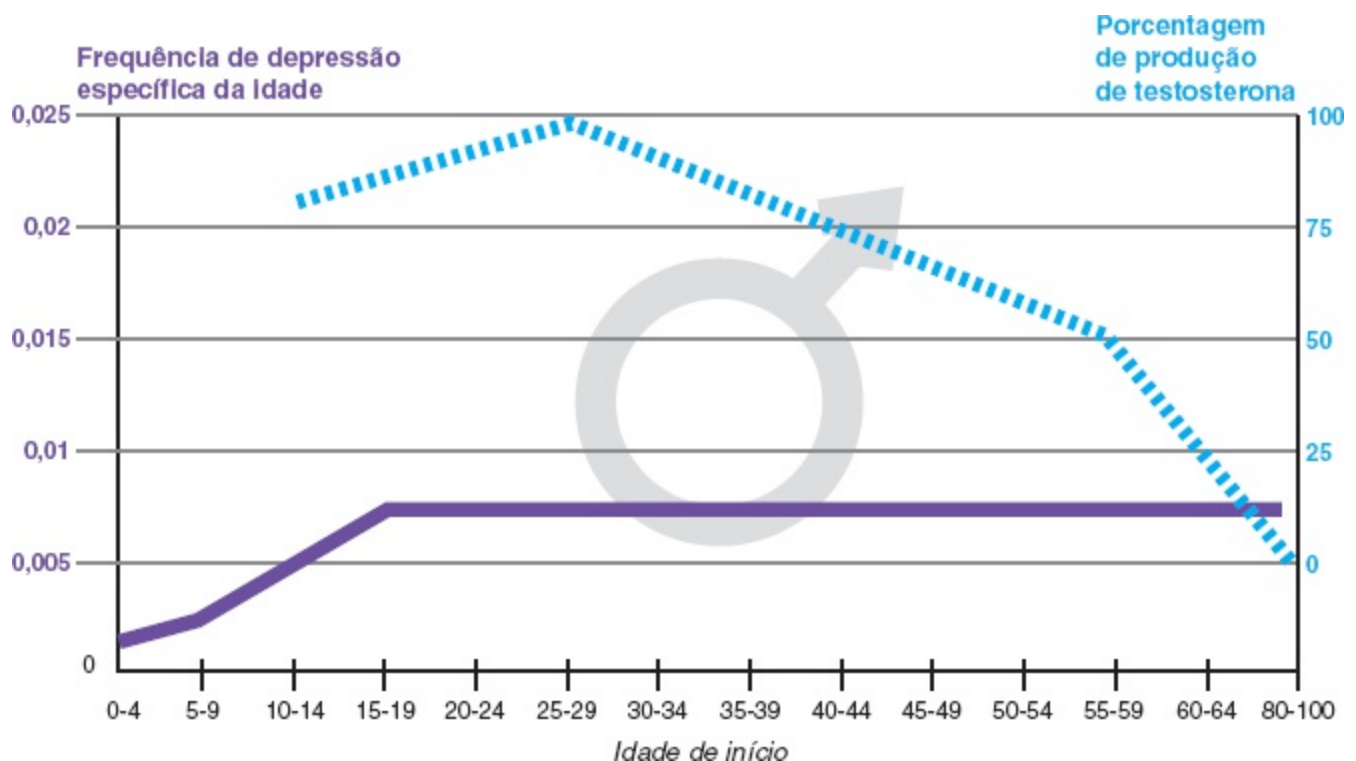
## **Depressão e seu tratamento durante o período reprodutivo e a gravidez**

Um dos pontos mais controvertidos e não definidos da psicofarmacologia moderna é a seleção de intervenções terapêuticas para o transtorno depressivo maior e a prevenção de recidiva da depressão em mulheres durante o período reprodutivo, quando elas podem estar grávidas ou podem engravidar. E quanto aos riscos do tratamento para o feto? Alguns antidepressivos podem representar risco para o feto, com maior risco de malformações congênitas graves, quando administrados durante o primeiro trimestre; de outras anormalidades fetais e de sintomas de descontinuação fetal depois do parto, quando administrados durante o terceiro trimestre; e de prematuridade, baixo peso ao nascer e, possivelmente, anormalidades de neurodesenvolvimento a longo prazo, quando administrados em qualquer momento durante a gravidez (Tabela 7.13). Ao mesmo tempo, ficar sem tratamento durante a gravidez não é uma decisão desprovida de riscos para a mãe ou para o feto (Tabela 7.13). Para a mãe com depressão não tratada, os riscos são recidiva ou agravamento da depressão, higiene pessoal precária ou possível autoprejuízo, como recorrer ao uso abusivo de substâncias ainda mais perigosas do que os próprios antidepressivos (Tabela 7.13). Não apenas existe maior incidência de suicídio quando mães jovens são tratadas com antidepressivos, como também existe esse risco quando mães gravemente deprimidas de qualquer idade não são tratadas com esses fármacos (Tabela 7.13). Há também diversos riscos para o bebê se a mãe não for tratada com antidepressivos, como o de cuidados deficientes no período pré-natal, devido à baixa motivação da mãe; o de baixo peso da criança ao nascer e atraso do desenvolvimento inicial; o de ruptura da ligação mãe-lactente em filhos de mulheres com depressão não tratada; e o de dano ao lactente por mães gravemente deprimidas no período pós-parto (Tabela 7.13).

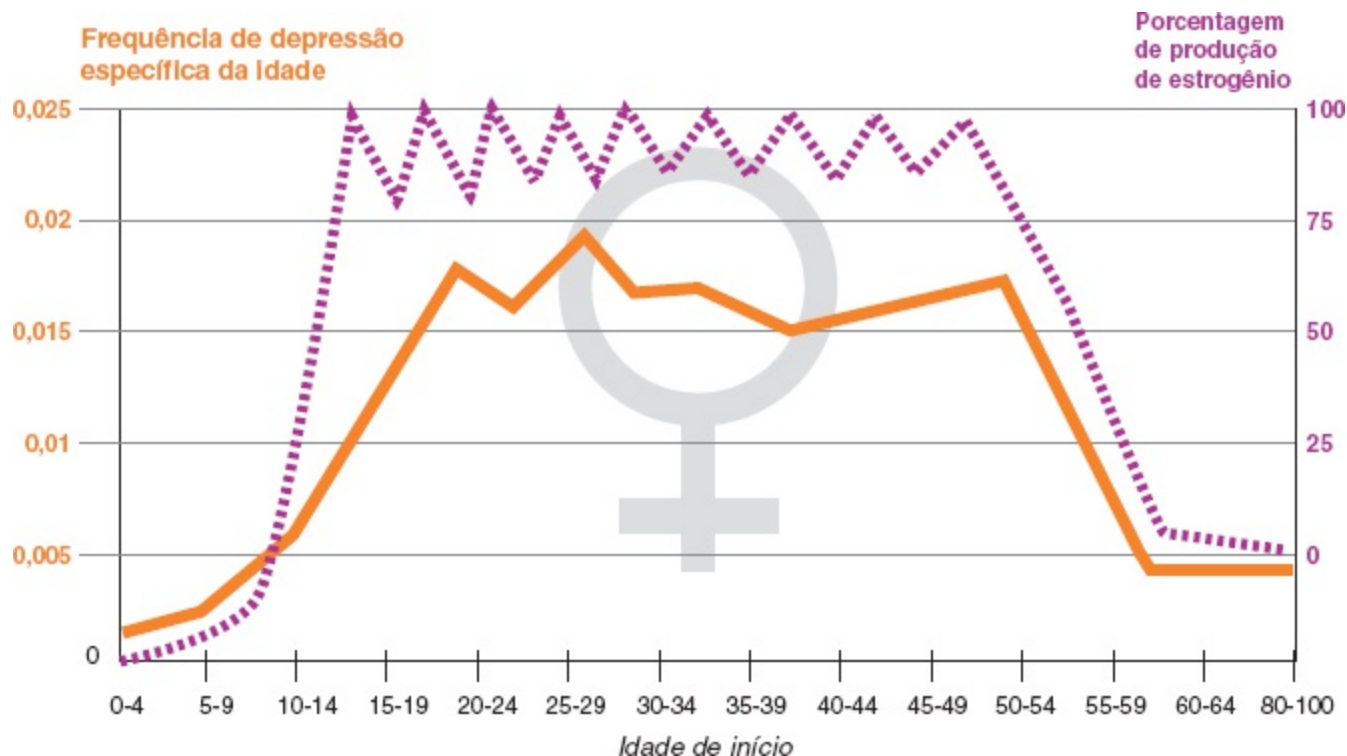
### Risco de depressão durante o ciclo de vida da mulher



**Figura 7.83 Risco de depressão durante o ciclo de vida da mulher.** São ilustradas aqui várias questões importantes na avaliação da vulnerabilidade das mulheres ao aparecimento e à recorrência de depressão. São elas primeira ocorrência na puberdade e idade adulta jovem, síndrome pré-menstrual (SPM) e intensificação menstrual como precursores de futuros episódios ou de estados de recuperação incompleta de episódios anteriores de depressão. Existem dois períodos de vulnerabilidade particularmente alta aos primeiros episódios de depressão ou à recidiva se a mulher já teve um episódio: o período pós-parto e a perimenopausa. TER, terapia de reposição estrogênica.



**Figura 7.84 Incidência de depressão ao longo do ciclo de vida do homem.** Nos homens, a incidência de depressão aumenta na puberdade e, em seguida, permanece essencialmente constante durante toda a vida, apesar do declínio lento dos níveis de testosterona a partir dos 25 anos de idade.



**Figura 7.85 Incidência de depressão ao longo do ciclo de vida da mulher.** A incidência de depressão em mulheres reflete as alterações do estrogênio ao longo da vida. Quando os níveis de estrogênio aumentam durante a puberdade, a incidência de depressão também aumenta. Depois, cai novamente durante a menopausa, com o declínio dos níveis de estrogênio. Desse modo, antes da puberdade e após a menopausa, as mulheres apresentam a mesma frequência de depressão dos homens (Figura 7.84). Entretanto, durante os anos reprodutivos, quando o estrogênio está alto e segue um padrão em ciclos, a incidência de depressão nas mulheres é 2 a 3 vezes maior que nos homens (Figura 7.84).

Assim, no que concerne ao tratamento de gestantes com antidepressivos, parece que o psicofarmacologista é “condenado, se fizer” e também “condenado, se não fizer” (Tabela 7.13). Sem diretrizes bem definidas, o mais aconselhável é que o clínico avalie os riscos e os benefícios tanto para a criança quanto para a mãe, conforme cada caso. Nos casos leves de depressão, a psicoterapia e o apoio psicossocial são suficientes. Todavia, em muitos outros, os benefícios de continuar o tratamento antidepressivo durante a gestação superam os riscos. Atualmente, o L-metilfolato e o folato são administrados como vitaminas no pré-natal de muitas mulheres e são considerados seguros pela maioria dos especialistas. Como os pacientes com depressão unipolar ou bipolar são propensos a comportamento impulsivo (particularmente crianças e adolescentes), é uma boa ideia que mulheres férteis, que fazem uso de antidepressivos, recebam aconselhamento e, possivelmente, contraceptivos para reduzir o risco de gravidez não planejada e exposição do feto a antidepressivos no primeiro trimestre.

**Tabela 7.13 Riscos do uso ou do não uso de antidepressivos durante a gravidez.**

“Condenado, se fizer”
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malformações cardíacas congênitas (especialmente com paroxetina no primeiro trimestre)</li> <li>• Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (ISRS no terceiro trimestre)</li> <li>• Síndrome de descontinuação neonatal (ISRS no terceiro trimestre)</li> </ul>

- Prematuridade, baixo peso ao nascer
- Anormalidades de neurodesenvolvimento a longo prazo
- Aumento de tendências suicidas com uso de antidepressivos até os 25 anos
- Riscos médico-legais do uso de antidepressivos

#### “Condenado, se não fizer”

- Recidiva da depressão maior
- Aumento de tendências suicidas, devido ao não uso de antidepressivos
- Higiene pessoal precária
- Baixa motivação para cuidados no período pré-natal
- Ruptura da ligação mãe-lactente
- Baixo peso ao nascer, atraso de desenvolvimento em filhos de mulheres com depressão não tratada
- Autoprejuízo
- Danos ao lactente
- Riscos médico-legais do não uso de antidepressivos

## Depressão e seu tratamento durante o período pós-parto e o de aleitamento

E quanto ao uso de antidepressivos durante o período pós-parto, quando a mãe está em fase de lactação e pode amamentar? Trata-se de um período de risco muito alto de início ou recidiva de um episódio depressivo maior nas mulheres (Figura 7.83). Uma mulher com depressão deve evitar antidepressivos para prevenir o risco de exposição do bebê a esses fármacos no leite materno? E quanto à mãe com depressão anterior, agora em remissão, que está temerosa quanto ao risco de sua própria recidiva e a expor o bebê aos antidepressivos por meio do leite? Nessas circunstâncias, não existem diretrizes bem definidas que sirvam para todos os casos. Assim, é preciso calcular a razão risco-benefício para cada situação, levando-se em consideração o risco de recidiva para a mãe se ela não tomar antidepressivos (tendo em vista sua própria história pessoal e a história familiar de transtorno do humor) e o risco de sua ligação com o bebê se ela não o amamentar, ou o risco para o bebê se houver exposição a quantidades mínimas de antidepressivos no leite materno. Embora se tenha relatado que a terapia de reposição estrogênica (TRE) seja efetiva em algumas pacientes com depressão pós-parto ou psicose pós-parto, essa abordagem ainda é considerada experimental e deve ser reservada para uso apenas em pacientes resistentes a antidepressivos.

Enquanto o risco de exposição do lactente a pequenas quantidades de antidepressivos no leite materno esteja sendo esclarecido apenas agora, está totalmente claro que a mãe com depressão pós-parto prévia que deixa de tomar antidepressivos depois de uma gravidez corre um risco de recidiva de 67% se não tomar tais medicamentos e de apenas um décimo desse valor se usá-los no pós-parto. Além disso, até 90% de todas as psicoses e todos os episódios bipolares pós-parto ocorrem nas primeiras 4 semanas após o nascimento do bebê. Essas pacientes de alto risco irão necessitar de

tratamento adequado do transtorno do humor, de modo que a decisão aqui é sobre amamentar ou não, e não sobre a necessidade de tratar ou não a mãe.

## Escolha de antidepressivo com base em teste genético

O teste genético tem o potencial de ajudar tanto no diagnóstico de doenças psiquiátricas quanto na escolha de psicofármacos. A genotipagem já está entrando em outras especialidades da medicina e, hoje em dia, está prestes a ser introduzida na prática de saúde mental de rotina. Em um futuro não muito distante, os especialistas já preveem que a maioria dos pacientes terá todo seu genoma estabelecido como parte de seu registro médico eletrônico permanente. Nesse meio-tempo, já é possível obter de vários laboratórios a genotipagem de diversos genes presumivelmente ligados a diagnósticos psiquiátricos e respostas a fármacos.

Por exemplo, várias formas genéticas do sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) podem ser obtidas para prever níveis elevados ou baixos de fármacos como substratos (particularmente CYP 2D6, 2C19 e 3A4). Combinados com o monitoramento terapêutico atual dos níveis de fármacos, esses genótipos CYP poderão explicar os efeitos colaterais e a falta de efeitos terapêuticos em alguns pacientes.

As respostas aos tratamentos não são fenômenos do tipo “tudo ou nada”. Assim, os marcadores genéticos em psicofarmacologia poderão indicar a maior ou menor probabilidade de resposta, a ausência de resposta ou a ocorrência de efeitos colaterais. No entanto, eles não ajudarão o clínico quanto a que tipo de fármaco prescrever para um paciente específico. Mais provavelmente, a informação obtida dirá se o paciente tende a responder ou não, tolerar ou não e, junto com a resposta pregressa ao tratamento, ajudará o clínico a fazer uma futura recomendação de fármacos que tenham maior chance de sucesso, porém sem garantia de serem efetivos e tolerados. Alguns especialistas referem-se a esse processo como o “peso das evidências”, enquanto outros o designam como “equilíbrio”, em que a informação genética irá enriquecer a decisão de prescrição, mas não necessariamente determinar uma escolha convincente.

A Tabela 7.14 oferece exemplos de diversos genes candidatos úteis na avaliação de várias possibilidades de tratamento para pacientes com depressão resistente ao tratamento. Trata-se de uma área da psicofarmacologia em rápida expansão que, provavelmente, terá um notável impacto na escolha de fármacos dentro de poucos anos.

## Combinações de antidepressivos devem ser o padrão no tratamento do transtorno depressivo maior unipolar?

Tendo em vista o número frustrante de pacientes que obtêm remissão de um episódio depressivo

maior, mesmo após quatro tratamentos consecutivos (Figura 7.4) e manutenção por um longo período (Figura 7.6), o paradigma da prescrição de uma sequência de monoterapias (cada uma delas com um único mecanismo de ação terapêutica) para a depressão maior está mudando para a administração simultânea de múltiplos mecanismos farmacológicos, frequentemente com dois ou mais agentes terapêuticos. Nesse aspecto, o padrão está acompanhando o do tratamento do transtorno bipolar, que costuma exigir a administração de mais de um fármaco, e de doenças, como a infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana), bem como a tuberculose. A questão no tratamento da depressão não é tanto estabelecer se diversos mecanismos farmacológicos devem ser administrados simultaneamente para pacientes com depressão resistente ao tratamento, mas se convém utilizar múltiplos mecanismos e/ou fármacos bem mais cedo na sequência de tratamento ou desde seu início. Várias sugestões específicas de combinações de antidepressivos são apresentadas nas Figuras 7.86 a 7.88. Muitas outras podem ser elaboradas, porém essas combinações específicas ou “combos” obtiveram uso generalizado, embora haja poucos dados efetivos com base em evidências de ensaios clínicos que demonstrem que sua combinação leve a uma eficácia superior. Todavia, essas sugestões podem ser úteis para o clínico usar em alguns pacientes.

**Tabela 7.14** Teste genético | Genes que podem ajudar na tomada de decisão terapêutica.

Gene	Proteína	Função biológica	Implicações terapêuticas potenciais
Variação SLC 6A4	SERT	Recaptação de serotonina	Resposta insatisfatória, resposta lenta, pouca tolerabilidade aos ISRS/IRSN
Variação 5HT <sub>2C</sub>	Receptor 5HT <sub>2C</sub>	Regula a liberação de DA e NA	Resposta insatisfatória, pouca tolerabilidade aos antipsicóticos atípicos
Variação DRD <sub>2</sub>	Receptor D <sub>2</sub>	Medeia os sintomas positivos da psicose e movimentos no parkinsonismo	Resposta insatisfatória, pouca tolerabilidade aos antipsicóticos atípicos
Variação COMT Val	Enzima COMT	Regula os níveis de DA no CPF; metaboliza a DA e a NA	Redução do funcionamento executivo
Variação MTHFR T	Enzima MTHFR	Regula os níveis de L-metilfolato e a metilação	Redução do funcionamento executivo, particularmente com Val COMT (T com Val)

As monoterapias com ação única e múltiplas ações já foram extensamente discutidas neste capítulo. Além disso, já foram mencionadas várias combinações de ISRS/IRSN com outros agentes, como os antipsicóticos atípicos (também discutidos de modo detalhado no Capítulo 5), o lítio, a bupiriona, a trazodona, os hipnóticos, o hormônio da tireoide, o L-metilfolato, a SAME, a neuroestimulação e a psicoterapia. Várias outras combinações – denominadas “combos heroicos”, em virtude de sua forte experiência informal de eficácia em alguns casos difíceis de depressão resistente ao tratamento – são mostradas nas Figuras 7.86 a 7.88, com diversas combinações em que são acrescentados dois antidepressivos.

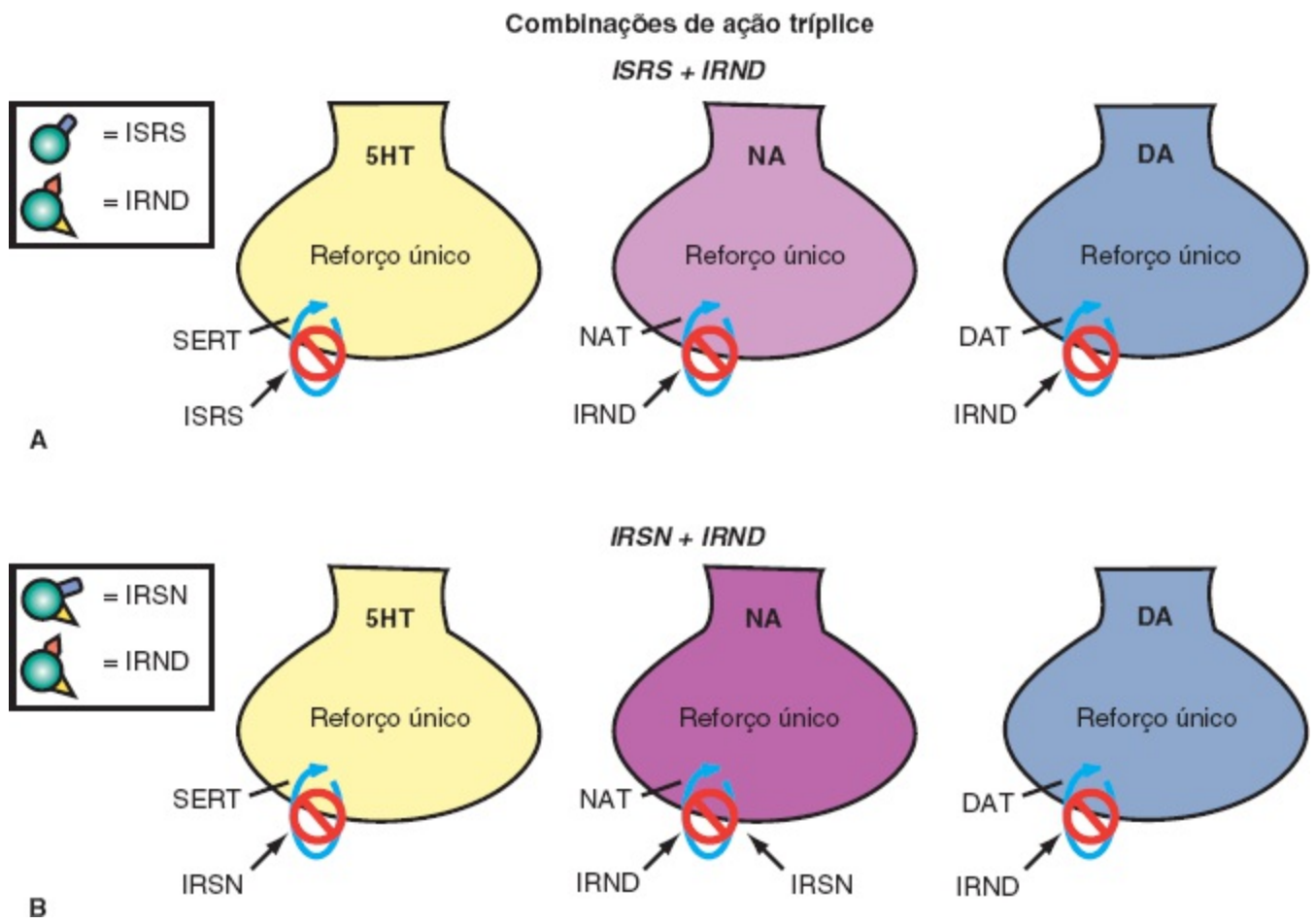


### Combinação de ação tríplice | ISRS/IRSN ± IRND

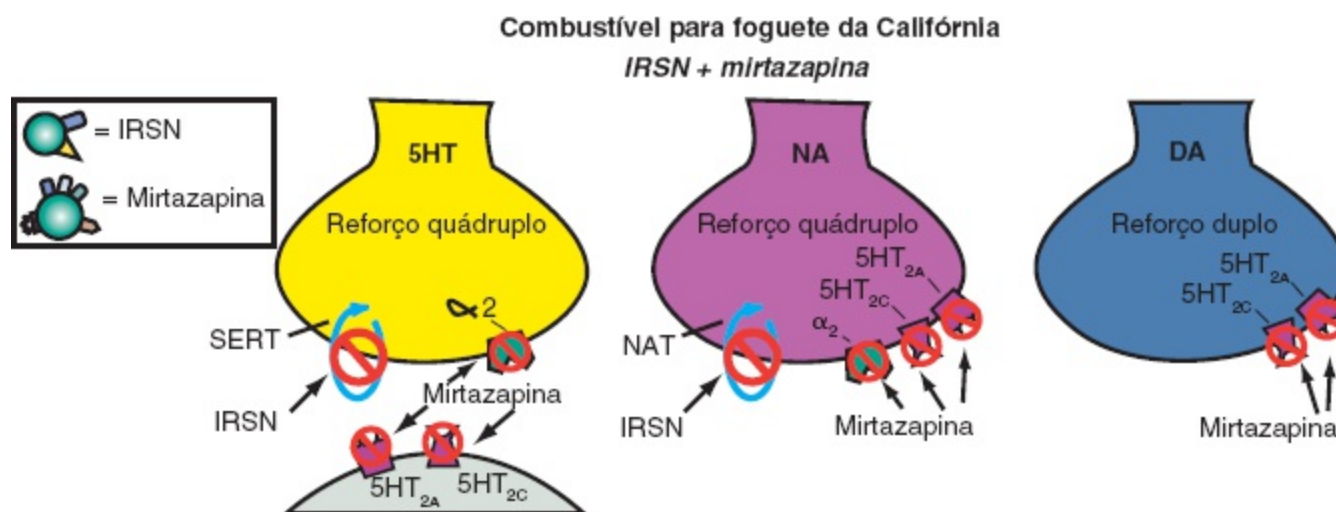
Se estimular um neurotransmissor é bom, e dois é ótimo, talvez estimular três seja ainda melhor (Figura 7.86). A terapia antidepressiva de ação tríplice com modulação de todas as três monoaminas (5HT, DA e NA) seria prevista pela combinação de um ISRS com um IRND (talvez a combinação mais popular na psicofarmacologia antidepressiva dos EUA) ou pela combinação de um IRSN com um IRND, o que proporciona ações noradrenérgica e dopaminérgica ainda maiores.

### Combustível para foguetes da Califórnia | IRSN e mirtazapina

Esta combinação potencialmente poderosa utiliza o sinergismo farmacológico obtido pela adição da maior liberação de serotonina e de noradrenalina, em virtude da dupla inibição da recaptação de serotonina e de noradrenalina por um IRSN, à desinibição da liberação tanto de serotonina quanto de noradrenalina pelas ações antagonistas  $\alpha_2$  da mirtazapina (Figura 7.87). É até possível que outras ações pró-dopaminérgicas resultem da combinação do bloqueio da recaptação de noradrenalina no córtex pré-frontal devido às ações dos IRSN com as ações de 5HT<sub>2C</sub> da mirtazapina desinibindo a liberação de dopamina. Essa associação proporciona uma ação antidepressiva muito poderosa em alguns pacientes com episódios depressivos maiores unipolares. As combinações de mirtazapina com vários ISRS e IRSN também foram estudadas como tratamentos potenciais desde o início do tratamento na depressão maior.



**Figura 7.86 Combinações extremas, parte 1: ISRS/IRSN e IRND.** Um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) mais um inibidor da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND) levam a reforço único para a serotonina (5HT), a noradrenalina (NA) e a dopamina (DA). Um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) mais um inibidor da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND) levam a reforço único para a serotonina (5HT), reforço duplo para noradrenalina (NA) e reforço único para a dopamina (DA).



**Figura 7.87 Combinações extremas, parte 2: combustível para foguete da Califórnia.** Um inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) mais mirtazapina formam uma combinação que tem alto grau de sinergismo teórico: bloqueio da recaptação de noradrenalina mais bloqueio  $\alpha_2$ , bloqueio da recaptação de serotonina (5HT) mais antagonismo  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$  e, portanto, muitas ações 5HT mais ações sobre a noradrenalina (NA). Especificamente, a 5HT tem reforço quádruplo (com bloqueio da recaptação, antagonismo  $\alpha_2$ , antagonismo de  $5HT_{2A}$  e antagonismo de  $5HT_{2C}$ ), a NA tem reforço quádruplo (com bloqueio da recaptação, antagonismo  $\alpha_2$ , antagonismo  $5HT_{2A}$  e antagonismo  $5HT_{2C}$ ) e pode haver reforço duplo da dopamina (com antagonismo  $5HT_{2A}$  e  $5HT_{2C}$ ).

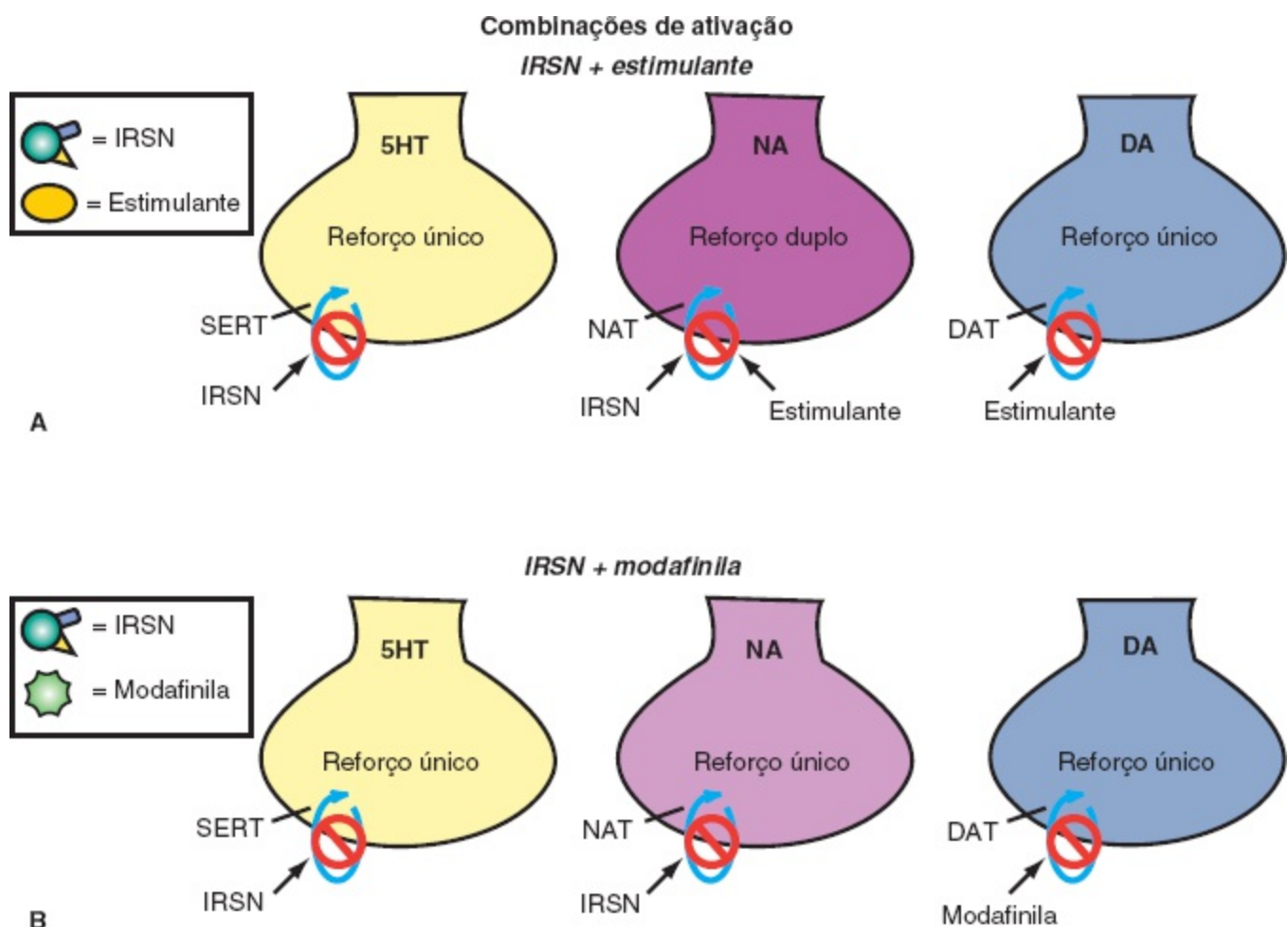
## Associações com estimulantes

As queixas frequentes de fadiga residual, perda de energia, de motivação e interesse sexual e dificuldades de concentração/problemas de vigilância podem ser abordadas pela combinação de um estimulante ou modafinila com um IRSN para recrutar as ações das três monoaminas e, particularmente, a potencialização da dopamina (Figura 7.88). O estimulante lisdexanfetamina, que consiste na ligação do aminoácido lisina ao estimulante *d*-anfetamina, o qual retarda a liberação e pode reduzir a tendência ao uso abusivo de *d*-anfetamina após sua administração oral, encontra-se em fase final de testes clínicos como agente potencializador dos ISRS/IRSN na depressão resistente ao tratamento.

## Futuros tratamentos para transtornos do humor

Conforme assinalado no Capítulo 6 e ilustrado na Figura 6.39B, diversos agentes que têm como alvo o estresse e o eixo HHSR estão em fase de testes clínicos, como os *antagonistas dos glicocorticoides*, os *antagonistas do CRF-1* (*fator de liberação da corticotrofina*) e os *antagonistas da vasopressina-1B*.

Os *inibidores de recaptação triplé*s (IRT) ou *inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina-dopamina* (IRSND) estão em fase de testes clínicos para confirmar a seguinte assertiva: se um mecanismo é bom (*i. e.*, ISRS) e dois mecanismos são melhores (*i. e.*, IRSN), então, talvez, ter como alvo os três mecanismos do sistema de neurotransmissão trimonoaminérgico deve ser melhor ainda em termos de eficácia. Vários inibidores de recaptação triplé diferentes (p. ex., amitifidina, GSK-372475, BMS-820836, tasofensina, PRC200-SS, SEP-225289 e outros) estão em fase de desenvolvimento clínico. Além disso, alguns apresentam outras propriedades farmacológicas (como o LuAA24530 com propriedades antagonistas de 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>2A</sub> e  $\alpha_{1A}$ ), diferindo no grau de bloqueio de cada um dos três transportadores monoamínicos, SERT, NAT e DAT. Parece que a atividade excessiva da dopamina pode resultar em uso abusivo de substância, enquanto um bloqueio insuficiente do DAT significa que o agente é essencialmente um IRSN. Talvez o perfil desejável seja forte inibição do transportador de serotonina e a inibição substancial do transportador de noradrenalina, como os IRSN conhecidos, adicionando-se mais um pouco de “cobertura de glacê no bolo”, com 10 a 25% de inibição do DAT. São necessários outros ensaios clínicos para esclarecer se qualquer dos inibidores “tríplices” representará um avanço com relação aos ISRS ou aos IRSN no tratamento da depressão.

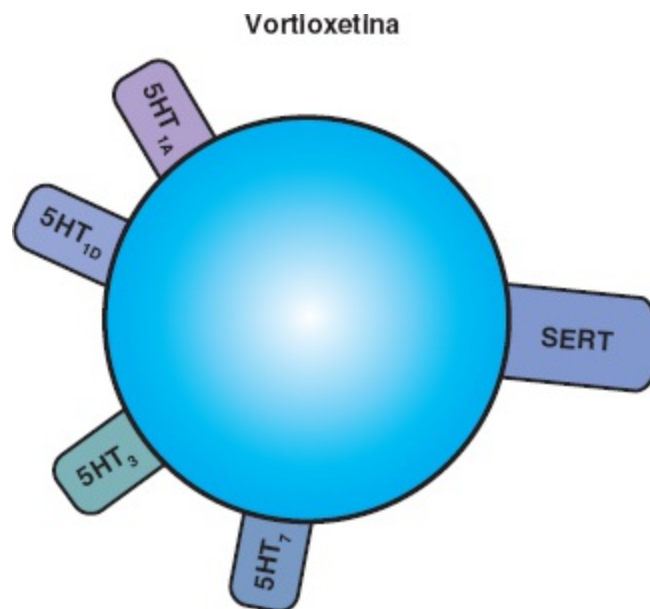


**Figura 7.88 Combinações extremas, parte 3: IRSN mais estimulante ou modafinila.** Um inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) mais um estimulante significam reforço único para a serotonina (5HT) e para dopamina (DA) e reforço duplo para a noradrenalina (NA). Com um IRSN em associação à modafinila, serotonina (5HT) e

noradrenalina (NA) recebem reforço único pelo IRSN. Enquanto isso, a dopamina (DA) tem reforço único pela modafinila.

## Agentes multimodais

Parece que a combinação de múltiplos modos de ação monoaminérgica potencializa a eficácia em alguns pacientes com depressão. Isso pode envolver bloqueio da recaptação (nos SERT, DAT e NAT), ações nos receptores associados às proteínas G (p. ex., receptores 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>7</sub> e  $\alpha_2$ ), e ações nos receptores de canais iônicos (receptores 5HT<sub>3</sub> e, possivelmente, receptores NMDA). Um desses agentes já discutidos é a vilazodona (combinação de ações SERT e agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub>) (Figura 7.24). Outro agente multimodal em fase avançada de desenvolvimento clínico é a vortioxetina (LuAA21004) (Figura 7.89). Esta atua por meio dos três modos, combinando cinco ações farmacológicas: modo de bloqueio de recaptação (SERT), modo de receptor associado às proteínas G (agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>1B/D</sub>, antagonismo de 5HT<sub>7</sub>) e modo de canal iônico (antagonismo de 5HT<sub>3</sub>). Em testes com animais, a vortioxetina aumenta a liberação de cinco neurotransmissores diferentes. Não apenas a ação tríplice monoaminérgica sobre a liberação de 5HT, NA e DA, mas também a liberação de acetilcolina e histamina. As propriedades clínicas da vortioxetina sugerem eficácia antidepressiva sem qualquer disfunção sexual. Enquanto isso, as propriedades farmacológicas sugerem o potencial de efeitos pró-cognitivos ou potencialização da eficácia antidepressiva em comparação com agentes com menos modos de ação e efeitos sobre menos neurotransmissores. São necessários testes clínicos contínuos para verificar se a vortioxetina preenche sua promessa como agente antidepressivo.



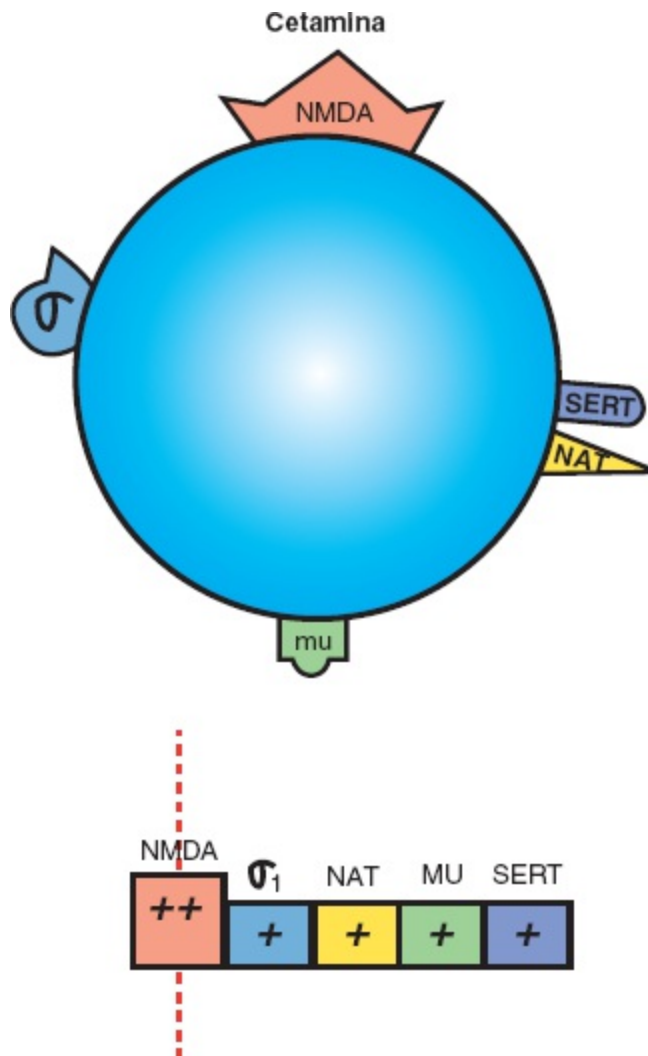
**Figura 7.89 Vortioxetina.** Atualmente, a vortioxetina é um antidepressivo em fase de desenvolvimento. Trata-se de um inibidor da recaptação de serotonina que também exerce ações em vários receptores de serotonina, como o 5HT<sub>1A</sub> (agonista parcial), o 5HT<sub>1B/D</sub> (agonista parcial), o 5HT<sub>3</sub> (antagonista) e o 5HT<sub>7</sub> (antagonista).

## Bloqueio de NMDA

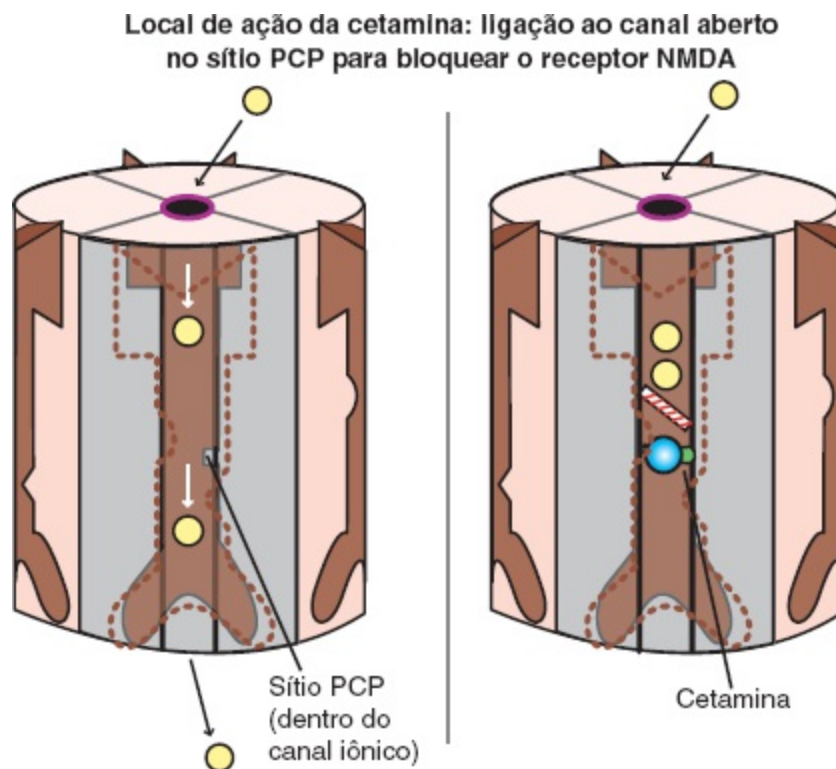
Um dos avanços mais interessantes nestes últimos anos foi a observação de que infusões de doses subanestésicas de cetamina podem exercer efeito antidepressivo imediato em pacientes com depressão unipolar ou bipolar resistente ao tratamento, o que pode reduzir imediatamente ideias suicidas. Infelizmente, os efeitos não persistem por mais de alguns dias. Isso levou os pesquisadores a procurar um agente oral semelhante à cetamina com início rápido de ação e eficácia sustentada em pacientes resistentes ao tratamento.

A cetamina (Figura 7.90) atua como inibidor de canal aberto nos receptores de glutamato NMDA (Figura 7.91) e provoca liberação do glutamato corrente abaixo (Figura 7.92). As ações da cetamina nos receptores NMDA não diferem daquilo que, supostamente, ocorra em função de anormalidades do neurodesenvolvimento observadas nas sinapses NMDA na esquizofrenia (Figura 4.29B). Isto não é surpreendente, tendo em vista que a cetamina provoca uma síndrome semelhante à esquizofrenia em seres humanos. Quando infundida em doses subanestésicas no estudo de pacientes deprimidos, a cetamina não induz psicose, porém se acredita que produza a liberação de glutamato corrente abaixo (Figura 7.92), estimulando os subtipos AMPA e mGluR de receptores de glutamato, enquanto os receptores NDMA são bloqueados pelas ações da cetamina. Uma hipótese para explicar por que a cetamina apresenta ações antidepressivas propõe que a estimulação dos receptores AMPA ative inicialmente a cascata de transdução de sinais ERK/AKT (Figura 7.93A). Assim, isso desencadeia a via mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) (Figura 7.93A), causando a expressão de proteínas sinápticas que levam ao aumento na densidade das espinhas dendríticas (Figura 7.93B), as quais podem ser observadas pouco depois da administração de cetamina em animais. Hipoteticamente, é o aumento das espinhas dendríticas que causa o efeito antidepressivo de início rápido.





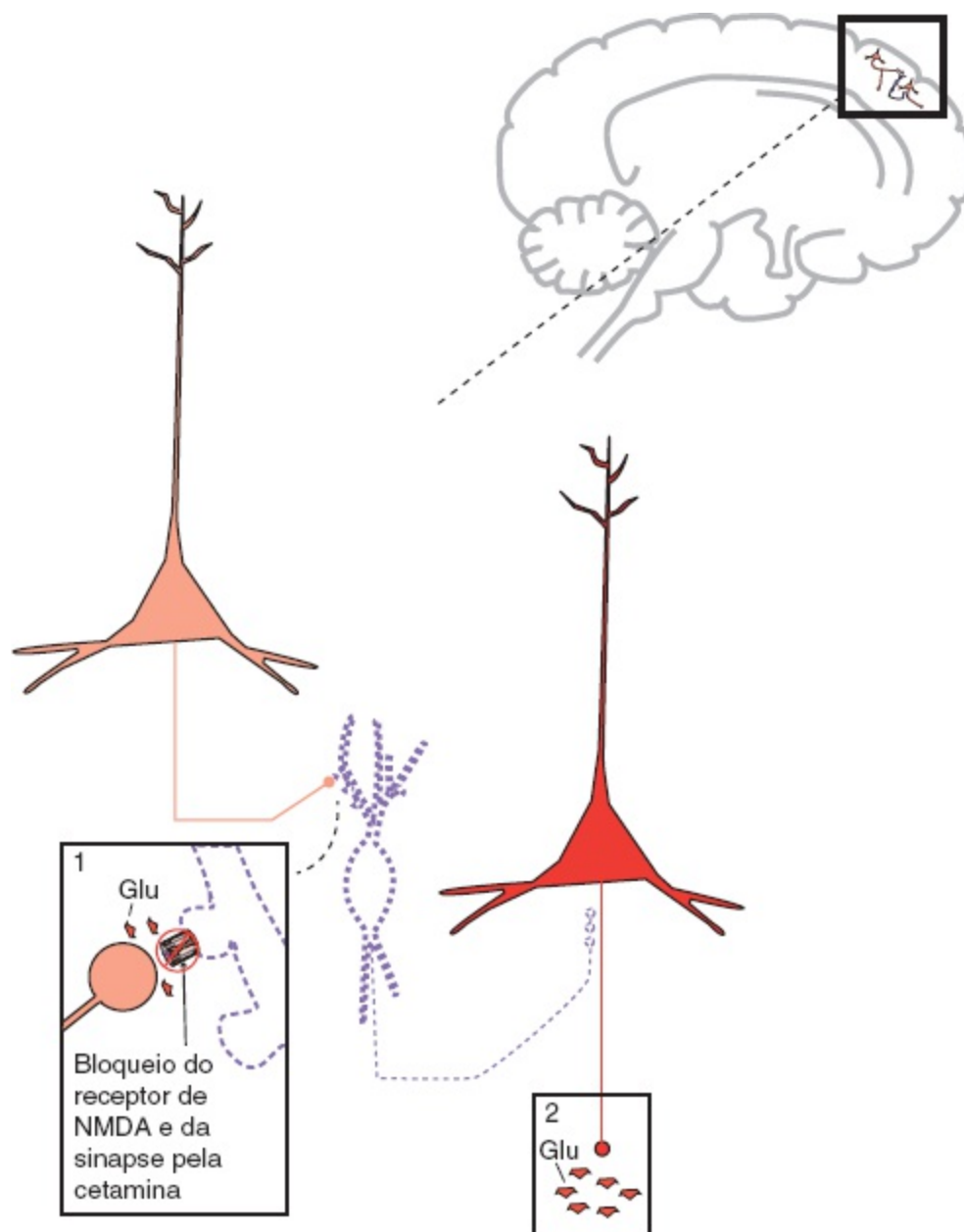
**Figura 7.90 Cetamina.** A cetamina está sendo estudada por sua utilidade terapêutica potencial na depressão. Trata-se de um antagonista dos receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato), com ações adicionais fracas nos receptores  $\sigma_1$ , no transportador de noradrenalina (NAT), nos receptores opioides  $\mu$  e no transportador de serotonina (SERT).



**Figura 7.91 Local de ação da cetamina.** A cetamina liga-se à conformação de canal aberto do receptor de *N*-metil-D-



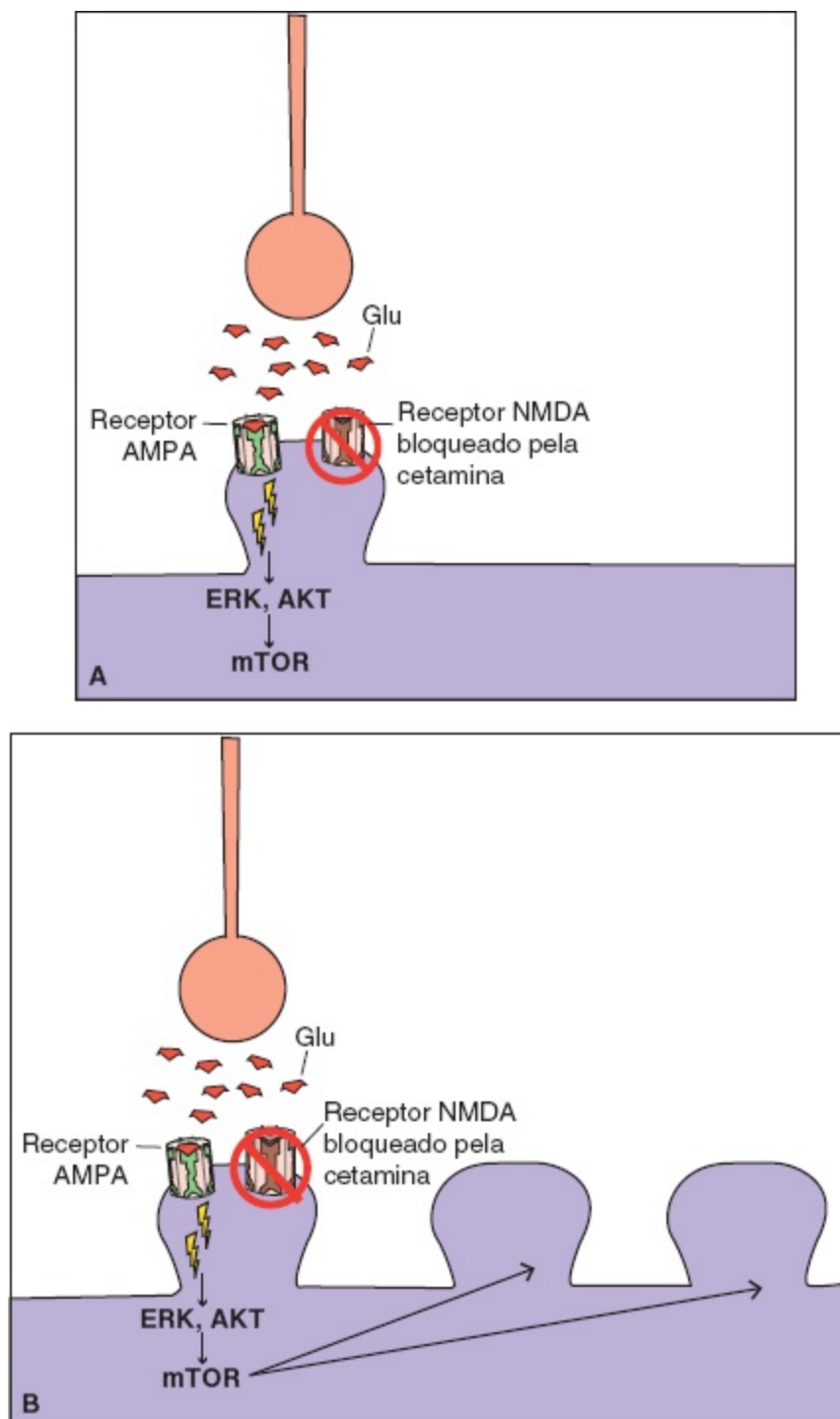
aspartato (NMDA). Especificamente, a cetamina liga-se a um sítio dentro do canal de cálcio desse receptor, frequentemente denominado sítio PCP, visto ser também o local ao qual se liga a fenciclidina (PCP). O bloqueio dos receptores NMDA pode impedir as ações excitatórias do glutamato, que se acredita ser o mecanismo terapêutico para o tratamento da depressão. De fato, a cetamina demonstrou ter efeitos antidepressivos rápidos e de curta duração tanto em animais quanto nos seres humanos.



**Figura 7.92 Mecanismo de ação da cetamina.** São mostrados aqui dois neurônios piramidais glutamatérgicos corticais e um interneurônio gabaérgico. (1) Se um receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) no interneurônio gabaérgico for bloqueado pela cetamina, isso impede as ações excitatórias do glutamato (Glu). Desse modo, o neurônio gabaérgico é inativado e não libera GABA (indicado pelo contorno tracejado do neurônio). (2) A ligação do GABA no segundo neurônio piramidal glutamatérgico cortical costuma inibir a liberação de glutamato: assim, a ausência de GABA nesse local significa que o neurônio está desinibido e a liberação de glutamato é maior.

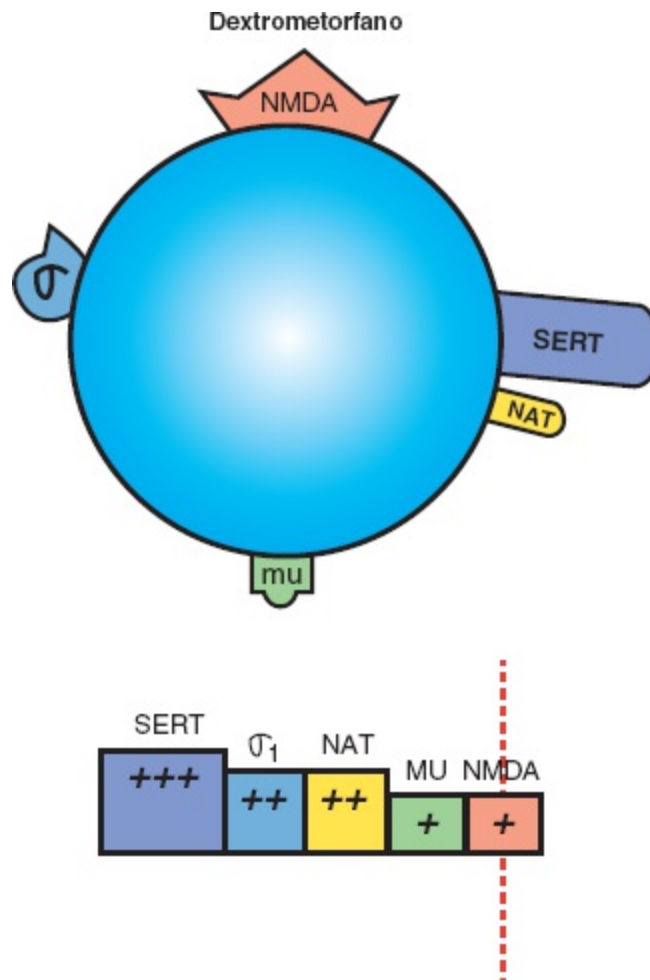
Desse modo, os pesquisadores estão procurando outros agentes capazes de desencadear as alterações farmacológicas provocadas pela cetamina, desde o bloqueio dos receptores NMDA até a estimulação de receptores AMPA e de vários receptores mGlu, indução da via mTOR e aumento na densidade das espinhas dendríticas. Um candidato à “cetamina oral” que atua sobre os receptores

NMDA é um remédio para tosse, o dextrometorfano (Figura 7.94). Tanto a cetamina quanto o dextrometorfano compartilham ações não apenas nos receptores NMDA, mas também nos receptores  $\sigma$ , receptores opioides  $\mu$ , SERT e NAT, porém com diferentes afinidades (comparar as Figuras 7.90 e 7.94). O dextrometorfano associado à quinidina (para impedir seu metabolismo em dextrorfano, que não penetra efetivamente no cérebro) está disponível nos EUA para tratar o afeto instável, conhecido como afeto pseudobulbar, e talvez atue em outros transtornos do humor e do afeto. Entretanto, é necessária a realização de vários outros ensaios clínicos. Muitos outros agentes que atuam sobre os receptores NMDA como antidepressivos potenciais de ação rápida semelhantes à cetamina estão em fase inicial de ensaios clínicos.



**Figura 7.93** Cetamina, receptores AMPA e mTOR. A atividade do glutamato modula intensamente a potencialização

sináptica. Essa modulação ocorre especificamente por meio dos receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) e AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico). A cetamina é um antagonista dos receptores NMDA. Todavia, seus efeitos antidepressivos rápidos também podem estar relacionados com os efeitos indiretos sobre a sinalização do receptor AMPA e o alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). **A.** Pode ser que o bloqueio do receptor NMDA leve a uma rápida ativação do receptor AMPA e da via de sinalização mTOR. **B.** Isso, por sua vez, deve levar a uma rápida potencialização sináptica mediada por AMPA. Os antidepressivos tradicionais também causam potencialização sináptica. Entretanto, eles fazem isso por meio de alterações da sinalização intracelular corrente abaixo. Isso pode explicar a diferença entre a cetamina e os antidepressivos tradicionais no que diz respeito ao início da ação antidepressiva.



**Figura 7.94 Dextrometorfano.** O dextrometorfano é um antagonista fraco do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), com maior afinidade de ligação pelo transportador de serotonina (SERT), receptores  $\sigma_1$  e transportador de noradrenalina (NAT). O dextrometorfano também tem alguma afinidade pelos receptores opioides  $\mu$ . Esse fármaco foi aprovado para o tratamento do afeto pseudobulbar (em associação à quinidina, que aumenta sua biodisponibilidade) e também pode ter utilidade terapêutica na depressão.

## Resumo

Este capítulo começou com uma visão geral sobre resposta aos antidepressivos, remissão, recidiva e sintomas residuais após tratamento com tais medicamentos. A principal teoria para a depressão maior nesses últimos 40 anos, isto é, a hipótese monoaminérgica, é discutida e analisada. Foram também discutidos os mecanismos dos principais antidepressivos, inclusive os diversos agentes individuais com ações específicas. Foram descritas, ainda, as ações farmacológicas agudas desses fármacos sobre receptores e enzimas, bem como a principal hipótese – modulação da serotonina,

dopamina e noradrenalina –, que procura explicar como funcionam, em última análise, todos os antidepressivos atuais.

Os agentes antidepressivos específicos que o leitor deve agora conhecer são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os agonistas parciais e inibidores da recaptação de serotonina (APIRS), os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN), os inibidores da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND), os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (IRN seletivos), os antagonistas  $\alpha_2$ , os antagonistas/inibidores da recaptação de serotonina (AIRS), os IMAO, os antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos melatoninérgicos/monoaminérgicos. Além disso, mencionamos várias terapias potencializadoras dos antidepressivos, como os antipsicóticos atípicos, o L-metilfolato, a SAME, o hormônio da tireoide, o lítio, os agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub>, a neuroestimulação, a psicoterapia, os estimulantes e a combinação de dois antidepressivos. Foi oferecida, também, alguma orientação a respeito de como selecionar e associar antidepressivos, seguindo um algoritmo com base nos sintomas dos pacientes que não apresentam remissão com o primeiro antidepressivo. Por fim, foram ilustradas algumas opções de combinações de fármacos para tratar esses pacientes, além de oferecida uma perspectiva quanto ao futuro, mencionando-se diversos antidepressivos novos que estão surgindo.

**Definição de estabilizador do humor | Um rótulo mutável**

**Lítio | Estabilizador do humor clássico**

**Anticonvulsivantes como estabilizadores do humor**

Anticonvulsivantes com eficácia comprovada no transtorno bipolar

Anticonvulsivantes com eficácia incerta ou duvidosa no transtorno bipolar

**Antipsicóticos atípicos como estabilizadores do humor | Não apenas para a mania psicótica**

**Outros fármacos usados no transtorno bipolar**

Benzodiazepínicos

Modafinila e armodafinila

Hormônios e produtos naturais

**Antidepressivos tornam o indivíduo bipolar?**

**Estabilizadores do humor na prática clínica**

Como escolher o estabilizador do humor?

Tratamentos de primeira linha no transtorno bipolar

Associações de estabilizadores do humor constituem o padrão no tratamento do transtorno bipolar

Transtorno bipolar em mulheres

Crianças, transtorno bipolar e estabilizadores do humor

**Futuros estabilizadores do humor**

**Resumo**

Este capítulo trata especificamente dos estabilizadores do humor e faz uma revisão dos diversos mecanismos farmacológicos de ação propostos para esses fármacos. Serão também discutidos aqui conceitos sobre como usá-los na prática clínica, com estratégias sobre o que fazer se os tratamentos iniciais não produzirem resposta e como combinar racionalmente os estabilizadores do humor com outro fármaco. Neste capítulo, a abordagem dos estabilizadores do humor é feita em nível conceitual, e não em nível pragmático. O leitor deve consultar manuais de farmacologia padrão (como a obra *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*) para detalhes acerca de doses, efeitos colaterais, interações medicamentosas e outras questões relevantes à prescrição desses fármacos na prática clínica.

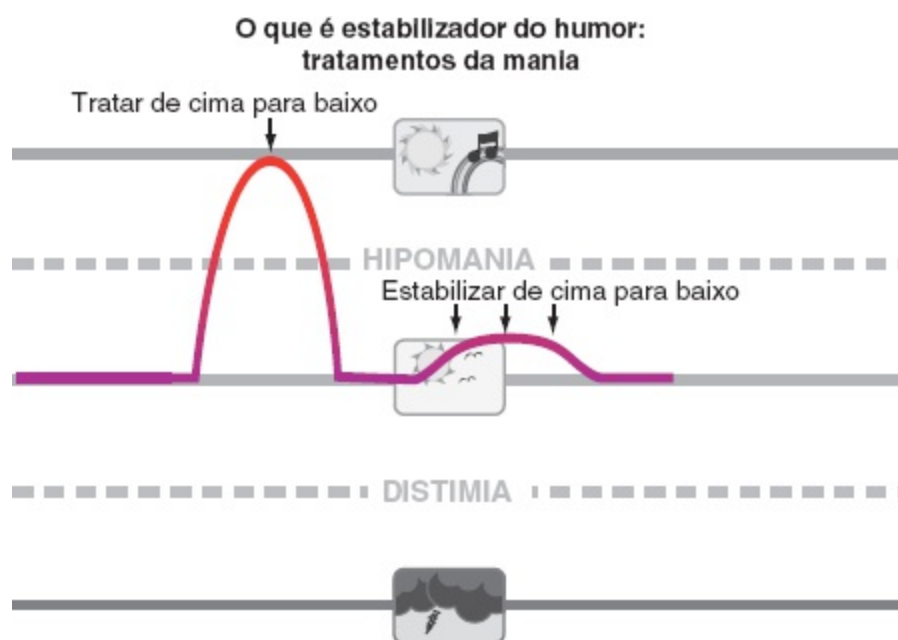
# Definição de estabilizador do humor | Um rótulo mutável

“Não existe isso de estabilizador do humor” – FDA

“Vida longa aos estabilizadores do humor” – prescritores

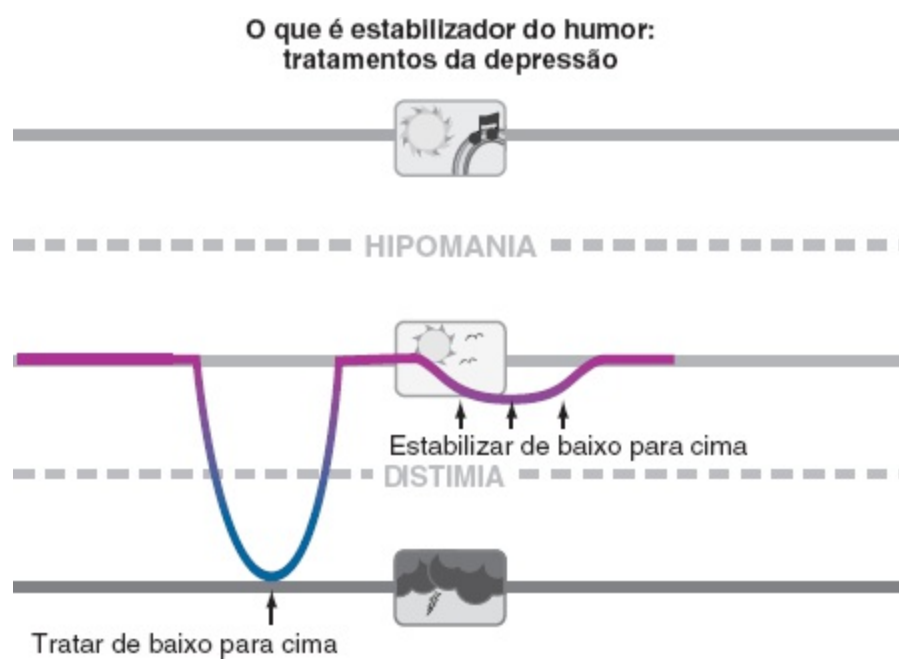
O que é um estabilizador do humor? Originalmente, o estabilizador do humor era um fármaco que tratava mania e impedia sua recidiva, “tornando estável” o polo maníaco do transtorno bipolar. Mais recentemente, o conceito de estabilizador do humor foi definido de maneira abrangente, desde “uma substância capaz de atuar como o lítio”, passando por “um anticonvulsivante usado para o tratamento do transtorno bipolar”, até “o antipsicótico atípico utilizado no tratamento do transtorno bipolar”, com os antidepressivos considerados como “desestabilizadores do humor”. Com toda essa terminologia concorrente, e com a quantidade de fármacos irrompendo para o tratamento do transtorno bipolar, o termo *estabilizador do humor* tornou-se tão confuso que as autoridades reguladoras e alguns especialistas sugerem, agora, que o melhor é usar outros termos para se referir aos agentes que tratam o transtorno bipolar.

Em vez da expressão *estabilizadores do humor*, alguns especialistas argumentam que existem fármacos capazes de tratar qualquer das quatro fases distintas do transtorno ou todas elas (Figuras 8.1 e 8.2). Por isso, um fármaco pode ser “inclinado para a mania” e “tratar de cima para baixo” para reduzir os sintomas de mania e/ou “estabilizar de cima para baixo” para impedir a recidiva e a recaída da mania (Figura 8.1). Além disso, os fármacos podem ser “inclinados para a depressão” e “tratar de baixo para cima” para reduzir os sintomas da depressão bipolar e/ou “estabilizar de baixo para cima” para impedir a recidiva e a recaída da depressão (Figura 8.2). Nem todos os fármacos que comprovadamente atuam no transtorno bipolar exercem todas as quatro ações terapêuticas. Neste capítulo, serão discutidos os agentes que apresentam uma ou mais dessas ações no transtorno bipolar; por motivos históricos e para simplificação, esses agentes serão designados “estabilizadores do humor”.





**Figura 8.1 Tratamentos da mania.** Embora o “estabilizador do humor” ideal deva tratar tanto a mania quanto a depressão bipolar e, ao mesmo tempo, impedir episódios de qualquer um dos polos, na realidade não existe ainda evidência sugerindo que um único fármaco demonstre consistentemente essa ação. Em vez disso, diferentes agentes podem ser eficazes para fases distintas do transtorno bipolar. Conforme ilustrado aqui, alguns agentes parecem ser “inclinados para a mania” e, portanto, capazes de “tratar de cima para baixo” e/ou “estabilizar de cima para baixo” – em outras palavras, reduzir e/ou prevenir os sintomas da mania.



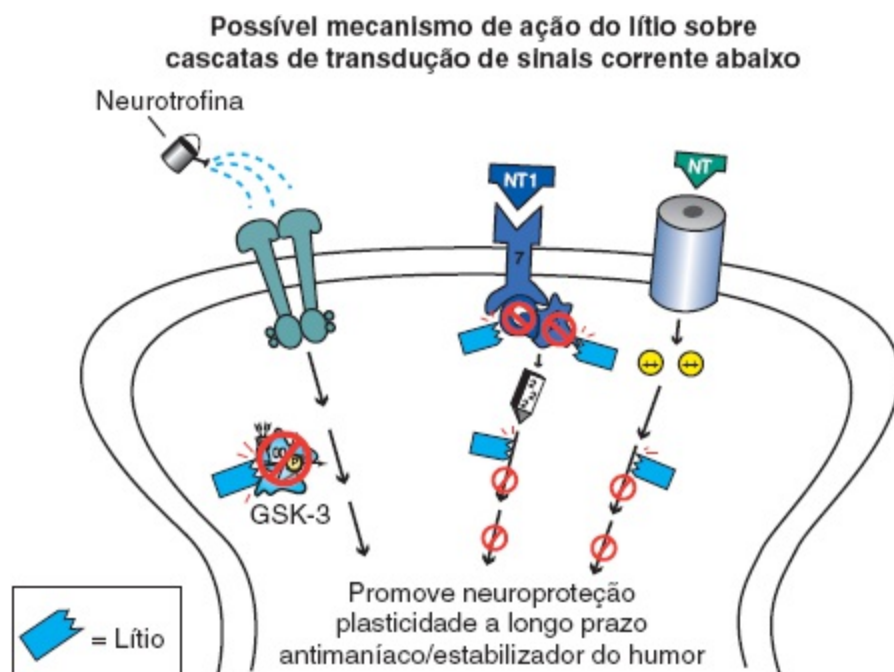
**Figura 8.2 Tratamentos da depressão.** Embora o “estabilizador do humor” ideal deva tratar tanto a mania quanto a depressão bipolar e, ao mesmo tempo, impedir episódios de qualquer um dos polos, conforme mencionado na Figura 8.1, na realidade não existe ainda evidência sugerindo que um único fármaco demonstre consistentemente essas ações. Em vez disso, diferentes fármacos podem ser eficazes para fases distintas do transtorno bipolar. Conforme ilustrado aqui, alguns agentes parecem estar “relacionados com a depressão” e, portanto, ser capazes de “tratar de baixo para cima” e/ou “estabilizar de baixo para cima” – em outras palavras, reduzir e/ou prevenir os sintomas da depressão bipolar.

## Lítio | Estabilizador do humor clássico

Classicamente, o transtorno bipolar vem sendo tratado com lítio há mais de 50 anos. O lítio é um íon cujo mecanismo de ação ainda não está estabelecido com certeza. Seus mecanismos de ação consistem em diversos locais de transdução de sinais, além dos receptores de neurotransmissores (Figura 8.3). Isso inclui segundos mensageiros, como o sistema de fosfatidilinositol, em que o lítio inibe a enzima inositol monofosfatase; a modulação das proteínas G; e, mais recentemente, a regulação da expressão gênica para fatores de crescimento e plasticidade neuronal por meio de interação com cascatas de transdução de sinais corrente abaixo, com inibição da GSK-3 (glicogênio sintase quinase 3) e proteinoquinase C (Figura 8.3).

Qualquer que seja o modo de atuação do lítio, ele demonstra ser efetivo nos episódios maníacos e na manutenção das remissões, particularmente dos episódios maníacos e talvez, em menor grau, dos episódios depressivos. O lítio está bem estabelecido na prevenção do suicídio em pacientes com transtornos do humor. É também usado para tratar episódios depressivos no transtorno bipolar, como

agente potencializador de antidepressivos na depressão unipolar, conforme mencionado no Capítulo 7, embora não seja formalmente aprovado para esses usos. Diversos fatores levaram ao declínio lamentável do uso do lítio nesses últimos anos, como a entrada de diversas opções de novos tratamentos no arsenal terapêutico dos transtornos bipolares, os efeitos colaterais do lítio e a carga representada pelo monitoramento, que faz parte de sua prescrição. O uso moderno do lítio por especialistas difere de seu uso clássico como monoterapia em doses altas para a mania eufórica, e, hoje em dia, o lítio é um dos itens do conjunto de tratamentos, sendo frequentemente administrado 1 vez/dia e em doses mais baixas quando combinado com outros estabilizadores do humor. O lítio apresenta eficácia igual ou superior no transtorno bipolar em comparação com o valproato para os episódios maníacos, depressivos ou mistos, embora o valproato seja prescrito com mais frequência. Os anticonvulsivantes, inclusive o valproato, têm sido ligados de modo controvertido, mas de modo não totalmente convincente, à tendência suicida, enquanto o lítio, na realidade, reduz a incidência de suicídio nos pacientes com transtorno bipolar. De fato, alguns estudos provocativos conduzidos na Áustria, nos EUA (mais especificamente, no Texas) e no Japão sugerem que, quanto maior a quantidade de lítio mobilizado das rochas e do solo pelas chuvas e, em seguida, dissolvido na água potável, menor a taxa de suicídio na população geral! Outro uso potencial do lítio origina-se do conceito de que a inibição da GSK-3 pelo lítio poderia inibir a fosforilação de proteínas tau ( $\tau$ ) e, assim, retardar a formação de placas e emaranhados na doença de Alzheimer. Alguns estudos sugeriram que o lítio impediria a progressão do comprometimento cognitivo leve para doença de Alzheimer e reduzir os níveis de proteínas  $\tau$  fosforiladas, particularmente quando administrado por longo período de tempo ( $> 1$  ano), mesmo em doses baixas. Esse efeito permanece controvertido e precisa ser reproduzido em estudos de maior porte, porém certamente representa um avanço interessante a ser pesquisado.



**Figura 8.3 Mecanismo de ação do lítio.** Embora o lítio seja o tratamento mais antigo para o transtorno bipolar, seu

mecanismo de ação ainda não está bem elucidado. Existem vários mecanismos possíveis, mostrados aqui. O lítio pode atuar ao afetar a transdução de sinais, talvez por meio da inibição de enzimas que são segundos mensageiros, como a inositol monofosfatase (*à direita*), da modulação das proteínas G (*no meio*) ou da interação em diversos locais em cascatas de transdução de sinais corrente abaixo (*à esquerda*).

Os efeitos colaterais bem conhecidos do lítio consistem em sintomas gastrintestinais, como dispepsia, náuseas, vômitos e diarreia, bem como ganho de peso, queda dos cabelos, acne, tremor, sedação, prejuízo da cognição e falta de coordenação motora. São também observados efeitos adversos a longo prazo sobre a tireoide e o rim. O lítio apresenta uma janela terapêutica estreita, o que exige o monitoramento de seus níveis plasmáticos. O uso moderno do lítio costuma envolver uma posologia na extremidade inferior da janela terapêutica, e sua combinação com outros estabilizadores do humor.

## Anticonvulsivantes como estabilizadores do humor

Com base em teorias segundo as quais a mania pode “ativar” outros episódios de mania, foi traçado um paralelo lógico com os distúrbios convulsivos. Isso porque as convulsões podem “ativar” mais convulsões. Por isso, são utilizados vários anticonvulsivantes no tratamento do transtorno bipolar – alguns com melhores evidências de eficácia do que outros (Tabela 8.1). Como os primeiros anticonvulsivantes testados, isto é, a carbamazepina e o valproato, demonstraram ser efetivos no tratamento da fase maníaca do transtorno bipolar, isso levou à ideia de que qualquer anticonvulsivante poderia ser um estabilizador do humor, particularmente para a mania. Entretanto, essa hipótese não demonstrou ser verdadeira, pois nem todos os anticonvulsivantes atuam pelos mesmos mecanismos farmacológicos. Diversos anticonvulsivantes são discutidos mais adiante, não apenas aqueles com eficácia comprovada em diferentes fases do transtorno bipolar, mas também os com eficácia duvidosa nesse transtorno (Tabela 8.1).

**Tabela 8.1** Anticonvulsivantes como estabilizadores do humor.

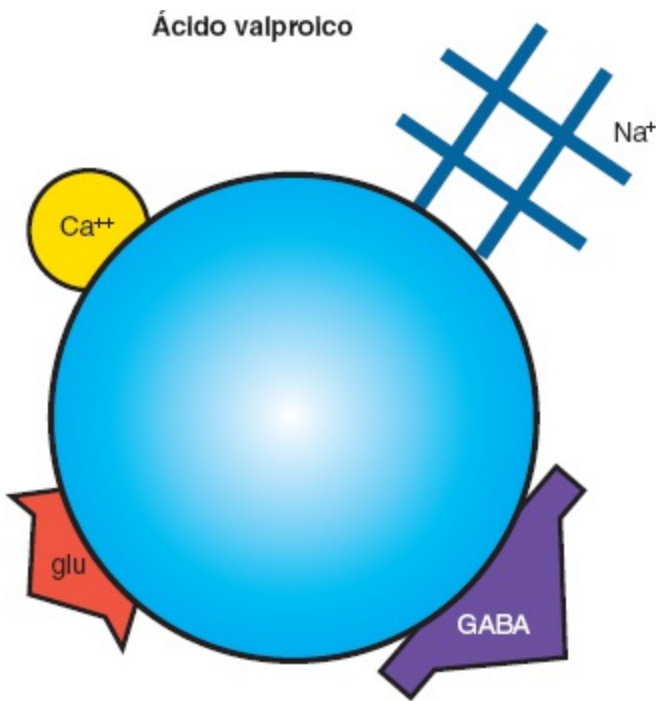
Agente	Ações clínicas				
	Epilepsia	Relacionados com a mania		Relacionados com a depressão	
		Trata de cima para baixo	Estabiliza de cima para baixo	Trata de baixo para cima	Estabiliza de baixo para cima
Valproato	++++	++++	++	+	+/-
Carbamazepina	++++	++++	++	+	+/-
Lamotrigina	++++	+/-	++++	+++	++++
Oxcarbazepina/licarbazepina	++++	++	+	+/-	+/-
Riluzol	+			+	+/-
Topiramato	++++	+/-	+/-		
Zonisamida	++++	+/-	+/-		

Gabapentina	+++++	+/-	+/-
Pregabalina	+++++	+/-	+/-
Levetiracetam	+++++	+/-	+/-

## Anticonvulsivantes com eficácia comprovada no transtorno bipolar

### Ácido valproico

Como ocorre com todos os anticonvulsivantes, o mecanismo exato de ação do ácido valproico (também conhecido como valproato de sódio ou valproato) permanece incerto. Todavia, sabe-se ainda menos sobre o mecanismo do valproato em comparação com outros anticonvulsivantes. Várias hipóteses são discutidas aqui e resumidas nas Figuras 8.4 a 8.7. Existem, pelo menos, três possibilidades para o modo de ação do ácido valproico: inibição dos canais de sódio sensíveis à voltagem (Figura 8.5), reforço das ações do neurotransmissor GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) (Figura 8.6) e regulação das cascatas de transdução de sinais corrente abaixo (Figura 8.7). Não se sabe se esses efeitos explicam as ações estabilizadoras do humor, as anticonvulsivantes e as antiemxaqueca ou os efeitos colaterais do ácido valproico. Evidentemente, essa molécula simples exerce diversos efeitos clínicos complexos, e as pesquisas procuram determinar qual das várias possibilidades explica os efeitos de estabilização do humor do ácido valproico. Assim, podem ser desenvolvidos novos agentes com maior eficácia e menos efeitos colaterais, tendo como alvo o mecanismo farmacológico relevante para o transtorno bipolar.



**Figura 8.4 Ácido valproico.** Esta figura representa as ações farmacológicas do ácido valproico, anticonvulsivante usado no tratamento do transtorno bipolar. O ácido valproico (também conhecido como valproato) atua ao interferir nos canais de

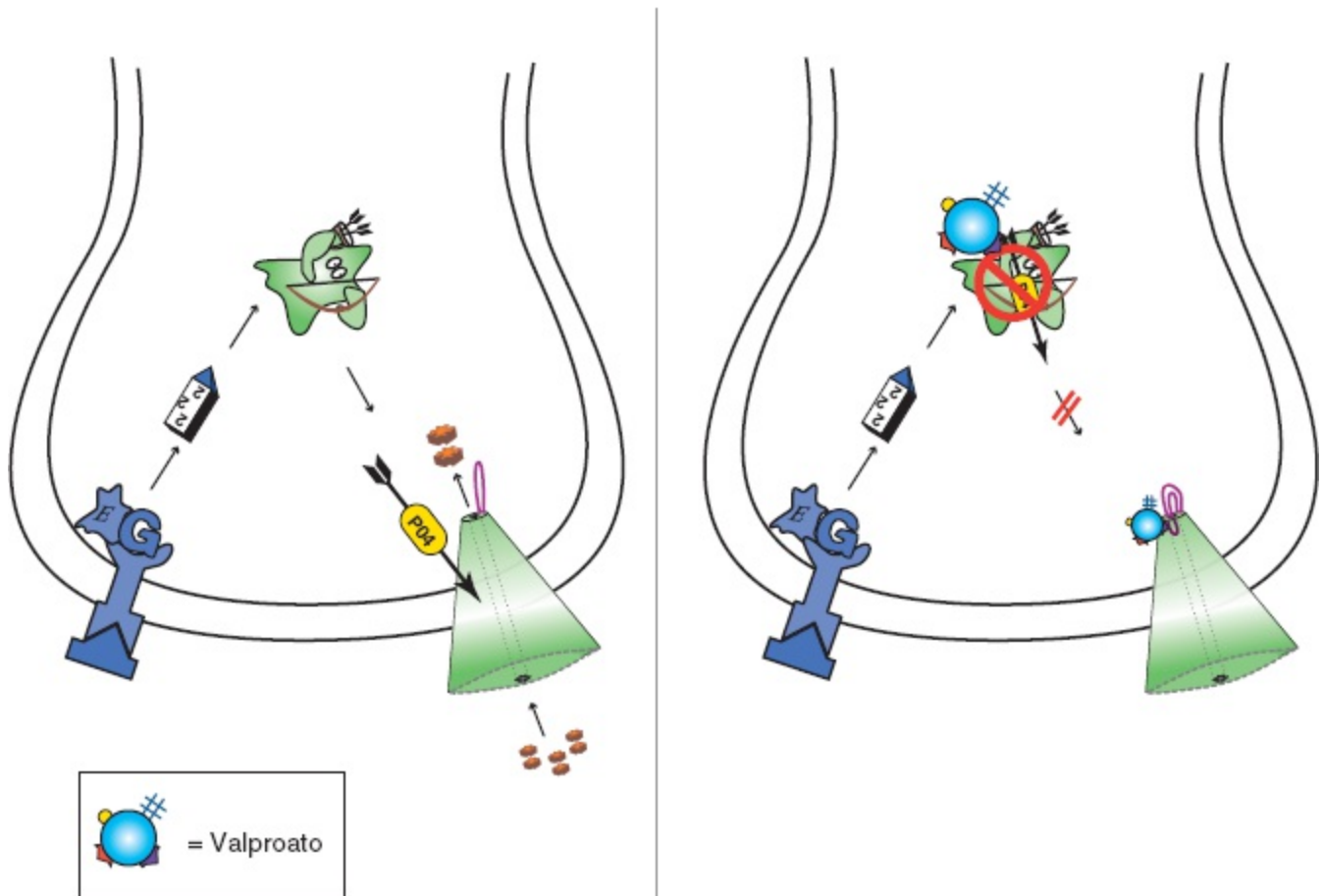
sódio sensíveis à voltagem (VSSC), potencializando as ações inibitórias do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e regulando cascatas de transdução de sinais corrente abaixo, embora não se tenha esclarecido qual dessas ações esteja relacionada com a estabilização do humor. O valproato também pode interagir com outros canais iônicos, como os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) e também bloquear indiretamente as ações do glutamato.

Uma das hipóteses para explicar as ações antimaníacas estabilizadoras do humor consiste na possibilidade de que o valproato atue ao diminuir a neurotransmissão excessiva, o que reduz o fluxo de íons pelos canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) (Figura 8.5). Os VSSC são discutidos no Capítulo 3 e ilustrados nas Figuras 3.19 a 3.21. Não foi estabelecido nenhum sítio molecular específico de ação para o valproato, mas é possível que esse agente modifique a sensibilidade dos canais de sódio, alterando sua fosforilação, ligando-se diretamente aos VSSC ou às suas unidades reguladoras ou inibindo as enzimas de fosforilação (Figura 8.5). Se uma quantidade menor de sódio for capaz de entrar nos neurônios, isso pode levar a diminuição da liberação de glutamato e, portanto, menor nível de neurotransmissão excitatória, porém isso é apenas uma teoria. O valproato pode exercer efeitos adicionais sobre outros canais iônicos sensíveis à voltagem. No entanto, esses efeitos estão pouco caracterizados e podem estar relacionados tanto com os efeitos colaterais quanto com os terapêuticos.

Outra ideia é a de que o valproato potencialize as ações do GABA, aumentando sua liberação, diminuindo sua recaptação ou retardando sua inativação metabólica (Figura 8.6). O local direto de ação do valproato que leva à potencialização do GABA permanece desconhecido, porém há evidências sólidas de que os efeitos do valproato corrente abaixo finalmente resultem em mais atividade do GABA e, portanto, maior nível de neurotransmissão inibitória, o que talvez explique suas ações antimaníacas.

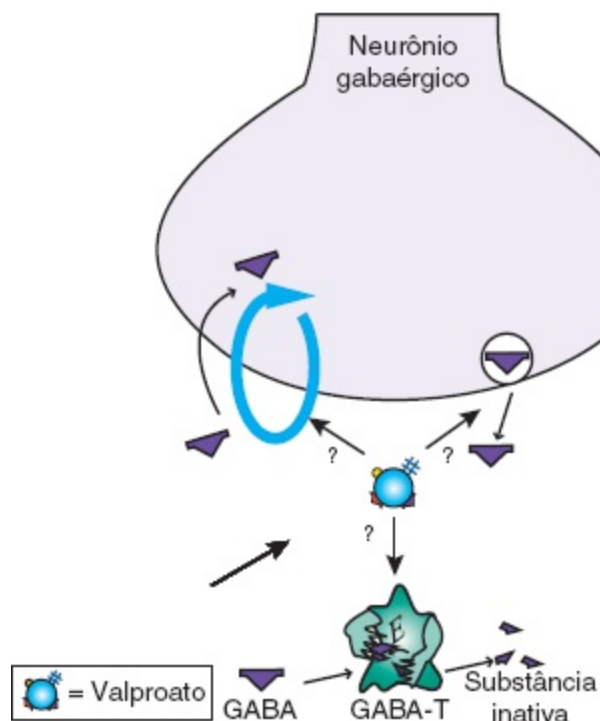
Por fim, nos últimos anos, foram descritas diversas ações corrente abaixo sobre cascatas de transdução de sinais complexas (Figura 8.7). À semelhança do lítio, o valproato pode inibir a GSK-3, mas também ter como alvo muitos outros locais corrente abaixo, desde o bloqueio da fosfoquinase C (PKC) e do MARCKS (substrato da quinase C rico em alanina miristolada) até a ativação de vários sinais que promovem neuroproteção e plasticidade prolongada, como a ERK quinase (quinase regulada por sinais extracelulares), o BCL2 (gene da proteína citoprotetora de linfoma de células B/leucemia-2), o GAP43 e outros (Figura 8.7). Os efeitos dessas cascatas de transdução de sinais só agora estão sendo esclarecidos, porém ainda não foi elucidado qual desses possíveis efeitos do valproato possa ser relevante para as ações de estabilização do humor.

# Possíveis locais de ação do valproato sobre os VSSC



**Figura 8.5** Possíveis locais de ação do valproato sobre os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC). O valproato pode exercer efeitos antimaníacos, alterando a sensibilidade dos VSSC, talvez por sua ligação direta a subunidades dos canais ou pela inibição das enzimas de fosforilação que regulam a sensibilidade desses canais iônicos. A inibição dos VSSC levaria à redução do influxo de sódio e, por sua vez, causaria redução da neurotransmissão excitatória glutamatérgica, que constitui um possível mecanismo para sua eficácia na mania.

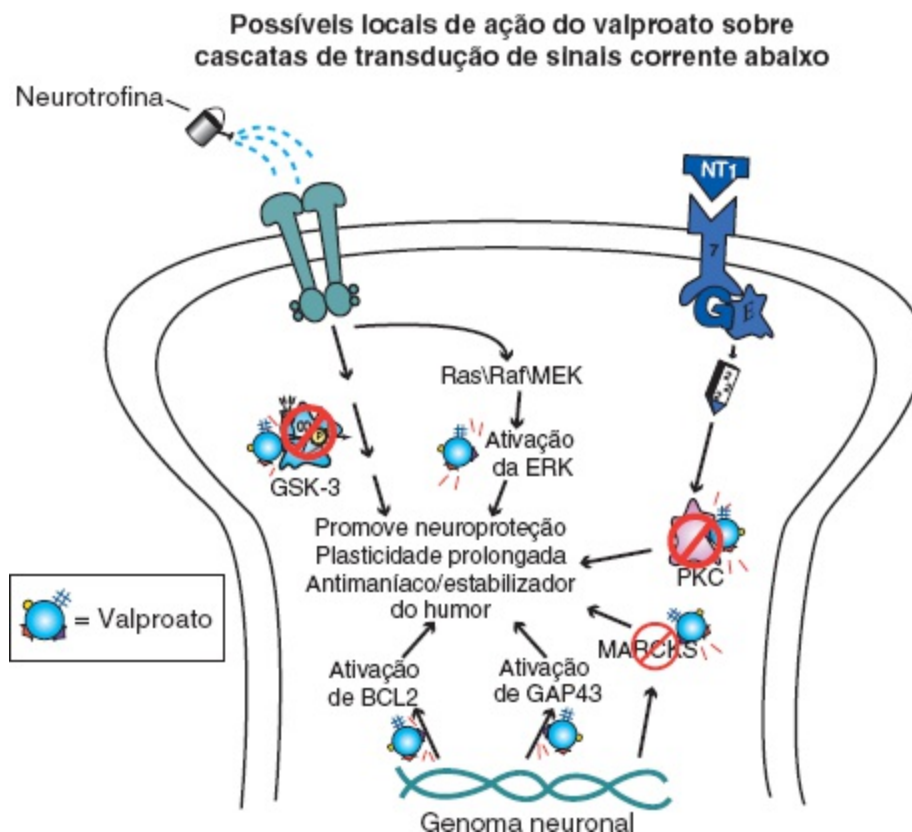
## Possíveis locais de ação do valproato sobre o GABA





**Figura 8.6 Possíveis locais de ação do valproato sobre o ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).** Os efeitos antimaníacos do valproato podem ser decorrentes da potencialização da neurotransmissão GABAérgica, talvez ao inibir a recaptação do GABA, aumentar sua liberação ou interferir no seu metabolismo pela GABA transaminase (GABA-T).

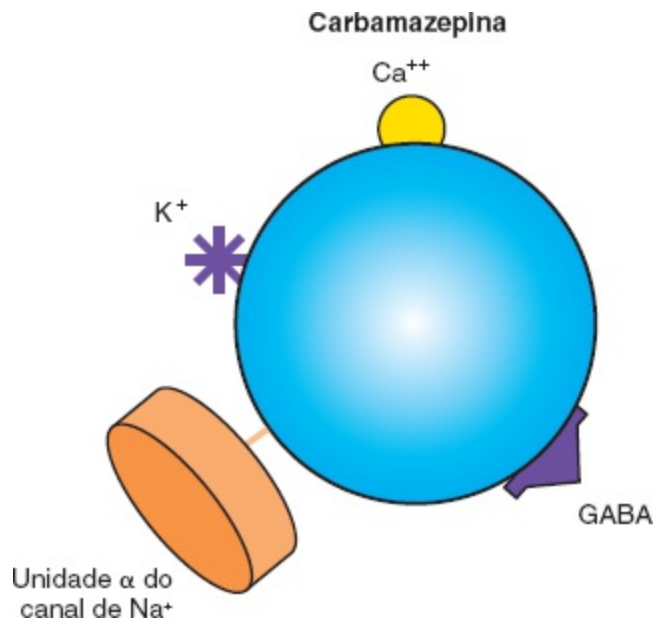
O valproato é comprovadamente efetivo para a fase maníaca aguda do transtorno bipolar e é comumente usado por um período prolongado para evitar a recorrência da mania, embora seus efeitos profiláticos não tenham sido tão bem estabelecidos quanto seus efeitos agudos na mania. As ações antidepressivas do valproato também não foram bem estabelecidas, nem foi demonstrado de modo convincente que ele estabilize os episódios depressivos recorrentes. Todavia, pode-se observar alguma eficácia na fase de depressão do transtorno bipolar em alguns pacientes. Alguns especialistas acreditam que o ácido valproico seja mais efetivo do que o lítio para a ciclagem rápida e os episódios mistos de mania. Na realidade, esses episódios são muito difíceis de tratar. Por isso, costumam ser indicadas combinações de dois ou mais estabilizadores do humor, como lítio mais valproato. O valproato também pode ser utilizado 1 vez/dia, em doses que estão mais próximas da parte inferior da faixa terapêutica, em combinação com outros estabilizadores do humor, como o lítio, para melhorar a tolerabilidade e a adesão do paciente ao tratamento. Para maior eficácia, pode ser ideal aumentar a dose de valproato, porém nenhum fármaco funciona se o paciente se recusar a tomá-lo. Além disso, o ácido valproico costuma apresentar efeitos colaterais inaceitáveis, como queda de cabelo, ganho de peso e sedação. Alguns problemas podem ser evitados ao reduzir a dose, porém isso geralmente diminui a eficácia, e, assim, pode ser necessário combinar o valproato com outros estabilizadores do humor se for administrado em doses mais baixas. Determinados efeitos colaterais podem estar relacionados mais com a cronicidade da exposição do que com a dose e, portanto, não podem ser evitados com a redução desta. Isso envolve sinais de efeitos hepáticos e pancreáticos, toxicidade fetal, como defeitos do tubo neural, preocupações acerca do ganho de peso, complicações metabólicas e algum risco de amenorreia e ovários policísticos em mulheres com potencial de concepção. Nessas mulheres, o tratamento com ácido valproico pode estar associado a uma síndrome de distúrbios menstruais, ovários policísticos, hiperandrogenismo, obesidade e resistência à insulina.



**Figura 8.7 Possíveis locais de ação do valproato sobre as cascatas de transdução de sinais corrente abaixo.** Foi constatado que o valproato exerce diversos efeitos corrente abaixo sobre cascatas de transdução de sinais, que podem estar envolvidos em seus efeitos antimaníacos. O valproato inibe a glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), a proteinoquinase C (PKC) e o substrato da quinase C rico em alanina miristolada (MARCKS). Além disso, o valproato ativa sinais que promovem neuroproteção e plasticidade prolongada, como a quinase regulada por sinais extracelulares (ERK), o gene da proteína citoprotetora de linfoma de células B/leucemia-2 (BCL2) e o GAP43.

## Carbamazepina

A carbamazepina (Figura 8.8) foi, na realidade, o primeiro anticonvulsivante a demonstrar ser efetivo na fase maníaca do transtorno bipolar. Todavia, só recentemente recebeu aprovação formal da FDA como formulação de liberação controlada para administração 1 vez/dia. Embora tanto a carbamazepina quanto o valproato atuem efetivamente na fase maníaca do transtorno bipolar (Tabela 8.1), ambos parecem ter mecanismos de ação farmacológica diferentes, com perfis distintos de efeitos colaterais. Assim, foi formulada a hipótese de que a carbamazepina atue ao bloquear os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) (Figura 8.8), talvez em um local dentro do próprio canal, também conhecido como subunidade  $\alpha$  dos VSSC (Figura 8.9). Conforme assinalado anteriormente, os VSSC são discutidos no Capítulo 3 e ilustrados nas Figuras 3.19 a 3.21. A ação hipotética da carbamazepina sobre a subunidade  $\alpha$  dos VSSC (Figura 8.9) é diferente das ações hipotéticas do valproato sobre esses canais de sódio (Figura 8.5), mas pode ser semelhante ao mecanismo de ação dos anticonvulsivantes oxcarbazepina e seu metabólito ativo, a eslicarbazepina.

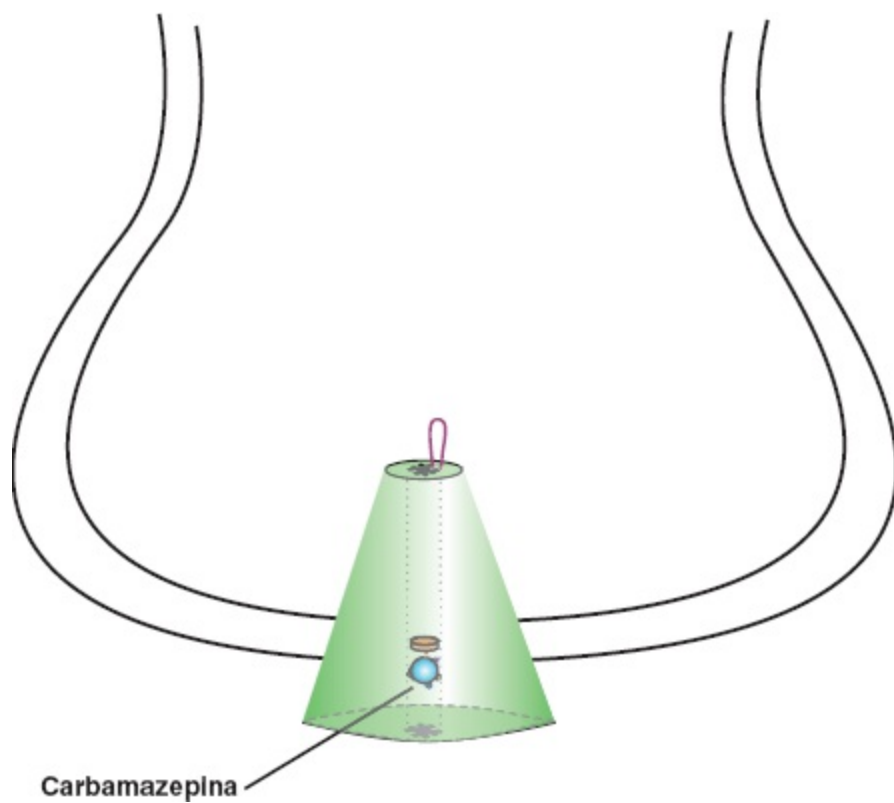


**Figura 8.8 Carbamazepina.** Esta figura representa as ações farmacológicas da carbamazepina, anticonvulsivante usado no tratamento do transtorno bipolar. A carbamazepina pode atuar por meio de sua ligação à subunidade  $\alpha$  dos canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) e, talvez, exerça ações em outros canais iônicos de cálcio e de potássio. Ao interferir nos canais sensíveis à voltagem, a carbamazepina pode potencializar as ações inibitórias do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).

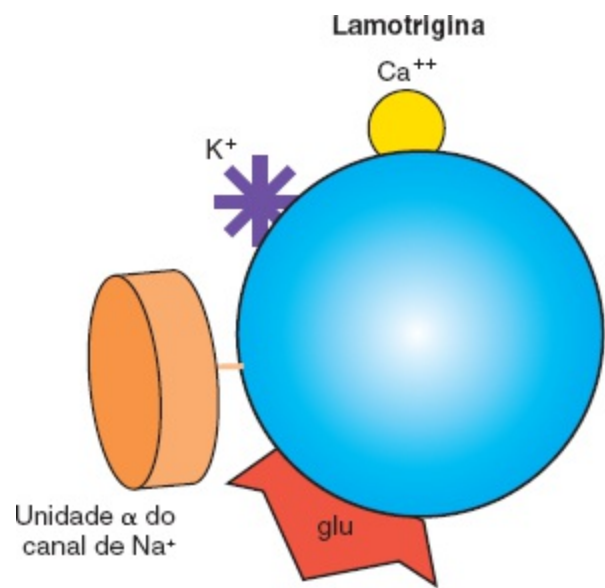
Embora tanto a carbamazepina quanto o valproato sejam anticonvulsivantes usados no tratamento da mania, de cima para baixo, existem muitas diferenças entre esses dois fármacos. Por exemplo, o valproato é comprovadamente efetivo na enxaqueca, enquanto a carbamazepina, na dor neuropática. Além disso, a carbamazepina tem um perfil de efeitos colaterais diferente daquele do valproato, com efeitos supressores sobre a medula óssea, exigindo o monitoramento inicial das contagens de células sanguíneas, e notável indução da enzima 3A4 do citocromo P450 (CYP). A carbamazepina é sedativa e pode causar toxicidade fetal, como defeitos do tubo neural.

## Lamotrigina

A lamotrigina (Figura 8.10) foi aprovada como estabilizador do humor para prevenção de recidiva tanto da mania quanto da depressão. Existem muitos aspectos curiosos acerca da lamotrigina como estabilizador do humor. Em primeiro lugar, a FDA não aprovou seu uso para a depressão bipolar, embora a maioria dos especialistas acredite que ela seja efetiva para essa indicação. Com efeito, tendo em vista as preocupações crescentes a respeito do potencial dos antidepressivos de induzir mania, causando instabilidade do humor, e de tendências suicidas cada vez maiores no transtorno bipolar, a lamotrigina substituiu, em grande parte, os antidepressivos como recomendação de primeira linha na maioria das diretrizes de tratamento para a depressão bipolar. Nesse aspecto, a lamotrigina transformou-se em um dos poucos fármacos que parecem ser efetivos na depressão bipolar, com base em resultados obtidos na prática clínica, em vez de evidências derivadas de ensaios clínicos.



**Figura 8.9 Local de ligação da carbamazepina.** Acredita-se que a carbamazepina se ligue a um local situado dentro da conformação de canal aberto da subunidade  $\alpha$  do canal de sódio sensível à voltagem (VSSC).

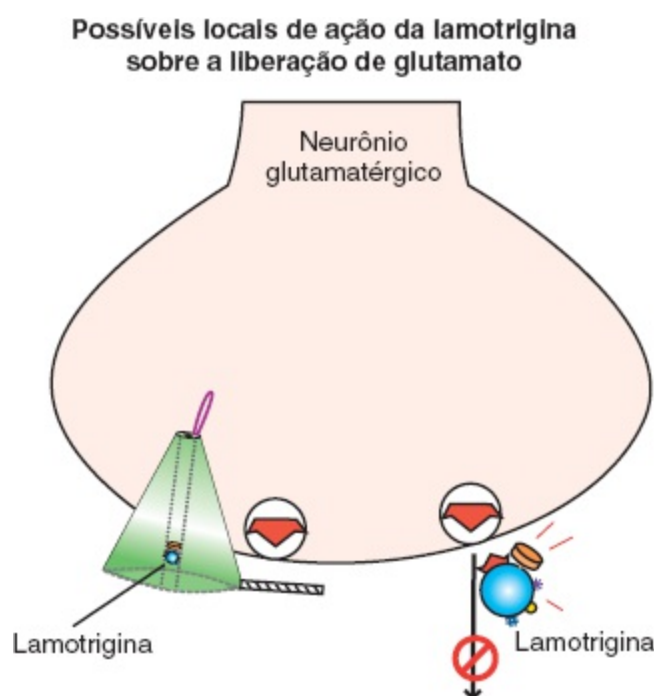


**Figura 8.10 Lamotrigina.** Esta figura representa as ações farmacológicas da lamotrigina, anticonvulsivante usado no tratamento do transtorno bipolar. A lamotrigina age por meio do bloqueio da subunidade  $\alpha$  dos canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) e também pode, talvez, exercer ações em outros canais iônicos de cálcio e de potássio. Acredita-se, também, que a lamotrigina reduza a liberação do neurotransmissor excitatório, o glutamato.

Um segundo aspecto interessante é que, embora tenha alguns mecanismos de ação sobrepostos aos da carbamazepina, isto é, ligação à conformação de canal aberto dos VSSC (Figuras 8.9 e 8.11), a lamotrigina não foi aprovada na mania bipolar. Talvez suas ações não sejam potentes o suficiente nos canais de sódio, ou talvez o longo período de titulação necessário quando se inicia esse fármaco dificulte a demonstração de qualquer eficácia útil na mania, que, em geral, necessita de tratamento com fármacos que possam atuar rapidamente.

Um terceiro aspecto da lamotrigina, inusitado para um antidepressivo estabilizador do humor, é o seu perfil de tolerabilidade. Em geral, a lamotrigina é bem tolerada para um anticonvulsivante, exceto por sua propensão a causar erupções cutâneas, inclusive (raramente) a síndrome de Stevens-Johnson (necrólise epidérmica tóxica), potencialmente fatal. As erupções cutâneas ocasionadas pela lamotrigina podem ser minimizadas aumentando-se muito lentamente a dose do fármaco no início do tratamento, evitando-se ou controlando as interações medicamentosas, como aquelas com o valproato, que elevam os níveis de lamotrigina, e sabendo como identificar e controlar erupções cutâneas graves, com a diferenciação de erupções benignas (ver discussão da lamotrigina no *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*).

Por fim, a lamotrigina parece ter alguns aspectos singulares no que diz respeito a seu mecanismo de ação (Figura 8.11), isto é, reduz a liberação do neurotransmissor excitatório, o glutamato. Ainda não foi esclarecido se essa ação é secundária ao bloqueio da ativação dos VSSC (Figura 8.11) ou a alguma ação sináptica adicional. A redução da neurotransmissão glutamatérgica excitatória, particularmente quando excessiva na depressão bipolar, pode constituir uma ação específica da lamotrigina e explicar por que ela apresenta esse perfil clínico diferente como tratamento de baixo para cima e como estabilizador de baixo para cima na depressão bipolar.



**Figura 8.11** Possível local de ação da lamotrigina sobre a liberação de glutamato. Talvez a lamotrigina reduza a liberação do glutamato por meio de seu bloqueio dos canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC). Contudo, a lamotrigina pode exercer esse efeito por meio de uma ação sináptica adicional ainda não identificada.

## Anticonvulsivantes com eficácia incerta ou duvidosa no transtorno bipolar

### Oxcarbazepina/eslicarbazepina

A oxcarbazepina está estruturalmente relacionada com a carbamazepina, porém não é um metabólito

desta última. Na verdade, a oxcarbazepina não é a forma ativa do fármaco, mas sim um profármaco imediatamente convertido em um derivado 10-hidroxi, também denominado derivado mono-hidroxi, mais recentemente designado como licarbazepina. A forma ativa da licarbazepina é o enantiômero S, conhecido como eslicarbazepina. Por isso, a oxcarbazepina atua efetivamente por meio de sua conversão em eslicarbazepina.

A oxcarbazepina é bem conhecida como anticonvulsivante, com suposto mecanismo de ação anticonvulsivante igual ao da carbamazepina, isto é, ligação à conformação de canal aberto do VSSC, em um local dentro do próprio canal, na subunidade  $\alpha$  (como na Figura 8.9). Entretanto, a oxcarbazepina parece ter algumas diferenças importantes da carbamazepina, como ser menos sedativa, apresentar menos toxicidade sobre a medula óssea e ter menos interações com a CYP 3A4. Isso a torna um fármaco mais tolerável e mais fácil de ser administrado. Por outro lado, nunca foi comprovado que a oxcarbazepina atue como estabilizador do humor. Entretanto, em virtude de um mecanismo de ação supostamente semelhante, porém com melhor perfil de tolerabilidade, a oxcarbazepina tem sido utilizada por muitos médicos “sem indicação de bula”, particularmente na fase maníaca do transtorno bipolar. Hoje em dia, o componente ativo eslicarbazepina está sendo ativamente investigado como estabilizador potencial do humor.

## Topiramato

O topiramato é outro composto aprovado como anticonvulsivante, bem como para a enxaqueca, e, recentemente, em associação à bupropiona para perda de peso na obesidade. O topiramato foi testado no transtorno bipolar, porém com resultados ambíguos (Tabela 8.1). Ele parece estar associado efetivamente a perda de peso e, às vezes, é administrado como adjuvante dos estabilizadores do humor que causam ganho de peso, embora possa causar sedação inaceitável em alguns pacientes. O topiramato está sendo testado em vários transtornos de uso abusivo de substâncias, de estimulantes e alcoolismo. Todavia, o topiramato não é claramente efetivo como estabilizador do humor, seja com base em estudos clínicos controlados e randomizados fundamentados em evidências (que não são consistentemente positivos), seja a partir da prática clínica.

O motivo pelo qual o topiramato pode não ter a eficácia consistente do valproato ou da carbamazepina na fase maníaca, nem da lamotrigina nas fases depressiva e de manutenção do transtorno bipolar, é que ele apresenta um mecanismo de ação diferente em comparação com todos esses fármacos. O sítio de ligação exato do topiramato não é conhecido (ver Figura 10.19), mas parece que ele potencializa a função do GABA e reduz a função do glutamato ao interferir em ambos os canais de sódio e de cálcio, porém de maneira diferente e em um sítio distinto dos anticonvulsivantes anteriormente discutidos. Além disso, o topiramato é um inibidor fraco da anidrase carbônica. Atualmente, considera-se como tratamento adjuvante do transtorno bipolar,



talvez útil para ganho de peso, insônia ou ansiedade, ou, possivelmente, para o uso abusivo comórbido de substâncias, porém não necessariamente como estabilizador do humor em si. Além disso, está sendo investigado, em associação à fentermina, para o tratamento da perda de peso na obesidade, que será discutido no Capítulo 14.

## **Gabapentina e pregabalina**

Tais anticonvulsivantes parecem exercer pouca ou nenhuma ação como estabilizadores do humor. Contudo, são tratamentos consistentes para várias condições dolorosas, desde dor neuropática até fibromialgia, bem como em vários transtornos de ansiedade. Ambas são discutidas de modo detalhado nos Capítulos 9 e 10, que tratam da ansiedade e da dor. Hoje em dia, a gabapentina e a pregabalina são classificadas como ligantes  $\alpha_2\delta$ , pois ambas se ligam seletivamente e com alta afinidade ao sítio  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) (ver discussão no Capítulo 10 e Figuras 10.14 a 10.18). Parece que o bloqueio desses VSCC quando estão abertos e em uso produz melhora de convulsões, da dor e da ansiedade, mas não estabilização do humor. Isto é, o bloqueio “dependente do uso” dos VSCC impede a liberação de neurotransmissores, como glutamato, nas vias da dor e da ansiedade e também impede a ocorrência de convulsões, mas não parece afetar o mecanismo envolvido no transtorno bipolar, já que os ensaios clínicos desses agentes no transtorno bipolar não revelaram estabilização do humor convincente. Entretanto, muitos pacientes bipolares apresentam dor crônica, ansiedade e insônia, e tanto a gabapentina quanto a pregabalina podem ser tratamentos adjuvantes úteis dos estabilizadores efetivos do humor, embora não pareçam ser consistentemente efetivas como estabilizadores do humor. Isso não é surpreendente tendo em vista o mecanismo de ação muito diferente desses compostos como ligantes  $\alpha_2\delta$  seletivos nos canais de cálcio (Figuras 10.14 a 10.18), em comparação com os mecanismos dos estabilizadores do humor comprovados, como valproato, carbamazepina e lamotrigina, nos canais de sódio (discutidos anteriormente).

## **Bloqueadores dos canais de cálcio (tipo L)**

Existem vários tipos de canais de cálcio, não apenas os canais N ou P/Q ligados à secreção de neurotransmissores, que atuam como alvos dos ligantes  $\alpha_2\delta$ , discutidos no Capítulo 3 (ver Figuras 3.23 e 3.24), mas também os canais L localizados no músculo liso vascular. Estes agem como alvos de vários agentes anti-hipertensivos e antiarrítmicos comumente designados como “bloqueadores dos canais de cálcio”. Os canais tipo L estão localizados nos neurônios, onde sua função continua sendo discutida. Desse modo, algumas evidências fundamentadas em relatos de casos clínicos sugerem que os bloqueadores dos canais de cálcio, particularmente aqueles do tipo di-hidropiridina, possam ser úteis para alguns pacientes com transtorno bipolar.

## Riluzol

O riluzol demonstrou ter ações anticonvulsivantes em modelos pré-clínicos, porém foi desenvolvido para retardar a evolução da esclerose lateral amiotrófica (ELA ou doença de Lou Gehrig). Teoricamente, o riluzol liga-se aos VSSC e impede a liberação do glutamato em uma ação semelhante àquela postulada para a lamotrigina (Figura 8.11). A ideia é a de que a diminuição da liberação de glutamato na ELA deve impedir a excitotoxicidade postulada, que pode causar morte dos neurônios motores nessa doença. A atividade excessiva do glutamato ocorre não apenas na ELA, mas também na depressão bipolar, embora não necessariamente tão grave a ponto de causar perda neuronal disseminada.

Devido à suposta ação do riluzol ao impedir a liberação de glutamato, esse fármaco foi testado em séries de casos em várias condições resistentes ao tratamento hipoteticamente ligadas à atividade excessiva do glutamato, não apenas a depressão bipolar, mas também a depressão unipolar resistente ao tratamento e os transtornos de ansiedade, com alguns resultados iniciais promissores. Existe grande necessidade de outro fármaco que tenha os mesmos efeitos clínicos da lamotrigina. O problema com o riluzol é que ele é muito caro e costuma causar anormalidades da função hepática associadas a seu uso.

## Antipsicóticos atípicos como estabilizadores do humor | Não apenas para a mania psicótica

Quando os antipsicóticos atípicos foram aprovados para a esquizofrenia, não foi surpreendente que esses agentes pudessem atuar nos sintomas psicóticos associados à mania, visto que as ações antagonistas de  $D_2$  antecipam sua eficácia nas psicoses em geral (discutidas no Capítulo 5). Todavia, foi um tanto curioso quando esses fármacos demonstraram ser efetivos para os sintomas nucleares não psicóticos da mania e no tratamento de manutenção para prevenir a recidiva desta. Tais ações assemelham-se às do lítio e de vários anticonvulsivantes que atuam por mecanismos muito diferentes. Mais surpreendente ainda é o fato de que alguns antipsicóticos atípicos mostraram-se efetivos na depressão bipolar. A questão que surge é: como os antipsicóticos atípicos atuam como estabilizadores do humor? Além disso, os estabilizadores do humor agem pelo mesmo mecanismo farmacológico usado para atuar como antipsicóticos? Por fim, eles atuam nos sintomas da mania pelos mesmos mecanismos farmacológicos pelos quais agem na depressão bipolar?

### Mecanismo farmacológico pressuposto dos antipsicóticos atípicos na mania e na depressão bipolar

Realmente, não sabemos a resposta para a pergunta de como os antipsicóticos atípicos atuam na mania (Figura 5.36). As teorias formuladas a respeito das ações farmacológicas dos antipsicóticos atípicos no transtorno bipolar não estão tão bem desenvolvidas quanto as da esquizofrenia, conforme

discutido extensamente no Capítulo 5. Com efeito, continua havendo dúvida sobre como o próprio transtorno bipolar pode produzir sintomas aparentemente opostos durante as várias fases da doença, bem como sobre a combinação simultânea de sintomas maníacos e depressivos. As ideias acerca dos circuitos disfuncionais na fase depressiva do transtorno bipolar (discutidas no Capítulo 6 e ilustradas na Figura 6.45) contrastam com as diferentes disfunções em circuitos tanto sobrepostos quanto distintos durante a fase maníaca da doença (discutidas no Capítulo 6 e ilustradas na Figura 6.48). Em vez de considerar que eles apresentem atividade simplesmente “muito baixa na depressão” e “muito alta na mania”, a ideia é que os circuitos disfuncionais no transtorno bipolar estão “fora de sintonia” e caóticos. De acordo com essa noção, os estabilizadores do humor têm a capacidade de “sintonizar” os circuitos disfuncionais, aumentando a eficiência do processamento da informação nos circuitos sintomáticos e diminuindo, assim, os sintomas, sejam eles maníacos ou depressivos.

Se esse conceito for verdadeiro, as propriedades antagonistas ou agonistas parciais  $D_2$  dos antipsicóticos atípicos, bem como dos antipsicóticos convencionais, podem explicar a redução dos sintomas psicóticos na mania. No entanto, as propriedades antagonistas de  $5HT_{2A}$  e agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  dos antipsicóticos atípicos explicam a redução dos sintomas maníacos e depressivos não psicóticos por alguns (mas não todos) antipsicóticos atípicos. Isso ocorreria pela redução da hiperatividade glutamatérgica de neurônios piramidais excessivamente ativos por ações antagonistas de  $5HT_{2A}$  (discutidas no Capítulo 5 e ilustradas na Figura 5.15). Além disso, reduziriam os sintomas associados à hiperatividade glutamatérgica, tanto maníacos quanto depressivos, dependendo do circuito envolvido. As ações antiglutamatérgicas dos antipsicóticos atípicos são consistentes com os mecanismos farmacológicos conhecidos de vários anticonvulsivantes que também são estabilizadores do humor. A combinação de diferentes mecanismos que diminuam a atividade excessiva do glutamato poderia explicar os benefícios terapêuticos observados da combinação de antipsicóticos atípicos com anticonvulsivantes estabilizadores do humor de ação comprovada.

Vários outros mecanismos oferecem explicações possíveis de como determinados antipsicóticos atípicos atuam para melhorar os sintomas da fase depressiva do transtorno bipolar (discutidos no Capítulo 5 e ilustrados nas Figuras 5.36, 5.37, 5.52, 5.60, 5.61). Assim, numerosos mecanismos de diferentes antipsicóticos atípicos podem aumentar a disponibilidade dos neurotransmissores monoamínicos, a serotonina, a dopamina e a noradrenalina, que são reconhecidamente de importância fundamental na ação dos antidepressivos na depressão unipolar. São observadas propriedades farmacológicas muito diferentes de um antipsicótico atípico em comparação com outro, e isso explicaria não apenas por que alguns antipsicóticos atípicos exercem ações diferentes de outros no transtorno bipolar, mas também por que alguns pacientes bipolares respondem a um antipsicótico atípico, e não a outro. Por isso, todos os antipsicóticos atípicos foram aprovados para a esquizofrenia, e a maioria para a mania, porém apenas um para a depressão bipolar (quetiapina). Enquanto isso, outro está em fase de diversos ensaios clínicos positivos na depressão bipolar

(lurasidona). Embora essas diferenças nas aprovações de estabilizadores do humor dos antipsicóticos atípicos possam ser, até certo ponto, um artefato das considerações comerciais e a falta de conclusão de ensaios clínicos para alguns dos agentes mais recentes, isso também pode refletir diferentes conjuntos de ações farmacológicas entre as propriedades que podem exercer ações antidepressivas (Figura 5.36). Muitas pesquisas adicionais precisam ser concluídas antes que possamos saber como os antipsicóticos atípicos agem na mania ou na depressão bipolar. Nesse meio-tempo, esses fármacos como classe proporcionam parte da eficácia mais ampla disponível no transtorno bipolar, na verdade, mais ampla que a da maioria dos anticonvulsivantes e comparável ou superior à do lítio. Assim, cada vez mais, o tratamento do transtorno bipolar não consiste apenas na administração de dois ou mais fármacos, mas na inclusão de um antipsicótico atípico entre esses agentes.

## **Outros fármacos usados no transtorno bipolar**

### **Benzodiazepínicos**

Embora não tenham sido formalmente aprovados como estabilizadores do humor, os benzodiazepínicos oferecem valioso tratamento adjuvante aos estabilizadores do humor comprovados, particularmente em situações de emergência. A administração intramuscular ou oral de benzodiazepínicos também pode ter uma ação calmante imediata e proporcionar um tempo valioso para que os estabilizadores do humor com início de ação mais lento comecem a agir. Além disso, os benzodiazepínicos são muito úteis para pacientes que recebem prescrições de uso, quando necessário, para agitação intermitente, insônia e sintomas maníacos incipientes. O uso intermitente hábil pode alavancar as ações de estabilização dos estabilizadores do humor administrados concomitantemente e impedir a irrupção de sintomas mais graves e, possivelmente, evitar nova hospitalização. Naturalmente, os benzodiazepínicos devem ser administrados com cautela, principalmente de modo agudo a pacientes com uso abusivo de substância comórbida, ou de modo crônico a qualquer paciente. O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos sobre os receptores de GABA<sub>A</sub> é discutido de modo mais detalhado no Capítulo 9.

### **Modafinila e armodafinila**

Os agentes promotores de vigília, a modafinila e o enantiômero ativo armodafinila, foram testados na depressão bipolar, com resultados positivos. Ensaios clínicos multicêntricos de grande porte sobre a armodafinila como tratamento adjuvante dos antipsicóticos atípicos na depressão bipolar são promissores. Esses agentes, às vezes classificados como estimulantes, porém conhecidos como bloqueadores do transportador de dopamina (DAT), são discutidos de modo mais detalhado no Capítulo 11.

## Hormônios e produtos naturais

Os *ácidos graxos ômega-3* EPA (ácido eicosapentanoico) e DHA (ácido docosa-hexanoico) foram propostos como estabilizadores do humor ou como produtos naturais passíveis de reforçar as ações com eficácia comprovada, com poucos efeitos colaterais, se houver algum. O EPA é um ácido graxo essencial que pode ser metabolizado em DHA. Trata-se de um componente normal de dieta contendo peixe. Tanto o EPA quanto o DHA são encontrados em grandes quantidades no cérebro, particularmente nas membranas celulares. Pesquisas recentes sugerem que os ácidos graxos ômega-3 possam inibir a PKC (proteinoquinase C), o que não difere das ações descritas anteriormente para o valproato ilustradas na Figura 8.7. Estudos sobre os ácidos graxos ômega-3 estão em andamento e são sugestivos, porém ainda não demonstraram eficácia comprovada no transtorno bipolar.

O *inositol* é um produto natural ligado aos sistemas de segundos mensageiros e às cascatas de transdução de sinais, particularmente dos sinais de fosfatidilinositol relacionados com vários receptores de neurotransmissores, como o receptor 5HT<sub>2A</sub>. O inositol foi estudado no transtorno bipolar e na depressão bipolar resistente ao tratamento, nos quais pode ser tão efetivo como agente potencializador dos antidepressivos quanto estabilizadores do humor aprovados, como a lamotrigina e a risperidona. São necessários mais estudos sobre o inositol.

O *L-metilfolato*, a forma centralmente ativa da vitamina folato, é discutido extensamente no Capítulo 7 e ilustrado nas Figuras 7.71 a 7.74. Teoricamente, o L-metilfolato pode reforçar a função dos neurotransmissores monoamínicos na depressão bipolar, porém não foi tão estudado em ensaios controlados. Uma justificativa adicional para o uso do L-metilfolato no transtorno bipolar consiste na interferência de vários anticonvulsivantes na absorção ou no metabolismo do folato. Assim, pacientes bipolares que respondem parcialmente a anticonvulsivantes estabilizadores do humor (especialmente a lamotrigina, o valproato e a carbamazepina, mas talvez outros anticonvulsivantes também) ou que perdem sua resposta podem ser considerados candidatos ao uso de L-metilfolato.

Alguns pesquisadores observaram que o *hormônio da tireoide*, particularmente T<sub>3</sub>, pode estabilizar o humor em alguns pacientes com transtorno bipolar. Essa ação não foi bem pesquisada e é um tanto controversa, particularmente para uso a longo prazo.

## Antidepressivos tornam o indivíduo bipolar?

Cada vez mais, parece que os antidepressivos não atuam ou podem agravar a situação de alguns pacientes com transtorno bipolar, causando desestabilização do humor, com indução de mania ou hipomania, ciclagem rápida ou estados mistos ou, até mesmo, tendências suicidas. Existe, ainda, uma discussão contínua quanto à possibilidade de que os antidepressivos possam fazer com que alguém que não tenha transtorno bipolar antes de tomar o antidepressivo venha a desenvolver o transtorno. Isso significa que o transtorno bipolar pode representar, até mesmo, uma complicação do tratamento antidepressivo. Embora essa possibilidade ainda seja pesquisada, há hoje em dia pouca controvérsia

quanto à possibilidade de que os antidepressivos, talvez em particular os antidepressivos tricíclicos, possam ativar o transtorno bipolar em pacientes com diagnóstico de transtorno do espectro bipolar.

Com base nas evidências atuais, parece provável que alguém que venha a desenvolver transtorno bipolar após o uso de antidepressivo já tivesse o transtorno, porém a condição pudesse não ter sido diagnosticada, ter sido diagnosticada incorretamente ou “desmascarada”, porém não causada pelo tratamento antidepressivo. Esta é uma questão particularmente problemática em pacientes jovens, que podem apresentar sintomas depressivos unipolares antes de expressar qualquer sintoma maníaco ou hipomaníaco. Portanto, eles podem ser particularmente vulneráveis tanto ao diagnóstico incorreto quanto à ativação induzida por antidepressivo e tendências suicidas.

Como então saber a quem pode ser administrado um antidepressivo? As recomendações para o uso de antidepressivos em pacientes com transtorno bipolar diagnosticado, que correm risco de transtorno bipolar ou que tiveram ativação da mania com o uso de antidepressivos, ainda estão evoluindo. Hoje em dia, o uso de antidepressivos em indivíduos nessas situações precisa ser considerado de modo individual, caso a caso. A maioria dos especialistas concorda que a monoterapia antidepressiva geralmente deve ser evitada nesses indivíduos e que convém começar o tratamento da depressão no transtorno bipolar com outras opções, como lamotrigina, lítio e/ou antipsicóticos atípicos, em monoterapia ou em associação (Figura 8.12). A possibilidade de acrescentar um antidepressivo a esses agentes em pacientes com depressão bipolar que não apresentam respostas consistentes ao tratamento com tais agentes de primeira linha é, atualmente, o objeto de discussão. Muitas diretrizes de tratamento estipulam o uso de antidepressivos em combinação com estabilizadores do humor, preferindo-se, talvez, a bupropiona e deixando, por último, os antidepressivos tricíclicos. Entretanto, aplicar essas diretrizes continua sendo controverso, dependendo, até certo ponto, dos resultados de estudos em andamento e do país em que o médico atua e foi treinado. Assim, seguindo o bom senso, a melhor prática considerada atualmente consiste em integrar a própria experiência clínica e manter-se atualizado nessa área da psicofarmacologia em constante evolução.

## **Estabilizadores do humor na prática clínica**

### **Como escolher o estabilizador do humor?**

Embora muitas monoterapias tenham demonstrado ser efetivas para uma ou mais fases do transtorno bipolar, poucos pacientes portadores de transtorno do espectro bipolar podem ser mantidos com monoterapia. Lamentavelmente para o psicofarmacologista em sua prática, quase todas as evidências de eficácia dos estabilizadores do humor baseiam-se em estudos de monoterapias, enquanto quase todos os pacientes com transtorno bipolar recebem associações de agentes terapêuticos. Apesar de diversas monoterapias fundamentadas em evidências e de todas as lições aprendidas de combinações desses tratamentos com base na prática empírica, o transtorno bipolar continua sendo uma doença



bem recorrente e predominantemente depressiva, com comorbidades frequentes e sintomas residuais. Assim, como obter os melhores resultados com um paciente bipolar? A resposta proposta aqui consiste em aprender os mecanismos de ação dos estabilizadores do humor supostos e reconhecidos e seus tratamentos adjuvantes, familiarizar-se com as evidências de sua eficácia e segurança em ensaios clínicos de monoterapia e, em seguida, construir um esquema específico de tratamentos para cada paciente. Os tratamentos fundamentados em evidências para a abordagem do transtorno bipolar no mundo real com associações de estabilizadores do humor ainda são pouco pesquisados. Muitos estudos mostram que os vários antipsicóticos atípicos acrescentados ao lítio ou ao valproato potencializam a eficácia antimaníaca. Entretanto, existem poucos estudos de outras combinações.

## Tratamentos de primeira linha no transtorno bipolar

Nem todos os pacientes bipolares são complicados, particularmente no início da doença e quando procuram assistência primária na fase depressiva. Dessa maneira, antes de buscar soluções complicadas, a melhor opção de tratamento para pacientes bipolares sem complicações seria, em primeiro lugar, não causar nenhum prejuízo, prescrevendo qualquer tratamento que não seja monoterapia com antidepressivo, quaisquer que sejam os sintomas apresentados no momento. Isso começa com a determinação prudente de quando os sintomas depressivos decorrem de uma depressão bipolar *versus* unipolar. Se for bipolar, isso pode levar ao uso de lamotrigina ou de antipsicótico atípico ou à associação de ambos, evitando, ao mesmo tempo, a prescrição de antidepressivos.

Além disso, é preciso reconhecer que a “mania leve” não é um oxímoro, e que alguns pacientes bipolares se apresentam nesse estado, o que sugere que a monoterapia com valproato, lítio ou um antipsicótico atípico ou uma associação desses fármacos possa reduzir substancialmente os sintomas de mania. No atendimento primário, pode haver o desejo de se evitar o uso do valproato e do lítio e, até mesmo, da lamotrigina, devido à falta de familiaridade com esses fármacos, e iniciar o tratamento com um antipsicótico atípico (enquanto se evita o uso de antidepressivo), com encaminhamento ao especialista se os resultados do tratamento não forem satisfatórios.

Esta é a parte fácil. E quanto à maioria dos pacientes que procuram o psicofarmacologista com sintomas graves, recorrentes, de mania mista ou de ciclagem rápida, diversas comorbidades e resposta inadequada ao tratamento, com múltiplos sintomas residuais após terem recebido todos os tratamentos anteriormente descritos?

## Associações de estabilizadores do humor constituem o padrão no tratamento do transtorno bipolar

Tendo em vista o número frustrante de pacientes que têm remissão em qualquer fase do transtorno

bipolar após qualquer tipo de monoterapia ou sequência de monoterapias, que conseguem manter a remissão a longo prazo e que são capazes de tolerar o tratamento, não surpreende que a maioria dos pacientes bipolares necessite de tratamento com várias medicações. Em vez de ter um esquema simples com um estabilizador do humor em altas doses e o paciente com efeitos colaterais, porém sem remissão, parece, hoje em dia, altamente preferível ter o paciente em remissão sem sintomas, independentemente da quantidade de fármacos usados. Além disso, às vezes, as doses de cada agente podem ser reduzidas para níveis toleráveis, enquanto o sinergismo entre seus mecanismos terapêuticos proporciona eficácia mais consistente do que aquela obtida com agentes isolados, mesmo em doses elevadas.

Algumas sugestões específicas de combinações ou associações tiveram amplo uso, embora muitas delas tenham poucos dados fundamentados em evidências de ensaios clínicos. Isso mostra que sua combinação resulta em eficácia superior (Figura 8.12). Devido ao papel proeminente da “medicina baseada em eminências” (às vezes com recomendações conflitantes de diferentes especialistas), em vez daquela baseada em evidências para tratamentos combinados, algumas das opções são discutidas aqui com certo humor. Todavia, o tratamento dos transtornos bipolares com associações racionais e empiricamente úteis é uma tarefa séria. Desse modo, o leitor pode verificar que várias dessas sugestões são úteis no tratamento de alguns pacientes na prática clínica.








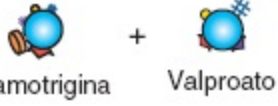















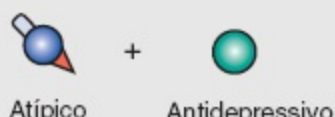
As melhores associações baseadas em evidências consistem na adição de lítio ou de valproato a um antipsicótico atípico (Figura 8.12). Embora o lítio, a lamotrigina e o valproato estejam disponíveis há muito tempo, existem notavelmente poucos estudos controlados de seu uso combinado. Entretanto, todos apresentam diferentes mecanismos de ação e perfis clínicos também diferentes nas diversas fases do transtorno bipolar. Por isso, são habitualmente associados na experiência clínica, devido às evidências com base na prática como *li-vo* (lítio-valproato), *la-vo* (lamotrigina-valproato), *la-li* (lamotrigina-lítio) ou mesmo a combinação tríplice *la-li-vo* (lamotrigina-lítio-valproato) (Figura 8.12). As combinações de lamotrigina e valproato precisam ser cuidadosamente monitoradas com relação às consequências das interações medicamentosas entre os dois, particularmente no que concerne a elevações dos níveis de lamotrigina e possível risco maior de erupções cutâneas, inclusive as graves, a não ser que a dose de lamotrigina seja reduzida à metade. A carbamazepina, apesar de ser sedativa, está associada a menor ganho de peso do que muitos outros agentes e pode ser associada à lamotrigina, apesar da falta relativa de estudos controlados sobre combinações da carbamazepina com outros agentes. A atenção para o fato de que a carbamazepina é um agente indutor da CYP 3A4 geralmente significa que ela não deve ser associada a fármacos substratos da 3A4, como determinados antipsicóticos atípicos, como lurasidona, clozapina, quetiapina, aripiprazol e iloperidona (ver Figuras 2.20 e 2.21).

O *lami-quel* associa dois agentes com supostamente as melhores evidências em monoterapia. A lamotrigina constitui por si só uma abordagem “secreta” no tratamento da depressão bipolar, tendo

em vista o longo tempo de titulação (2 meses ou mais) e a latência de seu início de ação, uma vez alcançada a dose adequada (até 3 meses adicionais). Assim, sua eficácia parece ser clandestina, “esquivando-se” do paciente por 3 ou 4 meses, em vez de melhorar radicalmente o humor logo após o início do tratamento. Em vez de acrescentar um antidepressivo à lamotrigina quando se observa resposta inadequada, ou de aguardar muitos meses para que a lamotrigina atue isoladamente, uma abordagem alternativa consiste em potencializar o tratamento com quetiapina (a associação denominada “lami-quel” na Figura 8.12) ou com qualquer outro antipsicótico atípico (p. ex., lurasidona para depressão bipolar ou risperidona injetável de depósito de ação prolongada para o transtorno bipolar de ciclagem rápida). Outros fármacos podem ser adjuvantes úteis para ajudar a aliviar os sintomas associados, mas não a estabilização do humor propriamente dita, como agentes para uso de substâncias (naltrexona, acamprosato, vareniclina), perda de peso (zonisamida, topiramato), dor, ansiedade e sono (gabapentina, pregabalina), agitação (benzodiazepínicos) e muitos outros.

A armodafinila emerge como outro fármaco alternativo potencial para uso em associação a antipsicóticos atípicos e/ou lamotrigina em pacientes com depressão bipolar que respondem insuficientemente a esses outros agentes administrados como monoterapia. Algumas das mais inovadoras associações “baseadas em eminências” também são frequentemente usadas por especialistas em várias regiões geográficas (Figura 8.12). Uma delas é a *mistura bipolar de Boston* (Figura 8.12), assim designada pelo fato de que vários profissionais, inclusive bem treinados ou que trabalham em Boston, são adeptos da prática de quase *nunca* utilizarem antidepressivos em pacientes bipolares. Assim, uma “mistura bipolar de Boston” é qualquer associação de estabilizadores do humor que não envolva antidepressivo. Por outro lado, o *coquetel cuidadoso da Califórnia* (Figura 8.12), desenvolvido por especialistas mais cautelosos na Califórnia, propõe a possibilidade de o paciente “ganhar” o direito de acrescentar um antidepressivo, porém cuidadosamente, uma vez esgotadas outras opções para o paciente bipolar deprimido, cuja depressão não esteja em remissão. O “coquetel cuidadoso da Califórnia” consiste na adição de um antidepressivo a um ou mais estabilizadores do humor, principalmente um ou mais agentes que demonstrem ter eficácia consistente na mania e em sua recidiva. Por fim, o *brilho do humor de Tennessee* (Figura 8.12), desenvolvido por especialistas dessa região, oferece a opção de tratar a depressão bipolar que surge quando se administra um antidepressivo e se descobre que o paciente apresenta efeitos colaterais ativadores ou resistência ao tratamento, ou que o diagnóstico está mudando de depressão unipolar para bipolar com a evolução do transtorno. Neste caso, em vez de interromper o antidepressivo, acrescenta-se um antipsicótico atípico.

## Associações para transtorno bipolar

Associações bipolares baseadas em evidências	
 Associação atípico-lítio	 Atípico + Lítio
 Associação atípico-valproato	 Atípico + Valproato
Associações bipolares com base na prática	
 Li-Vo	 Lítio + Valproato
 La-Vo	 Lamotrigina + Valproato  Cuidado
 La-Li	 Lamotrigina + Lítio
 La-Li-Vo	 Lamotrigina + Lítio + Valproato  Cuidado
 Lami-quel	 Lamotrigina + Quetiapina
Associações bipolares baseadas em regiões geográficas	
 Infusão bipolar de Boston (qualquer associação sem antidepressivo)	  Antidepressivo
 Coquetel cuidadoso da Califórnia (qualquer associação a antidepressivo)	 + Antidepressivo  Cuidado
 Brilho do humor de Tennessee (atípico + antidepressivo)	 Atípico + Antidepressivo

**Figura 8.12 Associações para o transtorno bipolar.** A maioria dos pacientes com transtorno bipolar necessita de tratamento com dois ou mais fármacos. As associações com maior evidência são a adição de um antipsicótico atípico ao lítio (associação atípico-lítio) ou ao valproato (associação atípico-valproato). As associações que não foram bem estudadas em ensaios clínicos, mas que apresentam algumas evidências com base na prática, são lítio e valproato (li-vo), uso cauteloso de lamotrigina mais valproato (la-vo), lamotrigina e lítio (la-li), associação cautelosa de lamotrigina, lítio e valproato (la-li-vo) e associação de lamotrigina e quetiapina (lami-quel). Os especialistas divergem em suas opiniões quanto ao tratamento da depressão bipolar, particularmente no que diz respeito aos antidepressivos. Alguns acreditam que mesmo

quando há necessidade de tratamento combinado, este nunca deve envolver o uso de antidepressivo (infusão bipolar de Boston). Enquanto isso, outros recomendam a adição cautelosa de um antidepressivo a um ou mais estabilizadores do humor (coquetel cuidadoso da Califórnia). Para pacientes que desenvolvem sintomas de ativação durante o tratamento com antidepressivo para a depressão unipolar, alguns especialistas sugerem acrescentar um antipsicótico atípico, em vez de suspender o antidepressivo (brilho do humor de Tennessee).

Associações experimentais e “sem indicação na bula” para a depressão bipolar, com alguma evidência, porém ainda sem aprovação regulatória, são a combinação de lamotrigina com um agonista da dopamina, como o pramipexol ou o ropinirol. Por fim, após tentar todas essas opções, uma resposta continuamente insatisfatória na depressão bipolar pode exigir o aumento relutante da dose de lamotrigina ou a associação de lamotrigina com um antidepressivo. Tendo em vista os resultados promissores com lurasidona e armodafinila, esses fármacos, com a lamotrigina, devem ser tentados antes do uso de antidepressivos.

## Transtorno bipolar em mulheres

Embora as questões referentes a este gênero não tenham sido tão bem investigadas quanto no transtorno unipolar, convém fazer uma breve menção às considerações especiais reconhecidas como relevantes em mulheres que apresentam transtorno bipolar. Por exemplo, o transtorno bipolar em mulheres é de natureza ainda mais depressiva do que nos homens, com mais tentativas de suicídio, mania mista e ciclagem rápida. As mulheres apresentam mais disfunção da tireoide do que os homens, e alguns especialistas acreditam que a potencialização com hormônio da tireoide ( $T_3$ ) de pacientes bipolares, em homens, porém particularmente em mulheres, possa aumentar a estabilidade, mesmo na ausência de outra disfunção manifesta da tireoide. As mulheres têm mais tendência do que os homens a relatar sintomas vegetativos atípicos ou reversos durante a fase depressiva, principalmente aumento do apetite e ganho de peso. Os transtornos de ansiedade e os alimentares comórbidos são mais frequentes nas mulheres bipolares. Por outro lado, os transtornos de uso de substâncias comórbidos são mais frequentes nos homens.

Há algumas evidências limitadas de que o transtorno bipolar talvez se agrave durante a fase pré-menstrual em algumas mulheres, assim como a depressão maior unipolar pode se agravar no período pré-menstrual. A gravidez não protege de episódios de humor bipolares, e o período pós-parto representa um momento de risco muito alto de primeira ocorrência e recidiva de episódios depressivos, maníacos, mistos e psicóticos. Foram realizados poucos estudos empíricos do transtorno bipolar em mulheres na perimenopausa ou na pós-menopausa. Entretanto, existem sugestões de que a recidiva bipolar seja mais comum durante a perimenopausa e que o estrogênio possa estabilizar o humor em mulheres na perimenopausa com transtorno bipolar. Não foram relatadas consistentemente diferenças importantes quanto ao gênero no uso de estabilizadores do humor em termos de eficácia, porém existem diferenças nos efeitos colaterais, como, nas mulheres, o

possível risco de síndrome de ovário policístico com o uso de valproato, com amenorreia, hiperandrogenismo, ganho de peso e resistência à insulina.

Durante a gravidez, o lítio e os anticonvulsivantes estabilizadores do humor estão associados, em sua maioria, ao risco de vários efeitos tóxicos fetais. Alguns podem ser atenuados pela coadministração de ácido fólico. Todavia, entre as várias opções disponíveis, pode ser prudente considerar a estabilização das mulheres bipolares com antipsicóticos atípicos durante a gravidez. Se os estabilizadores do humor forem interrompidos durante a gravidez, isso não deve ser feito de modo repentino, pois pode aumentar a probabilidade de recidiva. Naturalmente, o transtorno bipolar sem tratamento tem consequências, conforme discutido com relação ao não tratamento da depressão unipolar durante a gravidez, no Capítulo 7, com os problemas apresentados na Tabela 7.13. Muitas das mesmas considerações também se aplicam ao tratamento de mulheres com transtorno bipolar durante a gravidez, como a decisão de continuar ou suspender os estabilizadores do humor durante a gravidez, o período pós-parto e a amamentação. Essas decisões devem ser tomadas em base individual, após avaliar os riscos e benefícios para determinada paciente. De modo geral, não se recomenda a amamentação enquanto a mãe estiver em uso de lítio. O aleitamento pode ser cuidadosamente considerado em mães que façam uso de valproato, lamotrigina, carbamazepina ou antipsicóticos atípicos, com monitoramento cuidadoso do lactente e, se necessário, determinação dos níveis sanguíneos do fármaco no lactente.

## Crianças, transtorno bipolar e estabilizadores do humor

Trata-se de uma das áreas de maior controvérsia da psicofarmacologia atual. Como este livro não focaliza a psicofarmacologia infantil, serão mencionadas aqui apenas algumas questões fundamentais. As controvérsias relacionadas com o tratamento da depressão unipolar em crianças e em adolescentes, como, por exemplo, aumento de tendências suicidas com o uso de antidepressivos, são mencionadas nos Capítulos 6 e 7. Quanto ao transtorno bipolar, discute-se, até mesmo, se as crianças apresentam essa doença e se os sintomas atribuíveis ao transtorno bipolar deveriam ser tratados com medicamentos psicotrópicos potentes. Na realidade, está ficando cada vez mais claro que existem efetivamente manias pré-puberais e na adolescência, que são mais comuns do que se pensava no passado, mas cujos sintomas diferem daqueles da mania “clássica” do adulto. Isto é, a mania pré-puberal caracteriza-se por irritabilidade intensa, ausência de episódios distintos, “tempestades afetivas” periódicas com explosões graves, persistentes e, com frequência, violentas, comportamento agressivo e raiva. Os sintomas tendem a ser crônicos e contínuos, em vez de episódicos e agudos. O humor só raramente é eufórico, porém são observados níveis elevados de hiperatividade e atividade excessiva. Parece cada vez mais claro que a mania pediátrica possa não ser tão rara, porém difícil de ser diagnosticada e diferenciada do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), do transtorno de conduta e desregulação do temperamento, um transtorno recentemente proposto. Por



isso, um quadro atípico de mania emerge para muitas crianças e adolescentes com transtorno bipolar, o qual se caracteriza por humor predominantemente irritável, mania mista com depressão e evolução crônica, que difere muito do quadro da mania eufórica do adulto com evolução bifásica e episódica.

A mania com início na adolescência pode envolver, com mais frequência, euforia, porém, nos demais aspectos, apresenta os sintomas característicos da mania de início na infância, e não da mania de início no adulto. De fato, uma “mania mista”, que acomete 20 a 30% dos adultos com mania bipolar frequentemente pode ter seu início na infância ou na adolescência, com as características adicionais de evolução crônica, taxa elevada de suicídio, resposta precária ao tratamento e história inicial de sintomas cognitivos altamente sugestivos de TDAH. Assim, a mania pediátrica pode evoluir para a mania mista do adulto. Nas crianças, a mania exibe considerável sobreposição sintomática com o TDAH. Foi estimado que mais da metade (e possivelmente até 90%) dos pacientes com mania pediátrica também apresente TDAH. Isso não se deve apenas à “distratibilidade, à hiperatividade motora e à loquacidade”, sintomas diagnósticos que se sobrepõem na mania e no TDAH, mas sim a uma verdadeira comorbidade. Nesses pacientes, parece ser necessário estabilizar a mania antes de tratar o TDAH para se obterem melhores resultados, bem como associar estabilizadores do humor ao tratamento do TDAH.

Em crianças, o transtorno de conduta também está fortemente associado à mania. Muitos pacientes com mania qualificam-se para o diagnóstico de transtorno de conduta. Isso torna essa associação muito controversa quando levada a tratamento com antipsicóticos em praticamente todas as crianças portadoras de transtorno de conduta. Todavia, existem diferenças quanto aos sintomas entre os dois grupos, sendo a inquietação física e o julgamento fraco mais comuns nos casos comórbidos de transtorno de conduta e mania do que naqueles com mania isoladamente. Por fim, os transtornos de ansiedade, particularmente o transtorno de pânico e agorafobia, são frequentemente comórbidos com a mania em crianças.

No que concerne ao tratamento do transtorno bipolar em crianças e adolescentes, a melhor opção consiste em usar os fármacos de eficácia comprovada em adultos. Entretanto, há notável escassez de evidências quanto ao modo como tratar o transtorno bipolar em crianças e adolescentes. São necessários muitos estudos adicionais sobre estabilizadores do humor nessa faixa etária.

## **Futuros estabilizadores do humor**

Como os alvos farmacológicos dos estabilizadores do humor não estão bem estabelecidos, os novos tendem a pertencer às mesmas áreas que os fármacos atuais: isto é, novos antipsicóticos e novos anticonvulsivantes. Pesquisas mais recentes também estão direcionadas para novas maneiras de se *bloquear a ação do glutamato* ou de se ligar ao *sítio sigma-1* ( $\sigma_1$ ). Tanto a cetamina quanto o dextrometorfano atuam nesses locais e são discutidos no Capítulo 7 (ver também Figuras 7.90 a 7.94).

## Resumo

Nos últimos anos, houve desenvolvimento significativo dos estabilizadores do humor. Envolvem agentes relacionados com a mania e o tratamento desta, impedindo sua recidiva, bem como fármacos relacionados com depressão e que tratam a depressão bipolar, enquanto impedem sua recidiva. Numerosos agentes com diversos mecanismos de ação são estabilizadores do humor, particularmente o lítio, vários anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos. Devido aos limites de eficácia e tolerabilidade dos atuais estabilizadores do humor, a terapia combinada constitui a regra, e a monoterapia com estabilizadores do humor, a exceção. Há cada vez mais evidências sobre maneiras de se associarem agentes para aliviar todos os sintomas do transtorno bipolar e impedir recidivas. Contudo, o tratamento do transtorno bipolar continua sendo tanto uma arte quanto uma ciência psicofarmacológica.

# Transtornos de Ansiedade e Ansiolíticos

**Dimensões dos sintomas nos transtornos de ansiedade**

Quando a ansiedade passa a ser um transtorno de ansiedade?

Sobreposição dos sintomas da depressão maior e dos transtornos de ansiedade

Sobreposição dos sintomas em diferentes transtornos de ansiedade

**Amígdala e neurobiologia do medo****Alças corticoestriado-alamocorticais e neurobiologia da preocupação****GABA e benzodiazepínicos**

Subtipos de receptores GABA<sub>A</sub>

Benzodiazepínicos como moduladores alostéricos positivos ou PAM

Benzodiazepínicos como ansiolíticos

**Ligantes  $\alpha_2\delta$  como ansiolíticos****Serotonina e ansiedade****Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade****Condicionamento versus extinção do medo**

Condicionamento do medo

Novas abordagens no tratamento dos transtornos de ansiedade

**Tratamentos dos subtipos de transtornos de ansiedade**

Transtorno de ansiedade generalizada

Transtorno de pânico

Transtorno de ansiedade social

Transtorno de estresse pós-traumático

**Resumo**

Este capítulo oferece visão geral e sucinta dos transtornos de ansiedade e seus tratamentos. Apresenta, também, uma descrição de como os subtipos de transtornos de ansiedade se sobrepõem uns aos outros, bem como ao transtorno depressivo maior. Relatos clínicos e critérios formais para o diagnóstico dos subtipos de transtornos de ansiedade são apenas mencionados brevemente. O leitor deve consultar fontes de referências padrão para esse material. A discussão aqui irá ressaltar como as descobertas feitas sobre o funcionamento de diversos circuitos cerebrais e neurotransmissores – particularmente aqueles centrados na amígdala – têm impacto em nossa compreensão do medo e da

preocupação, dois sintomas próprios dos transtornos de ansiedade.

Desse modo, o objetivo deste capítulo é levar ao conhecimento do leitor ideias a respeito das manifestações clínicas e biológicas dos transtornos de ansiedade, a fim de que compreenda os mecanismos de ação de seus diversos tratamentos, aqui discutidos. Muitos desses tratamentos são extensamente abordados em outros capítulos. Para mais detalhes sobre os mecanismos dos agentes ansiolíticos também usados no tratamento da depressão (*i. e.*, certos antidepressivos), o leitor deve consultar o Capítulo 7. Já para os ansiolíticos utilizados no alívio da dor crônica (*i. e.*, alguns anticonvulsivantes), convém conferir o Capítulo 10. A discussão, neste capítulo, é feita em nível conceitual, e não em nível pragmático. Para detalhes de doses, efeitos colaterais, interações medicamentosas e outras questões relevantes para a prescrição desses fármacos na prática clínica, o leitor deve consultar manuais farmacológicos padrão (como o *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber Guide*).

## Dimensões dos sintomas nos transtornos de ansiedade

### Quando a ansiedade passa a ser um transtorno de ansiedade?

A ansiedade é uma emoção normal em circunstâncias de ameaça. Por isso, acredita-se que faça parte da reação evolutiva de “luta ou fuga” para a sobrevivência. Enquanto pode ser normal ou até mesmo adaptativo ficar ansioso ao ser atacado por um tigre-dentes-de-sabre (ou algo equivalente), existem muitas circunstâncias em que a ansiedade não é adaptativa e constitui um transtorno psiquiátrico. A ideia de ansiedade como transtorno psiquiátrico está evoluindo rapidamente e caracteriza-se pelo conceito de sintomas centrais, ou nucleares, de medo e preocupação excessivos (Figura 9.1). Em contrapartida, a depressão maior caracteriza-se por sintomas centrais de humor deprimido ou perda de interesse (Figura 9.1).

Os transtornos de ansiedade apresentam considerável sobreposição de sintomas com a depressão maior (ver os sintomas que circundam as características centrais na Figura 9.1), particularmente transtorno do sono, problemas de concentração, fadiga e dificuldades psicomotoras/de ativação. Cada transtorno de ansiedade apresenta, ainda, várias sobreposições de sintomas com outros transtornos de ansiedade (Figuras 9.2 a 9.5). Os transtornos de ansiedade também estão associados a extensa comorbidade, não apenas com a depressão maior, mas também uns com os outros, visto que muitos pacientes demonstram ter, com o passar do tempo, um segundo ou, até mesmo, um terceiro transtorno de ansiedade concomitante. Por fim, os transtornos de ansiedade são frequentemente comórbidos com muitas outras condições, como uso abusivo de substâncias, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, transtorno bipolar, transtornos dolorosos, transtorno do sono e outros.

Desse modo, o que vem a ser um transtorno de ansiedade? Todos esses transtornos parecem manter as características centrais de algum tipo de ansiedade ou medo associados a algum tipo de preocupação. No entanto, sua história natural ao longo do tempo revela que eles se transformam uns

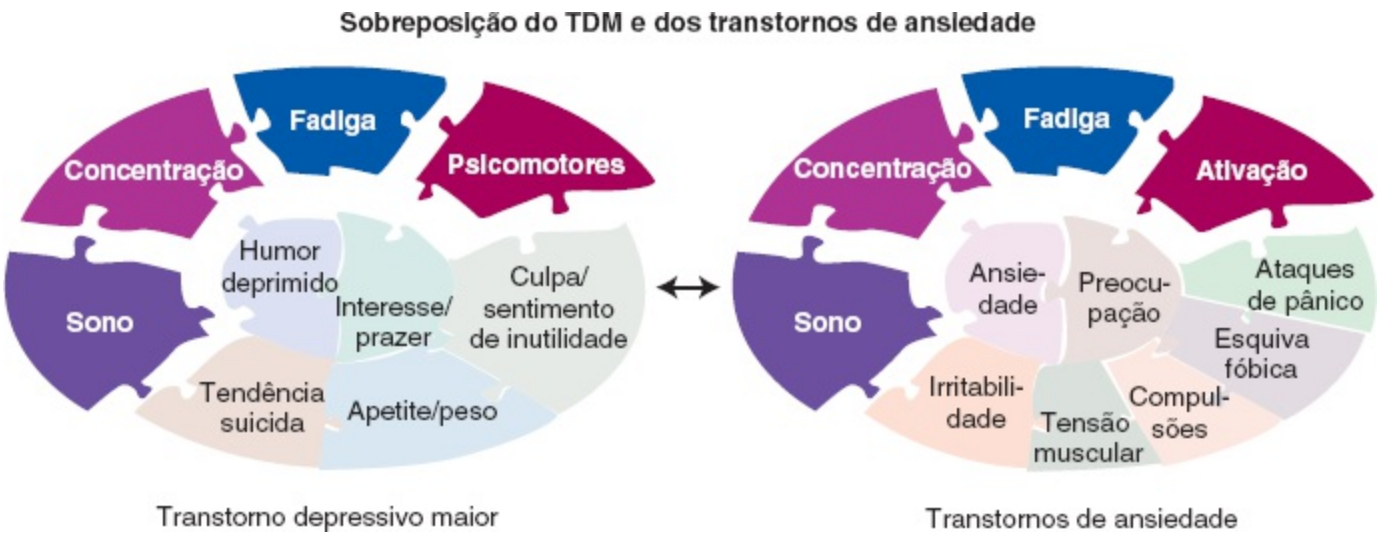
nos outros e evoluem para a expressão de uma síndrome completa de sintomas de transtornos de ansiedade (Figura 9.1). Em seguida, retornam a níveis subsindrômicos de sintomas, para reaparecer outra vez como o transtorno de ansiedade original, como um transtorno de ansiedade diferente (Figuras 9.2 a 9.5) ou como depressão maior (Figura 9.1). Se todos os transtornos de ansiedade compartilham sintomas centrais de medo e preocupação (Figuras 9.1 e 9.6) e, como será discutido mais adiante, se todos eles são basicamente tratados com os mesmos fármacos, como muitos daqueles usados na depressão maior, surge a questão: qual é a diferença entre um transtorno de ansiedade e outro? Também poderíamos perguntar: qual é a diferença entre a depressão maior e os transtornos de ansiedade? Todos os transtornos são realmente diferentes, ou representam, na verdade, aspectos distintos da mesma doença?

## Sobreposição dos sintomas da depressão maior e dos transtornos de ansiedade

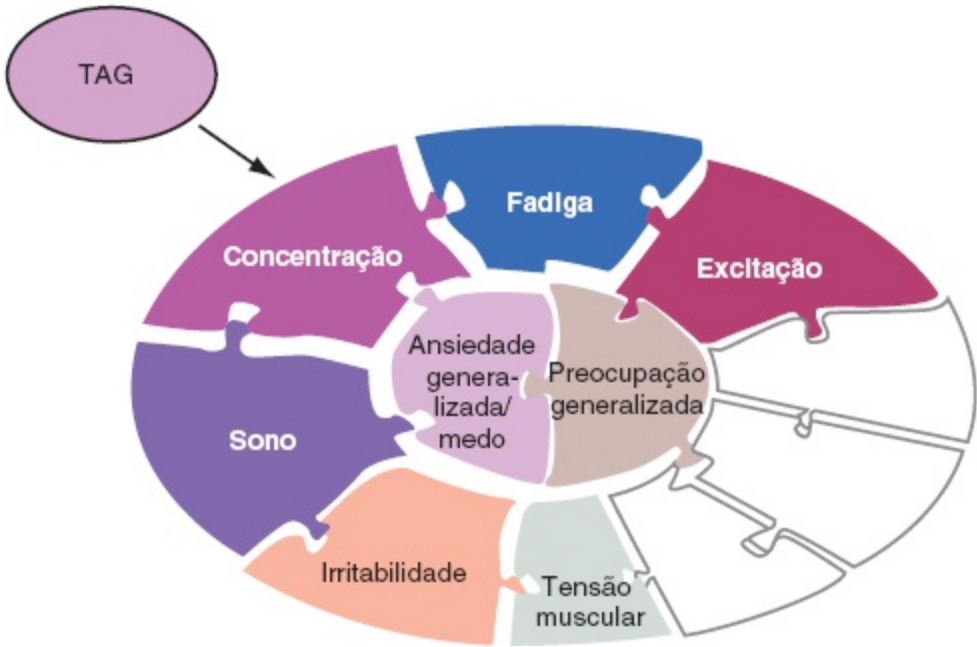
Embora os sintomas nucleares da depressão maior (humor deprimido ou perda de interesse) sejam diferentes daqueles dos transtornos de ansiedade (medo e preocupação), há bastante sobreposição com os outros sintomas considerados diagnósticos, tanto para um episódio depressivo maior quanto para vários transtornos de ansiedade diferentes (Figura 9.1). Esses sintomas sobrepostos envolvem problemas de sono, concentração e fadiga, bem como problemas psicomotores/de excitação (Figura 9.1). Assim, é fácil perceber como o fato de adquirir ou perder apenas alguns desses sintomas pode transformar um episódio depressivo maior em transtorno de ansiedade (Figura 9.1) ou transtorno de ansiedade em outro (Figuras 9.2 a 9.5).

Do ponto de vista terapêutico, pode fazer pouca diferença definir qual o diagnóstico específico ao longo desses transtornos (Figuras 9.1 a 9.5). Ou seja, os tratamentos psicofarmacológicos de primeira linha podem não ser muito diferentes para um paciente que, no momento, esteja preenchendo os requisitos para episódio depressivo maior com ansiedade (mas não um transtorno de ansiedade propriamente dito), em comparação com um paciente que se enquadre nos critérios para um episódio depressivo maior e também em todos os critérios de um transtorno de ansiedade comórbido. Embora seja útil estabelecer um diagnóstico específico para o acompanhamento de pacientes ao longo do tempo e para documentar a evolução dos sintomas, a ênfase, do ponto de vista psicofarmacológico, consiste em usar, cada vez mais, a estratégia terapêutica fundamentada em sintomas para os pacientes que apresentem qualquer desses transtornos. Isso porque o cérebro não é organizado conforme o DSM, mas sim de acordo com circuitos cerebrais, com a localização topográfica das funções. Isto é, os tratamentos específicos são personalizados para cada paciente, desconstruindo-se o transtorno em uma lista de sintomas específicos que o paciente esteja manifestando (ver Figuras 9.2 a 9.5). Em seguida, cabe estabelecer a correspondência desses sintomas com os circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais, regulados por neurotransmissores específicos, a fim de selecionar e combinar de modo racional os tratamentos psicofarmacológicos, eliminando todos os sintomas e

levando o paciente à remissão.

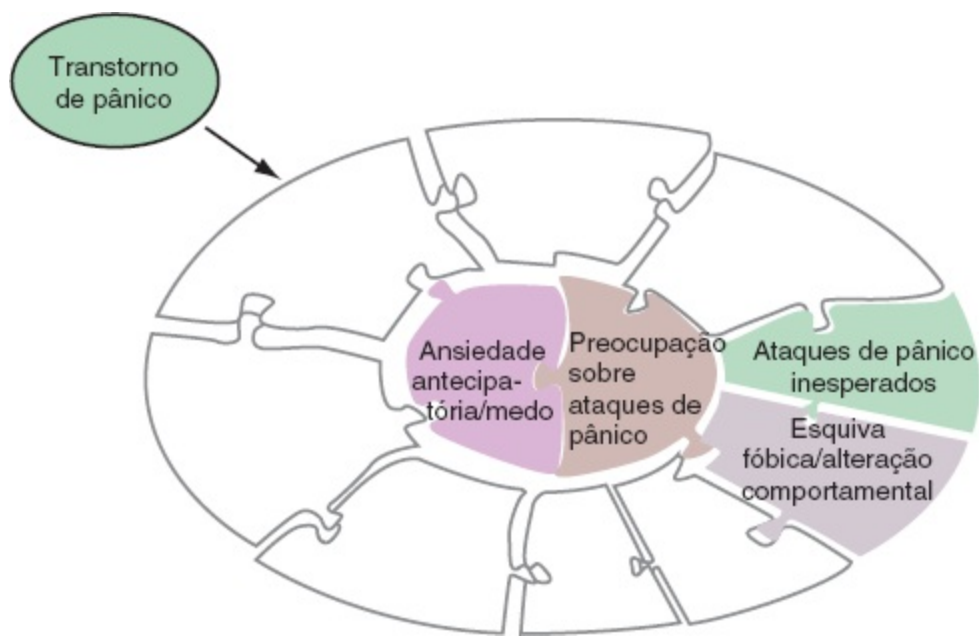


**Figura 9.1 Sobreposição do transtorno depressivo maior e dos transtornos de ansiedade.** Embora os sintomas nucleares dos transtornos de ansiedade (ansiedade e preocupação) sejam diferentes dos sintomas nucleares da depressão maior (perda de interesse e humor deprimido), existe considerável sobreposição entre os demais sintomas associados a esses transtornos (compare o quebra-cabeça dos “transtornos de ansiedade” à direita com o quebra-cabeça do “TDM” à esquerda). Por exemplo, fadiga, dificuldades de sono e problemas de concentração são comuns em ambos os tipos de transtornos.

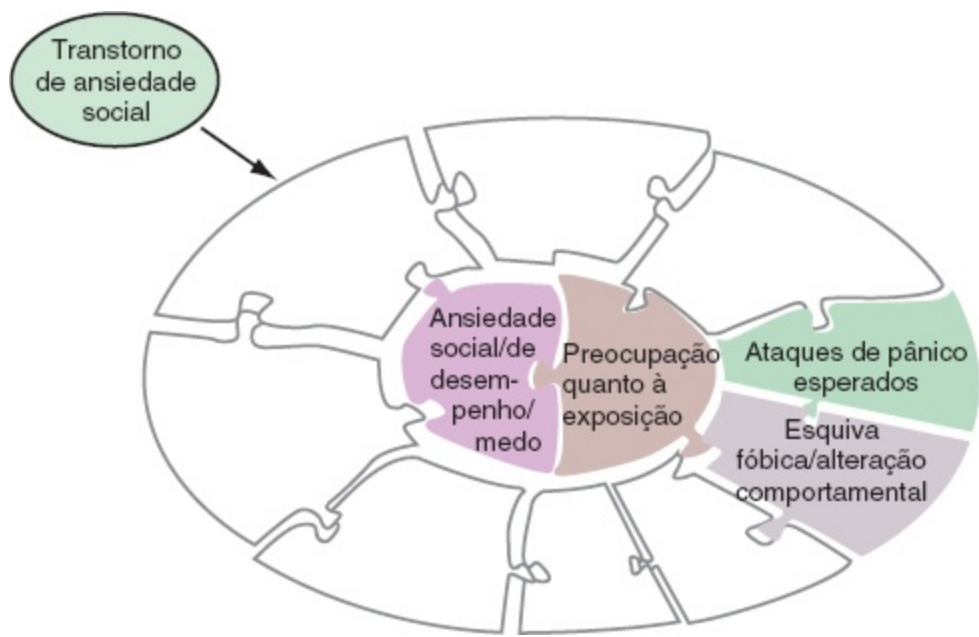


**Figura 9.2 Transtorno de ansiedade generalizada (TAG).** São mostrados aqui os sintomas tipicamente associados ao TAG. Envolvem sintomas nucleares de ansiedade generalizada e preocupação, bem como excitação, fadiga, dificuldade de concentração, problemas no sono, irritabilidade e tensão muscular. Muitos desses sintomas, inclusive os nucleares, também aparecem em outros transtornos de ansiedade.

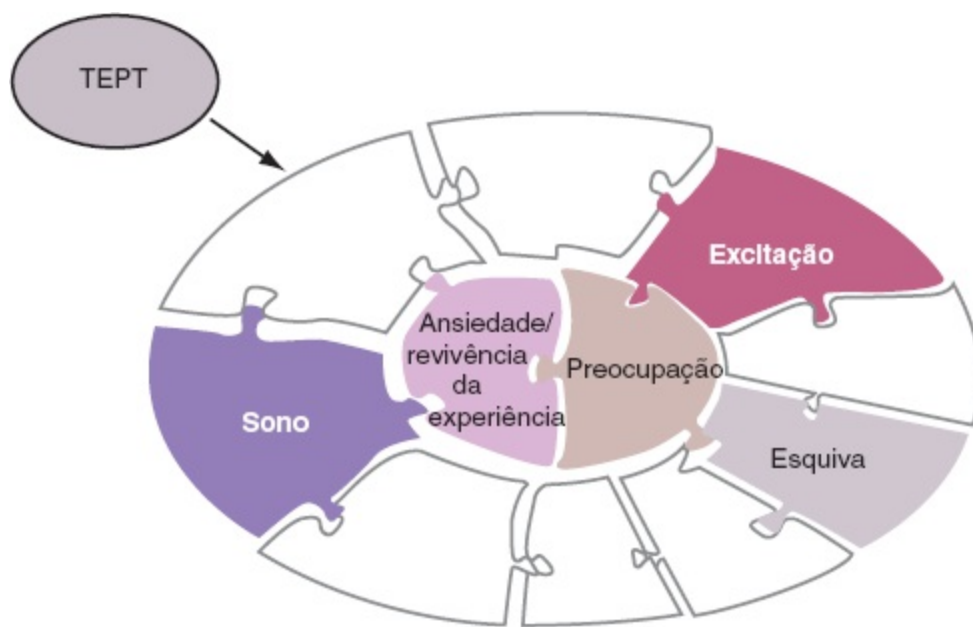




**Figura 9.3 Transtorno de pânico.** São mostrados aqui os sintomas característicos do transtorno de pânico, tendo como os nucleares a ansiedade antecipatória e a preocupação sobre os ataques de pânico. Os sintomas associados consistem nos próprios ataques de pânico inesperados e esquiva fóbica ou outras alterações comportamentais associadas à preocupação sobre os ataques de pânico.



**Figura 9.4 Transtorno de ansiedade social.** O transtorno de ansiedade social envolve os sintomas nucleares ansiedade ou medo com relação ao desempenho social, com preocupação quanto à exposição social. Os sintomas associados consistem em ataques de pânico, que são previsíveis e esperados em determinadas situações sociais, bem como esquiva fóbica dessas situações.



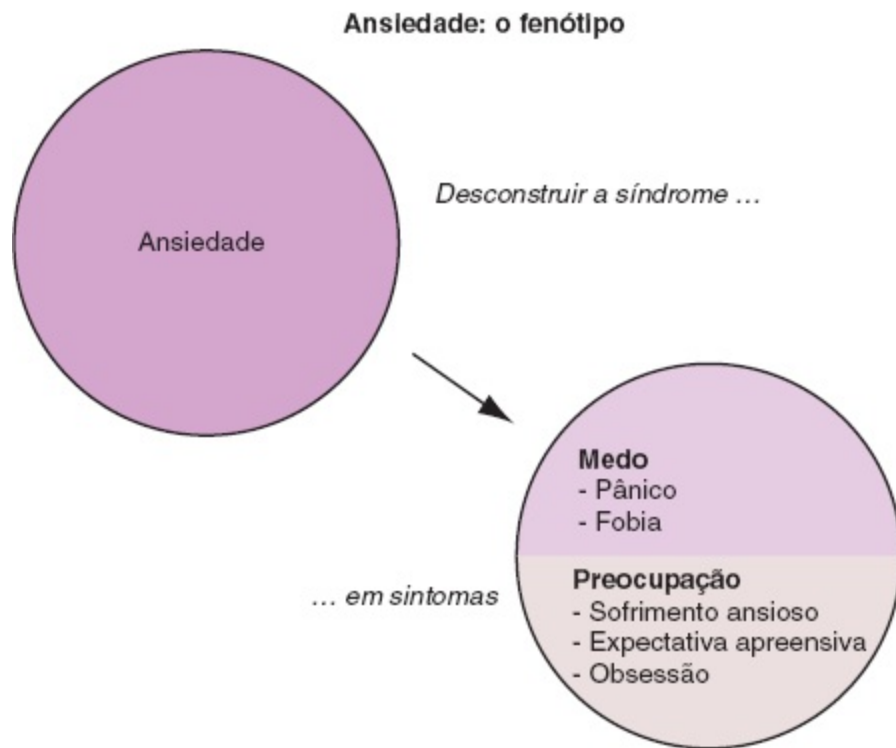
**Figura 9.5 Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).** São mostrados aqui os sintomas característicos do TEPT. Estes incluem os sintomas nucleares da ansiedade enquanto o evento traumático está sendo novamente revivenciado, e preocupação sobre os outros sintomas do TEPT, como aumento das respostas de excitação e sobressalto, dificuldades de sono, com pesadelos, e comportamentos de esquiva.

## Sobreposição dos sintomas em diferentes transtornos de ansiedade

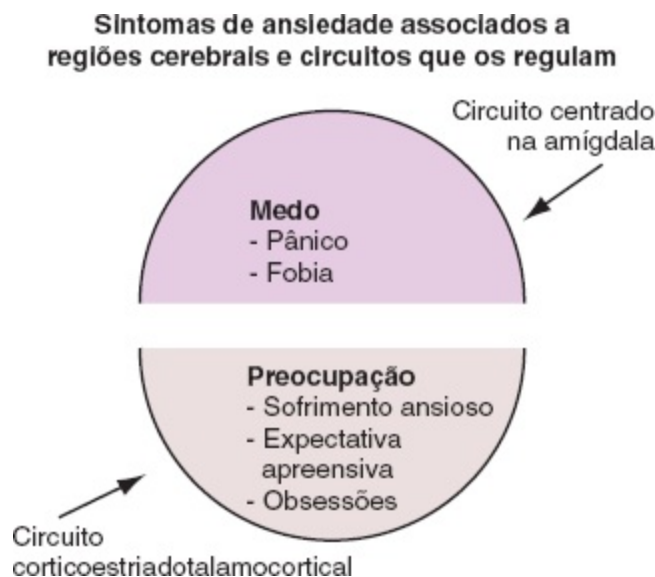
Embora haja critérios diagnósticos distintos para diferentes transtornos de ansiedade (Figuras 9.2 a 9.5), eles constantemente são modificados. Assim, muitos especialistas não consideram mais o transtorno obsessivo-compulsivo como transtorno de ansiedade (o TOC é discutido no Capítulo 14 sobre impulsividade). Todos os transtornos de ansiedade apresentam sintomas sobrepostos de ansiedade/medo associados à preocupação (Figura 9.6). Foram realizados progressos notáveis na compreensão dos circuitos subjacentes ao sintoma nuclear ansiedade/medo, com base em uma série de pesquisas neurobiológicas sobre a amígdala (Figuras 9.7 a 9.14). As ligações entre a amígdala, os circuitos do medo e os tratamentos do sintoma ansiedade/medo nos transtornos de ansiedade são discutidas no restante deste capítulo.

A preocupação é o segundo sintoma nuclear compartilhado por todos os transtornos de ansiedade (Figura 9.7). Teoricamente, este sintoma está ligado ao funcionamento das alças corticoestriadotalamocorticais (CETC). As ligações entre os circuitos CETC, as “alças da preocupação” e os tratamentos para o sintoma preocupação em todo o espectro dos transtornos de ansiedade são discutidas mais adiante, neste capítulo (ver também Figuras 9.15 a 9.17, 9.26 e 9.29). Veremos que o que diferencia um transtorno de outro pode não ser a localização anatômica, nem os neurotransmissores que regulam o medo e a preocupação em cada um deles (Figuras 9.6 e 9.7), mas a natureza específica da disfunção nesses mesmos circuitos em vários transtornos de ansiedade. Isto é, no transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a disfunção na amígdala e nas alças CETC da preocupação pode ser persistente e ininterrupta, ainda que sem gravidade (Figura 9.2), enquanto, no

transtorno de pânico, tal disfunção talvez seja intermitente, porém catastrófica e inesperada (Figura 9.3) ou esperada na ansiedade social (Figura 9.4). A disfunção dos circuitos pode ser de origem traumática e condicionada no transtorno de estresse pós-traumático (Figura 9.5).



**Figura 9.6 Ansiedade: o fenótipo.** A ansiedade pode ser desconstruída ou decomposta em dois sintomas nucleares: medo e preocupação. Esses sintomas aparecem em todos os transtornos de ansiedade, embora o que os desencadeia difira de um transtorno para outro.

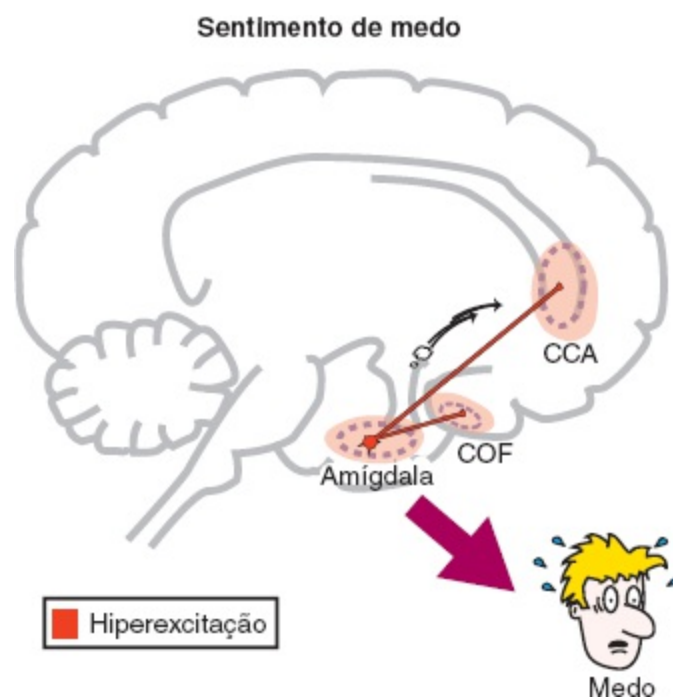


**Figura 9.7 Ligação entre sintomas de ansiedade e circuitos.** A ansiedade e os sintomas do medo (p. ex., pânico, fobias) são regulados por um circuito centrado na amígdala. Por outro lado, a preocupação é regulada por uma alça corticoestriadotalamocortical (CETC). Esses circuitos podem estar envolvidos em todos os transtornos de ansiedade, nos quais os diferentes fenótipos não significam ser circuitos únicos, mas disfunções divergentes dentro desses circuitos.

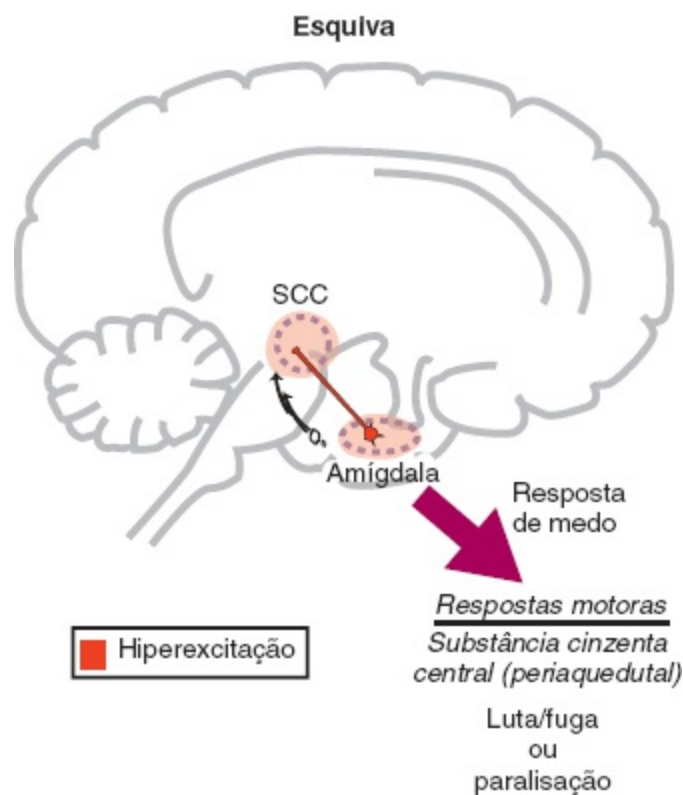
## Amígdala e neurobiologia do medo

A amígdala, núcleo cerebral com formato de amêndoa localizado próximo ao hipocampo, apresenta conexões anatômicas importantes, o que a torna capaz de integrar as informações sensoriais e cognitivas e, em seguida, determinar se haverá ou não resposta de medo. Especificamente, o afeto ou o sentimento de medo podem ser regulados por conexões recíprocas que a amígdala compartilha com áreas essenciais do córtex pré-frontal, as quais regulam as emoções, isto é, o córtex orbitofrontal e o córtex cingulado anterior (Figura 9.8). Todavia, o medo não é apenas um sentimento. A resposta de medo também pode envolver respostas motoras. Conforme as circunstâncias e o temperamento do paciente, essas respostas motoras podem ser fuga, luta ou paralisação. As respostas motoras de medo são reguladas, em parte, pelas conexões entre a amígdala e a área cinzenta periaquedutal do tronco encefálico (Figura 9.9).

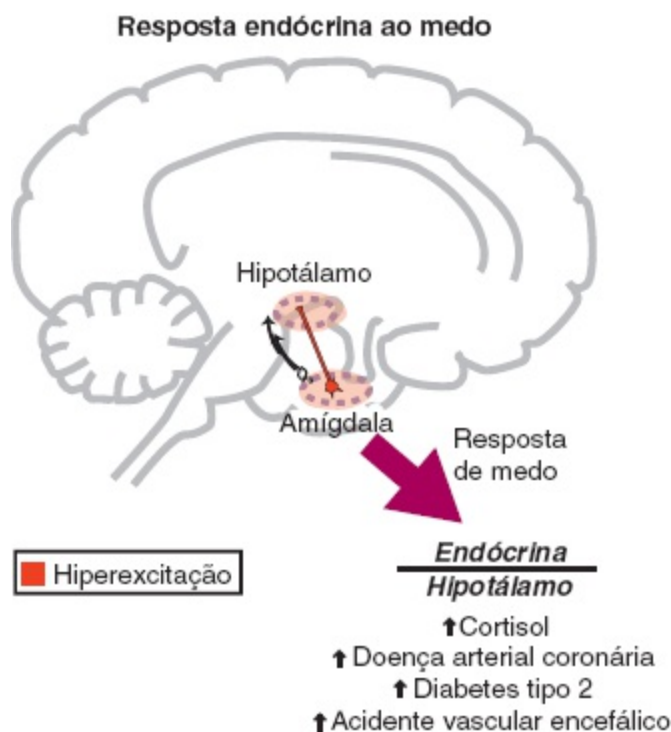
Existem, também, reações endócrinas que acompanham o medo, devido, em parte, a conexões entre a amígdala e o hipotálamo, o que provoca alterações no eixo HHSR (hipotálamo-hipófise-suprarrenal) e, portanto, nos níveis de cortisol. Uma rápida elevação do cortisol pode aumentar a probabilidade de sobrevivência quando o paciente se defronta com uma ameaça real, de curta duração. Entretanto, a ativação crônica e persistente desse aspecto da resposta de medo pode levar ao aumento de comorbidades clínicas, como doença arterial coronária e diabetes tipo 2, bem como acidente vascular encefálico (Figura 9.10) e atrofia do hipocampo (discutida no Capítulo 6 e mostrada na Figura 6.39B). A respiração também pode ser alterada durante a resposta de medo, regulada, em parte, pelas conexões entre a amígdala e o núcleo parabraquial no tronco encefálico (Figura 9.11). Uma resposta adaptativa ao medo consiste em acelerar a frequência respiratória diante de uma reação de luta/fuga para aumentar a probabilidade de sobrevivência. Todavia, em excesso, isso pode levar a sintomas indesejados de dispneia, exacerbação da asma ou falsa sensação de asfixia (Figura 9.11). Todos eles são sintomas comuns durante a ansiedade e, em particular, durante crises de ansiedade, como os ataques de pânico.



**Figura 9.8 Sentimento de medo.** Os sentimentos de medo são regulados por conexões recíprocas entre a amígdala e o córtex cingulado anterior (CCA) e entre a amígdala e o córtex orbitofrontal (COF). Especificamente, pode ser que a hiperexcitação desses circuitos produza sentimentos de medo.

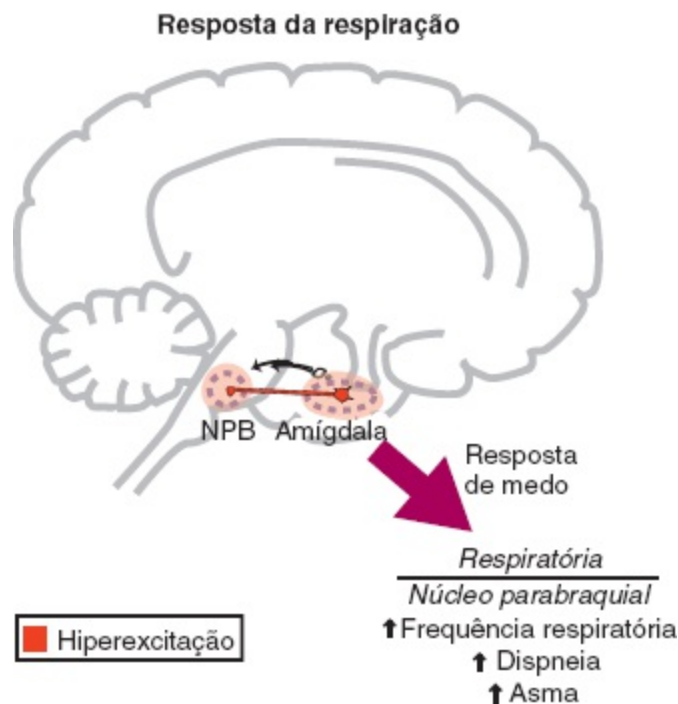


**Figura 9.9 Esquiva.** Os sentimentos de medo podem ser expressos por meio de comportamentos como esquiva, que é regulada, em parte, pelas conexões recíprocas entre a amígdala e a substância cinzenta periaquedutal ou central (SCC). Nesse sentido, a esquiva é uma resposta motora e pode ser análoga a ficar paralisado sob ameaça. Outras respostas motoras consistem em lutar ou correr (fugir) para sobreviver às ameaças do ambiente.



**Figura 9.10 Resposta endócrina ao medo.** A resposta do medo pode caracterizar-se, em parte, por efeitos endócrinos, como o aumento do cortisol, que ocorrem devido à excitação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR) pela amígdala. A excitação prolongada do eixo HHSR e a liberação de cortisol podem ter implicações significativas para a saúde,

como aumento do risco de doença arterial coronária, diabetes tipo 2 e acidente vascular encefálico.

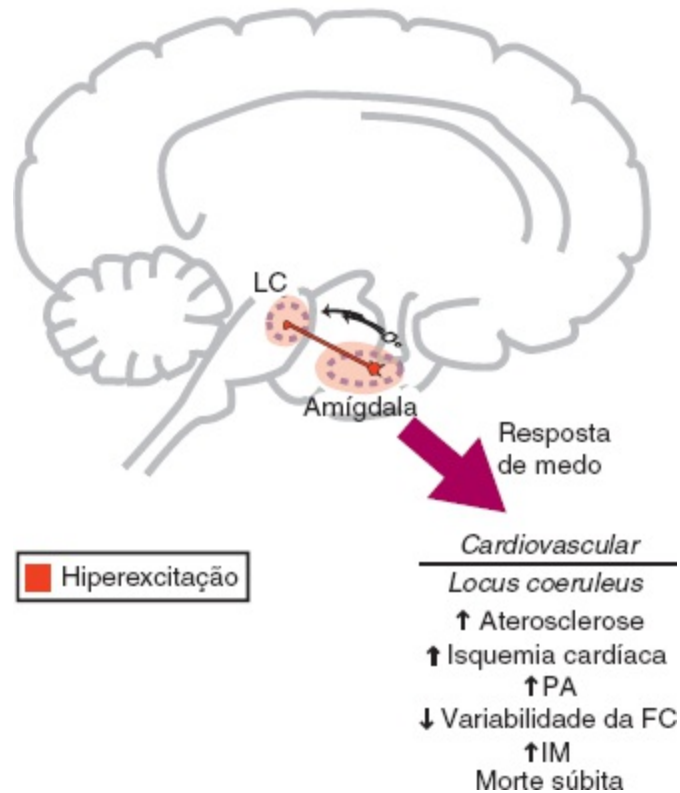


**Figura 9.11 Resposta respiratória.** Podem ocorrer alterações da respiração durante uma resposta de medo. Essas alterações são reguladas pela excitação do núcleo parabraquial (NPB) por meio da amígdala. A excitação inapropriada ou excessiva do NPB pode levar não apenas a aumento da frequência respiratória, mas também a sintomas como dispneia, exacerbação da asma ou sensação de asfixia.

O sistema nervoso autônomo é sintonizado com o medo e tem a capacidade de deflagrar respostas do sistema cardiovascular, como aumento do pulso e da pressão arterial para as reações de luta/fuga e sobrevivência durante ameaças reais. Essas respostas autonômicas e cardiovasculares são mediadas pelas conexões entre a amígdala e o *locus coeruleus*, a “casa” dos corpos celulares noradrenérgicos (Figura 9.12; os neurônios noradrenérgicos são discutidos no Capítulo 7, enquanto as vias e os neurônios noradrenérgicos estão ilustrados nas Figuras 6.25 a 6.30, bem como na Figura 6.32). Quando as respostas autonômicas são repetitivas e desencadeadas de modo inadequado ou cronicamente como parte de um transtorno de ansiedade, isso pode levar ao aumento do risco de aterosclerose, isquemia cardíaca, hipertensão, infarto do miocárdio e até morte súbita (Figura 9.12). “Morrer de susto” pode nem sempre ser um exagero ou uma figura de retórica! Por fim, talvez a ansiedade seja desencadeada internamente por memórias traumáticas armazenadas no hipocampo e ativadas pelas conexões com a amígdala (Figura 9.13), especialmente em condições como o transtorno de estresse pós-traumático.

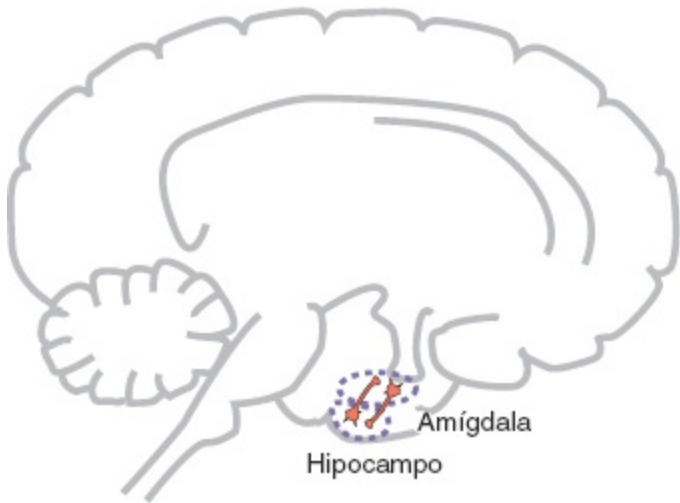


### Resposta autonômica ao medo



**Figura 9.12 Resposta autonômica ao medo.** As respostas autonômicas costumam estar associadas aos sentimentos de medo. Essas respostas envolvem aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA), que são reguladas por conexões recíprocas entre a amígdala e o *locus coeruleus* (LC). A ativação a longo prazo desse circuito pode levar a aumento do risco de aterosclerose, isquemia cardíaca, alteração da PA, diminuição da variabilidade da FC, infarto do miocárdio (IM) ou mesmo morte súbita.

### Hipocampo: o negociador do medo Interno



**Figura 9.13 O hipocampo e a revivência.** A ansiedade pode ser desencadeada não apenas por estímulo externo, mas também pelas memórias do paciente. As memórias traumáticas armazenadas no hipocampo podem ativar a amígdala, fazendo com que esta, por sua vez, ative outras regiões cerebrais e produza a resposta de medo. Chama-se isso de revivência, uma característica particular do transtorno de estresse pós-traumático.

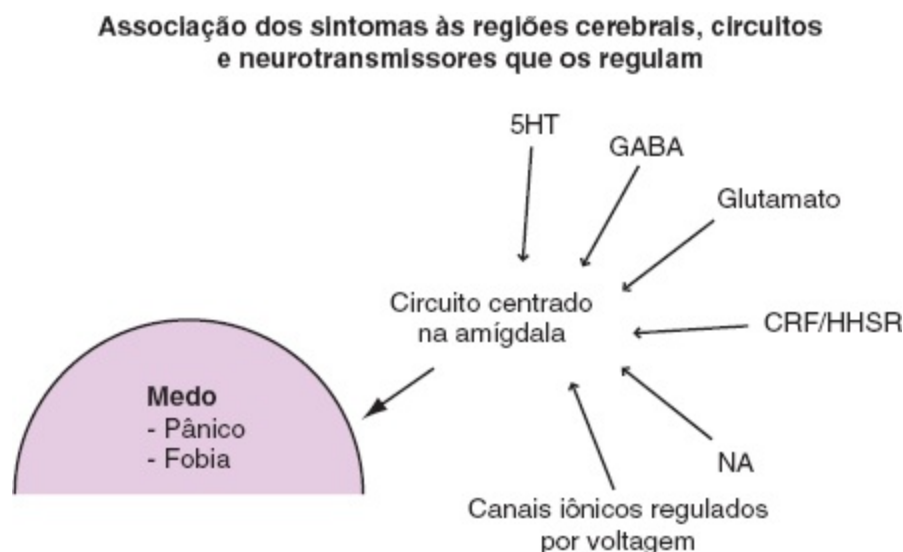
O processamento da resposta de medo é regulado pelas numerosas conexões neuronais que fluem para dentro e para fora da amígdala. Cada conexão utiliza neurotransmissores específicos, os quais

atuam em receptores específicos (Figura 9.14). Nessas conexões, vários neurotransmissores estão envolvidos na produção dos sintomas de ansiedade em nível da amígdala, além de numerosos agentes ansiolíticos que exercem ações sobre esses sistemas de neurotransmissores específicos para aliviar os sintomas de ansiedade e medo (Figura 9.14). Os reguladores neurobiológicos da amígdala, como os neurotransmissores GABA, 5HT e NA, os canais de cálcio controlados por voltagem e os ansiolíticos que atuam sobre esses neurotransmissores para mediar suas ações terapêuticas são discutidos especificamente mais adiante, neste capítulo.

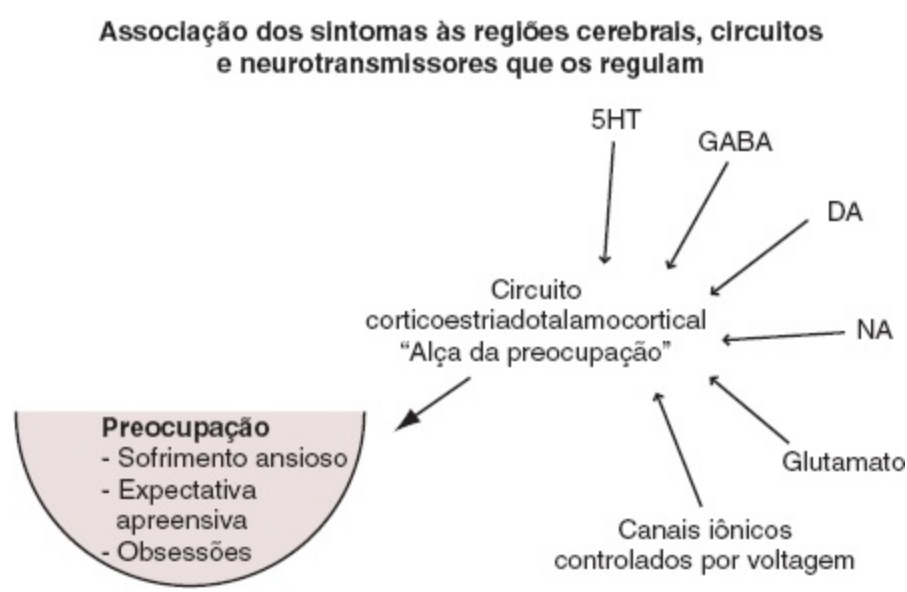
## Alças corticoestriadotalamocorticais e neurobiologia da preocupação

### Dopamina e preocupado ao nascer?

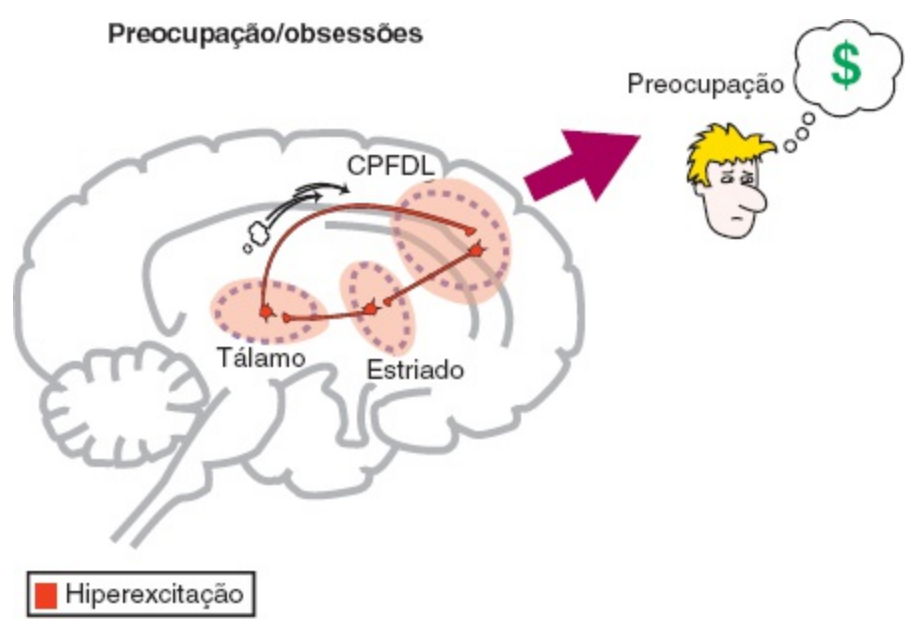
O segundo sintoma nuclear dos transtornos de ansiedade, a preocupação, envolve outro circuito específico (Figura 9.15). A preocupação, que pode envolver o sofrimento ansioso, as expectativas apreensivas, o pensamento catastrófico e as obsessões, está ligada a alças de retroalimentação corticoestriadotalamocorticais (CETC) do córtex pré-frontal (Figuras 9.15 e 9.16). Alguns especialistas formularam a teoria de que alças semelhantes de retroalimentação CETC regulam os sintomas relacionados de ruminações, obsessões e delírios, sendo todos estes recorrentes. Vários neurotransmissores e reguladores modulam esses circuitos, como serotonina, GABA, dopamina, noradrenalina, glutamato e canais iônicos regulados por voltagem (Figura 9.15). Existe grande sobreposição entre estes e muitos dos mesmos neurotransmissores e reguladores que modulam a amígdala (Figura 9.14). Como vários genótipos para a enzima COMT (catecol-*O*-metiltransferase) regulam a disponibilidade de um desses neurotransmissores, isto é, a dopamina, no córtex pré-frontal, as diferenças na disponibilidade de dopamina podem reduzir o risco de preocupação e transtorno de ansiedade e ajudar a determinar se alguém é “preocupado ao nascer” e vulnerável ao desenvolvimento de um transtorno de ansiedade, particularmente quando submetido a estresse (Figura 9.17).



**Figura 9.14 Ligação da ansiedade com circuitos e neurotransmissores.** Os sintomas ansiedade e medo estão associados à disfunção dos circuitos centrados na amígdala. Os neurotransmissores que regulam esses circuitos são a serotonina (5HT), o ácido γ-aminobutírico (GABA), o glutamato, o fator de liberação da corticotrofina (CRF) e a noradrenalina (NA), entre outros. Além disso, os canais iônicos controlados por voltagem estão envolvidos na neurotransmissão desses circuitos.



**Figura 9.15 Ligação da preocupação com circuitos e neurotransmissores.** A preocupação está associada à disfunção de alças corticoestriadotalamocorticais (CETC), que são reguladas pela serotonina (5HT), pelo ácido γ-aminobutírico (GABA), pela dopamina (DA), pela noradrenalina (NA), pelo glutamato e pelos canais iônicos controlados por voltagem.

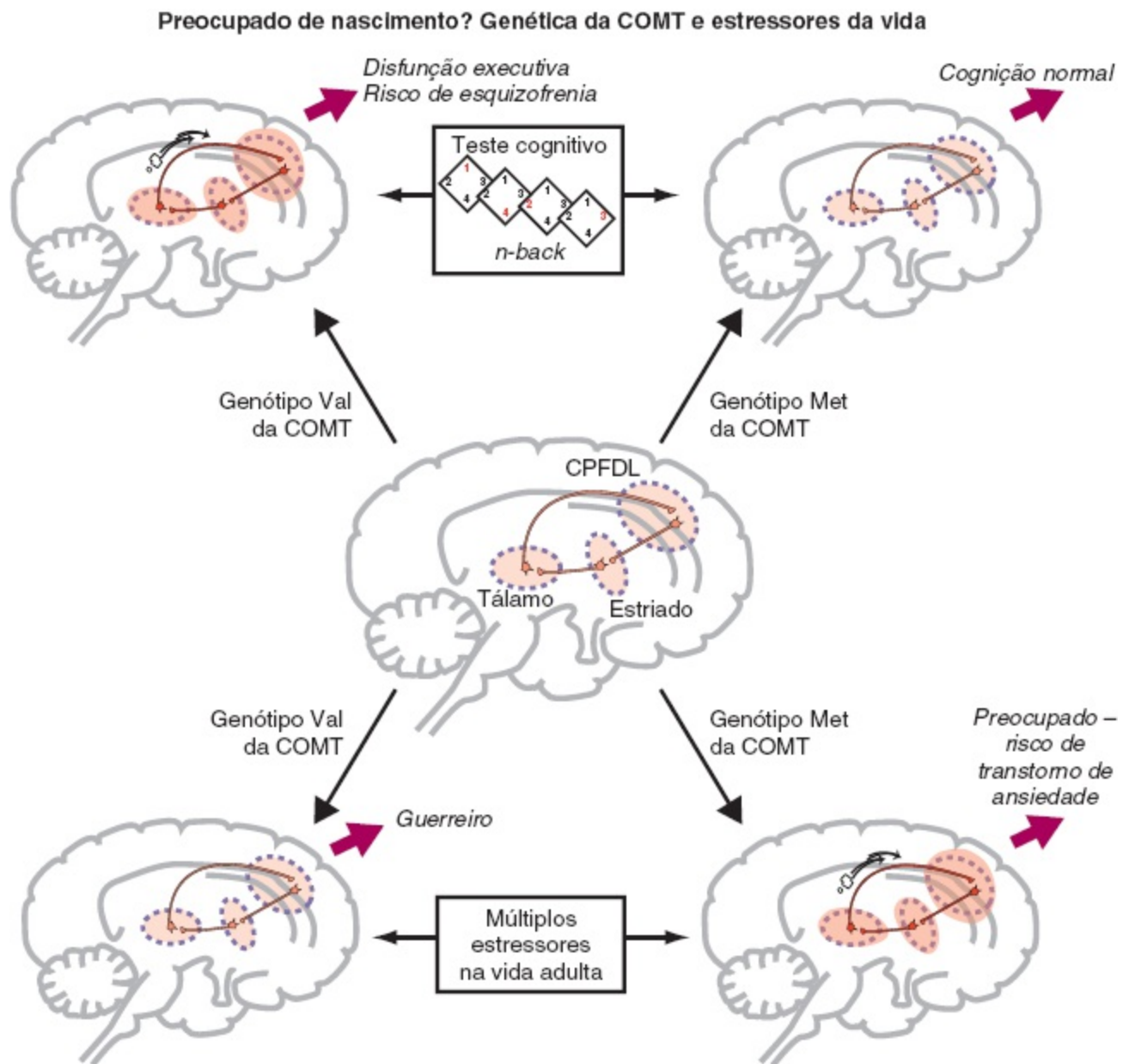


**Figura 9.16 Circuito da preocupação/obsessões.** A figura mostra uma alça corticoestriadotalamocortical (CETC) que se origina e termina no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL). A hiperexcitação desse circuito pode levar à preocupação ou às obsessões.

**Guerreiros versus preocupados (Warriors versus worriers)**

No Capítulo 4, foi mencionado o impacto de variantes genéticas da COMT sobre o funcionamento cognitivo na esquizofrenia. Especificamente, controles normais com a variante Met da COMT

apresentam processamento de informações mais eficiente no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) durante uma tarefa cognitiva, como o teste *n-back*. Esses pacientes apresentam menor atividade da COMT, níveis mais altos de dopamina e, presumivelmente, melhor processamento de informações durante tarefas de funcionamento executivo, que recrutam os circuitos do CPFDL. Devido ao processamento cognitivo mais eficiente de informações, esses pacientes também correm menor risco de esquizofrenia do que os portadores de Val da COMT (Figura 4.44).



**Figura 9.17 Genética da COMT e estressores da vida.** A atividade na alça corticoestriadotalamocortical (CETC) pode oscilar durante tarefas cognitivas, dependendo da variante da catecol-O-metiltransferase (COMT) apresentada pelo paciente (parte superior da figura). Assim, os pacientes com o genótipo MET da COMT (*i. e.*, os que apresentam menor atividade da enzima e, portanto, níveis mais elevados de dopamina) podem ter uma ativação “normal” e não apresentar problemas de desempenho durante uma tarefa cognitiva. Enquanto isso, aqueles com o genótipo Val podem exibir falta de eficiência no processamento cognitivo das informações, necessitar de hiperexcitação desse circuito e cometer mais erros durante a mesma tarefa. Estes últimos pacientes talvez corram também maior risco de esquizofrenia. De modo semelhante, a variante da COMT que o paciente apresenta pode afetar sua resposta ao estresse, visto que a alça CETC também regula a preocupação. Todavia, neste caso, o genótipo benéfico pode ser invertido. Isto é, como os pacientes com o genótipo Met apresentam atividade mais baixa da COMT e, portanto, níveis mais elevados de dopamina, a liberação de

dopamina em resposta ao estresse talvez seja excessiva e contribua para a preocupação e o risco de transtorno e ansiedade. Por outro lado, os pacientes com o genótipo Val podem ser menos reativos ao estresse, visto que a COMT pode destruir a dopamina em excesso.

À primeira vista, pode parecer que todas as vantagens biológicas estejam com aqueles que apresentam a variante Met da COMT. Entretanto, isso não é bem assim, quando surge a necessidade de processar estressores que causam liberação de dopamina. No caso do genótipo Met, com sua baixa atividade de COMT e níveis elevados de dopamina, os estressores podem produzir excesso de atividade da dopamina, o que diminui a eficiência do processamento de informações em condições de estresse, levando a sintomas de ansiedade e preocupação (“preocupados = *worriers*”). Desse modo, quando submetidos a algum tipo de estresse, os portadores Val da COMT, com sua maior atividade enzimática e níveis mais baixos de dopamina, parecem ser capazes de lidar com o aumento da liberação de dopamina que ocorre na presença de estresse, o que otimiza o processamento de informações. Por isso, são “guerreiros (= *warriors*)” que não têm medo nem preocupação quando estressados. A dopamina é apenas um dos reguladores potenciais dos circuitos e alças CETC da preocupação.

## GABA e benzodiazepínicos

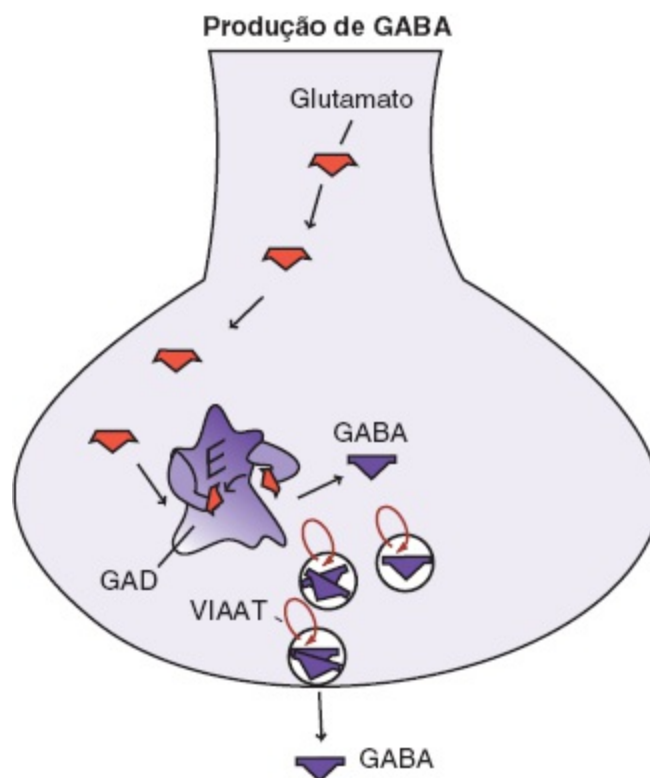
O GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) é um dos neurotransmissores essenciais envolvidos na ansiedade e na ação ansiolítica de muitos fármacos usados no tratamento dos transtornos de ansiedade. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, que normalmente desempenha um papel regulador importante na redução da atividade de numerosos neurônios, como os da amígdala e os das alças CETC. Os benzodiazepínicos, talvez os ansiolíticos mais conhecidos e mais largamente usados, atuam ao intensificar as ações do GABA na amígdala e no córtex pré-frontal, nas alças CETC, para aliviar a ansiedade. Para entender como o GABA regula os circuitos cerebrais na ansiedade e como os benzodiazepínicos exercem suas ações ansiolíticas, é importante conhecer o sistema neurotransmissor gabaérgico. Deve-se saber, inclusive, como o GABA é sintetizado e como sua ação termina na sinapse, além das propriedades dos receptores gabaérgicos (Figuras 9.18 a 9.24).

Especificamente, o GABA é produzido ou sintetizado a partir do aminoácido glutamato (ácido glutâmico) por meio das ações da enzima ácido glutâmico descarboxilase ou GAD (Figura 9.18). Uma vez formado nos neurônios pré-sinápticos, o GABA é conduzido por transportadores vesiculares de aminoácidos inibitórios (VIAAT) para dentro das vesículas sinápticas, onde é armazenado até ser liberado na sinapse durante a neurotransmissão inibitória (Figura 9.18). As ações sinápticas do GABA são interrompidas pelo transportador de GABA (GAT) pré-sináptico, também conhecido como bomba de recaptação de GABA (Figura 9.19), de modo análogo a transportadores semelhantes de outros neurotransmissores, discutidos ao longo deste texto. A ação do GABA também é finalizada pela enzima GABA transaminase (GABA-T), que o converte em substância inativa



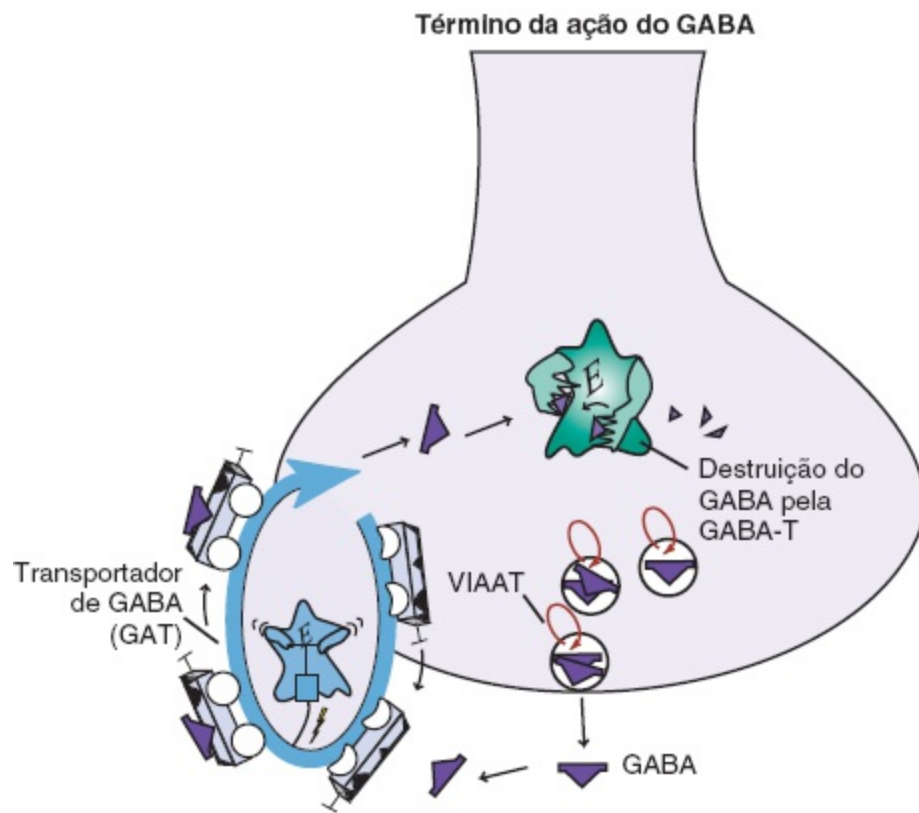
(Figura 9.19).

Existem três tipos principais de receptores de GABA e numerosos subtipos. Os principais tipos são os receptores de GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub> (Figura 9.20). Os receptores de GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>C</sub> são canais iônicos controlados por ligantes e fazem parte de um complexo macromolecular que forma um canal de cloreto inibitório (Figura 9.21). Vários subtipos de receptores de GABA<sub>A</sub> são alvos de benzodiazepínicos, hipnóticos sedativos, barbitúricos e/ou álcool (Figura 9.21) e estão envolvidos na neurotransmissão inibitória tônica ou fásica nas sinapses gabaérgicas (Figura 9.22). O papel fisiológico dos receptores de GABA<sub>C</sub> ainda não está bem esclarecido, porém eles não parecem ser alvos dos benzodiazepínicos. Em contrapartida, os receptores de GABA<sub>B</sub> são membros de uma classe diferente de receptores, isto é, os receptores ligados às proteínas G. Os receptores de GABA<sub>B</sub> podem se acoplar aos canais de cálcio e/ou potássio e estar envolvidos na dor, na memória, no humor e em outras funções do SNC.

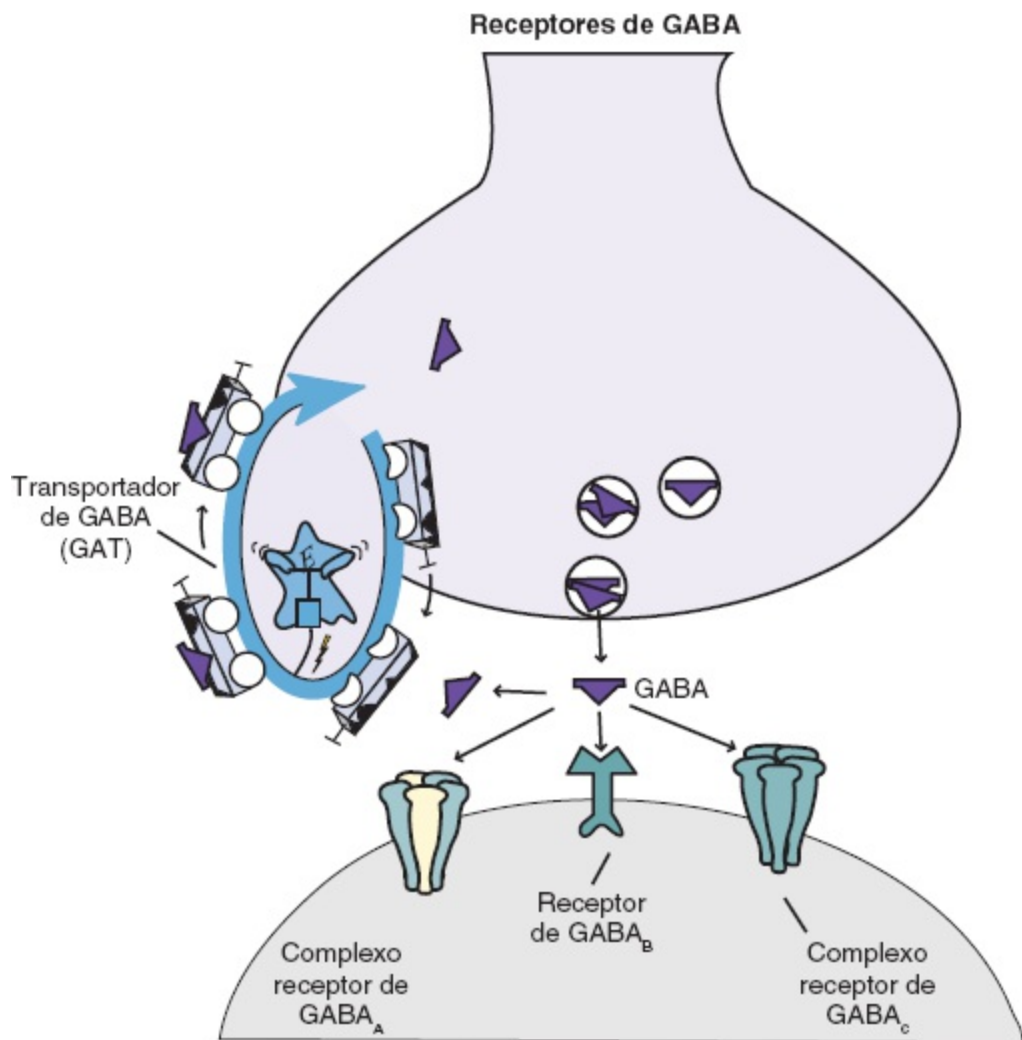


**Figura 9.18 Produção de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).** O aminoácido glutamato, precursor do GABA, é convertido em GABA pela enzima ácido glutâmico descarboxilase (GAD). Após sua síntese, o GABA é transportado em vesículas sinápticas por meio de transportadores vesiculares de aminoácidos inibitórios (VIAAT) e armazenado até sua liberação na sinapse, durante a neurotransmissão.

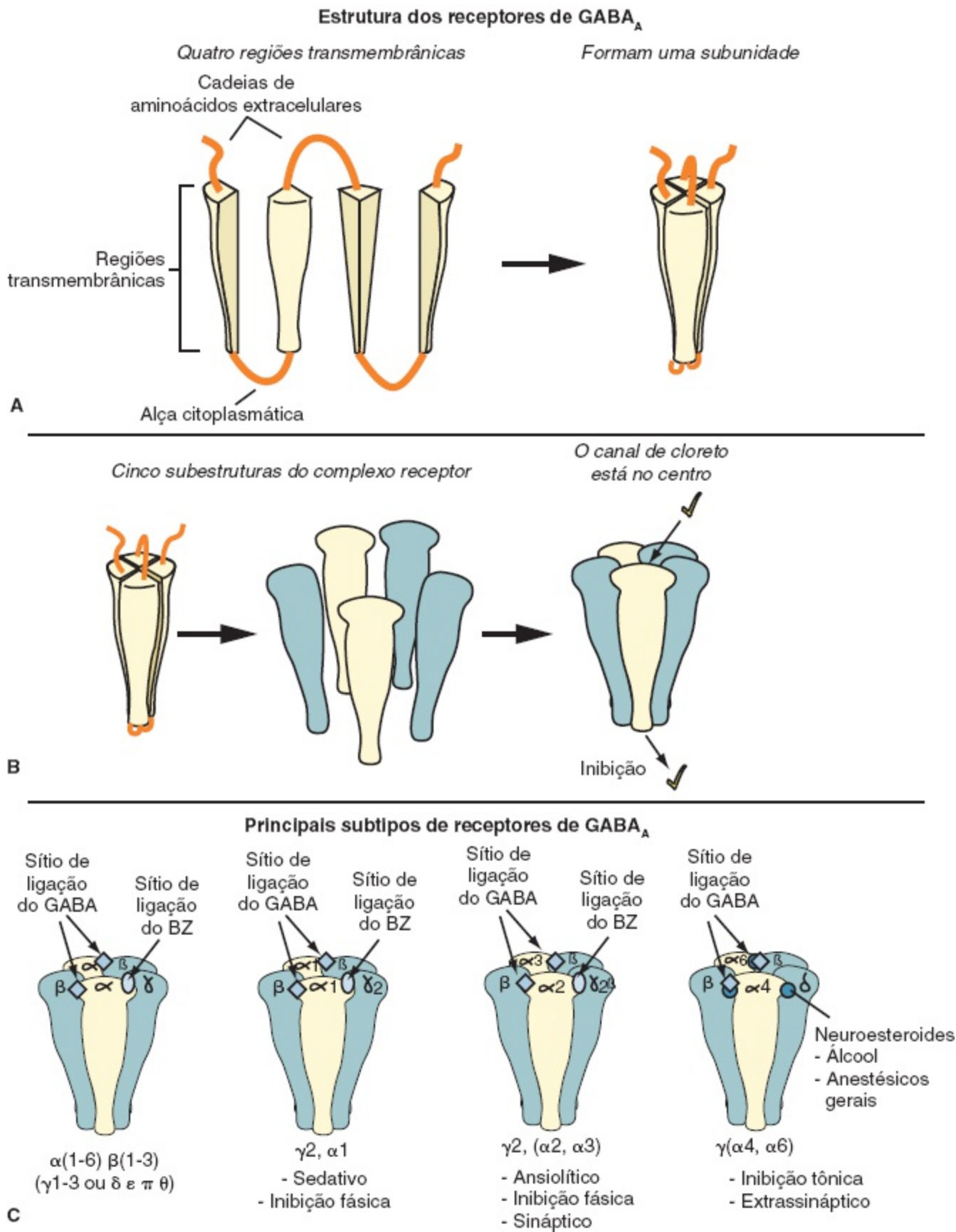




**Figura 9.19 Término da ação do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).** A ação do GABA pode ser interrompida por meio de múltiplos mecanismos. O GABA pode ser transportado para fora da fenda sináptica, de volta ao neurônio pré-sináptico pelo transportador de GABA (GAT), onde pode ser reacondicionado para uso futuro. Além disso, uma vez transportado de volta à célula, o GABA pode ser convertido em substância inativa pela enzima GABA transaminase (GABA-T).



**Figura 9.20 Receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA).** São mostrados aqui os receptores de GABA que regulam sua neurotransmissão. Esses receptores são o transportador de GABA (GAT), bem como os três tipos principais de receptores de GABA pós-sinápticos: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> e GABA<sub>C</sub>. Os receptores de GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>C</sub> são canais iônicos controlados por ligantes; fazem parte de um complexo macromolecular que forma um canal de cloreto inibitório. Os receptores de GABA<sub>B</sub> são receptores ligados às proteínas G, que podem se acoplar aos canais de sódio ou de potássio.



**Figura 9.21 Receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico A (GABA<sub>A</sub>).** São mostradas aqui as quatro regiões

transmembrânicas que compõem uma subunidade do receptor de GABA<sub>A</sub>. **B.** Existem cinco cópias dessas subunidades em um receptor GABA<sub>A</sub> totalmente constituído, em cujo centro se localiza o canal de cloreto. **C.** Diferentes tipos de subunidades (também denominadas isoformas ou subtipos) podem se combinar para formar o receptor de GABA<sub>A</sub>. São seis isoformas alfa ( $\alpha$ ) diferentes, três isoformas beta ( $\beta$ ) diferentes, três isoformas gama ( $\gamma$ ) diferentes, delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ), pi ( $\pi$ ), teta ( $\theta$ ) e três isoformas rô ( $\rho$ ). O tipo e a função finais de cada subtipo de receptor GABA<sub>A</sub> dependerão das subunidades que ele contém. Os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos (dois do meio) contêm subunidades  $\gamma$  e  $\alpha_{1-3}$  e medeiam a inibição fásica desencadeada por concentrações máximas de GABA liberadas na sinapse. Os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos com subunidades  $\alpha_1$  estão envolvidos no sono (segundo, a partir da esquerda), enquanto os que contêm subunidades  $\alpha_2$  e/ou  $\alpha_3$ , na ansiedade (segundo, a partir da direita). Os receptores de GABA<sub>A</sub> com subunidades  $\alpha_4$ ,  $\alpha_6$ ,  $\gamma_1$  ou  $\delta$  (extrema direita) são sensíveis aos benzodiazepínicos e de localização extrassináptica e regulam a inibição tônica.

## Subtipos de receptores GABA<sub>A</sub>

Os receptores GABA<sub>A</sub> desempenham um papel fundamental na mediação da neurotransmissão inibitória e como alvos dos ansiolíticos benzodiazepínicos. A estrutura molecular dos receptores de GABA<sub>A</sub> é mostrada na Figura 9.21. Cada subunidade do receptor de GABA<sub>A</sub> apresenta quatro regiões transmembrânicas (Figura 9.21A). Quando cinco subunidades se reúnem, elas formam um receptor de GABA<sub>A</sub> intacto, com um canal de cloreto no centro (Figura 9.21B). Existem muitos subtipos diferentes de receptores de GABA<sub>A</sub>, dependendo das subunidades presentes (Figura 9.21C). As subunidades dos receptores de GABA<sub>A</sub> também são denominadas isoformas e contemplam os tipos  $\alpha$  (com seis isoformas,  $\alpha_1$  a  $\alpha_6$ ),  $\beta$  (com três isoformas,  $\beta_1$  a  $\beta_3$ ),  $\gamma$  (com três isoformas,  $\gamma_1$  a  $\gamma_3$ ),  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$  e  $\rho$  (com três isoformas,  $\rho_1$  a  $\rho_3$ ) (Figura 9.21C). Para esta discussão, é importante o fato de que, dependendo das subunidades presentes, as funções de um receptor de GABA<sub>A</sub> podem variar significativamente.

## Receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos

Os receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos são os que apresentam as subunidades  $\alpha_4$ ,  $\alpha_6$ ,  $\gamma_1$  ou  $\delta$  (Figura 9.21C). Os receptores de GABA<sub>A</sub> com uma subunidade  $\delta$ , em vez de uma subunidade  $\gamma$ , mais as subunidades  $\alpha_4$  ou  $\alpha_6$ , não se ligam aos benzodiazepínicos. Esses receptores de GABA<sub>A</sub> ligam-se a outros moduladores, isto é, aos neuroesteroides de ocorrência natural, bem como ao álcool e a alguns anestésicos gerais (Figura 9.21C). O sítio de ligação desses moduladores não benzodiazepínicos localiza-se entre as subunidades  $\alpha$  e  $\delta$ , com um sítio por complexo de receptor (Figura 9.21C). Duas moléculas de GABA ligam-se por complexo receptor nos sítios localizados entre as subunidade  $\alpha$  e  $\beta$ , designados sítios agonistas GABAérgicos (Figura 9.21C). Como o sítio para os moduladores está em uma localização diferente dos sítios agonistas para o GABA, o modulador costuma ser denominado *alostérico* (literalmente, “outro local”). Assim, os agentes que se ligam aí são chamados *moduladores alostéricos*.

Os subtipos de receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos (com subunidades  $\delta$  e subunidades  $\alpha_4$  ou  $\alpha_6$ ) estão localizados fora da sinapse, na qual capturam não apenas o GABA que se difunde para longe dela, mas também neuroesteroides sintetizados e liberados pela neurógliia (Figura 9.22). Acredita-se que os receptores de GABA<sub>A</sub> extrassinápticos insensíveis aos benzodiazepínicos possam mediar um tipo de inibição no neurônio pós-sináptico, que é *tônica*, diferentemente do tipo *fásico* de inibição, que é mediado pelos receptores de GABA<sub>A</sub> pós-sinápticos sensíveis aos benzodiazepínicos (Figura 9.22). Desse modo, a inibição tônica pode ser regulada pelos níveis de moléculas extracelulares de GABA que escaparam da recaptação pré-sináptica e da destruição enzimática. Acredita-se que a inibição tônica estabeleça o tônus e a excitabilidade gerais do neurônio pós-sináptico e sejam importantes para determinados eventos reguladores, como a frequência de descarga neuronal em resposta a estímulos excitatórios.

Como os receptores de GABA<sub>A</sub> que modulam essa ação são insensíveis aos benzodiazepínicos, eles provavelmente não estão envolvidos nas ações ansiolíticas desses fármacos em vários transtornos de ansiedade. Todavia, os novos hipnóticos, bem como os anestésicos, têm como alvo esses receptores de GABA<sub>A</sub> extrassinápticos insensíveis aos benzodiazepínicos. Assim, é possível que novos neuroesteroides sintéticos que também têm como alvo subtipos de receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos possam, algum dia, se tornar novos ansiolíticos. Com efeito, a própria ansiedade pode depender, em parte, da quantidade correta de inibição tônica em áreas anatômicas essenciais, como a amígdala e as áreas corticais das alças CETA. Além disso, os neuroesteroides de ocorrência natural podem ser importantes para estabelecer esse tônus inibitório em áreas cerebrais críticas. Se esse tônus sofrer desregulação, é possível que a excitabilidade neuronal anormal possa se tornar um fator no desenvolvimento de vários transtornos de ansiedade.

## **Receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos**

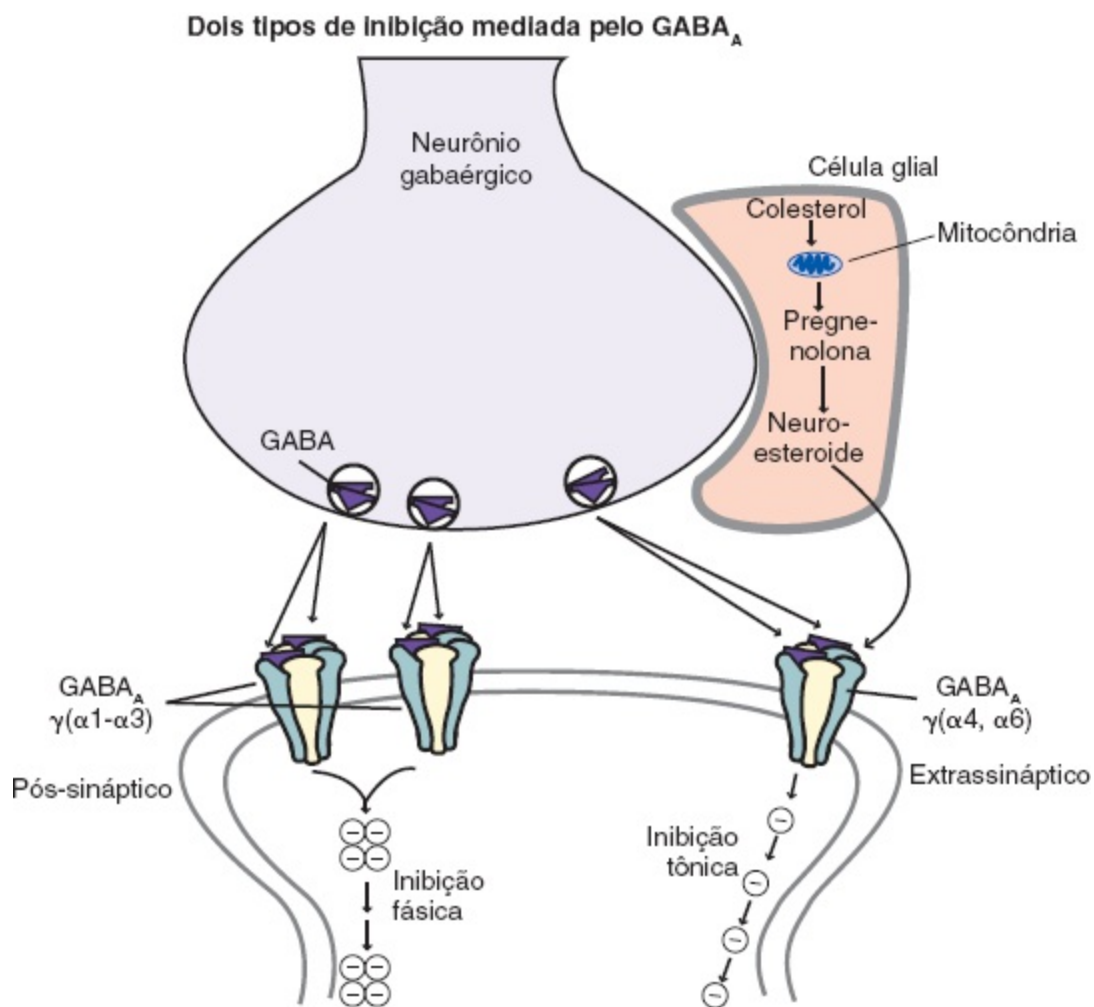
Os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos apresentam diversas características estruturais e funcionais que os distinguem dos receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos. Diferentemente dos receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos, para que um receptor de GABA<sub>A</sub> seja sensível a esses fármacos e, portanto, constitua alvo para os ansiolíticos benzodiazepínicos, são necessárias duas unidades  $\beta$  e uma unidade  $\gamma$  do subtipo  $\gamma_2$  ou  $\gamma_3$ , bem como duas unidades  $\alpha$  do subtipo  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  ou  $\alpha_3$  (Figura 9.21C). Os benzodiazepínicos parecem ligar-se à região do receptor entre a subunidade  $\gamma_{2/3}$  e a subunidade  $\alpha_{1/2/3}$ , com uma molécula de benzodiazepínico por complexo receptor (Figura 9.21C). O próprio GABA liga-se com duas moléculas de GABA por complexo receptor aos sítios agonistas de GABA nas regiões do receptor entre as unidades  $\alpha$  e  $\beta$  (Figura 9.21C).

Acredita-se que os subtipos de receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos (com subunidade  $\gamma$  e subunidades  $\alpha_{1-3}$ ) sejam de localização pós-sináptica e possam mediar um tipo de

inibição no neurônio pós-sináptico que é fásica, ocorrendo em surtos de inibição desencadeados por concentrações máximas de GABA liberado na sinapse (Figura 9.22). Teoricamente, os benzodiazepínicos que atuam nesses receptores, particularmente os subtipos  $\alpha_{2/3}$  agrupados em sítios de GABA pós-sinápticos, devem exercer um efeito ansiolítico, devido ao aumento da inibição pós-sináptica fásica. Se essa ação ocorrer em neurônios muito ativos na amígdala ou em alças CETC, ela deve produzir ações ansiolíticas, com redução do medo e da preocupação.

Nem todos os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos são iguais. Curiosamente, os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos com subunidade  $\alpha_1$  podem ser os mais importantes para a regulação do sono e constituem os supostos alvos de numerosos agentes sedativo-hipnóticos, como moduladores alostéricos positivos tanto benzodiazepínicos quanto não benzodiazepínicos do receptor de GABA<sub>A</sub> (Figura 9.21C). O subtipo  $\alpha_1$  de receptores de GABA<sub>A</sub> e os fármacos que se ligam a ele são discutidos de modo mais detalhado no Capítulo 11, sobre o sono. Alguns desses agentes são seletivos exclusivamente para o subtipo  $\alpha_1$  do receptor de GABA<sub>A</sub>.

Por outro lado, os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos com subunidades  $\alpha_2$  (e/ou  $\alpha_3$ ) podem ser os mais importantes para a regulação da ansiedade e constituem os supostos alvos dos ansiolíticos benzodiazepínicos (Figura 9.21C). Entretanto, os benzodiazepínicos atualmente disponíveis não são seletivos para receptores de GABA<sub>A</sub> com subunidades  $\alpha$  diferentes. Por esse motivo, existem constantes pesquisas em busca de agentes  $\alpha_{2/3}$  seletivos que possam ser usados no tratamento de transtornos de ansiedade nos seres humanos. Teoricamente, esses agentes seriam ansiolíticos sem serem sedativos. Os agonistas parciais seletivos para as subunidades  $\alpha_{2/3}$  dos receptores GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos causariam menos euforia e seriam menos reforçadores. Portanto, seriam menos passíveis de uso abusivo e ocasionariam menos dependência e menos problemas durante a abstinência. Esses fármacos estão sendo investigados, porém ainda não foram inseridos na prática clínica. A expressão anormal de subunidades  $\gamma_2$ ,  $\alpha_2$  ou  $\delta$  tem sido associada a diferentes tipos de epilepsia. A expressão dos subtipos de receptores pode se modificar em resposta à administração crônica de benzodiazepínicos e à sua abstinência e pode estar alterada em pacientes com vários subtipos de transtornos de ansiedade.



**Figura 9.22 Mediação da inibição tônica e fásica pelo GABA<sub>A</sub>.** Os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos benzodiazepínicos (aqueles que com subunidades  $\gamma$  e  $\alpha_{1-3}$ ) são receptores pós-sinápticos que medeiam a inibição fásica que ocorre em surtos desencadeados por concentrações máximas de GABA liberadas na sinapse. Os receptores de GABA<sub>A</sub> insensíveis aos benzodiazepínicos (os que contêm subunidades  $\alpha_4$ ,  $\alpha_6$ ,  $\gamma_1$  ou  $\delta$ ) são extrassinápticos e capturam o GABA que se difunde para longe da sinapse, bem como os neuroesteroides sintetizados e liberados pela glia. Esses receptores medeiam a inibição tônica (*i. e.*, mediada por níveis ambientais de GABA extracelular que escapou da sinapse).

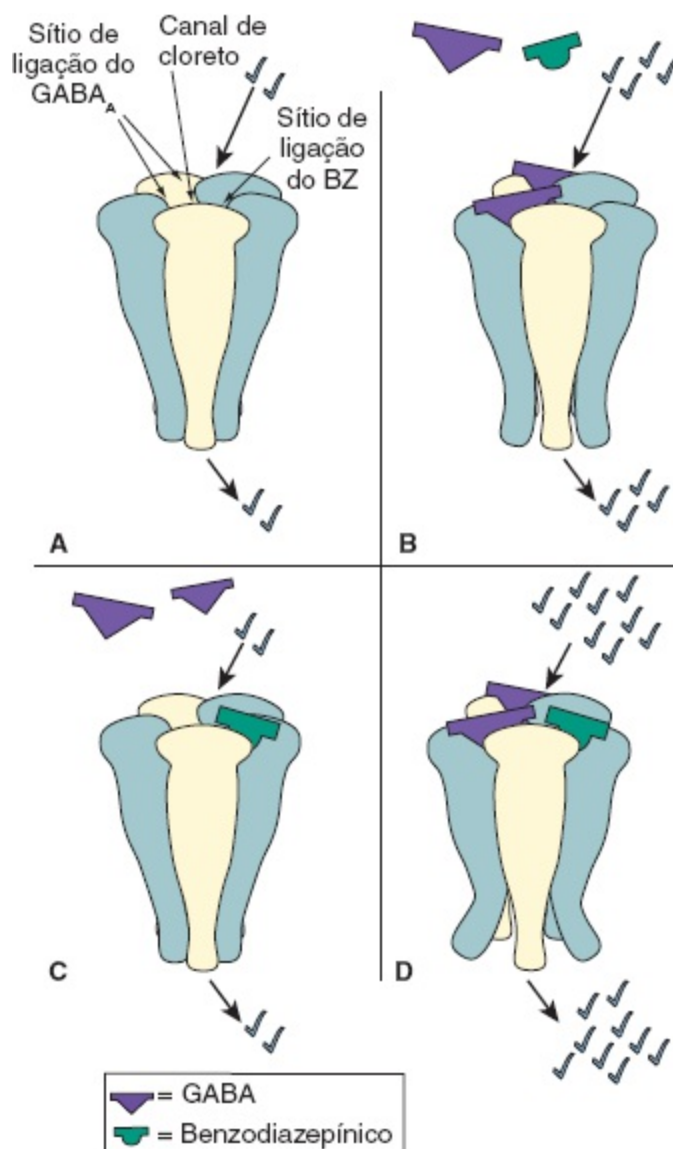
## Benzodiazepínicos como moduladores alostéricos positivos ou PAM

Como o complexo receptor de GABA sensível aos benzodiazepínicos é regulado não apenas pelo próprio GABA, mas também pelos benzodiazepínicos em um sítio de ligação modulador alostérico altamente específico (Figura 9.23), isso levou ao conceito de que pode existir um benzodiazepínico de ocorrência natural ou “endógeno” sintetizado no cérebro (o benzodiazepínico do próprio cérebro!). Entretanto, a identidade de qualquer substância desse tipo continua indefinida. Além disso, sabe-se atualmente que fármacos sintéticos que não apresentam estrutura benzodiazepínica também se ligam ao “receptor benzodiazepínico”. Esses avanços levaram a uma confusão sem fim no que concerne à terminologia, visto que os fármacos não benzodiazepínicos também se ligam ao “receptor de benzodiazepínicos!” Por esse motivo, muitos especialistas designam agora o “sítio benzodiazepínico” como sítio *modulador alostérico* do GABA<sub>A</sub>, e qualquer substância que se ligue a esse local, inclusive benzodiazepínicos, como *moduladores alostéricos*.



Quando atua isoladamente, o GABA pode aumentar a frequência de abertura do canal de cloreto, porém apenas em grau limitado (compare as Figuras 9.23A e B). Acredita-se que a associação de GABA com benzodiazepínicos aumente a frequência de abertura dos canais de cloreto inibitórios, mas não a condutância do cloreto pelos canais, nem a duração de abertura destes. O resultado final consiste em maior inibição. Maior inibição supostamente deve produzir mais ação ansiolítica. Como isso ocorre? A resposta é que os benzodiazepínicos atuam como agonistas no sítio modulador alostérico de ligação do GABA. Esses agentes são moduladores alostéricos positivos ou PAM, porém não têm atividade própria. Assim, quando se ligam ao sítio modulador alostérico, os benzodiazepínicos não apresentam qualquer atividade se o GABA não estiver ligado simultaneamente aos seus sítios alostéricos (compare a Figura 9.23A e C).

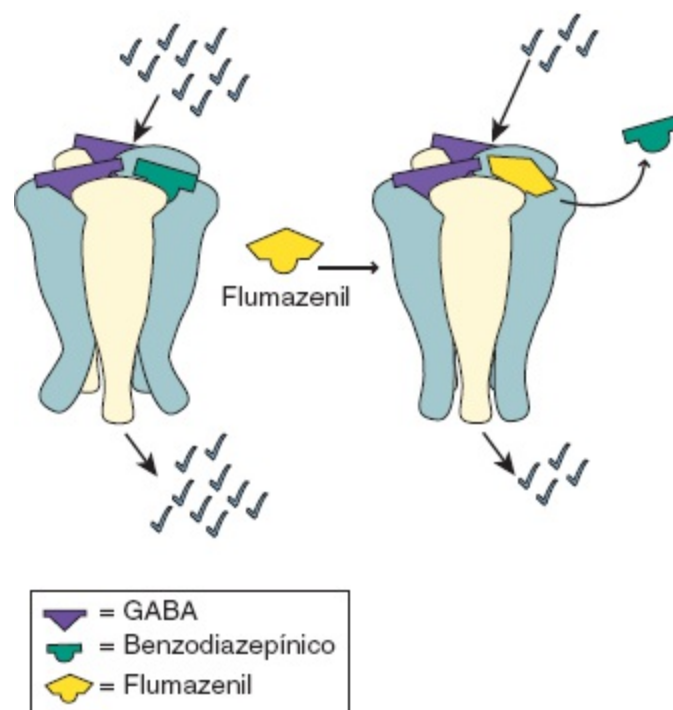
Dessa maneira, como os benzodiazepínicos atuam como PAM? Isso pode ocorrer somente quando o GABA está ligado aos seus sítios agonistas. A combinação dos benzodiazepínicos no sítio alostérico com o GABA em seu sítio agonista aumenta a frequência de abertura do canal de cloreto em um grau que não pode ser alcançado com o GABA isoladamente (compare a Figura 9.23B e D).



**Figura 9.23** Modulação alostérica positiva dos receptores de GABA<sub>A</sub>. **A.** Os receptores de GABA<sub>A</sub> sensíveis aos

benzodiazepínicos, como os mostrados aqui, consistem em cinco subunidades com um canal de cloreto central e apresentam sítios de ligação não apenas para o GABA, mas também para os moduladores alostéricos positivos (p. ex., benzodiazepínicos). **B.** Quando o GABA se liga a seus sítios no receptor de GABA<sub>A</sub>, ele aumenta a frequência de abertura do canal de cloreto e possibilita a passagem de mais cloreto. **C.** Quando um modulador alostérico positivo, como um benzodiazepínico, liga-se ao receptor de GABA<sub>A</sub> na ausência de GABA, ele não exerce nenhum efeito sobre o canal de cloreto. **D.** Quando um modulador alostérico positivo, como um benzodiazepínico, se liga ao receptor de GABA<sub>A</sub> na presença de GABA, ele provoca a abertura do canal com frequência ainda maior do que quando há apenas o GABA.

As ações dos benzodiazepínicos essencialmente como agonistas em seus sítios alostéricos positivos podem ser revertidas pelo agonista natural, o flumazenil (Figura 9.24). O flumazenil é um antagonista de ação curta dos benzodiazepínicos, administrado por via intravenosa, que pode reverter as superdosagens ou a anestesia dos benzodiazepínicos, mas também pode induzir convulsões ou abstinência nos pacientes dependentes de benzodiazepínicos.



**Figura 9.24 Flumazenil.** O flumazenil, antagonista dos receptores de benzodiazepínicos, é capaz de reverter a ação agonista completa dos benzodiazepínicos em seu sítio no receptor de GABA<sub>A</sub>. Isso pode ser útil para reverter os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos agonistas totais quando administrados para fins anestésicos ou quando ocorre superdosagem.

## Benzodiazepínicos como ansiolíticos

A Figura 9.25 mostra um esquema simplificado de como os ansiolíticos benzodiazepínicos podem modular os estímulos excessivos que partem da amígdala durante as respostas de medo nos transtornos de ansiedade. A atividade excessiva da amígdala (mostrada nas Figuras 9.8 a 9.12 bem como na Figura 9.25A) é teoricamente reduzida pelo aumento das ações inibitórias fásicas dos benzodiazepínicos PAM nos receptores de GABA<sub>A</sub> pós-sinápticos na amígdala, atenuando os impulsos associados ao medo e reduzindo, hipoteticamente, seus sintomas (Figura 9.25B). Os

benzodiazepínicos também modulariam os impulsos excessivos das alças da preocupação (Figura 9.26A), aumentando as ações dos interneurônios inibitórios nos circuitos CETC (Figura 9.26B) e reduzindo, hipoteticamente, o sintoma preocupação.

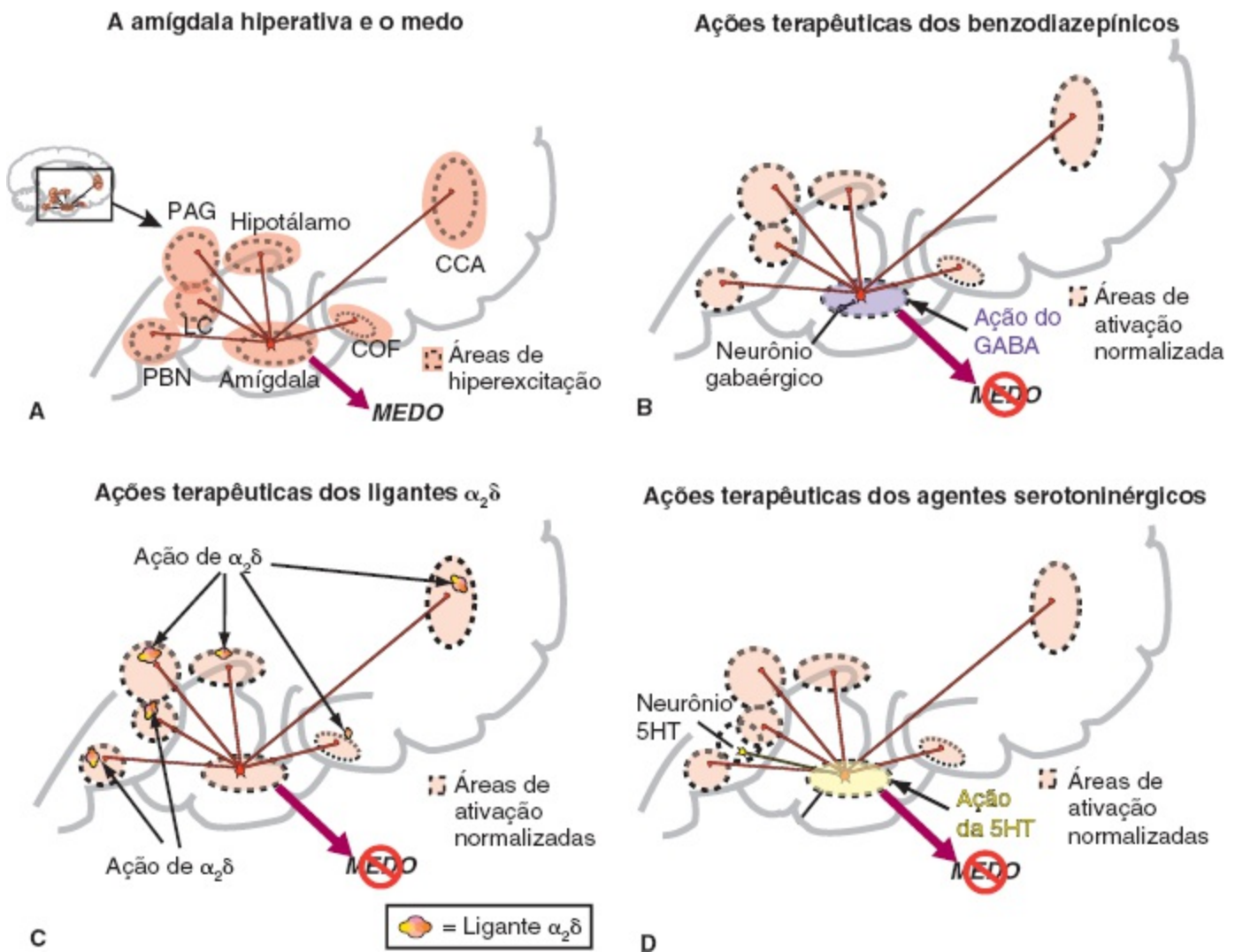
## Ligantes $\alpha_2\delta$ como ansiolíticos

No Capítulo 3, foram descritos os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) e foram ilustrados os subtipos N e P/Q pré-sinápticos dos VSCC e seu papel na liberação de neurotransmissores excitatórios (Figuras 3.19 e 3.22 a 3.24). A gabapentina e a pregabalina, também conhecidas como ligantes  $\alpha_2\delta$  em virtude de sua ligação à subunidade  $\alpha_2\delta$  dos VSCC N e P/Q pré-sinápticos, bloqueiam a liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, quando a neurotransmissão é excessiva, que na amígdala supostamente causa medo (Figura 9.25A) e nos circuitos CETC, preocupação (Figura 9.26A). Teoricamente, os ligantes  $\alpha_2\delta$  conectam-se para abrir os VSCC francamente ativos na amígdala (Figura 9.25C), a fim de reduzir o medo, e, nos circuitos CETC (Figura 9.26C), a preocupação. Os ligantes  $\alpha_2\delta$  pregabalina e gabapentina demonstraram ter ações ansiolíticas nos transtornos de ansiedade social e de pânico. Além disso, demonstraram ser efetivas no tratamento da epilepsia e de certas condições dolorosas, como a dor neuropática e a fibromialgia. As ações dos ligantes  $\alpha_2\delta$  sobre os VSSC são discutidas no Capítulo 10 sobre a dor e ilustradas nas Figuras 10.17 a 10.19. Os ligantes  $\alpha_2\delta$  claramente apresentam mecanismos de ação diferentes em comparação com os inibidores de recaptação de serotonina ou os benzodiazepínicos e, por isso, podem ser úteis para pacientes que não respondem de modo satisfatório aos ISRS/IRSN ou aos benzodiazepínicos. Os ligantes  $\alpha_2\delta$  podem ser úteis também em combinação com ISRS/IRSN ou benzodiazepínicos para os pacientes que apresentam resposta parcial e que não estejam em remissão.

## Serotonina e ansiedade

Desde que os sintomas, os circuitos e os neurotransmissores ligados aos transtornos de ansiedade apresentam grande sobreposição com os do transtorno depressivo maior (Figura 9.1), não é surpreendente que os fármacos desenvolvidos como antidepressivos tenham demonstrado ser tratamentos efetivos para os transtornos de ansiedade. Na verdade, os principais tratamentos para os transtornos de ansiedade na atualidade são, cada vez mais, fármacos originalmente desenvolvidos como antidepressivos. A serotonina é um neurotransmissor essencial, que inerva a amígdala, bem como todos os elementos dos circuitos CETC, isto é, o córtex pré-frontal, o estriado e o tálamo. Portanto, ela está envolvida na regulação tanto do medo quanto da preocupação (as vias serotoninérgicas são discutidas nos Capítulos 5 e 6 e ilustradas na Figura 6.33). Os antidepressivos capazes de aumentar os estímulos serotoninérgicos por meio do bloqueio do transportador de serotonina (SERT) também se mostram efetivos na redução dos sintomas de ansiedade e do medo em todos os transtornos de ansiedade ilustrados nas Figuras 9.2 a 9.5 – ou seja, TAG, transtorno de

pânico, transtorno de ansiedade social e TEPT. Esses agentes são os ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina; discutidos no Capítulo 7, com seu mecanismo de ação ilustrado nas Figuras 7.12 a 7.17), bem conhecidos, assim como os IRSN (inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina; também discutidos no Capítulo 7, com seu mecanismo de ação ilustrado nas Figuras 7.12 a 7.17 e nas Figuras 7.33 e 7.34).



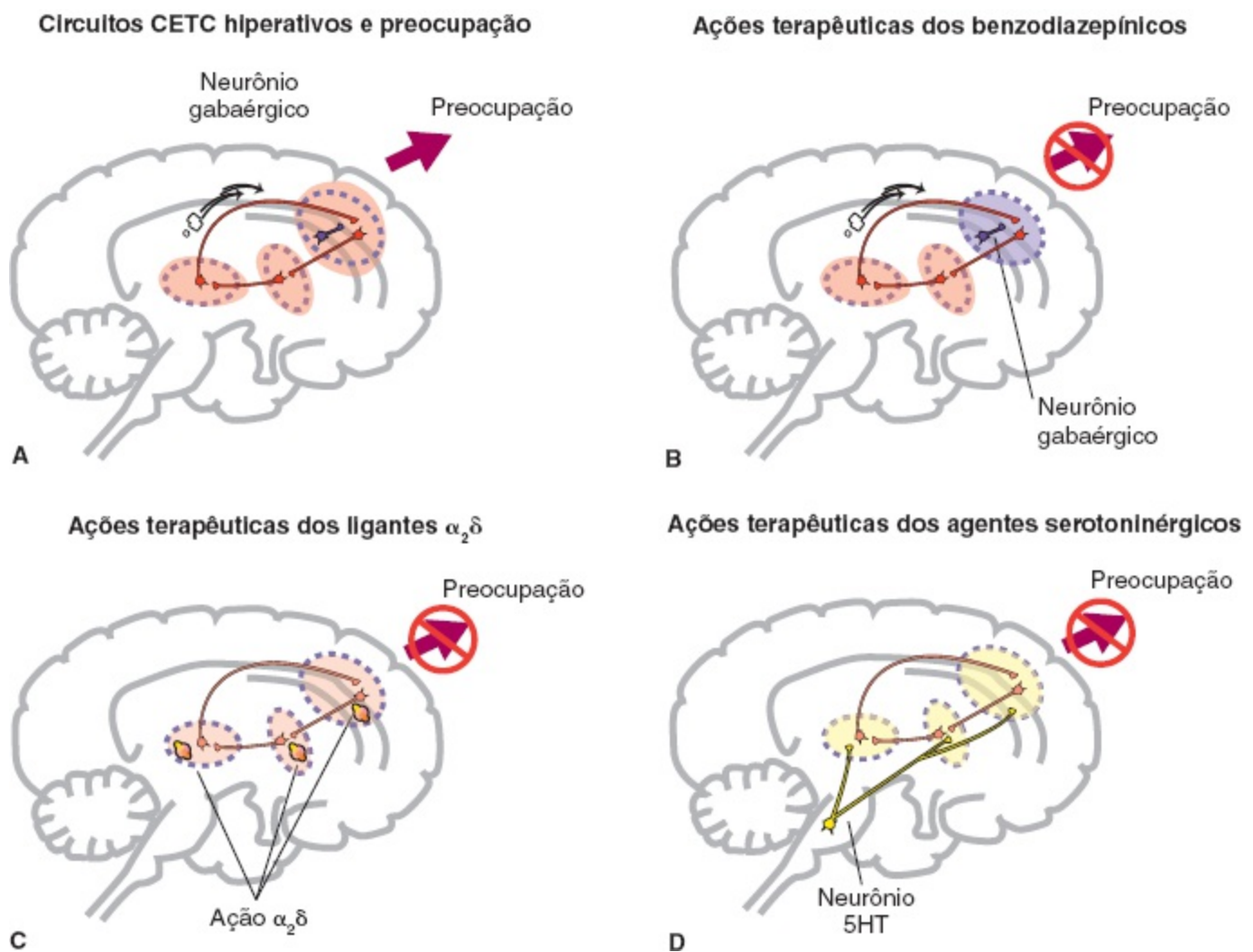
**Figura 9.25 Ações terapêuticas potenciais dos ansiolíticos sobre a ansiedade e o medo.** **A.** A ansiedade e o medo patológicos podem ser causados pela hiperexcitação dos circuitos da amígdala. **B.** Os agentes gabaérgicos, como os benzodiazepínicos, podem aliviar a ansiedade e o medo ao aumentar as ações inibitórias fásicas nos receptores de GABA<sub>A</sub> pós-sinápticos na amígdala. **C.** Os agentes que se ligam à subunidade  $\alpha_2\beta$  dos canais de cálcio sensíveis a voltagem N e P/Q pré-sinápticos podem bloquear a liberação excessiva de glutamato na amígdala e portanto, reduzir os sintomas de ansiedade. **D.** A amígdala recebe estímulos dos neurônios serotoninérgicos, que podem ter um efeito inibitório sobre parte de seus impulsos. Assim, os agentes serotoninérgicos podem aliviar a ansiedade e o medo, aumentando os impulsos serotoninérgicos para a amígdala.

A buspirona, um agonista parcial do receptor de serotonina 1A (5HT<sub>1A</sub>), é reconhecida como ansiolítico geral, porém não como tratamento para os subtipos de transtornos de ansiedade. Os agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub>, como agentes potencializadores dos antidepressivos, são discutidos no Capítulo 7, assim como os antidepressivos que combinam agonismo parcial de 5HT<sub>1A</sub> com inibição da recaptação de serotonina (*i. e.*, APIRS e vilazodona: ver as Figuras 7.25 a 7.29), que,



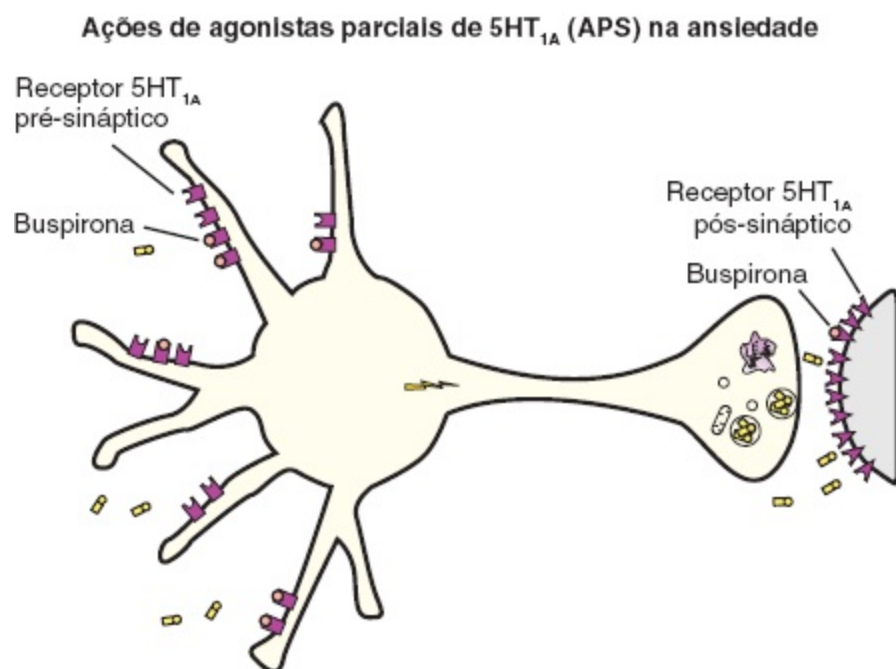
teoricamente, devem ser ansiolíticos, bem como antidepressivos em sua ação. As propriedades agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  de diversos antipsicóticos atípicos são discutidas no Capítulo 5 e ilustradas nas Figuras 5.15, 5.16, 5.25 e 5.26.

As ações ansiolíticas potenciais da bupiriona podem resultar de ações agonistas parciais de  $5HT_{1A}$  nos receptores  $5HT_{1A}$  tanto pré-sinápticos quanto pós-sinápticos (Figura 9.27 e Figuras 5.15, 5.16, 5.25, 7.25 a 7.29), com ações em ambos os locais. Isso resulta em aumento da atividade serotoninérgica nas projeções para amígdala (Figura 9.25D), córtex pré-frontal, estriado e tálamo (Figura 9.26D). Teoricamente, os ISRS e os IRSN exercem as mesmas ações (Figuras 9.25D e 9.26D). Como o início da ação ansiolítica da bupiriona é tardio, do mesmo modo que o dos antidepressivos, isso levou à suposição de que os agonistas de  $5HT_{1A}$  exerçam seus efeitos terapêuticos em virtude de eventos adaptativos nos neurônios e nos receptores (Figuras 7.12 a 7.17 e 7.25 a 7.29), e não simplesmente pela ocupação aguda dos receptores  $5HT_{1A}$ . Dessa maneira, o suposto mecanismo de ação dos agonistas parciais é análogo ao dos antidepressivos – que também atuam supostamente por meio de adaptações dos receptores daquele dos neurotransmissores – e diferente dos ansiolíticos benzodiazepínicos – que atuam de modo relativamente agudo pela ocupação dos receptores de benzodiazepínicos.



**Figura 9.26** Ações terapêuticas potenciais dos ansiolíticos sobre a preocupação. **A** A preocupação patológica pode

ser causada pela hiperexcitação dos circuitos corticoestriadotalamocorticais (CETC). **B.** Os agentes gabaérgicos, como os benzodiazepínicos, podem aliviar a preocupação ao potencializar as ações dos interneurônios gabaérgicos inibitórios no córtex pré-frontal. **C.** Os agentes que se ligam à subunidade  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio sensíveis à voltagem N e P/Q pré-sinápticos podem bloquear a liberação excessiva de glutamato nos circuitos CETC e, assim, reduzir a preocupação. **D.** O córtex pré-frontal, o estriado e o tálamo recebem impulsos de neurônios serotoninérgicos, que podem exercer um efeito inibitório. Assim, os agentes serotoninérgicos podem reduzir a preocupação ao potencializar o impulso serotoninérgico nos CETC.



**Figura 9.27 Ações dos agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub> na ansiedade.** Os agonistas parciais de 5HT<sub>1A</sub>, como a buspirona, podem reduzir a ansiedade por meio de ações tanto nos autorreceptores somatodendríticos pré-sinápticos (à esquerda) quanto nos receptores pós-sinápticos (direita). O início de ação da buspirona, como o dos antidepressivos, é demorado. Isso sugere que os efeitos terapêuticos estejam efetivamente relacionados com alterações adaptativas distais e não com ações agudas sobre esses receptores.

## Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade

A noradrenalina é outro neurotransmissor com estimulação reguladora importante para a amígdala (Figura 9.28), bem como para o córtex pré-frontal e o tálamo nos circuitos CETC (Figura 9.29). A estimulação noradrenérgica excessiva a partir do *locus coeruleus* pode não apenas resultar em diversas manifestações periféricas de estimulação autonômica excessiva, conforme discutido anteriormente e ilustrado nas Figuras 9.8 a 9.12, mas também desencadear vários sintomas nucleares de ansiedade e medo, como pesadelos, estados de hiperexcitação, *flashbacks* e ataques de pânico (Figura 9.28A). A atividade noradrenérgica excessiva também pode reduzir a eficiência do processamento de informações no córtex pré-frontal e, assim, nos circuitos CETC, o que causaria preocupação (Figura 9.29A). Hipoteticamente, esses sintomas podem ser mediados, em parte, pela estimulação noradrenérgica excessiva dos receptores  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  adrenérgicos pós-sinápticos na amígdala (Figura 9.28A) ou no córtex pré-frontal (Figura 9.28A). Os sintomas de hiperexcitação, como pesadelos, podem ser reduzidos em alguns pacientes com o uso de bloqueadores  $\alpha_1$



adrenérgicos, como o prazosin (Figura 9.28B). Já os sintomas medo (Figura 9.28C) e preocupação (Figura 9.29B) podem ser reduzidos por inibidores da recaptação de noradrenalina, também denominados NAT ou inibidores do transportador de noradrenalina). Os efeitos clínicos dos inibidores do NAT talvez sejam confusos, visto que pode haver agravamento transitório dos sintomas de ansiedade imediatamente após o início da administração de um IRSN ou de um inibidor seletivo do NAT, quando a atividade noradrenérgica é inicialmente maior, porém os receptores pós-sinápticos ainda não estão adaptados. Entretanto, essas mesmas ações inibitórias do NAT, se forem sustentadas ao longo do tempo, irão infrarregular e dessensibilizar os receptores NA pós-sinápticos, como os receptores  $\beta_1$ , e reduzir efetivamente o medo e a preocupação a longo prazo (Figura 9.29B).

## Condicionamento versus extinção do medo

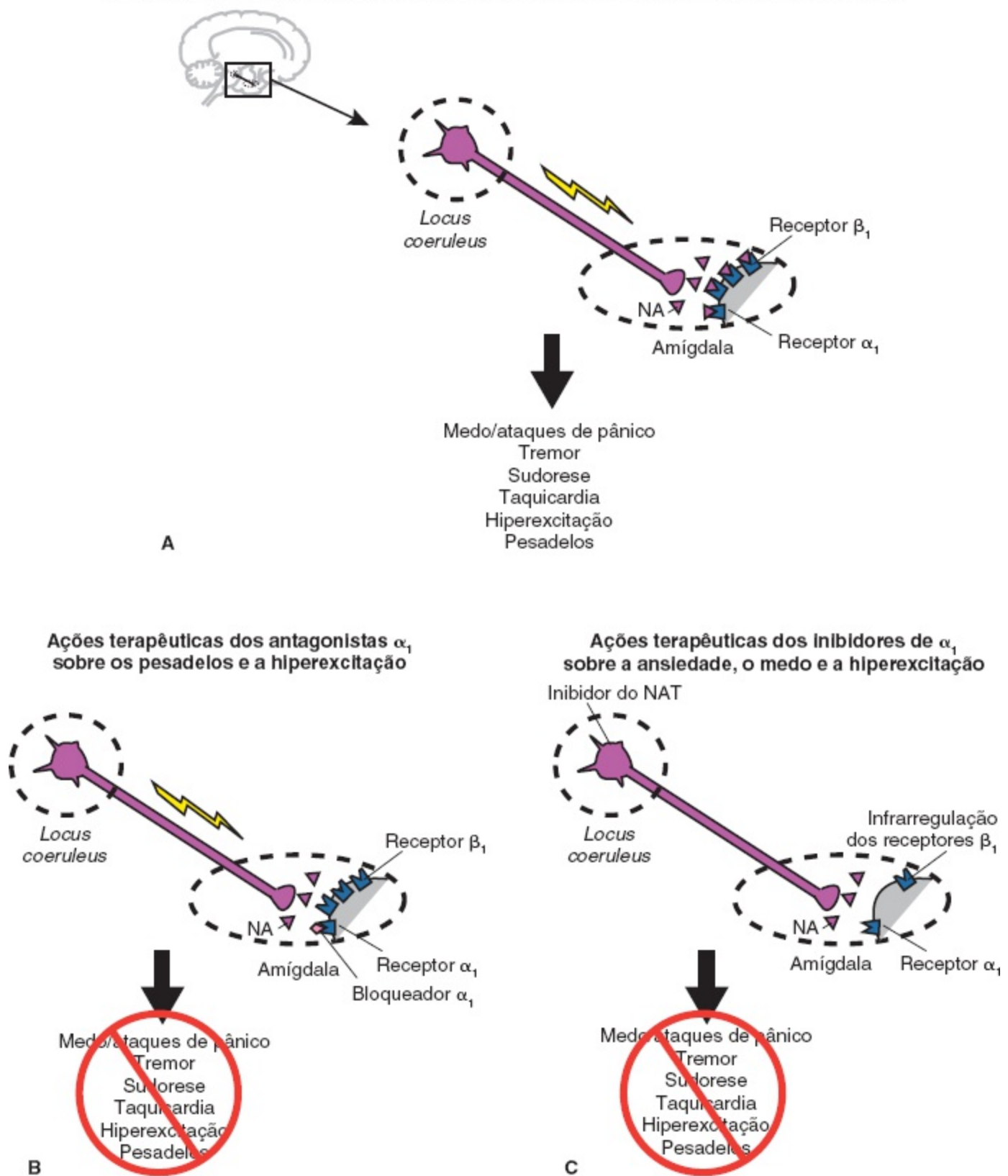
### Condicionamento do medo

O condicionamento do medo é um conceito tão antigo quanto o utilizado nos cães de Pavlov. Se um estímulo aversivo, como choque nas patas, for associado a um estímulo neutro, como uma campainha, o animal aprende a associar os dois e irá desenvolver medo quando ouvir a campainha. Em seres humanos, o medo é aprendido durante experiências estressantes associadas a trauma emocional e influenciado pela predisposição genética do paciente, bem como pela sua exposição prévia a estressores ambientais capazes de causar sensibilização dos circuitos cerebrais ao estresse (p. ex., abuso infantil; ver Capítulo 6 e Figuras 6.40 a 6.43). Com frequência, situações amedrontadoras são controladas com sucesso e, em seguida, esquecidas. Alguns medos são cruciais para a sobrevivência, como o medo diante de situações perigosas. Desse modo, o mecanismo do medo aprendido denomina-se condicionamento do medo, extremamente bem conservado nas espécies, como os seres humanos. Entretanto, outros medos “aprendidos” e não “esquecidos” podem, hipoteticamente, evoluir para um transtorno de ansiedade ou para um episódio depressivo maior. Isso representa um grande problema, já que quase 30% da população irão desenvolver um transtorno de ansiedade, devido, em grande parte, a ambientes estressantes, como exposição a eventos amedrontadores durante atividades normais em nossa sociedade do século 21, porém principalmente durante guerras e desastres naturais. Ouvir uma explosão, sentir o cheiro de borracha queimando, ver a foto de um civil ferido e ver ou ouvir enchentes são experiências sensoriais que podem desencadear revivência traumática, bem como hiperexcitação generalizada e medo no TEPT. O temor associado a situações sociais irá “ensinar” o paciente a entrar em pânico nessas situações no transtorno de ansiedade social. O medo aleatoriamente associado a um ataque em meio a uma multidão, em uma ponte ou em um *shopping* também desencadeia outro ocorrido quando o paciente se depara com o mesmo ambiente no transtorno de pânico. Esses e outros sintomas do transtorno de ansiedade constituem formas de aprendizagem, a qual é conhecida como condicionamento do medo (Figura 9.30).

A amígdala está envolvida na “lembrança” dos vários estímulos associados a determinada

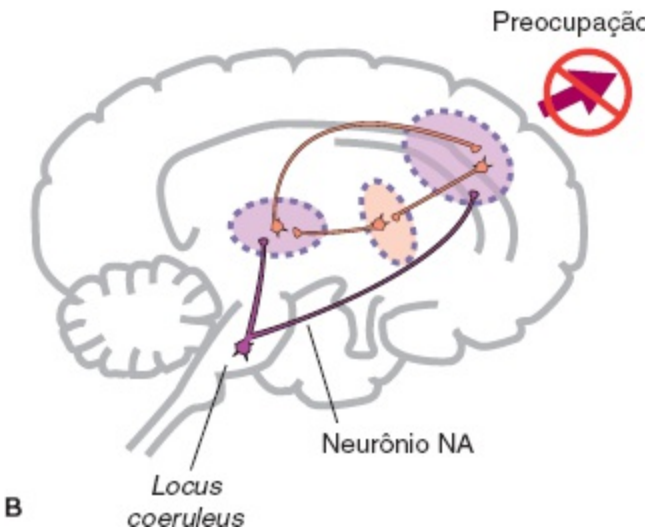
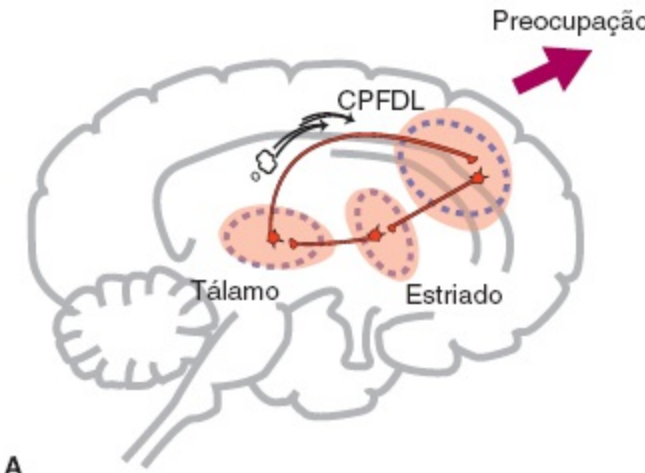
situação amedrontadora. Para isso, a amígdala aumenta a eficiência da neurotransmissão nas sinapses glutamatérgicas da amígdala lateral, pois os impulsos sensoriais relacionados com esses estímulos provêm do tálamo ou do córtex sensorial (Figura 9.30). Em seguida, esse impulso é retransmitido à amígdala central, onde o condicionamento do medo também melhora a eficiência da neurotransmissão em outra sinapse glutamatérgica (Figura 9.30). Ambas as sinapses são reestruturadas e uma aprendizagem permanente é estabelecida nesse circuito pelos receptores NMDA, desencadeando potencialização a longo prazo e plasticidade sináptica. Assim, os estímulos subsequentes do córtex sensorial e do tálamo são processados de modo muito eficiente, desencadeando a resposta de medo como impulso da amígdala central toda vez que houver um estímulo sensorial associado ao evento original que causou medo (Figura 9.30; ver também Figuras 9.8 a 9.13).

## Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade, no medo e na hiperexcitação autonômica



**Figura 9.28 Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade e no medo.** **A** A noradrenalina estimula não apenas a amígdala, mas também muitas regiões para as quais a amígdala emite projeções. Assim, desempenha importante papel na resposta de medo. A hiperexcitação noradrenérgica pode levar a ansiedade, ataques de pânico, tremores, sudorese, taquicardia, hiperexcitação e pesadelos. Os receptores  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  adrenérgicos podem estar especificamente envolvidos nessas reações. **B.** A hiperatividade noradrenérgica pode ser bloqueada pela administração de bloqueadores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, que podem produzir alívio da ansiedade e de outros sintomas relacionados com o estresse. **C.** A hiperatividade noradrenérgica também pode ser bloqueada pela administração de um inibidor do transportador de noradrenalina (NAT), que pode exercer o efeito de infrarregulação dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos corrente abaixo. Desse

modo, a estimulação reduzida por meio dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgico pode levar ao alívio da ansiedade e dos sintomas relacionados com o estresse.



**Figura 9.29 Hiperatividade noradrenérgica na preocupação. A.** A preocupação patológica pode ser causada pela hiperexcitação dos circuitos corticoestriado-alamocorticais (CETC). Especificamente, a atividade noradrenérgica excessiva dentro desses circuitos pode reduzir a eficiência do processamento de informações e, teoricamente, causar preocupação. **B.** A hiperatividade noradrenérgica nos circuitos pode ser bloqueada pela administração de um inibidor do transportador de noradrenalina (NAT), que pode exercer o efeito de infrarregulação dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos corrente abaixo. Assim, a redução do estímulo por meio dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos pode levar ao alívio da preocupação.

Os impulsos que chegam à amígdala lateral são modulados pelo córtex pré-frontal, particularmente pelo córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) e pelo hipocampo. Se o CPFVM for incapaz de suprimir a resposta de medo na amígdala, o condicionamento do medo prossegue. O hipocampo recorda o contexto do condicionamento do medo e certifica-se de que o temor seja desencadeado quando o paciente encontrar o estímulo gerador e todos os seus estímulos associados. Em sua maioria, os tratamentos psicofarmacológicos modernos para a ansiedade e o medo atuam suprimindo os impulsos de medo provenientes da amígdala (Figuras 9.25 e 9.28) e, por isso, não curam, já que o aprendizado neuronal fundamental subjacente ao condicionamento do medo nesses

pacientes permanece inalterado.

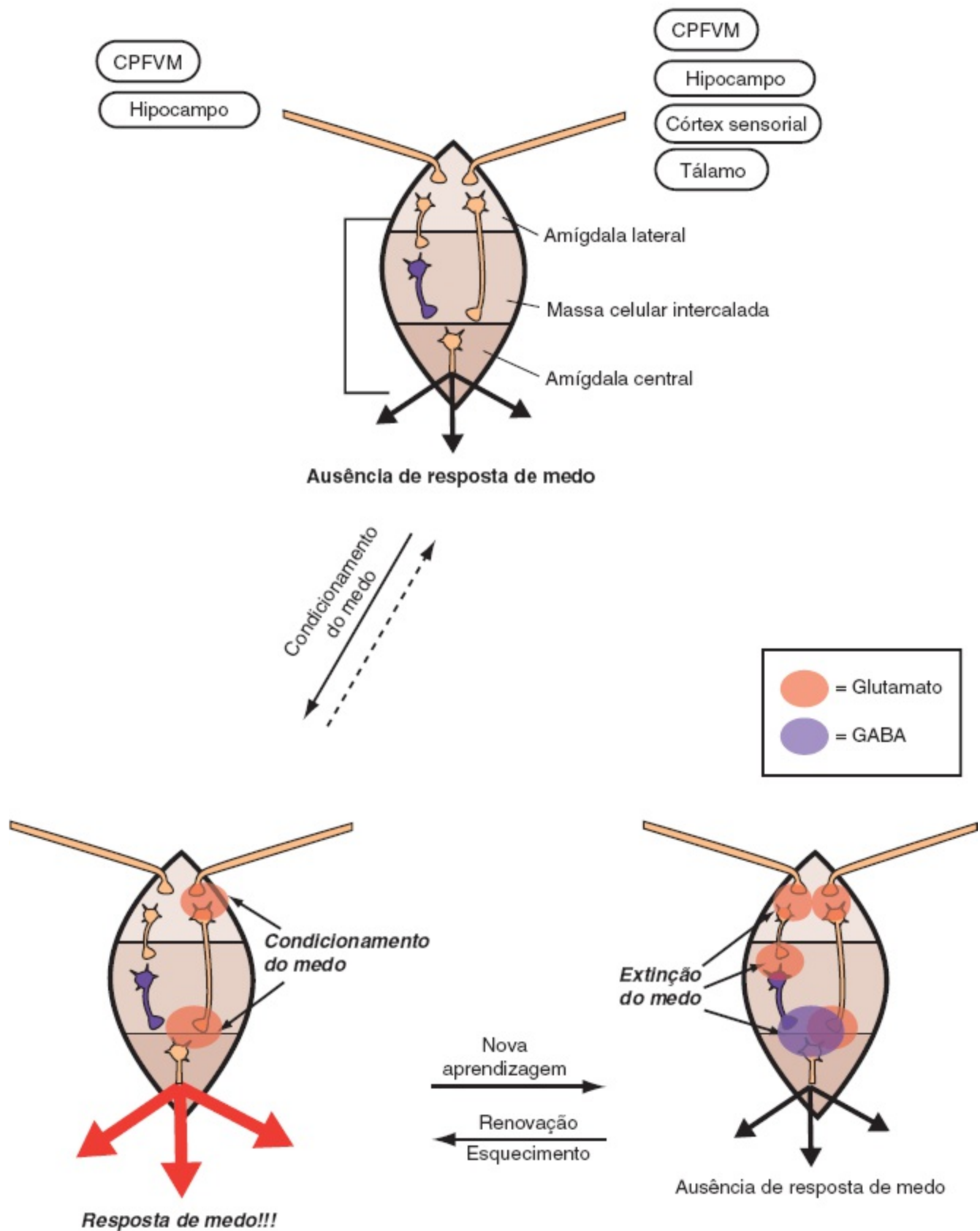
## Novas abordagens no tratamento dos transtornos de ansiedade

Uma vez estabelecido, o condicionamento do medo pode ser muito difícil de ser revertido. Todavia, podem existir duas maneiras de neutralizar o condicionamento do medo: ao facilitar um processo denominado *extinção* ou ao bloquear o processo denominado *reconsolidação*.

### Extinção do medo

A extinção do medo é a redução progressiva da resposta a um estímulo amedrontador e ocorre quando o estímulo é repetidamente apresentado sem qualquer consequência adversa. Quando a extinção do medo ocorre, parece que o condicionamento original do medo não é realmente “esquecido”, embora a resposta de medo seja profundamente reduzida com o passar do tempo pelo processo ativo de extinção. Em vez de reverter as alterações sinápticas descritas anteriormente para o condicionamento do medo, parece que uma nova forma de aprendizagem com alterações sinápticas adicionais na amígdala ocorre na extinção do medo. Essas alterações podem suprimir os sintomas de ansiedade e de medo ao inibir o aprendizado original, porém sem removê-lo (Figura 9.30). Especificamente, ocorre ativação da amígdala pelo CPFVM, enquanto o hipocampo “recorda” o contexto no qual o estímulo temido não trouxe nenhuma consequência adversa, e o medo não é mais ativado (Figura 9.30). Hipoteticamente, a extinção do medo ocorre quando estímulos do CPFVM e do hipocampo ativam neurônios glutamatérgicos na amígdala lateral, que fazem sinapse com um interneurônio gabaérgico inibitório localizado dentro da massa celular intercalada da amígdala (Figura 9.30). Isso estabelece uma comporta na amígdala central, ocorrendo o impulso de medo se houver predomínio do circuito de condicionamento, enquanto deixa de haver impulso de medo, caso predomine o circuito de extinção.

## Condicionamento vs. extinção do medo



**Figura 9.30 Condicionamento versus extinção do medo.** Quando um paciente depara-se com uma experiência estressante ou assustadora, a estimulação sensorial é retransmitida à amígdala, quando é integrada com a estimulação do córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) e do hipocampo. Desse modo, uma resposta de medo pode ser gerada ou suprimida. A amígdala pode “recordar” estímulos associados a essa experiência, aumentando a eficiência da neurotransmissão glutamatérgica, de maneira que, em caso de exposição futura a estímulos, uma resposta de medo seja desencadeada mais eficientemente. Se isso não for contrabalançado por um estímulo do CPFVM para suprimir essa resposta de medo, o condicionamento prossegue. O condicionamento de medo não é facilmente revertido, porém é inibido



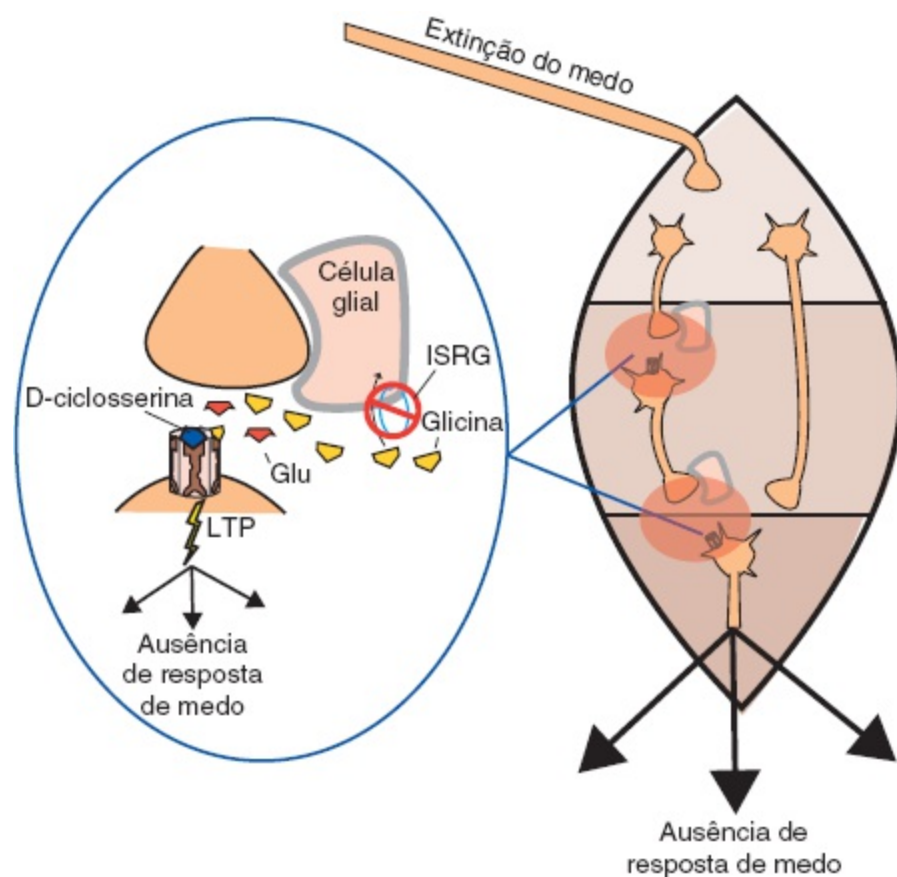
por meio de nova aprendizagem. Essa nova aprendizagem é denominada extinção do medo e consiste na redução progressiva da resposta a um estímulo amedrontador, que é repetidamente apresentado sem nenhuma consequência adversa. Assim, o CPFVM e o hipocampo aprendem um novo contexto para o estímulo temido e enviam impulsos à amígdala para suprimir a resposta de medo. Entretanto, ainda há a “memória” do medo condicionado.

Teoricamente, a extinção do medo predomina sobre seu condicionamento quando o fortalecimento sináptico e a potencialização a longo prazo no novo circuito são capazes de produzir um impulso gabaérgico inibitório que supere a estimulação glutamatérgica excitatória produzida pelo circuito preexistente de condicionamento (Figura 9.30). Quando há extinção do medo simultaneamente com seu condicionamento, a memória para ambos está presente, porém o resultado depende de qual dos sistemas é “mais forte”, “mais recordado” e qual deles tem melhor eficiência sináptica. Esses fatores irão determinar que comporta será aberta, a da resposta de medo ou a outra que a mantém sob controle. Infelizmente, com o passar do tempo, o condicionamento do medo pode predominar sobre sua extinção. A extinção do medo parece ser mais lábil do que seu condicionamento e tende a se reverter com o passar do tempo. Além disso, o condicionamento talvez retorne se o medo antigo for apresentado em um contexto diferente daquele “aprendido” para suprimi-lo durante sua extinção, um processo denominado *renovação*.

As novas abordagens no tratamento dos transtornos de ansiedade procuram facilitar a extinção do medo e não apenas suprimir a resposta a ele desencadeada pelo condicionamento, como atuam os ansiolíticos atuais (Figuras 9.25 a 9.30). Entre os tratamentos atualmente efetivos para a ansiedade, as terapias cognitivo-comportamentais que utilizam técnicas de exposição e que exigem que o paciente enfrente os estímulos indutores de medo em um ambiente seguro podem ser mais bem-sucedidas para facilitar a extinção do medo. Isso porque, hipoteticamente, quando essas terapias são efetivas, elas são capazes de desencadear o aprendizado da extinção do medo na amígdala (Figura 9.30). Infelizmente, como o hipocampo “recorda” o contexto dessa extinção, essas terapias costumam ser específicas para o contexto e nem sempre se generalizam quando o paciente está fora do ambiente terapêutico seguro. Por isso, o medo e a preocupação podem ser “renovados” no mundo real. A pesquisa atual em psicoterapia investiga como pistas contextuais podem ser usadas para fortalecer a aprendizagem da extinção, de modo que a aprendizagem terapêutica se estenda a outros ambientes. A pesquisa atual em psicofarmacologia está investigando como fármacos específicos também poderiam fortalecer a aprendizagem da extinção por meio do fortalecimento farmacológico das sinapses na comporta da amígdala, de modo inverso às sinapses situadas no lado do condicionamento do medo. Como isso pode ser feito?

Com base em experimentos bem-sucedidos de aprendizagem de extinção em animais, uma ideia, mostrada na Figura 9.31, consiste em estimular a ativação dos receptores NMDA toda vez que o paciente for submetido à exposição sistemática de estímulos amedrontadores durante sessões de terapia cognitivo-comportamental. Isso pode ser obtido com agonistas de ação direta, como a D-ciclosserina, ou com agentes potencializadores indiretos da glicina, como os inibidores seletivos da

recaptação da glicina (ISRG). Essa abordagem de reforço da atividade nas sinapses NMDA é discutida no Capítulo 5 com relação à esquizofrenia e ilustrada na Figura 5.90. Quando aplicada à nova terapia ansiolítica, a ideia é que, conforme a terapia progride, ocorre aprendizagem, visto que a liberação de glutamato é provocada na amígdala lateral e na massa celular intercalada dos neurônios gabaérgicos inibitórios pela psicoterapia. Se os receptores NMDA nessas duas sinapses glutamatérgicas puderem ser farmacologicamente estimulados a desencadear uma potencialização a longo prazo desproporcionalmente robusta e com plasticidade sináptica, planejada para ocorrer no momento exato dessa aprendizagem e da sessão de terapia e, portanto, exatamente quando essas sinapses são seletivamente ativadas, isso resultaria no predomínio da via de extinção sobre a via de condicionamento. Estudos realizados em animais sustentam essa possibilidade, e os primeiros estudos clínicos são alentadores, porém nem sempre consistentes ou substanciais até o momento. Nesse ínterim, é prudente que os psicofarmacologistas alavanquem cada vez mais seu atual portfólio de ansiolíticos com psicoterapia concomitante, já que muitos pacientes já obtiveram maior benefício terapêutico com essa combinação.



**Figura 9.31 Facilitação da extinção do medo com ativação dos receptores NMDA.** O fortalecimento das sinapses envolvidas na extinção do medo pode ajudar a melhorar o desenvolvimento da aprendizagem dessa extinção na amígdala e a reduzir os sintomas dos transtornos de ansiedade. A administração de D-ciclosserina, um coagonista do *N*-metil-D-aspartato (NMDA), enquanto o paciente recebe terapia de exposição, pode aumentar a eficiência da neurotransmissão glutamatérgica nas sinapses envolvidas na extinção do medo. De modo semelhante, a administração de agentes potencializadores indiretos da glicina, como os inibidores seletivos da recaptação de glicina (ISRG), durante a terapia de exposição pode estimular a ativação dos receptores NMDA. Se isso levar à potencialização a longo prazo e à plasticidade sináptica enquanto as sinapses são ativadas pela terapia de exposição, pode haver alterações estruturais na amígdala

associadas à via de extinção do medo e, portanto, ao predomínio desta sobre a via de condicionamento.

## Reconsolidação

Bloquear a reconsolidação das memórias do medo é o segundo mecanismo que, teoricamente, poderia ser terapêutico para os pacientes com transtornos de ansiedade. Classicamente, acreditava-se que as memórias emocionais condicionadas pelo medo durassem para sempre. Entretanto, experimentos recentes em animais mostram que as memórias emocionais podem, de fato, ser enfraquecidas ou, até mesmo, apagadas nas ocasiões em que são revivenciadas. Quando o medo é inicialmente condicionado, considera-se essa memória “consolidada” por um processo molecular que alguns creditaram ser, essencialmente, permanente. As sugestões quanto ao mecanismo da consolidação inicial do condicionamento do medo provêm das observações de que tanto os  $\beta$ -bloqueadores quanto os opioides podem potencialmente diminuir o condicionamento da memória traumática original, mesmo em seres humanos. Alguns estudos mostram que esses agentes podem reduzir a probabilidade de TEPT após um evento traumático (Figura 9.32). Além disso, uma vez consolidadas as memórias emocionais como condicionamento de medo, os experimentos em animais mostram, hoje em dia, que elas não são necessariamente permanentes, mas que podem mudar quando recuperadas. A reconsolidação é o estado em que a reexcitação de uma memória de medo consolidada a torna instável e exige a síntese de proteína para manter tal memória intacta. Os betabloqueadores interrompem a reconsolidação de memórias do medo, bem como a formação do condicionamento do medo (Figura 9.32). As pesquisas futuras devem determinar como usar a psicoterapia para provocar memórias emocionais e reativá-las. Isso, provavelmente, induz um estado durante o qual se administra um agente farmacológico para interromper a reconsolidação dessas memórias emocionais e, portanto, aliviar os sintomas de ansiedade. Esses são os primeiros passos em termos da aplicação desse conceito no contexto clínico. Há a ideia crescente de que a psicoterapia e a psicofarmacologia podem ser sinérgicas. No entanto, necessita-se conhecer bem mais sobre como explorar esse sinergismo teórico.

## Tratamentos dos subtipos de transtornos de ansiedade

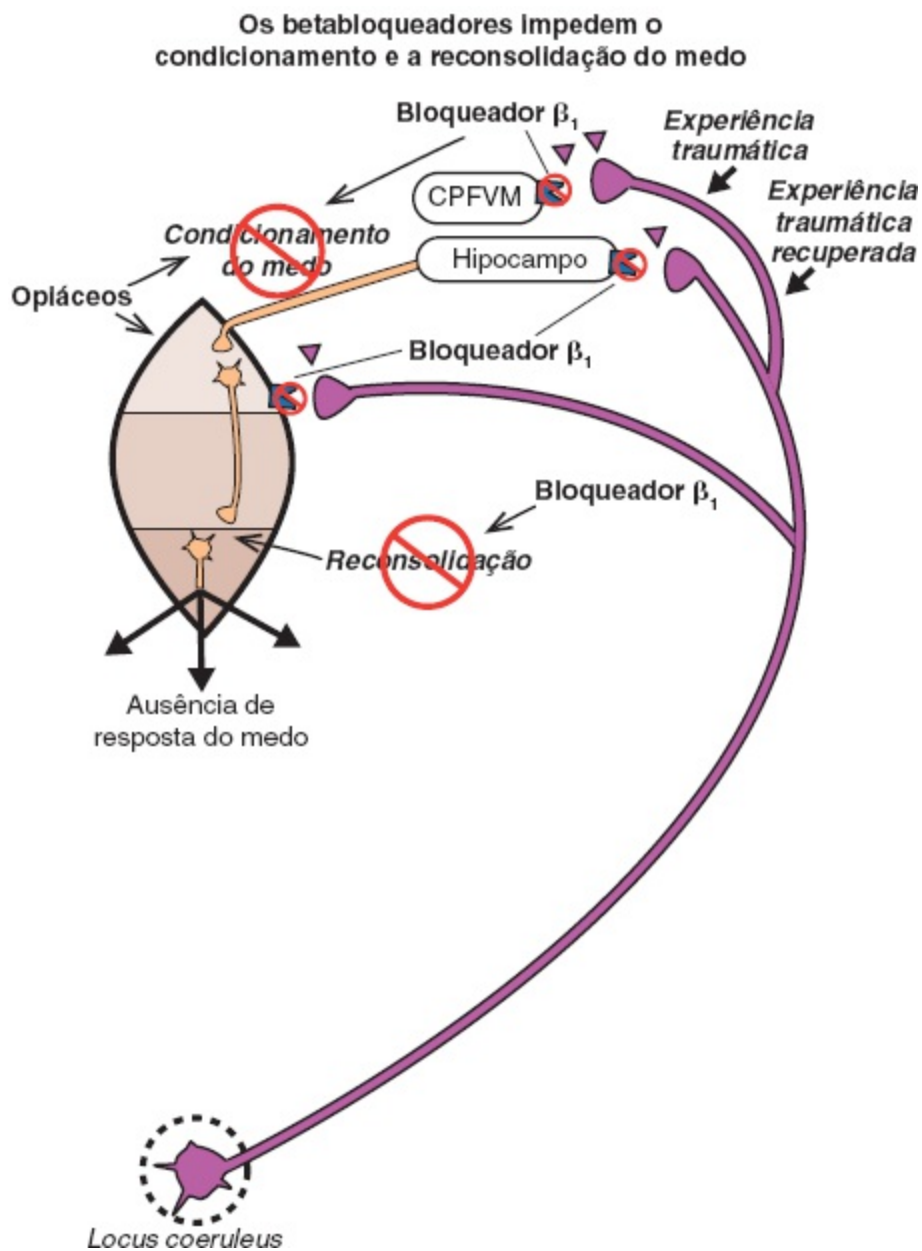
### Transtorno de ansiedade generalizada

Os tratamentos para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) exibem ampla sobreposição com os dos outros transtornos de ansiedade e da depressão (Figura 9.33). Os de primeira linha envolvem ISRS e IRSN, benzodiazepínicos, buspirona e ligantes  $\alpha_2\delta$ , como pregabalina e gabapentina. Alguns médicos relutam em prescrever benzodiazepínicos para os transtornos de ansiedade em geral e para o TAG, em particular, devido à natureza prolongada do TAG e à possibilidade de dependência, uso abusivo e reações de abstinência com os benzodiazepínicos.

Embora não seja uma boa ideia administrar benzodiazepínicos ao paciente com TAG que faça uso

abusivo de outras substâncias, particularmente álcool, os benzodiazepínicos podem ser úteis quando se inicia a administração de um ISRS ou IRSN. Isso porque esses agentes serotoninérgicos costumam ser ativadores, difíceis de tolerar no início da administração e apresentam início de ação demorado. Os ligantes  $\alpha_2\delta$  representam boa alternativa para os benzodiazepínicos em alguns pacientes. Tanto os benzodiazepínicos quanto os ligantes  $\alpha_2\delta$  atuam em alguns pacientes como agentes potencializadores, particularmente quando se inicia o tratamento com outro fármaco que pode ser de ação mais lenta ou mesmo ativador. Em outros pacientes, os benzodiazepínicos podem ser úteis para “complementar” o ISRS ou o IRSN para os pacientes que só apresentaram alívio parcial dos sintomas. Os benzodiazepínicos também podem ser úteis para uso concomitante ocasional, quando os sintomas se exacerbam, e é necessário obter alívio rápido.

Convém assinalar que a remissão de todos os sintomas de pacientes com TAG em uso de ISRS ou de IRSN pode ser mais lenta do que na depressão, levando 6 meses ou mais. Se um paciente com TAG estiver evoluindo bem, após várias semanas ou meses de tratamento, considera-se uma mudança para outro ISRS/IRSN ou para a buspirona, ou potencialização com um benzodiazepínico ou um ligante  $\alpha_2\delta$ . A falta de resposta aos tratamentos de primeira linha pode levar a tentativas com antidepressivos sedativos, como mirtazapina, trazodona ou antidepressivos tricíclicos, ou anti-histamínicos sedativos, como hidroxizina. Embora ainda não esteja bem estudada, a vilazodona, um APIRS, parece ser eficaz para o TAG, sendo também considerada como agente de segunda linha. Os tratamentos adjuvantes que podem ser acrescentados à terapia de primeira ou de segunda linha para o TAG envolvem hipnóticos para a insônia continuada, antipsicóticos atípicos para sintomas graves, refratários e incapacitantes, que não respondem a tratamento agressivo, e terapia cognitivo-comportamental. Os tratamentos antigos da ansiedade, como barbitúricos e meprobamato, não são mais considerados adequados hoje em dia, tendo em vista as outras opções mostradas na Figura 9.33.



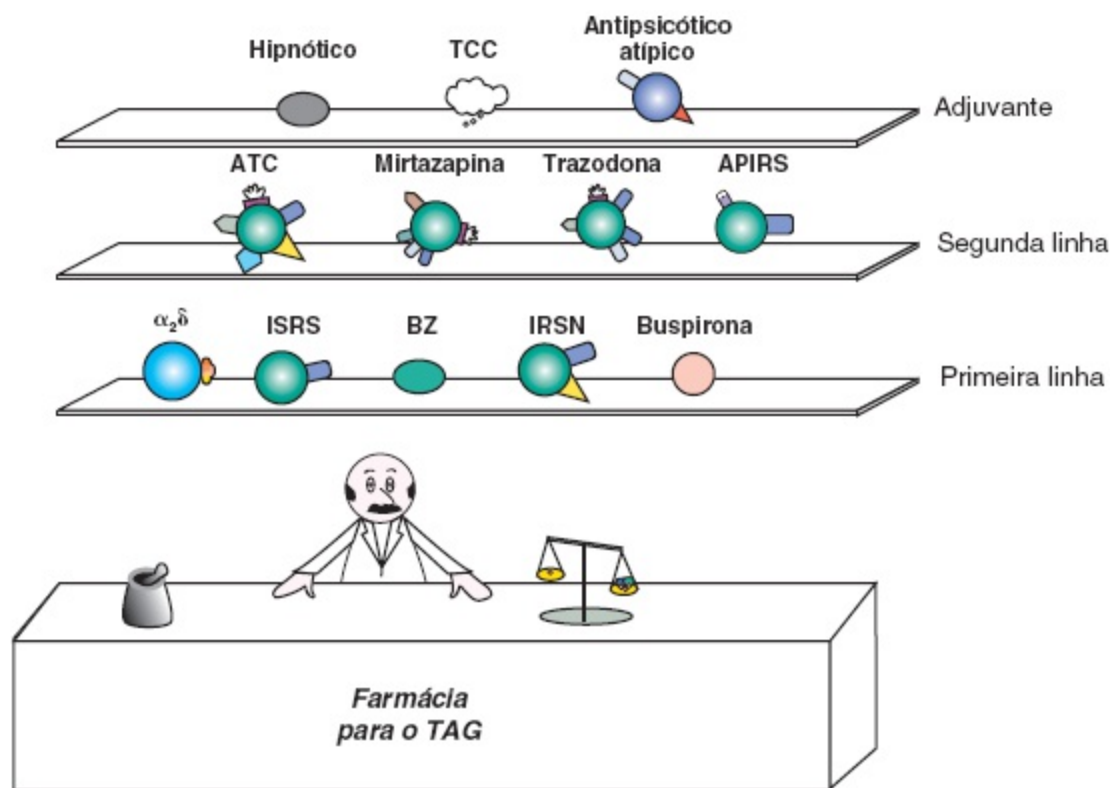
**Figura 9.32 Bloqueio do condicionamento do medo e reconsolidação.** Quando o medo é inicialmente condicionado, considera-se a memória “consolidada” por meio de um processo molecular que antigamente se acreditava ser permanente. Contudo, algumas pesquisas sugerem que a administração de bloqueadores beta-adrenérgicos ou de opioides pode atenuar o condicionamento da memória traumática original. Além disso, as pesquisas também mostram atualmente que, mesmo quando memórias emocionais foram consolidadas como condicionamento de medo, podem ser identificadas quando recuperadas. A reconsolidação é o estado em que a reativação da memória de medo consolidada a torna instável. Isso requer a síntese de proteína para manter a memória intacta e, à semelhança do condicionamento do medo, também pode ser interrompida por betabloqueadores.

## Transtorno de pânico

Os ataques de pânico ocorrem em muitas condições, e não apenas no transtorno de pânico, e este último é, com frequência, comórbido com outros transtornos de ansiedade e com a depressão maior. Por isso, não é surpreendente que os tratamentos atuais do transtorno de pânico tenham sobreposição significativa com os de outros transtornos de ansiedade e os da depressão maior (Figura 9.34). Os tratamentos de primeira linha envolvem ISRS e IRSN, bem como benzodiazepínicos e ligantes  $\alpha_2\delta$ .

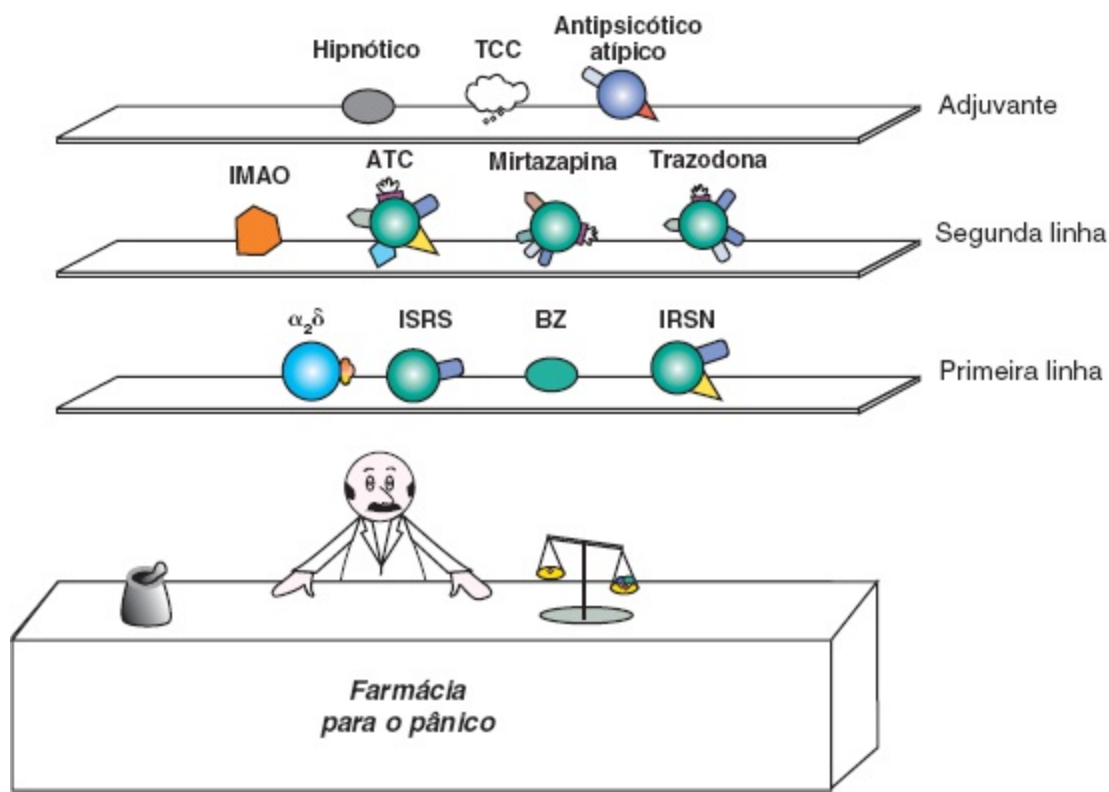
No entanto, os benzodiazepínicos são frequentemente usados como fármacos de segunda linha, durante o início do tratamento com ISRS/IRSN, para uso de emergência durante um ataque de pânico ou em caso de resposta incompleta ao ISRS/IRSN. Os ligantes  $\alpha_2\delta$  foram aprovados para o tratamento da ansiedade na Europa e em outros países, mas não nos EUA.

Os tratamentos de segunda linha consistem em antidepressivos mais antigos, como os antidepressivos tricíclicos. A mirtazapina e a trazodona são antidepressivos sedativos que podem ser úteis em alguns casos. Em certas ocasiões, são usadas como potencializadores dos ISRS/IRSN quando estes agentes de primeira linha produzem apenas resposta parcial. Os inibidores da MAO, discutidos no Capítulo 7, são muito desprezados na psicofarmacologia em geral e no tratamento do transtorno de pânico, em particular. Todavia, esses fármacos podem ser de grande eficácia no transtorno de pânico. Assim, seu uso deve ser considerado quando os agentes de primeira linha e várias estratégias potencializadoras não tiverem sucesso.



**Figura 9.33 Farmácia para o transtorno de ansiedade generalizada (TAG).** Os tratamentos de primeira linha para o TAG envolvem ligantes  $\alpha_2\delta$ , inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), benzodiazepínicos (BZ), inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) e buspirona. Os tratamentos de segunda linha envolvem antidepressivos tricíclicos (ATC), mirtazapina, trazodona e agonistas parciais/inibidores da recaptação de serotonina (APIRS; por exemplo, vilazodona). As medicações adjuvantes que podem ser úteis são os hipnóticos ou um antipsicótico atípico. Além disso, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) também é um importante componente do tratamento da ansiedade.





**Figura 9.34 Farmácia para o pânico.** Os tratamentos de primeira linha para o transtorno de pânico consistem em ligantes  $\alpha_2\delta$ , inibidores seletivos para a recaptação da serotonina (ISRS), benzodiazepínicos (BZ) e inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN). Os tratamentos de segunda linha envolvem inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ATC), mirtazapina e trazodona. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) pode ser benéfica para muitos pacientes. Além disso, medicações adjuvantes para os sintomas residuais podem envolver hipnóticos ou um antipsicótico atípico.

A terapia cognitivo-comportamental pode constituir uma alternativa ou pode potencializar as abordagens psicofarmacológicas. Ela pode modificar distorções cognitivas e, por meio de exposição, diminuir os comportamentos de esquiva fóbica.

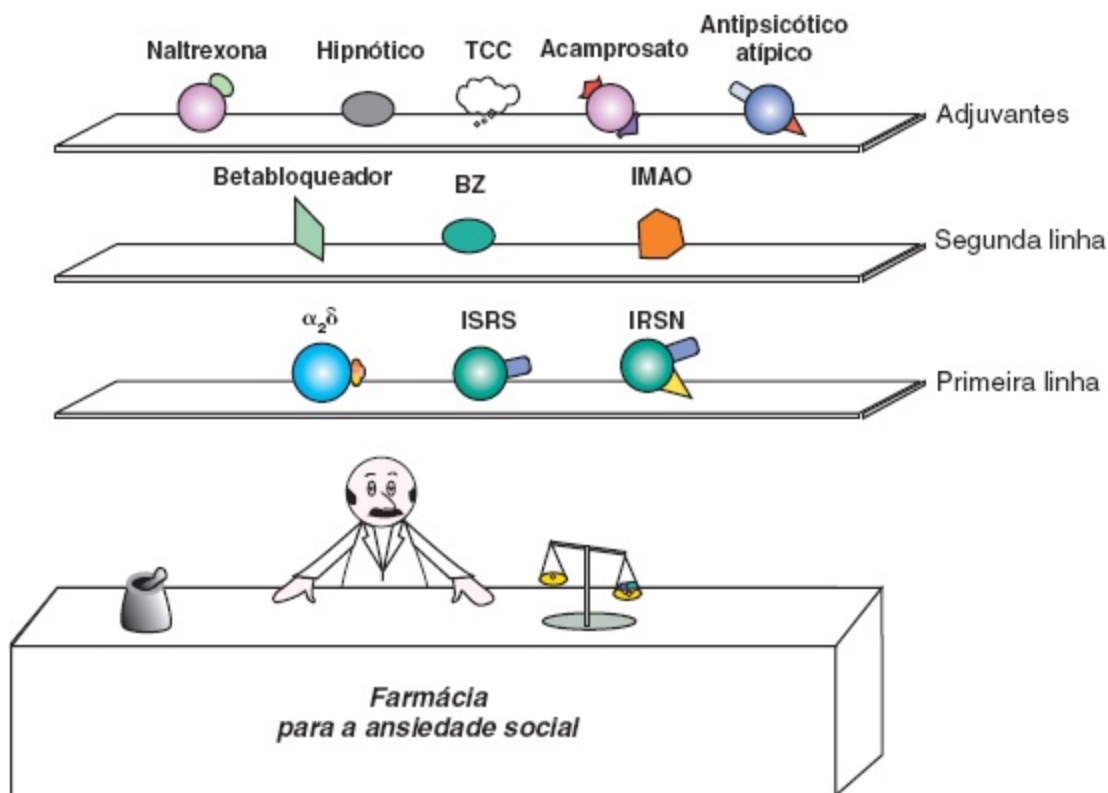
## Transtorno de ansiedade social

As opções de tratamento para este transtorno de ansiedade (Figura 9.35) são muito semelhantes às daquelas do transtorno de pânico, com algumas diferenças notáveis. Os ISRS e os IRSN e ligantes  $\alpha_2\delta$  constituem, certamente, os tratamentos de primeira linha, porém a utilidade da monoterapia com benzodiazepínicos para tratamento de primeira linha, em geral, não é tão amplamente aceita quanto no TAG e no transtorno de pânico. Há também menos evidências sobre a utilidade dos antidepressivos mais antigos no transtorno de ansiedade social, particularmente dos antidepressivos tricíclicos, assim como de outros antidepressivos sedativos, como a mirtazapina e a trazodona. Os betabloqueadores, às vezes com benzodiazepínicos, podem ser úteis para alguns pacientes com tipos muito distintos de ansiedade social, como ansiedade de desempenho. Como tratamentos adjuvantes estão os agentes para dependência/uso abusivo de álcool, como a naltrexona e o acamprosato, visto que muitos pacientes podem descobrir a utilidade do álcool para aliviar os sintomas de ansiedade.

social e, assim, desenvolver dependência/uso abusivo de álcool. A terapia cognitivo-comportamental pode constituir uma poderosa intervenção, sendo, às vezes, superior aos fármacos para determinados pacientes e frequentemente útil em combinação com fármacos.

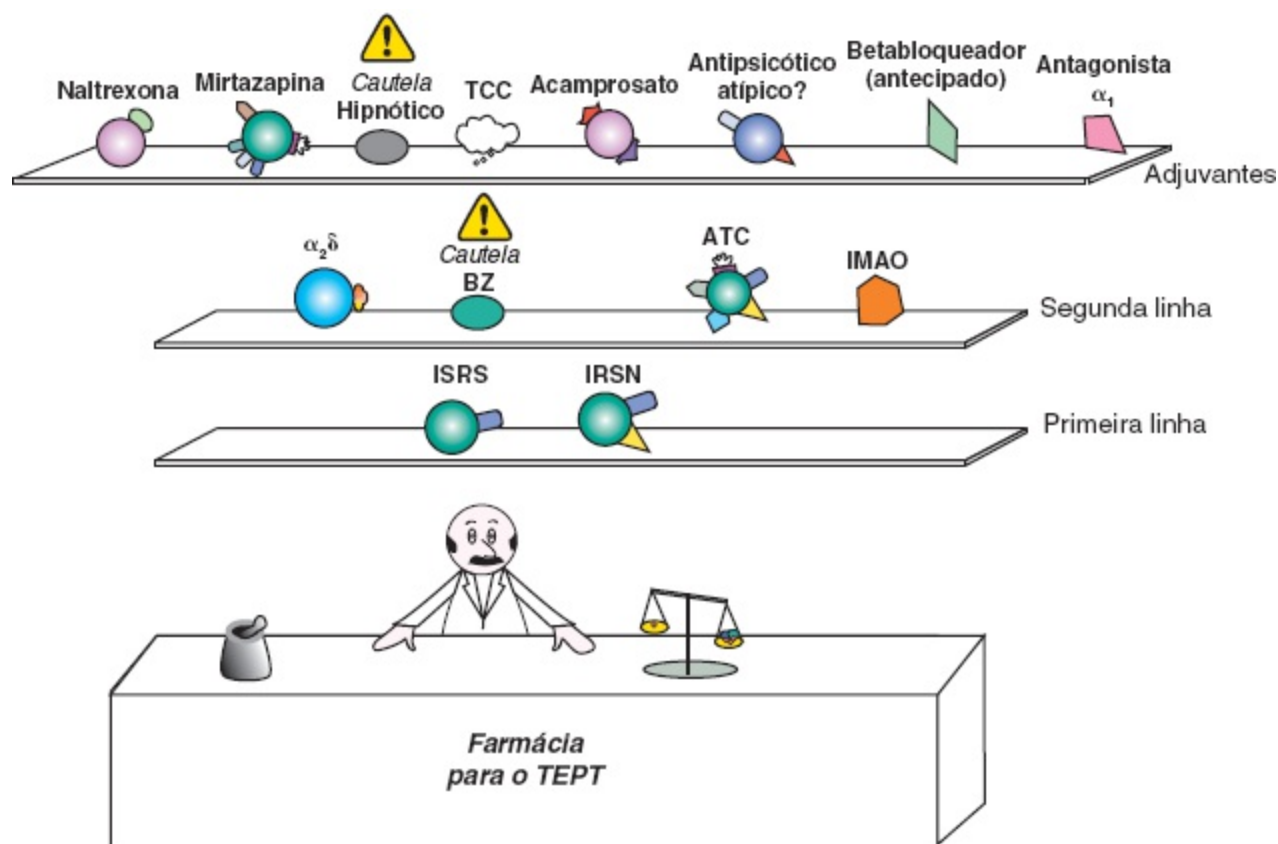
## Transtorno de estresse pós-traumático

Embora muitos tratamentos sejam mostrados na Figura 9.36, em geral os tratamentos psicofarmacológicos para o TEPT podem não ser tão efetivos quanto são esses mesmos tratamentos em outros transtornos de ansiedade. Além disso, o TEPT é tão altamente comórbido que muitos dos tratamentos psicofarmacológicos são mais efetivamente dirigidos para as comorbidades, como depressão, insônia, uso abusivo de substância e dor, do que para os sintomas nucleares do TEPT. Os ISRS e os IRSN têm eficácia comprovada e são considerados os tratamentos de primeira linha. Todavia, com frequência, deixam o paciente com sintomas residuais, como problemas de sono. Por isso, a maioria dos pacientes com TEPT não faz uso de monoterapia. Os benzodiazepínicos devem ser usados com cautela, não apenas devido às evidências limitadas de sua eficácia em ensaios clínicos de TEPT, mas também em decorrência do uso abusivo de álcool e de outras substâncias por muitos pacientes com TEPT. Um tratamento específico para o TEPT consiste na administração de antagonistas  $\alpha_1$  à noite para evitar pesadelos. O tratamento antecipado com betabloqueadores ou opioides foi discutido anteriormente, porém não é uma opção terapêutica comprovada ou prática atualmente. Há necessidade de tratamentos muito mais efetivos para o TEPT.



**Figura 9.35 Farmácia para a ansiedade social.** Os tratamentos de primeira linha para o transtorno de ansiedade social consistem em ligantes  $\alpha_2\delta$ , inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de

serotonina e de noradrenalina (IRSN). Foi demonstrado que os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) são benéficos e podem constituir uma opção de segunda linha. Outras opções de segunda linha são os benzodiazepínicos (BZ) e os betabloqueadores. Várias medicações podem ser usadas como adjuvantes para os sintomas residuais. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) também pode ser útil.



**Figura 9.36 Farmácia para o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).** As opções farmacológicas de primeira linha para o TEPT são inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN). No TEPT, diferentemente de outros transtornos de ansiedade, não foi demonstrado que os benzodiazepínicos (BZ) sejam tão úteis, embora possam ser considerados com cautela como opção de segunda linha. Outros tratamentos de segunda linha são os ligantes  $\alpha_2\delta$ , os antidepressivos tricíclicos (ATC) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Várias medicações podem ser usadas como adjuvantes para os sintomas residuais. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) também costuma ser recomendada.

Grande parte dos avanços no tratamento do TEPT consiste no uso de fármacos para o tratamento das comorbidades e psicoterapias para o tratamento dos sintomas nucleares. A terapia de exposição é, talvez, a mais efetiva entre as psicoterapias, porém muitas formas de TCC estão sendo investigadas e usadas na prática clínica, dependendo do terapeuta e das necessidades específicas do paciente.

## Resumo

Os transtornos de ansiedade apresentam como características fundamentais o medo e a preocupação, que atravessam todo o espectro de subtipos de transtorno de ansiedade, do transtorno de ansiedade generalizada ao transtorno de estresse pós-traumático, passando pelo transtorno de pânico e pelo transtorno de ansiedade social. A amígdala tem um papel essencial na resposta de medo e acredita-se

que os circuitos corticoestriadotalamocorticais (CETC) desempenhem um papel-chave na mediação da preocupação. Diversos neurotransmissores estão envolvidos na regulação dos circuitos subjacentes aos transtornos de ansiedade. O GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) é um neurotransmissor-chave na ansiedade e os ansiolíticos benzodiazepínicos atuam sobre este sistema neurotransmissor. A serotonina, a noradrenalina, os ligantes  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio controlados por voltagem e outros reguladores dos circuitos da ansiedade também são discutidos como opções para o tratamento dos transtornos de ansiedade. O conceito de ações opostas de condicionamento *versus* extinção do medo nos circuitos da amígdala está hipoteticamente ligado à produção e à manutenção dos sintomas nos transtornos de ansiedade e oferece um substrato para novas terapias potenciais, combinando a psicoterapia com fármacos. Há diversos tratamentos para os transtornos de ansiedade. A maioria deles é semelhante para todo o espectro desses transtornos. Tais fármacos também são usados no tratamento da depressão.

**O que é dor?**

Dor “normal” e ativação das fibras nervosas nociceptivas

Via nociceptiva para a medula espinal

Via nociceptiva da medula espinal para o cérebro

**Dor neuropática**

Mecanismos periféricos na dor neuropática

Mecanismos centrais na dor neuropática

Espectro dos transtornos do humor e de ansiedade com transtornos dolorosos

Fibromialgia

Diminuição da substância cinzenta nas síndromes de dor crônica?

**Sinapses espinais descendentes no corno dorsal e tratamento da dor crônica****Circuitos sensibilizados como alvos em condições dolorosas crônicas****Sintomas auxiliares como alvos no tratamento da fibromialgia****Resumo**

Este capítulo oferece uma visão geral e sucinta das condições dolorosas crônicas associadas a diferentes transtornos psiquiátricos, as quais são tratadas com agentes psicotrópicos. Estão incluídas aqui discussões sobre a sobreposição sintomática e fisiopatológica entre os transtornos dolorosos e muitos outros tratados em psicofarmacologia, particularmente a depressão e a ansiedade. Mencionam-se as descrições clínicas e os critérios formais para o diagnóstico das condições dolorosas apenas de passagem. O leitor deve consultar fontes de referência padrão quanto a esse material. Nossa discussão enfatiza como as descobertas sobre o funcionamento de diversos circuitos cerebrais e neurotransmissores – em particular os que atuam sobre o processamento central da dor – influenciaram tanto a compreensão da fisiopatologia quanto o tratamento de numerosas condições dolorosas que podem ocorrer associadas ou não a diversos transtornos psiquiátricos. Este capítulo tem por objetivo levar ao conhecimento do leitor ideias a respeito das manifestações clínicas e biológicas do sintoma dor. Ou seja, como a dor pode ser causada por alterações em seu processamento no sistema nervoso central (SNC), como ela pode estar associada a muitos dos sintomas da depressão e da ansiedade e, por fim, como pode ser tratada com vários dos mesmos

fármacos usados no tratamento da depressão e da ansiedade. A discussão neste capítulo surge em nível conceitual, não pragmaticamente. Convém o leitor consultar manuais padrão de farmacologia (como o *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber Guide*) para detalhes das doses, dos efeitos colaterais, das interações medicamentosas e de outras questões relevantes à prescrição desses fármacos na prática clínica.

## O que é dor?

Nenhuma experiência rivaliza com a dor em sua capacidade de prender nossa atenção, focalizar nossas ações e causar sofrimento (ver Tabela 10.1 para alguns conceitos úteis). A poderosa experiência da dor, particularmente da dor aguda, pode desempenhar função vital – tornar-nos cientes de um dano a nosso corpo e fazer a parte lesionada permanecer imóvel até que se tenha recuperado. Quando a dor aguda é de origem *periférica* (ou seja, com origem fora do SNC), mas continua como dor crônica, ela pode causar alterações nos mecanismos da dor no SNC. Estes potencializam ou perpetuam a dor periférica original. Por exemplo, a osteoartrite, a dor lombar e a dor neuropática periférica do diabetes começam como dores periféricas. Entretanto, com o passar do tempo, essas condições podem desencadear mecanismos de dor que amplificam a dor periférica e ocasionam mais dor centralmente. Isso pode explicar por que, recentemente, as pesquisas mostraram que as condições dolorosas crônicas de origem periférica podem ser aliviadas com sucesso mediante o uso de psicofármacos que atuem sobre os mecanismos centrais de dor.

Muitas outras condições de dor crônica podem começar *centralmente* e nunca ter qualquer causa periférica, particularmente as associadas a múltiplos sintomas físicos dolorosos não explicados, como depressão, ansiedade e fibromialgia. Como essas condições dolorosas mediadas centralmente estão associadas a sintomas emocionais, esse tipo de dor com frequência não era, até recentemente, considerado “real”, mas, sim, uma consequência inespecífica de conflitos psicológicos não resolvidos, que deveria melhorar com o abrandamento do transtorno psiquiátrico associado. Assim, não havia necessidade percebida de considerar o tratamento desse tipo de dor. Todavia, muitas condições dolorosas sem lesões periféricas identificáveis e que antes eram ligadas apenas a transtornos psiquiátricos são, hoje em dia, consideradas tipos de síndromes de dor neuropática crônica. Estes podem ser tratados com sucesso com os mesmos fármacos que tratam as síndromes de dor neuro-pática não associadas a transtornos psiquiátricos. Esses tratamentos envolvem os IRSN (inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina, discutidos no Capítulo 7 sobre antidepressivos) e os ligantes  $\alpha_2\delta$  (anticonvulsivantes que bloqueiam os canais de cálcio sensíveis à voltagem ou VSCC, discutidos no Capítulo 8 sobre estabilizadores do humor e no Capítulo 9 sobre transtornos de ansiedade). Outros agentes psicotrópicos de ação central em vários outros locais também são usados para tratar uma variedade de condições dolorosas crônicas. Eles serão mencionados mais adiante. Muitos outros fármacos estão sendo testados também como novos



# tratamentos potenciais para a dor.

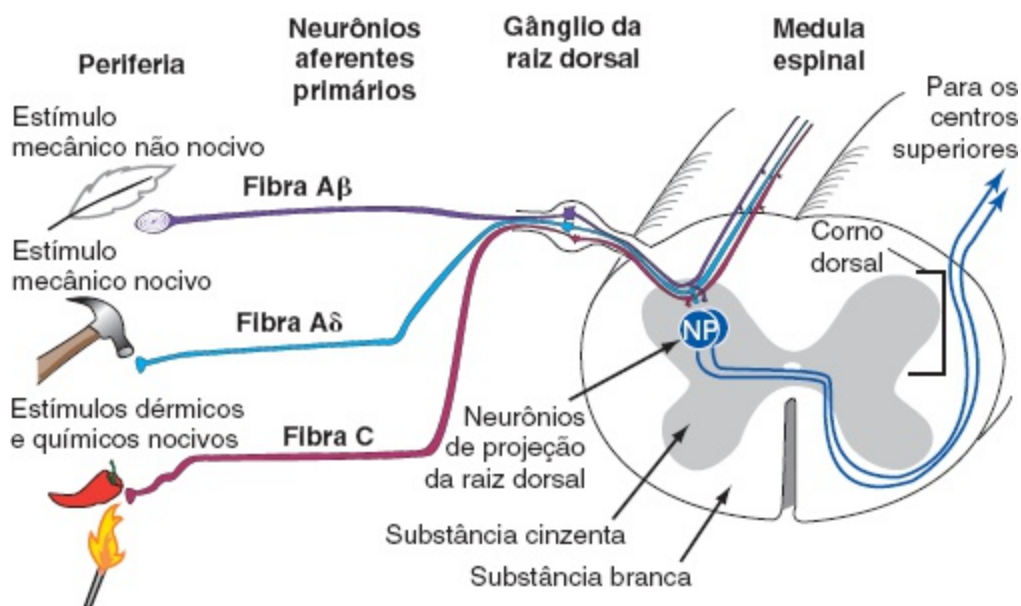
**Tabela 10.1** Dor | Algumas definições úteis.

Dor	Experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos desse dano
Dor aguda	Dor de curta duração e que regride; em geral, diretamente relacionada com a resolução ou a cura do dano tecidual
Dor crônica	Dor que persiste por mais tempo do que o esperado; limiar artificial para a cronicidade (p. ex., 1 mês) não é apropriado
Dor neuropática	Dor que surge de dano ou disfunção de qualquer parte do sistema nervoso periférico ou central
Nocicepção	Processo pelo qual estímulos nocivos produzem atividade nas vias sensoriais que transmitem a informação “dolorosa”
Alodinia	Dor causada por um estímulo que não costuma provocar dor
Hiperalgesia	Maior resposta a um estímulo que costuma ser doloroso
Analgesia	Qualquer processo capaz de reduzir a sensação de dor e, ao mesmo tempo, não afetar o tato normal
Anestesia local	Bloqueio de todas as sensações (inócuas e dolorosas) de uma área localizada
Estímulo nocivo	Estímulo que inflige ou potencialmente infligiria dano aos tecidos do corpo
Neurônio aferente primário (NAP)	É o primeiro neurônio da via somatossensorial; detecta estímulos mecânicos, térmicos ou químicos em seus terminais periféricos e transmite potenciais de ação a seus terminais centrais na medula espinal; todos os NAP têm o corpo celular localizado no gânglio da raiz dorsal
Nociceptor	Neurônio aferente primário (sensitivo) que é apenas ativado por um estímulo nocivo
Nocicepção	Processo pelo qual um nociceptor detecta o estímulo nocivo e gera um sinal (potencial de ação), que é propagado para os centros superiores da via nociceptiva
Gânglio da raiz dorsal (GRD)	Contém os corpos celulares dos neurônios aferentes primários; as proteínas, inclusive transmissores, receptores e proteínas estruturais, são sintetizadas aqui e transportadas até os terminais periféricos e centrais
Interneurônio	Neurônio com corpo celular, axônio e dendritos dentro da medula espinal; pode ser excitatório (p. ex., com glutamato) ou inibitório (p. ex., com GABA)
Neurônio de projeção	Neurônio no corno dorsal que recebe estímulos dos NAP e/ou dos interneurônios e que se projeta da medula espinal para os centros superiores de processamento
Trato espinotalâmico	Trato de neurônios que se projetam da medula espinal até o tálamo
Tratos espinobulbares	Vários tratos diferentes de neurônios que se projetam da medula espinal para os núcleos do tronco encefálico
Córtex somatossensorial	Região do córtex cerebral que recebe estímulos principalmente de nervos sensitivos cutâneos; o córtex apresenta disposição topográfica, em que regiões adjacentes recebem estímulos de áreas corporais adjacentes; a estimulação do córtex somatossensorial cria sensações da parte do corpo que se projeta para ele.

Como a dor está claramente associada a alguns transtornos psiquiátricos, e os psicofármacos que tratam deles também são efetivos para diversas condições dolorosas, a detecção, a quantificação e o tratamento da dor estão rapidamente se tornando itens fundamentais da avaliação psiquiátrica. Os psicofarmacologistas modernos consideram cada vez mais a dor como “sinal vital” psiquiátrico, o que exige, assim, avaliação rotineira e tratamento sintomático. De fato, a eliminação da dor está sendo cada vez mais reconhecida como necessária para obter a remissão sintomática completa, não apenas das condições dolorosas crônicas, mas também de muitos transtornos psiquiátricos.

# Dor “normal” e ativação das fibras nervosas nociceptivas

A via nociceptiva da dor consiste na série de neurônios que começa pela detecção de um estímulo nocivo e termina com a percepção subjetiva da dor. Essa denominada “via nociceptiva” começa na periferia, entra na medula espinal e projeta-se para o cérebro (Figura 10.1). É importante compreender os processos pelos quais a informação que chega pode ser modulada de modo a aumentar ou a diminuir a percepção da dor associada a determinado estímulo. Isso porque esses processos podem explicar não apenas o motivo de surgirem os estados dolorosos não adaptativos, mas também a razão de os fármacos atuarem efetivamente na redução da dor em transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade.



**Figura 10.1 Ativação das fibras nervosas nociceptivas.** A detecção do estímulo nocivo ocorre nos terminais periféricos dos neurônios aferentes primários e leva à produção de potenciais de ação que se propagam ao longo do axônio até os terminais centrais. As fibras Aβ respondem apenas a estímulos não nocivos; as Aδ, a estímulos mecânicos nocivos e a dérmicos subnocivos; e as C, apenas a estímulos mecânicos, térmicos e químicos nocivos. Os neurônios aferentes primários têm o corpo celular no gânglio da raiz dorsal e enviam terminais para aquele segmento da medula espinal e também mandam colaterais menos densos pela medula espinal para cima a curta distância. Os neurônios aferentes primários fazem sinapse em diferentes classes de neurônios de projeção (NP) no corno dorsal, que se projetam para os centros superiores por meio de tratos diferentes.

## Via nociceptiva para a medula espinal

Os neurônios aferentes primários detectam estímulos sensoriais, como a dor (Figura 10.1). Eles têm seus corpos celulares nos gânglios da raiz dorsal localizados ao longo da medula espinal, fora do SNC e, portanto, são considerados neurônios periféricos e não centrais (Figura 10.1). A nocicepção começa pela transdução – o processo pelo qual proteínas especializadas da membrana localizadas nas projeções periféricas desses neurônios detectam um estímulo e fazem a mudança de voltagem nas membranas neuronais periféricas. Um estímulo forte o suficiente irá baixar a voltagem nas membranas (ou seja, irá despolarizar a membrana) o bastante para ativar os canais de sódio

sensíveis à voltagem (VSSC) e deflagra um potencial de ação que irá se propagar em toda a extensão do neurônio até os terminais centrais do neurônio na medula espinal (Figura 10.1). Os VSSC foram apresentados no Capítulo 3 e estão ilustrados nas Figuras 3.19 e 3.20. O fluxo de impulsos nociceptivos a partir dos neurônios aferentes primários para o SNC pode ser reduzido ou interrompido quando os VSSC são bloqueados pela administração periférica de anestésicos locais, como a lidocaína.

Determinam-se as características das respostas específicas dos neurônios aferentes primários pelos receptores e canais específicos expressos por esses neurônios na periferia (Figura 10.1). Por exemplo, os neurônios aferentes primários que expressam um canal iônico ativado por estiramento são mecanossensíveis. Os que expressam o canal iônico do receptor vanilinoide 1 (VR1) são ativados pela capsaicina, a principal substância da pi-menta-malagueta, bem como pelo calor nocivo, o que leva à sensação de ardência evocada por ambos os estímulos. Essas propriedades de resposta funcional são usadas para classificar os neurônios aferentes primários em três tipos: neurônios de fibras A $\beta$ , A $\delta$  e C (Figura 10.1). As fibras A $\beta$  detectam pequenos movimentos, toque leve, movimento dos cabelos e vibrações. Os terminais periféricos das fibras C são terminações nervosas desnudas, as quais são apenas ativadas por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos nocivos. Por fim, as fibras A $\delta$  situam-se em algum ponto entre a percepção de estímulos mecânicos nocivos e os térmicos subnocivos (Figura 10.1). Assim, os estímulos nociceptivos e a dor podem ser causados pela ativação dos neurônios aferentes primários periféricos, como entorse do tornozelo ou extração de dente. Os AINE (agentes anti-inflamatórios não esteroides) podem reduzir os estímulos dolorosos desses neurônios aferentes primários, presumivelmente por meio de suas ações periféricas. Os opioides também podem diminuir essa dor, porém a partir de ações centrais, conforme explicado mais adiante.

## Via nociceptiva da medula espinal para o cérebro

Os terminais centrais dos neurônios nociceptivos periféricos fazem sinapse no corno dorsal da medula espinal nas células próximas da via. Estes consistem nos neurônios do corno dorsal, os quais recebem estímulos de numerosos neurônios aferentes primários que, em seguida, se projetam para os centros superiores (Figura 10.3). Por esse motivo, são também designados neurônios de projeção (NP nas Figuras 10.1, 10.2 e 10.3) do corno dorsal. Desse modo, os neurônios do corno dorsal são os primeiros neurônios da via nociceptiva totalmente localizados no SNC, constituindo, assim, um local-chave para a modulação da atividade neuronal nociceptiva à medida que chega ao SNC. Foram identificados inúmeros neurotransmissores no corno dorsal e alguns deles são mostrados na Figura 10.2.

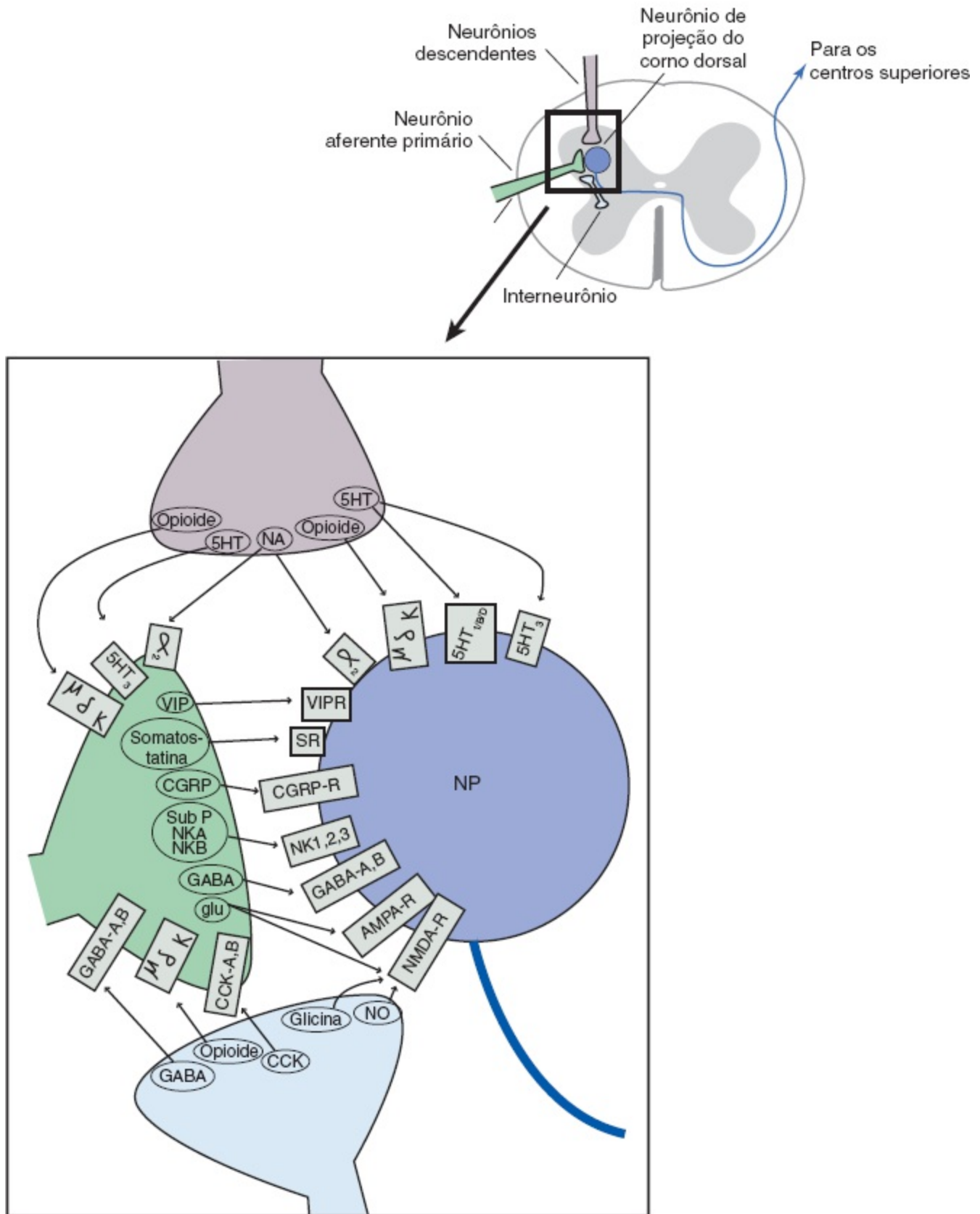
Os neurotransmissores no corno dorsal são sintetizados não apenas pelos neurônios aferentes primários, mas também pelos outros neurônios localizados no corno dorsal, como os neurônios

descendentes e diversos interneurônios (Figura 10.2). Alguns sistemas de neurotransmissores do corno dorsal consistem em alvos eficazes dos fármacos que aliviam a dor, particularmente os opioides, os IRSN (inibidores da recaptação da serotonina e de noradrenalina) para reforço da serotonina e noradrenalina e os ligantes  $\alpha_2\delta$ , os quais atuam nos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC). Todos os sistemas de neurotransmissores que atuam no corno dorsal são alvos potenciais para novos fármacos que aliviam a dor (Figura 10.2). Uma pletora desses novos fármacos, por exemplo, está atualmente em fase de desenvolvimento clínico e pré-clínico.

Existem várias classes de neurônios no corno dorsal: alguns recebem estímulos diretamente dos neurônios sensitivos primários e outros são interneurônios. Além deles, há os que se projetam da medula espinal para os centros superiores (Figura 10.3). Existem diversos tratos diferentes pelos quais esses neurônios de projeção podem ascender, os quais se dividem, *grosso modo*, em duas funções: a via sensorial/discriminativa e a via emocional/motivacional (Figura 10.3).

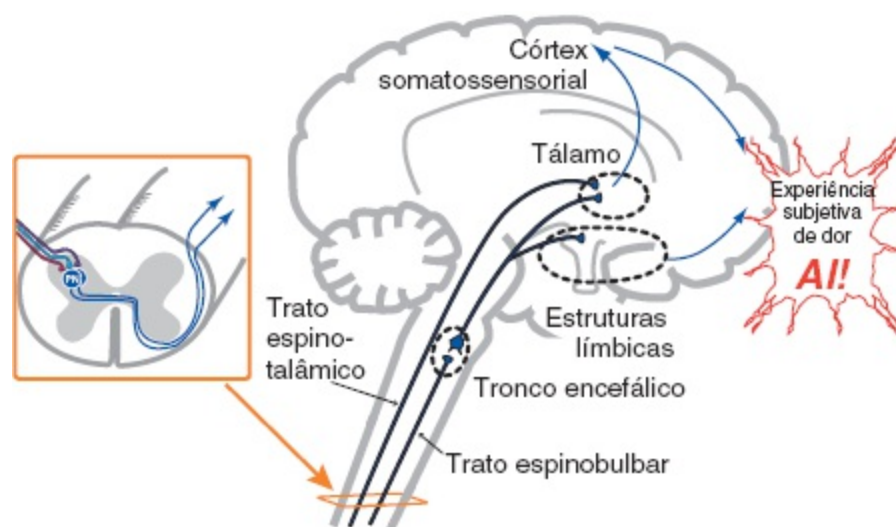
Na via sensorial/discriminativa, os neurônios do corno dorsal ascendem pelo trato espinotalâmico. Em seguida, os neurônios talâmicos projetam-se para o córtex somatossensorial primário (Figura 10.3). Acredita-se que essa via de dor específica transmita a localização precisa do estímulo nociceptivo e sua intensidade. Na via emocional/motivacional, outros neurônios do corno dorsal projetam-se do tronco encefálico e, a partir destes, para regiões límbicas (Figura 10.3). Acredita-se que esta outra via de dor transmita o componente afetivo evocado pelos estímulos nociceptivos. Somente quando esses dois aspectos de discriminação sensorial e de emoção se unem, e a percepção subjetiva final da dor é criada, é que podemos usar o termo *dor* para descrever a modalidade (o “AI!” na Figura 10.3). Antes desse ponto, discutimos apenas a ação nas vias neurais, que deve ser descrita como atividade neuronal evocada por estímulos nocivos ou nociceptiva, mas não necessariamente como dor.

## Múltiplos neurotransmissores modulam o processamento da dor na medula espinal



**Figura 10.2 Múltiplos neurotransmissores modulam o processamento da dor na medula espinal.** Existem muitos neurotransmissores e seus receptores correspondentes no corno dorsal. Esses neurotransmissores no corno dorsal podem ser liberados nos neurônios aferentes primários, por neurônios descendentes reguladores, por neurônios de projeção (NP) do corno dorsal e por interneurônios. Os neurotransmissores do corno dorsal mais bem estudados em termos de transmissão da dor são a substância P (receptores NK1, 2 e 3), as endorfinas (receptores opioides  $\mu$ ), a noradrenalina (receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos) e a serotonina (receptores 5HT<sub>1B/D</sub> e 5HT<sub>3</sub>). Vários outros neurotransmissores também estão representados, como a VIP (proteína inibidora da vasopressina e o seu receptor VIPR); a somatostatina e

seu receptor SR; o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP e seu receptor CGRP-R); o GABA e seus receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>; o glutamato e seus receptores AMPA-R (receptor de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) e NMDA-R (receptor de *N*-metil-D-aspartato); o óxido nítrico (ON); a colecistocinina (CCK e seus receptores CCK-A e CCK-B); e a glicina e seu receptor NMDA-R.



**Figura 10.3 Da nocicepção à dor.** Os neurônios do corno dorsal no trato espinotalâmico projetam-se para o tálamo e, em seguida, para o córtex somatossensorial primário. Essa via leva a informação sobre a intensidade e a localização dos estímulos dolorosos e é denominada via discriminativa. Os neurônios que ascendem pelo trato espinobulbar projetam-se para os núcleos do tronco encefálico e, depois, para o tálamo e as estruturas límbicas. Essas vias transmitem os aspectos emocionais e motivacionais da experiência de dor. Apenas quando as informações das vias discriminativa (talamocortical) e emocional/motivacional (límbica) se combinam é que se forma a experiência subjetiva humana de dor (“AII!”).

## Dor neuropática

A expressão *dor neuropática* descreve a dor que surge em decorrência de dano ou de disfunção em qualquer parte do sistema nervoso periférico ou central. Enquanto isso, a dor normal (denominada *dor nociceptiva*, discutida anteriormente) é causada pela ativação das fibras nervosas nociceptivas.

## Mecanismos periféricos na dor neuropática

A transdução e a condução normais nos neurônios aferentes periféricos podem ser desviadas em determinados estados de dor neuropática para manter a sinalização nociceptiva na ausência de estímulo nocivo relevante. Danos neuronais causados por doença ou por traumatismo podem alterar a atividade elétrica dos neurônios, possibilitar a comunicação cruzada entre neurônios e iniciar processos inflamatórios que provocam *sensibilização periférica*. Neste capítulo, não enfatizaremos os distúrbios e mecanismos de sensibilização periféricos. Em vez disso, vamos abordar os distúrbios e mecanismos de sensibilização central.

## Mecanismos centrais na dor neuropática

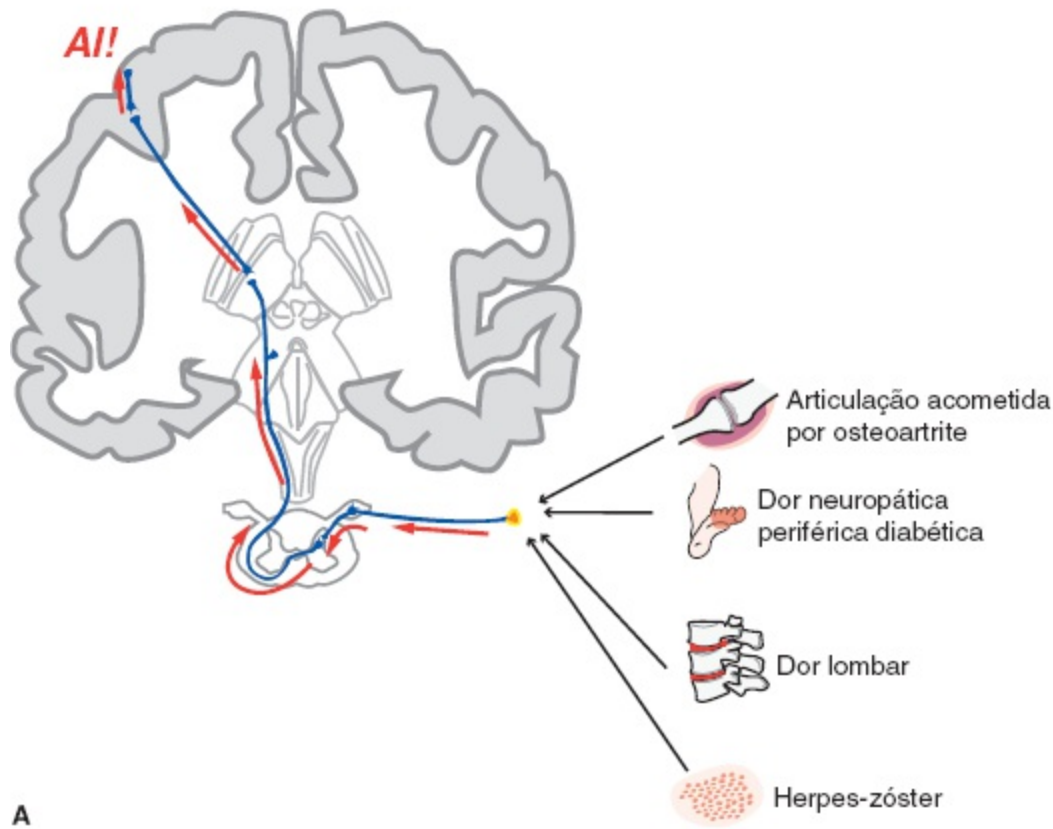


Em cada ponto de retransmissão importante na via da dor (Figura 10.3), o sinal doloroso nociceptivo é suscetível à modulação por processos endógenos, a fim de amortecer o sinal ou amplificá-lo. Isso acontece não apenas periféricamente nos neurônios aferentes primários, conforme acabamos de discutir, mas também nos centrais do corno dorsal da medula espinal e em numerosas regiões cerebrais. Os eventos do corno dorsal da medula espinal estão mais bem elucidados do que aqueles nas regiões cerebrais das vias nociceptivas, porém o processamento da dor no cérebro pode ajudar a compreender a produção e a amplificação da dor central em distúrbios dolorosos crônicos periféricos, como osteoartrite, dor lombar e dor neuropática periférica do diabetes. Da mesma maneira, levam-se em conta sintomas físicos dolorosos nos transtornos afetivos e de ansiedade e da fibromialgia.

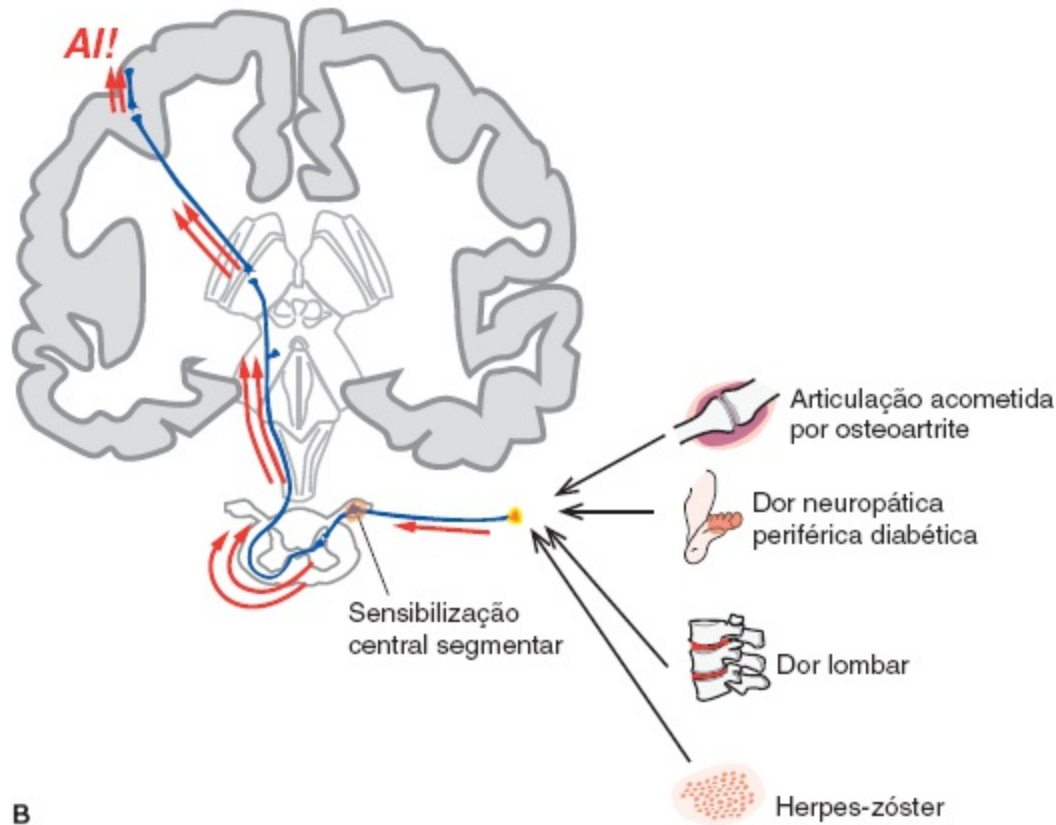
A sensibilização central (segmentar) é um processo que se acredita ser causado quando ocorrem alterações plásticas no corno dorsal, normalmente em condições como dor fantasma após amputação de membro. Especificamente, denomina-se esse tipo de plasticidade neuronal no corno dorsal dependente de atividade ou dependente de uso, visto que requer descarga constante da via de dor no corno dorsal. A consequência desse estímulo doloroso constante é a de, às vezes, causar respostas exageradas (hiperalgésicas) ou prolongadas a qualquer estímulo nocivo (um fenômeno denominado *wind-up*), bem como dolorosas a estímulos normalmente inócuos (processo denominado alodinia). A fosforilação de receptores e canais essenciais da membrana no corno dorsal parece aumentar a eficiência sináptica e, portanto, ativar uma “chave geral”, abrindo a comporta da via de dor e ligando a sensibilização central que atua para amplificar ou criar a percepção da dor. Isso ocorre mesmo se não houver nenhum estímulo doloroso proveniente da periferia. A comporta também pode se fechar, conforme conceitualizado na “teoria da comporta” clássica para a dor. Assim, se explica o fato de como estímulos inócuos (p. ex., acupuntura, vibração, esfregar) distantes do local de uma lesão podem fechar a comporta e reduzir a percepção da dor.

Na sensibilização central segmentar, uma lesão periférica definida (Figura 10.4A) combina-se com a sensibilização central no segmento da medula espinal que recebe o estímulo nociceptivo proveniente da área lesionada do corpo (Figura 10.4B). As síndromes de sensibilização central segmentar são, portanto, estados “mistos”, nos quais a lesão da alteração central segmentar (Figura 10.4B) junta-se a lesões periféricas, como dor lombar, dor neuro-pática periférica diabética e erupções cutâneas dolorosas do herpes-zóster (Figura 10.4A).

### Início de dor aguda devido a condições periféricas dolorosas



### Desenvolvimento da Sensibilização Central Segmentar e Aumento da Dor



**Figura 10.4 Dor aguda e desenvolvimento da sensibilização central segmentar.** **A.** Quando ocorre lesão periférica, o fluxo de impulsos nociceptivos dos neurônios aferentes primários é transmitido por meio dos neurônios do corno dorsal aos centros cerebrais superiores, onde pode ser finalmente interpretado como dor (representado pelo “AI!”). **B.** Em alguns casos, a lesão ou a doença que afetam diretamente o sistema nervoso podem resultar em alterações plásticas, as quais levam à sensibilização do sistema nervoso central, de modo que a experiência de dor persiste, mesmo após resolução do

dano tecidual. Os impulsos podem ser produzidos em locais anormais, seja espontaneamente ou por forças mecânicas. Na medula espinal, esse processo é denominado sensibilização central segmentar. Este mecanismo encontra-se na base de várias condições, como dor neuropática periférica do diabetes e herpes-zóster.

A sensibilização central “suprasegmentar” está teoricamente ligada a alterações plásticas que ocorrem em locais do cérebro dentro da via nociceptiva, em especial o tálamo e o córtex, quando há causas periféricas conhecidas (Figura 10.5A) ou mesmo sem eventos deflagradores identificáveis (Figura 10.5B). No caso da sensibilização central suprasegmentar ativada periféricamente, acredita-se que o cérebro “aprenda” a partir de sua experiência de dor e decida não apenas manter o processo ativo, mas também intensificá-lo e torná-lo permanente. No caso de dor de origem central sem estímulo periférico, é como se o cérebro tivesse descoberto como ativar espontaneamente suas vias de dor. Interromper esse processo de vias cerebrais sensibilizadas para a dor e fazer com que o SNC “esqueça” suas memórias moleculares são duas das maiores oportunidades terapêuticas da psicofarmacologia nos dias atuais. Isso não apenas porque são estratégias terapêuticas para diversas condições de dor neuropática crônica, conforme discutido aqui, mas também pelo fato de serem abordagens viáveis para o tratamento das alterações moleculares hipotéticas que podem estar na base na progressão da doença em diversos problemas, da esquizofrenia aos transtornos de ansiedade e afetivos induzidos por estresse e transtornos de adição. As condições hipoteticamente causadas por síndromes de sensibilização central suprasegmentar de dor que se originam no cérebro sem estímulo doloroso periférico envolvem fibromialgia, síndrome de dor disseminada crônica e sintomas físicos dolorosos de depressão e transtornos de ansiedade, particularmente o TEPT (Figura 10.5B).

## Espectro dos transtornos do humor e de ansiedade com transtornos dolorosos

Uma série de transtornos sobrepostos pode apresentar sintomas emocionais, sintomas físicos dolorosos ou ambos (Figura 10.6). Embora a dor sem sintomas emocionais tenha sido considerada, há muito tempo, como um transtorno neurológico e a dor com sintomas emocionais como sintoma psiquiátrico, hoje em dia está claro que a dor é um sintoma que pode ser mapeado como processamento ineficiente de informações no circuito da dor. Os dois tipos de dor teriam quase o mesmo sintoma, com tratamentos iguais, independentemente de ocorrerem por si só ou como partes de uma síndrome (Figura 10.6). Assim, a dor (Figura 10.6, à direita) pode ocorrer não apenas por si só, mas também concomitantemente com os sintomas emocionais de humor deprimido e ansiedade (Figura 10.6, à esquerda) e com os sintomas físicos de fadiga, insônia e dificuldades de concentração (Figura 10.6, no meio). Independentemente de a dor ocorrer por si só ou com outros sintomas emocionais ou físicos concomitantes, ou ainda na presença de transtornos psiquiátricos com síndrome completa, como transtorno depressivo maior, transtorno de ansiedade generalizada ou TEPT (Figura 10.6, à esquerda), ela precisa ser tratada – e os tratamentos são todos iguais em todo o espectro (Figura 10.6), isto é, IRSN e ligantes  $\alpha_2\delta$ , conforme explicado adiante.

# Fibromialgia

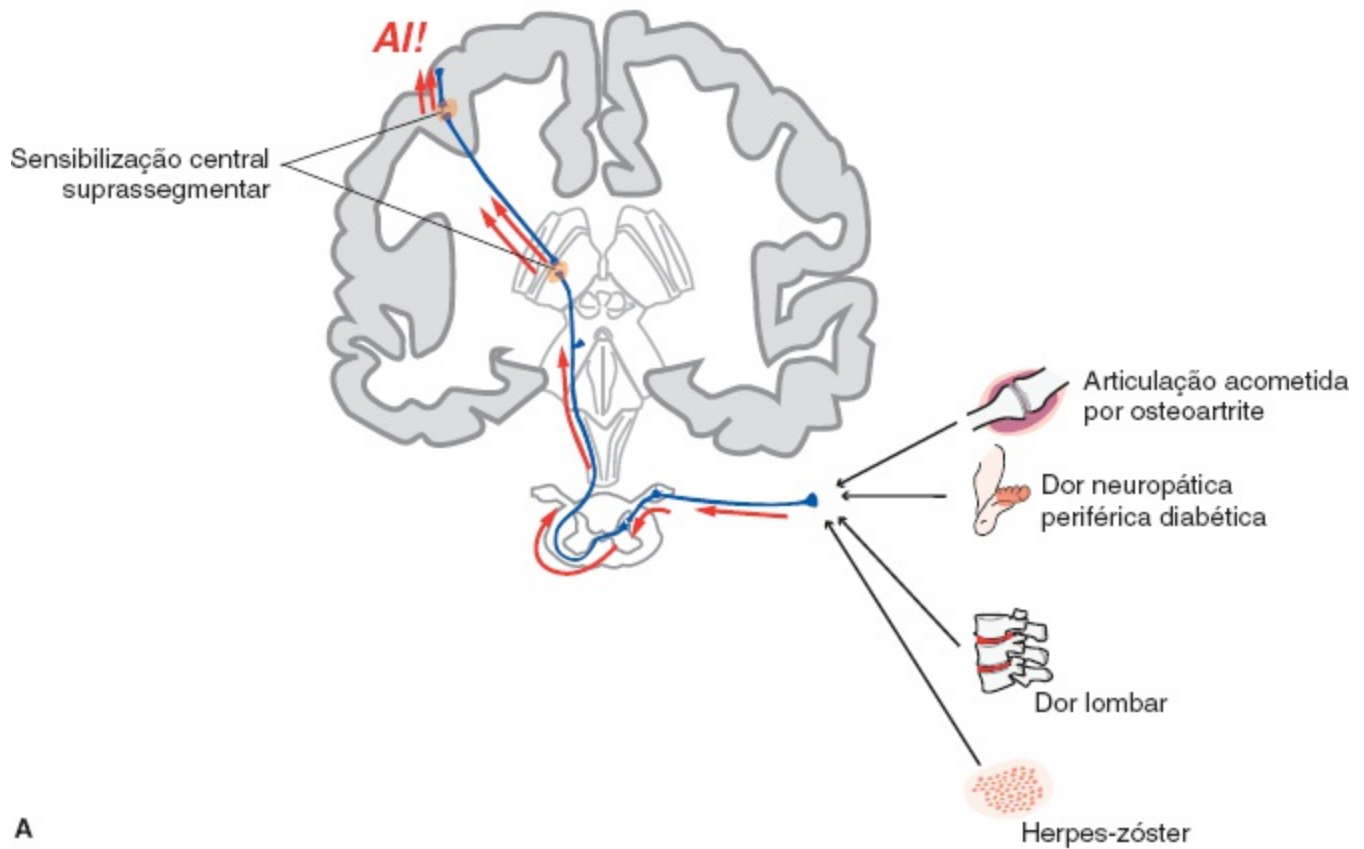
A fibromialgia emergiu como uma síndrome dolorosa diagnosticável (Tabela 10.2) e passível de tratamento, com hipersensibilidade, porém sem nenhuma patologia estrutural nos músculos, ligamentos ou articulações. Ela é reconhecida como síndrome dolorosa crônica generalizada associada à fadiga, ao sono não restaurador e à hipersensibilidade a 11 ou mais de 18 “pontos deflagradores” designados, em que ligamentos, tendões e músculos se inserem nos ossos (Figura 10.7). Trata-se do segundo diagnóstico mais comum em clínicas de reumatologia, que acomete 2 a 4% da população. Embora sejam crônicos e debilitantes, os sintomas da fibromialgia não são necessariamente progressivos. Não há causa conhecida e nenhuma patologia identificável nos músculos ou nas articulações. Essa síndrome pode ser desconstruída em seus sintomas componentes (Figura 10.8) e, em seguida, pode-se efetuar uma correspondência desse sintoma com circuitos cerebrais hipoteticamente disfuncionais (Figura 10.9). Alguns estudos sugerem que 75 a 90% dos pacientes identificados sejam mulheres, particularmente mulheres brancas. Uma síndrome relacionada, a dor generalizada crônica, consiste essencialmente em dor sem hipersensibilidade, denominada “fibromialgia masculina”, visto que muitos homens costumam não apresentar (ou, pelo menos, não relatam) hipersensibilidade ao exame das áreas de dor.

**Tabela 10.2** Critérios do American College of Rheumatology (ACR) de 1990 para a fibromialgia.

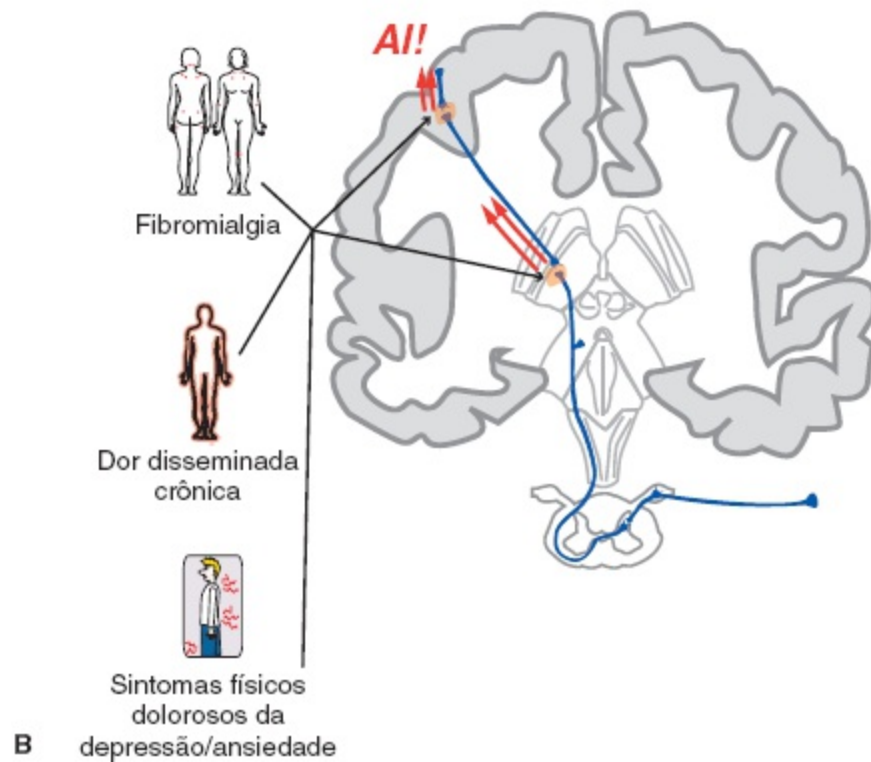
História de dor generalizada
Considerada generalizada quando presente em todos os seguintes:
Lado esquerdo do corpo
Lado direito do corpo
Acima da cintura
Abaixo da cintura
Esqueleto axial (coluna cervical, região torácica anterior, coluna torácica ou região lombar)
Deve estar presente durante, pelo menos, 3 meses
Dor em 11 de 18 pontos sensíveis à palpação digital
A palpação digital deve ser realizada com força aproximada de 4 kg
Para que um ponto sensível seja considerado positivo, o paciente deve afirmar que a palpação foi dolorosa

Wolfe F *et al. Arthritis Rheum* 1990; **33**:160-72.

## Dor crônica com sensibilização central suprasegmentar devido a lesão periférica

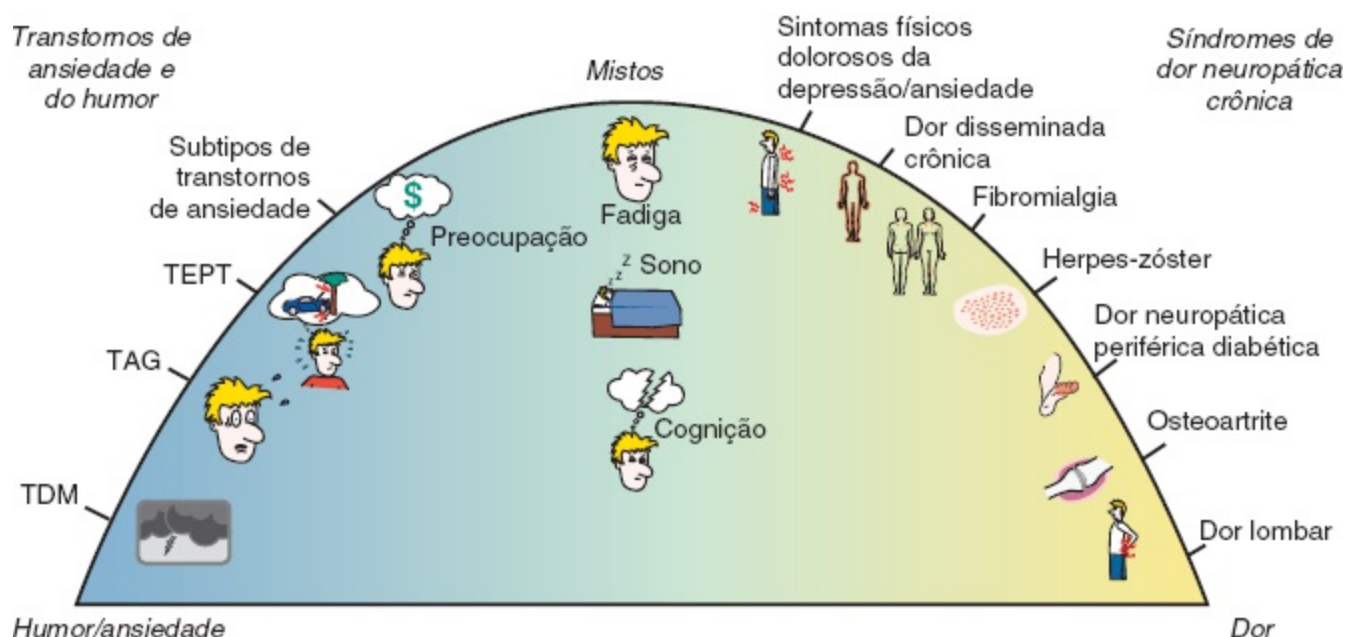


## Sensibilização central suprasegmentar originada no cérebro



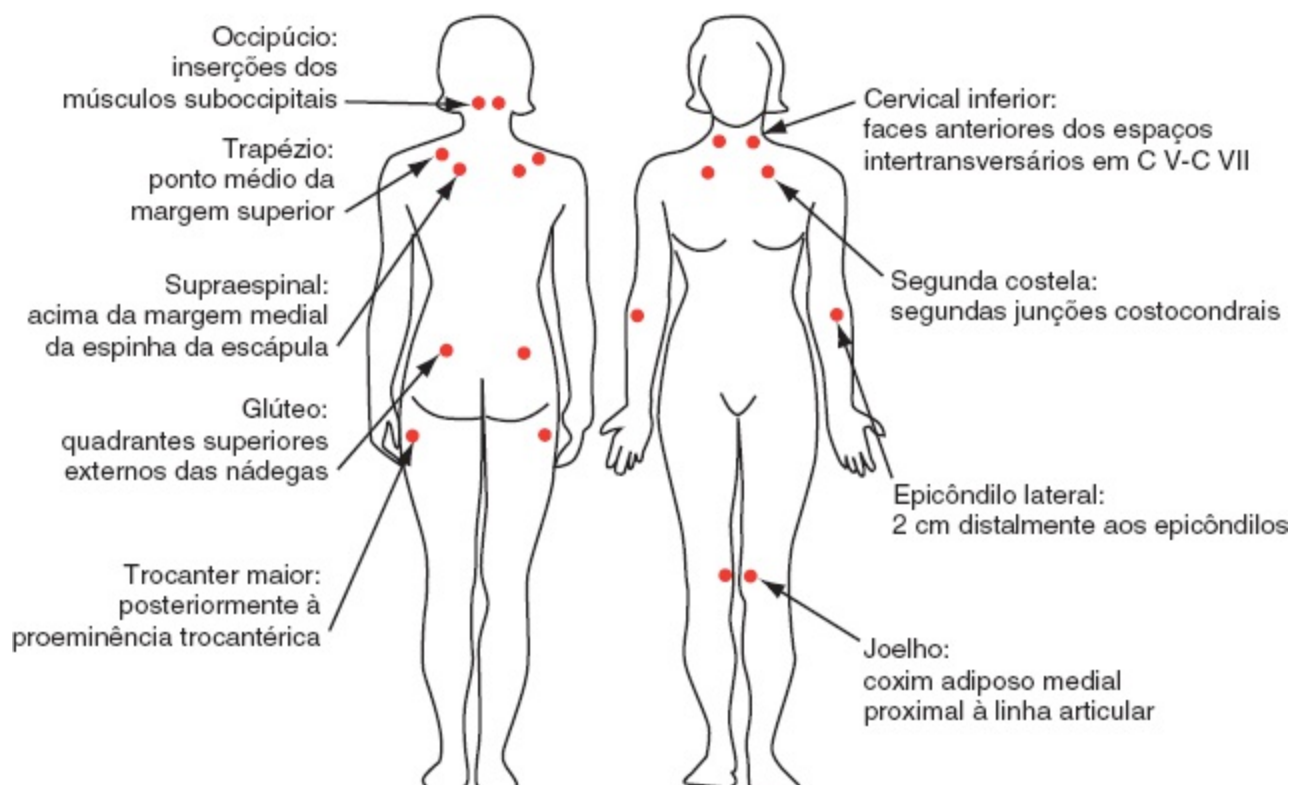
**Figura 10.5 Sensibilização central suprasegmentar.** Alterações plásticas em locais do cérebro na via nociceptiva podem causar sensibilização, por exemplo, no tálamo e no córtex sensorial. Esse processo no cérebro é denominado sensibilização central suprasegmentar. Ele pode ocorrer após lesão periférica (**A**) ou mesmo na ausência de exemplos deflagradores identificáveis (**B**). Acredita-se que esse mecanismo esteja subjacente a condições como fibromialgia, dor disseminada crônica e sintomas dolorosos na depressão e nos transtornos de ansiedade.

## Espectro que vai dos transtornos do humor e de ansiedade aos sintomas somáticos funcionais



**Figura 10.6 Espectro que vai dos transtornos do humor e de ansiedade às síndromes somáticas funcionais dolorosas.** Os transtornos do espectro afetivo relacionam-se com os transtornos do humor e de ansiedade. Enquanto isso, a “síndrome somática funcional” é um termo empregado para descrever transtornos como fibromialgia e dor disseminada crônica. A dor, apesar de não ser um critério diagnóstico formal da depressão ou dos transtornos de ansiedade, costuma aparecer em pacientes com esses transtornos. Do mesmo modo, o humor deprimido, a ansiedade e outros sintomas identificados como parte da depressão e dos transtornos de ansiedade são atualmente reconhecidos como comuns nas síndromes somáticas funcionais. Por isso, em vez de serem grupos distintos de doenças, os transtornos do espectro afetivo e as síndromes somáticas funcionais podem existir ao longo do mesmo espectro.

## Pontos sensíveis no diagnóstico de fibromialgia



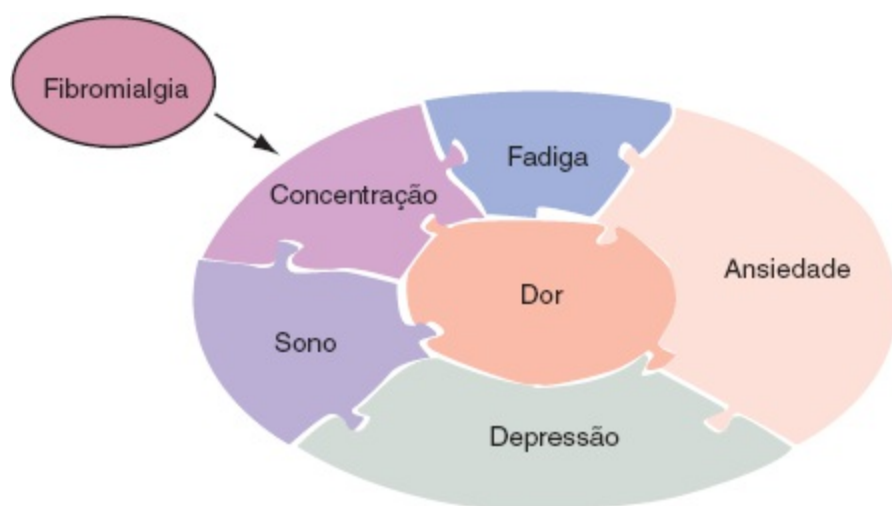
**Figura 10.7 Pontos sensíveis no diagnóstico de fibromialgia.** A fibromialgia é uma síndrome de dor generalizada



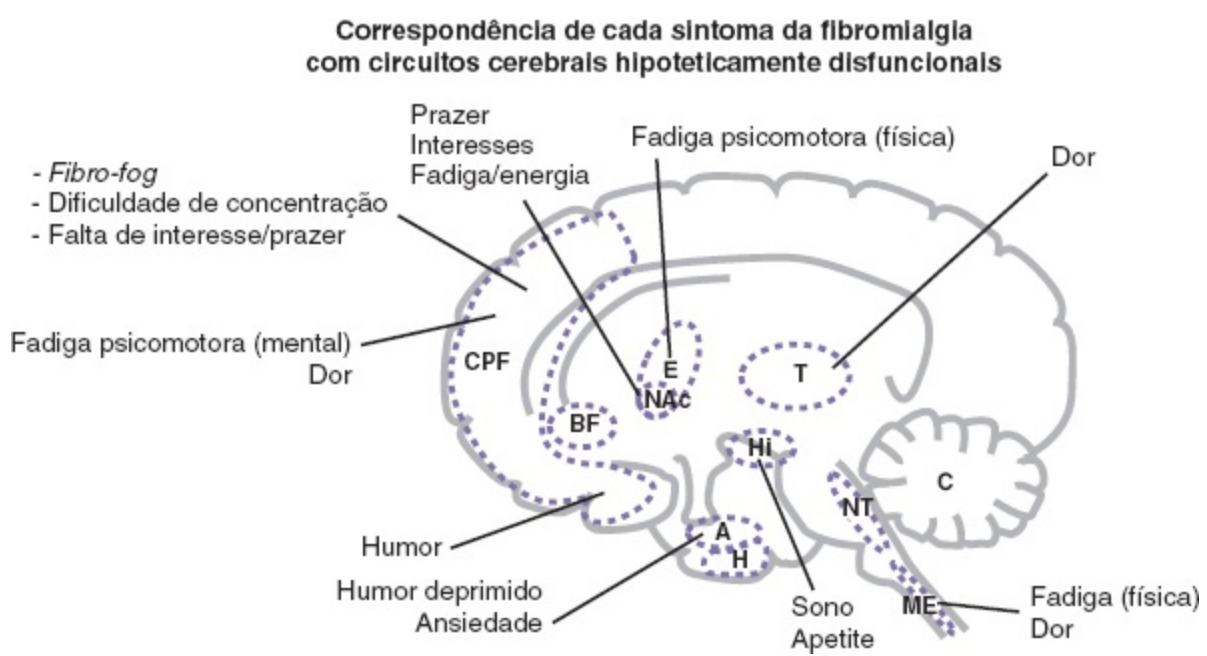
crônica, formalmente diagnosticada com base na hipersensibilidade em, pelo menos, 11 de 18 “pontos dolorosos” designados, em que ligamentos, tendões e músculos se inserem nos ossos. Outras características diagnósticas são fadiga e sono não reparador.

## Diminuição da substância cinzenta nas síndromes de dor crônica?

Alguns relatos preliminares muito preocupantes sugerem que a dor crônica pode, até mesmo, “encolher o cérebro” no CPFDL (córtex pré-frontal dorsolateral) (Figura 10.10) e, assim, contribuir para a disfunção cognitiva observada em certos estados dolorosos, como a fibromialgia (Figura 10.8) e a dor lombar. A atrofia cerebral é discutida com relação ao estresse e aos transtornos de ansiedade no Capítulo 6 e está ilustrada na Figura 6.39. Não seria surpreendente se as condições estressantes que provocam dor, bem como a dor que causa sofrimento, estivessem todas envolvidas como fatores causais de atrofia cerebral e/ou disfunção cognitiva na fibromialgia e/ou em outros estados dolorosos crônicos. Por exemplo, foi também relatada associação da dor lombar crônica à diminuição da densidade da substância cinzenta pré-frontal e talâmica (Figura 10.10). Alguns especialistas aventaram a hipótese de que, na fibromialgia e em outras síndromes de dor neuropática crônica, a percepção persistente de dor possa levar ao uso excessivo de neurônios do CPFDL, à morte celular excitotóxica nessa região cerebral e à redução do “freio” corticotálâmico sobre as vias nociceptivas. Essas consequências causariam não apenas aumento da percepção da dor, mas também redução da função executiva, chamada de *fibro-fog* na fibromialgia. No Capítulo 6, foi discutido como anormalidades no eixo HHSR (hipotálamo-hipófise-suprarrenal) relacionadas com o estresse na regulação do CRH-ACTH-cortisol estariam ligadas à atrofia do hipocampo (Figura 6.39), possivelmente associadas à redução na disponibilidade de fatores de crescimento (Figuras 6.37 e 6.38). Alterações nos fatores de crescimento podem estar ligadas aos relatos de redução de volume da substância cinzenta na síndrome de dor crônica (fibromialgia e dor lombar), porém em regiões cerebrais diferentes (CPFDL, córtex temporal e tálamo: Figura 10.10) do que aquelas relatadas para a depressão (Figura 6.39B). A substância cinzenta pode, na realidade, estar maior em outras regiões cerebrais na dor crônica.

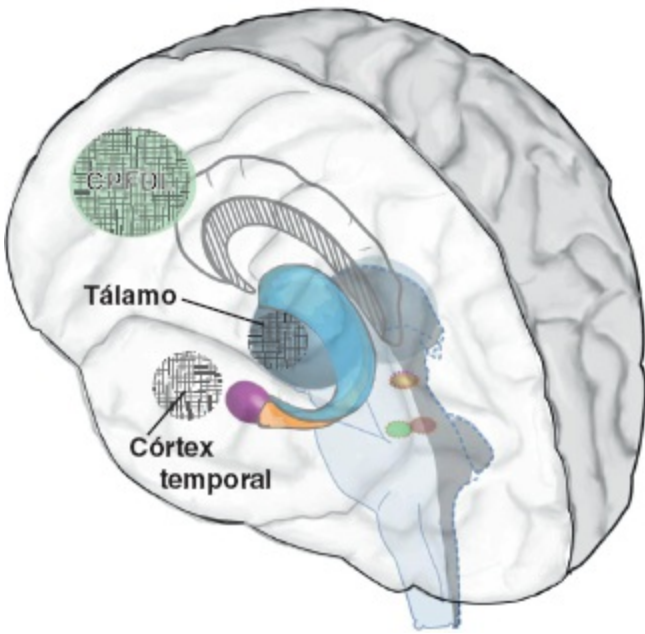


**Figura 10.8 Sintomas de fibromialgia.** Além da dor como característica central da fibromialgia, muitos pacientes apresentam fadiga, ansiedade, depressão, transtorno do sono e dificuldades de concentração.



**Figura 10.9 Algoritmo para fibromialgia com base nos sintomas.** Uma abordagem com base em sintomas para a escolha do tratamento para fibromialgia segue a teoria de que é possível fazer corresponder cada um dos sintomas do paciente a circuitos cerebrais disfuncionais e neurotransmissores que hipoteticamente medeiam esses indícios. Desse modo, essa informação é usada para selecionar um mecanismo farmacológico correspondente ao tratamento. A dor está ligada à transmissão de informações pelo tálamo (T), enquanto a fadiga física está ligada ao estriado (E) e à medula espinal (ME). As dificuldades de concentração e a falta de interesse (denominadas *fibro-fog*), bem como a fadiga mental, estão ligadas ao córtex pré-frontal (CPF), especificamente ao CPF dorsolateral. A fadiga, o baixo nível de energia e a falta de interesse também podem estar relacionados com o *nucleus accumbens* (NAc). Os transtornos do sono e do apetite estão associados ao hipotálamo (Hi), o humor deprimido, à amígdala (A) e ao córtex orbitofrontal, e a ansiedade, à amígdala.

**Perda da substância cinzenta na dor crônica**



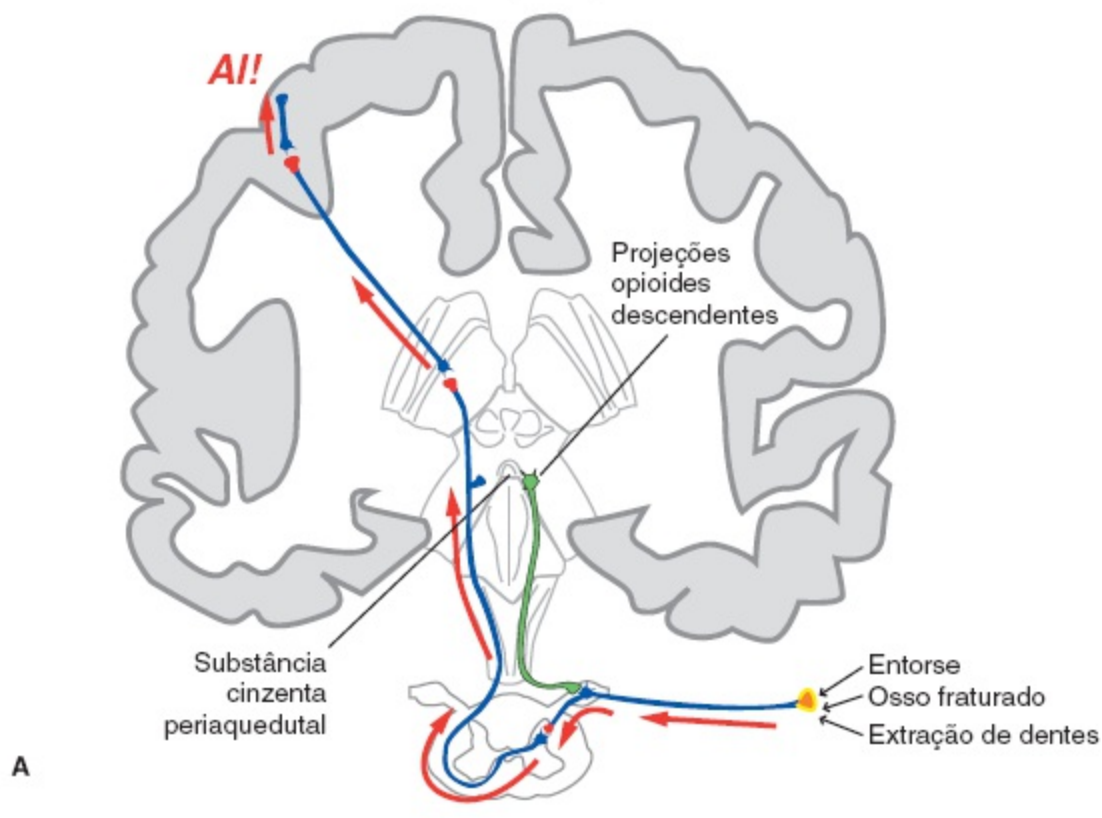
**Figura 10.10 Perda da substância cinzenta na dor crônica.** As pesquisas sugerem que a dor crônica, à semelhança da ansiedade e dos transtornos relacionados com o estresse, pode levar à atrofia cerebral. Especificamente, há dados que mostram a perda de substância cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), no tálamo e no córtex temporal de pacientes com condições dolorosas crônicas.

Embora ainda sejam preliminares, esses achados sugerem uma consequência, possivelmente estrutural, na sensibilização central suprasegmentar (Figura 10.10), semelhante à suspeitada para a depressão e o estresse (Figura 6.39). O processamento anormal da dor, as respostas exageradas à dor e a dor contínua podem estar ligados a deficiências no circuito do CPFDL e sua regulação pela dopamina, o que oferece uma possível explicação para as dificuldades cognitivas associadas à dor crônica, particularmente a denominada *fibro-fog* na fibromialgia (Figura 10.8). As anormalidades talâmicas também podem estar ligadas aos transtornos do sono e ao sono não reparador observado nas síndromes de dor crônica (Figura 10.8). Assim, as síndromes de dor crônica não apenas causam dor, mas também problemas relacionados com fadiga, concentração mental e sono, bem como depressão e ansiedade (Figura 10.8). As anormalidades cerebrais estruturais associadas ao processamento ineficiente da informação em áreas cerebrais que medeiam esses sintomas (Figura 10.9) podem explicar por que essas diversas síndromes (Figura 10.8) costumam estar associadas a síndromes de dor crônica.

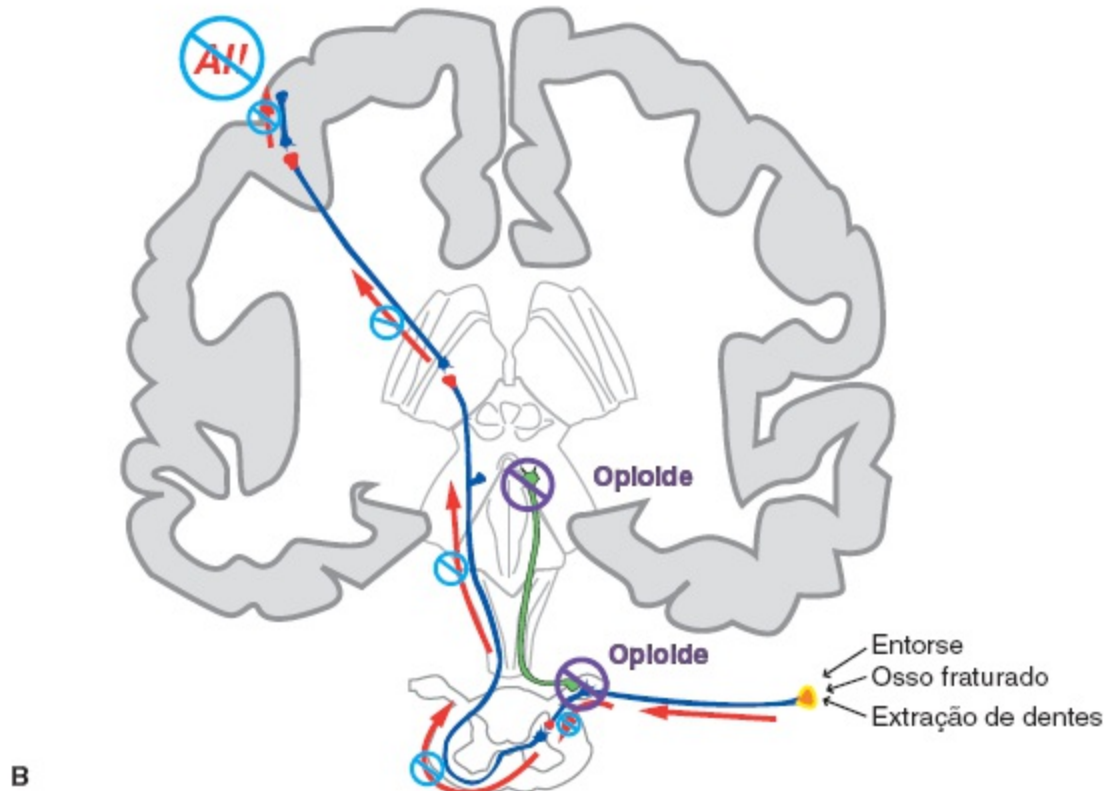
## **Sinapses espinais descendentes no corno dorsal e tratamento da dor crônica**

A substância cinzenta periaquedutal (CPA) é o local de origem e de regulação de grande parte da inibição descendente, que se projeta pela medula espinal até o corno dorsal (Figura 10.2). A substância cinzenta periaquedutal foi discutida com relação às suas conexões com a amígdala e o componente motor da resposta de medo no Capítulo 9 e está ilustrada na Figura 9.9. A substância cinzenta periaquedutal também integra estímulos de vias noci-ceptivas e estruturas límbicas, como a amígdala e o córtex límbico, enviando estímulos para o núcleo do tronco encefálico e a medula rostroventromedial para impulsionar as vias inibitórias descendentes. Algumas dessas vias descendentes liberam endorfinas, que atuam por meio de receptores opioides  $\mu$  (principalmente pré-sinápticos), inibindo a neurotransmissão de neurônios aferentes primários no-ciceptivos (Figura 10.2). Os receptores opioides  $\mu$  espinais são alvos dos analgésicos opioides, assim como os receptores opioides  $\mu$  na própria substância cinzenta periaquedutal (Figura 10.11). É interessante assinalar que, como as fibras A $\beta$  (Figura 10.1) não expressam receptores opioides  $\mu$ , isso pode explicar por que os analgésicos opioides poupam os estímulos sensoriais normais. As encefalinas, que também agem por meio dos receptores opioides  $\delta$ , também são antinociceptivas, enquanto as dinorfinas, que atuam nos receptores opioides  $\kappa$ , podem ser antinociceptivas ou pró-nociceptivas. Convém observar que, em geral, os opioides não são mais efetivos do que os IRSN ou os ligantes  $\alpha_2\delta$  para estados de dor neuropática crônica. Além disso, em muitos casos, como na fibromialgia, não demonstram ser efetivos.

### Dor nociceptiva aguda



### Local anatômico de ação dos opioides



**Figura 10.11 Dor nociceptiva aguda e opioides.** As projeções opioides descendentes são ativadas por lesão grave ou por “perigo” para inibir a neurotransmissão nociceptiva no corno dorsal. Isso possibilita ao paciente fugir de qualquer perigo imediato sem se comprometer. **A.** São mostrados aqui estímulos nociceptivos provenientes de uma lesão periférica que são transmitidos ao cérebro e interpretados como dor. A projeção opioide descendente não é ativada e, portanto, não está inibindo o estímulo nociceptivo. **B.** A liberação de opioides endógenos na projeção opioide descendente ou a administração exógena de um opioide podem causar inibição da neurotransmissão nociceptiva no corno dorsal ou na substância cinzenta periaquedutal e, assim, impedir ou reduzir a experiência da dor.

Duas outras vias inibitórias descendentes importantes são mostradas na Figura 10.2. Uma delas é a via noradrenérgica (NA) espinal descendente (Figura 10.12), que se origina no *locus coeruleus* (LC) e, particularmente, nos corpos celulares noradrenérgicos das partes inferiores (caudais) do centro neurotransmissor do tronco encefálico (sistema celular noradrenérgico segmentar lateral) (Figura 6.32). A outra via descendente importante é a via serotoninérgica (5HT) espinal descendente (Figura 10.13), a qual se origina no núcleo da rafe magna da medula rostroventromedial e, particularmente, dos núcleos serotoninérgicos inferiores (caudais) (rafe magna, rafe pálida e rafe obscura) (Figura 6.33). Os neurônios noradrenérgicos descendentes inibem a liberação de neurotransmissores aferentes primários diretamente por meio dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos inibitórios (Figura 10.2), o que explica por que antagonistas  $\alpha_2$  de ação direta como a clonidina podem ser úteis para aliviar a dor em alguns pacientes. A serotonina inibe os terminais aferentes primários por meio dos receptores 5HT<sub>1B/D</sub> pós-sinápticos (Figura 10.2). Esses receptores inibitórios estão acoplados às proteínas G e influenciam indiretamente os canais iônicos, hiperpolarizando o terminal nervoso e inibindo a liberação de neurotransmissores nociceptivos. Todavia, a serotonina também é um importante transmissor nas vias *facilitadoras* descendentes para a medula espinal. A serotonina liberada em alguns terminais de neurônios aferentes primários em determinadas áreas do corno dorsal atua predominantemente por meio dos receptores 5HT<sub>3</sub> excitatórios, o que potencializa a liberação de neurotransmissores por esses neurônios aferentes primários (Figura 10.2). A combinação de ambas as ações inibidoras e facilitadoras da serotonina pode explicar o motivo de os IRSRS, com ações que aumentam unicamente os níveis de serotonina, não serem tão úteis no tratamento da dor. Enquanto isso, os IRSN, com ações tanto sobre a serotonina quanto sobre a noradrenalina, têm comprovação efetiva, atualmente, em diversos estados de dor neuropática, como a dor neuropática periférica diabética e a fibromialgia.

A inibição descendente, principalmente pelas vias serotoninérgica e noradrenérgica, costuma ser ativa em repouso. Desse modo, acredita-se que ela atue fisiologicamente, mascarando a percepção de estímulos nociceptivos irrelevantes (p. ex., da digestão, do movimento articular etc.: Figuras 10.12A e 10.13A). Uma hipótese para a razão pela qual pacientes com depressão, com fibromialgia ou com transtornos dolorosos crônicos relacionados percebem dor quando não há nenhum sinal evidente de traumatismo periférico é que a inibição descendente pode não estar atuando de modo adequado para mascarar estímulos nociceptivos irrelevantes. Isso leva à percepção de dor causada, na realidade, por um estímulo normal que habitualmente é ignorado (Figuras 10.12B e 10.13B). Se essa inibição monoaminérgica ascendente for potencializada por um IRSN, os estímulos nociceptivos irrelevantes das articulações, dos músculos e das costas na fibromialgia e na depressão, bem como da digestão e do trato gastrointestinal na síndrome do intestino irritável, são, hipoteticamente, mais uma vez ignorados. Assim, não são mais percebidos como dolorosos (Figuras 10.12C e 10.13C). Os IRSN envolvem a duloxetina, o milnaciprano, a venlafaxina, a desvenlafaxina e alguns antidepressivos tricíclicos (ATC). Os IRSN e os ATC são discutidos de modo pormenorizado no

## Capítulo 7.

A inibição descendente também é ativada durante lesões graves por estímulos nociceptivos aferentes, bem como em situações de “conflito” perigosas por meio das estruturas límbicas, causando a liberação de peptídios opioides endógenos (Figura 10.11B), serotonina (Figura 10.13A) e noradrenalina (Figura 10.12A). Quando acontece, isso reduz não apenas a liberação de neurotransmissores nociceptivos no corno dorsal (Figura 10.2), mas também a transmissão de impulsos nociceptivos pela medula espinal até o cérebro (Figura 10.3). Assim, reduz-se a percepção da dor, amortecendo-a para possibilitar a fuga da situação, sem que a lesão comprometa o desempenho físico a curto prazo (redução do “ai!” na Figura 10.3). Após retornar à situação de segurança, a facilitação descendente substitui a inibição para restabelecer o equilíbrio, aumentar a consciência da lesão e forçar o repouso da parte lesionada (muitos “ais” na Figura 10.3).

O poder desse sistema pode ser visto quando as pessoas perseveram em esportes e em campos de batalha, apesar de lesões graves. O efeito placebo também pode envolver a liberação de opioides endógenos por esses neurônios inibitórios descendentes (Figura 10.11B), visto que a ativação de uma resposta placebo à dor é reversível com o antagonista opioide  $\mu$ , a naloxona. Trata-se de alterações adaptativas nas vias da dor, as quais facilitam a sobrevivência e potencializam o funcionamento do paciente. Entretanto, alterações não adaptativas também podem se apoderar desses mesmos mecanismos para manter inadequadamente a dor sem lesão tecidual relevante, como pode ocorrer em diversos tipos de dor neuropática, desde o diabetes até a fibromialgia e outros.



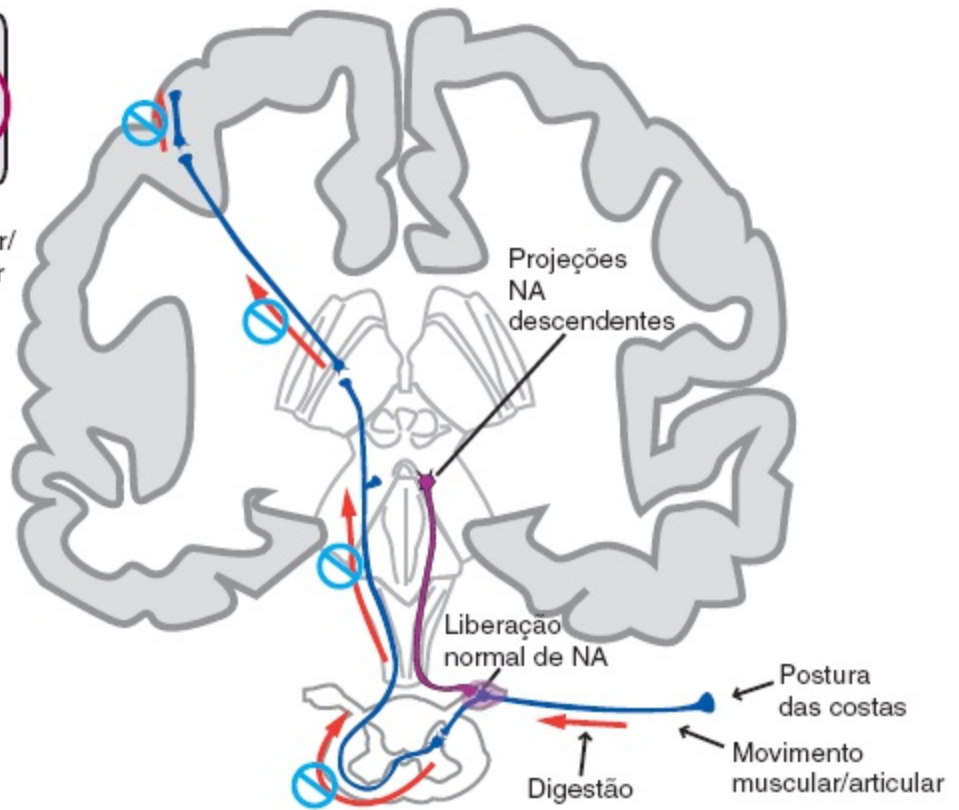
# Inibição NA descendente da dor



Dor lombar

Dor de estômago

Dor muscular/articular



A

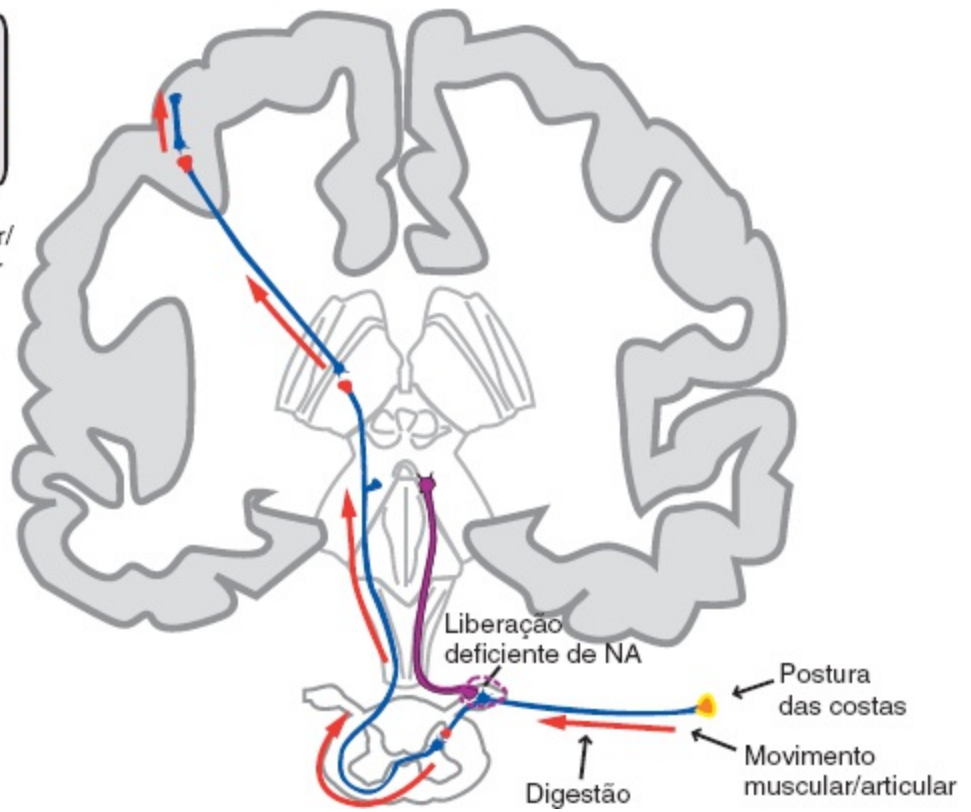
## Inibição NA deficiente que leva à dor



Dor lombar

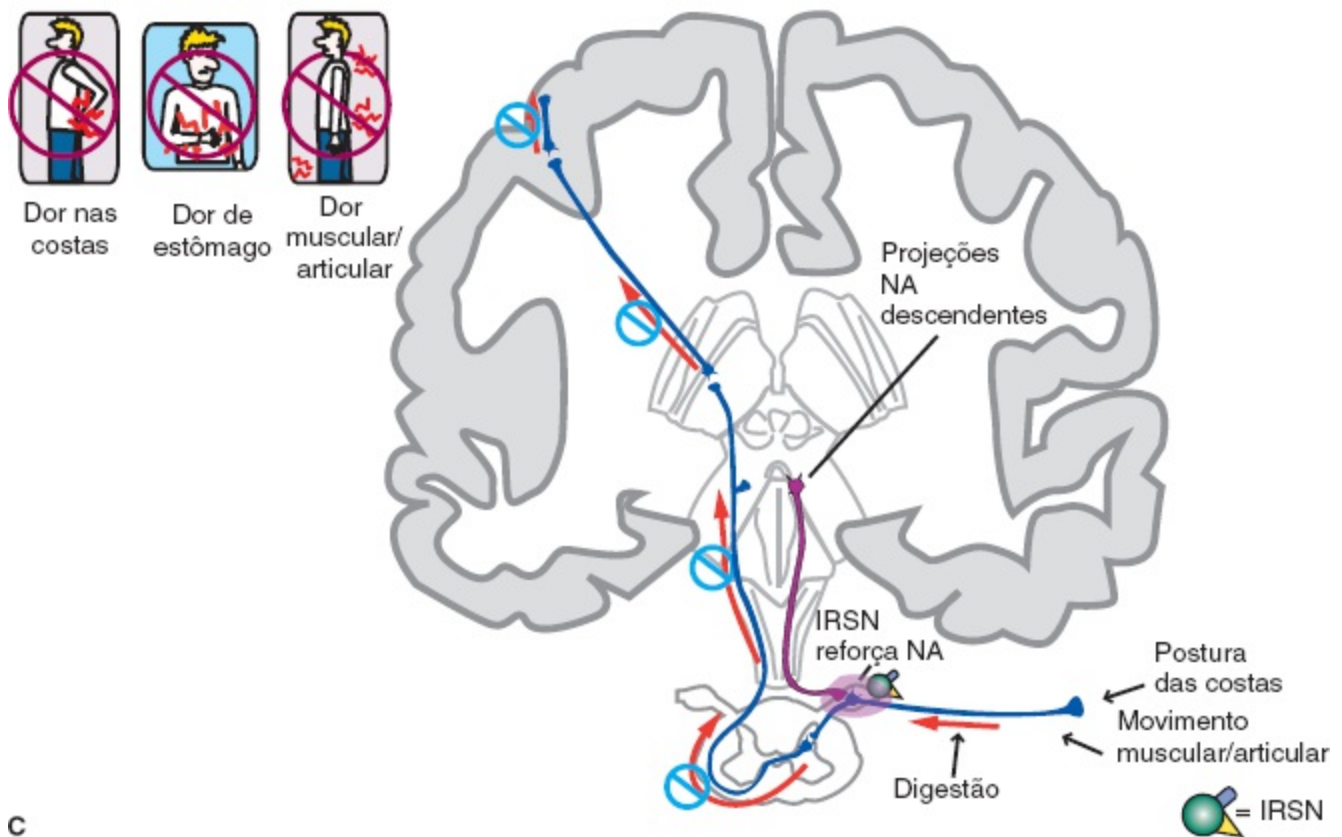
Dor de estômago

Dor muscular/articular



B

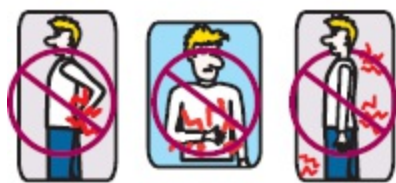
# Ação dos IRSN reforça Inibição NA da dor



C

**Figura 10.12 Neurônios noradrenérgicos descendentes e dor.** **A.** Os neurônios noradrenérgicos (NA) espinais descendentes inibem a liberação de neurotransmissores pelos neurônios aferentes primários por meio dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pré-sinápticos e inibem a atividade dos neurônios do corno dorsal por meio dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos pós-sinápticos. Isso suprime os estímulos corporais (p. ex., relacionados com músculos/articulações ou digestão), impedindo-os de alcançar o cérebro e, portanto, de serem interpretados como dolorosos. **B.** Se a inibição NA descendente for deficiente, ela pode não ser suficiente para mascarar estímulos nociceptivos irrelevantes, o que talvez leve à percepção de dor causada por estímulos que costumam ser ignorados. Isso pode constituir um fator que contribui para os sintomas somáticos dolorosos na fibromialgia, na depressão, na síndrome do intestino irritável e nos transtornos de ansiedade. **C.** Um inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) pode aumentar a neurotransmissão noradrenérgica na via espinal descendente para o corno dorsal. Assim, pode potencializar a inibição de estímulos corporais, de modo que eles não alcancem o cérebro e não sejam interpretados como dor.

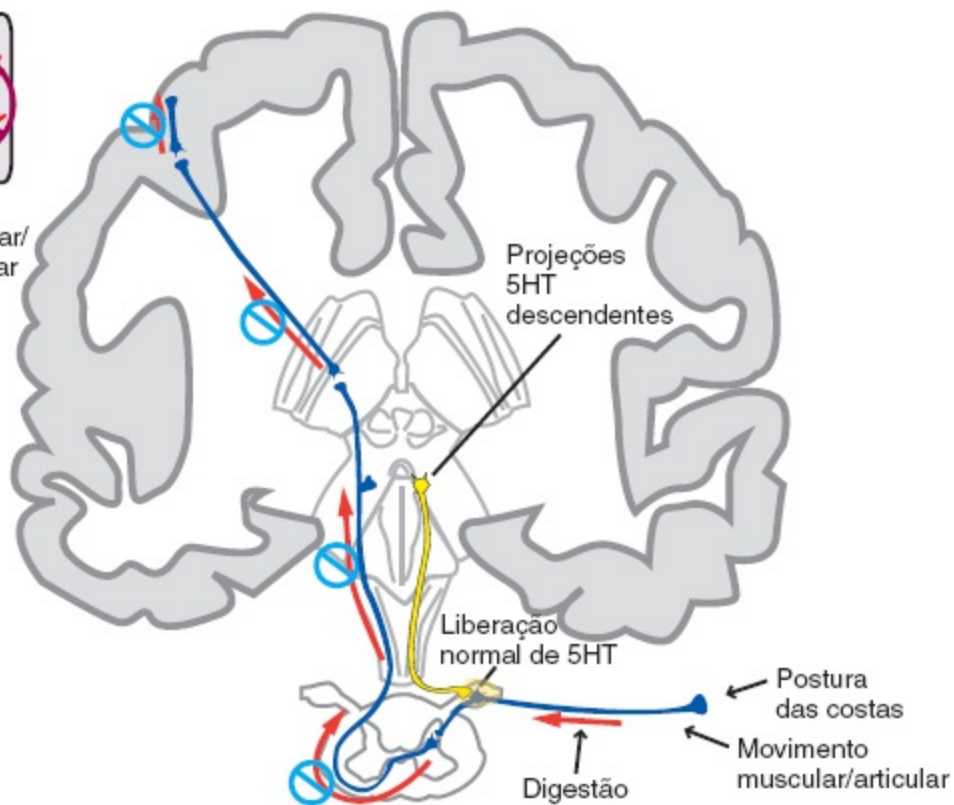
# Inibição 5HT descendente da dor



Dor nas costas

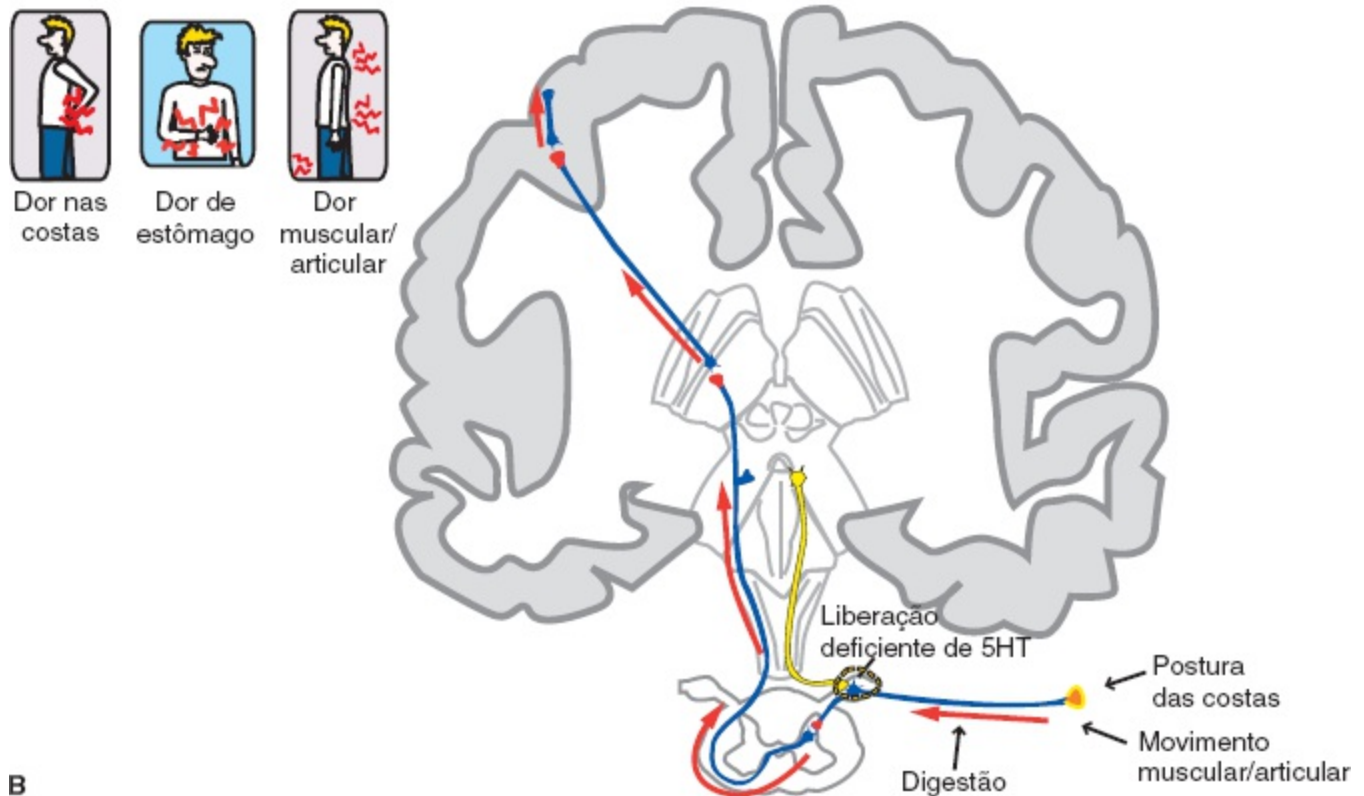
Dor de estômago

Dor muscular/  
articular

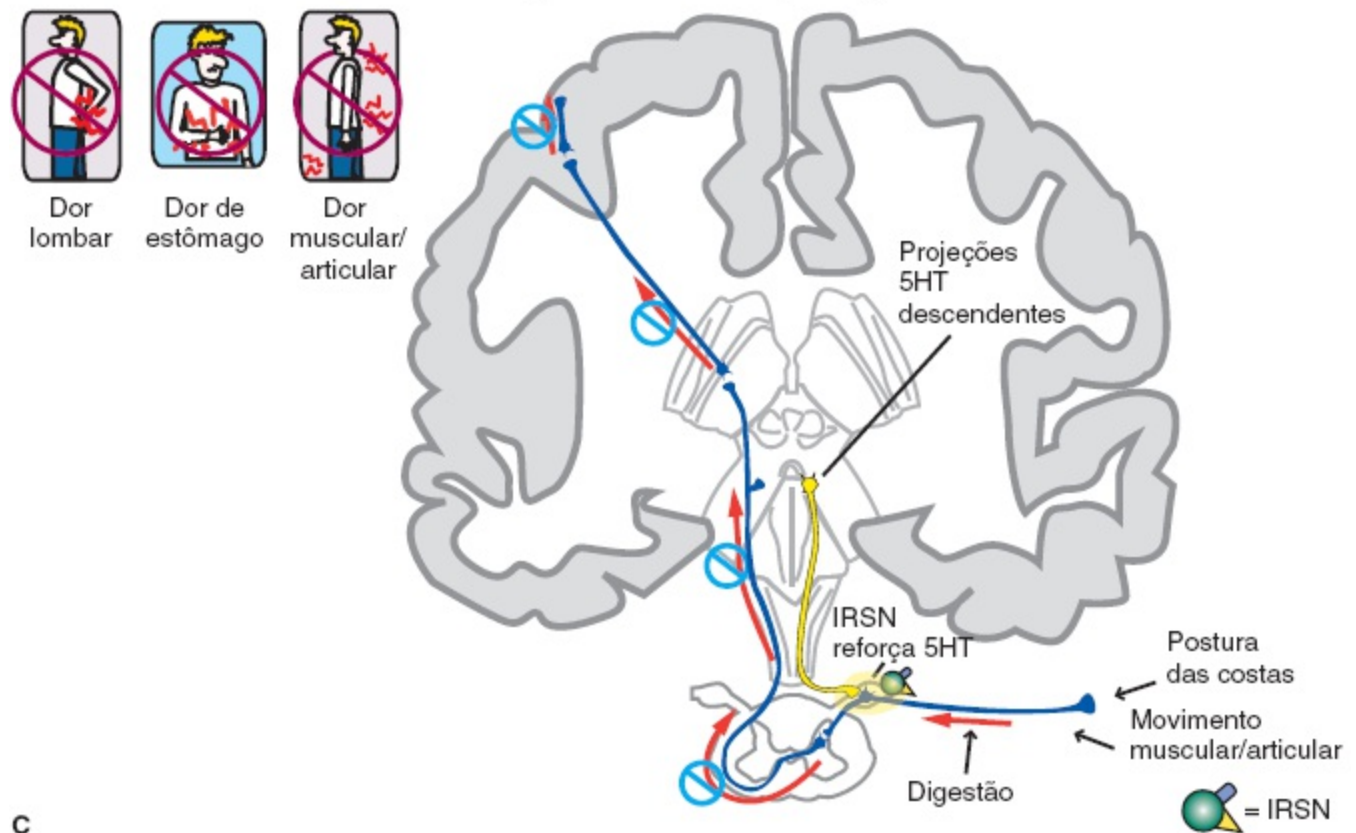


A

### Inibição 5HT deficiente que leva à dor



### Ação dos IRSN reforça Inibição 5HT da dor



**Figura 10.13 Neurônios serotoninérgicos descendentes e dor.** **A** Os neurônios serotoninérgicos (5HT) descendentes inibem diretamente a atividade dos neurônios do corno dorsal, predominantemente por meio dos receptores  $5HT_{1B/D}$ . Isso suprime os estímulos corporais (p. ex., relacionados com os músculos/as articulações ou a digestão), o que impede que alcancem o cérebro e sejam interpretados como dolorosos. **B** Se a inibição 5HT for deficiente, ela talvez não seja suficiente para mascarar estímulos nociceptivos irrelevantes, o que leva, possivelmente, à percepção de dor causada por



estímulos que costumam ser ignorados. Isso pode contribuir para os sintomas somáticos dolorosos na fibromialgia, na depressão, na síndrome do intestino irritável e nos transtornos de ansiedade. **C.** Um inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) pode aumentar a neurotransmissão serotoninérgica na via espinal descendente para o corno dorsal e, assim, potencializar a inibição dos estímulos corporais, de modo que não alcancem o cérebro e não sejam interpretados como dor. Todavia, os efeitos noradrenérgicos dos IRSN podem ser mais relevantes para a supressão de estímulos nociceptivos.

## **Circuitos sensibilizados como alvos em condições dolorosas crônicas**

A dor crônica perpetuada como marcador de um processo de sensibilização irreversível no sistema nervoso central já foi discutida como transtorno desencadeado por alterações moleculares progressivas, devido a uma atividade neuronal anormal na via de dor denominada sensibilização central. Quando isso ocorre em nível espinal ou segmentar, está provavelmente ligado aos múltiplos neurotransmissores eferentes liberados nessas regiões, em que cada mecanismo de liberação de neurotransmissor exige despolarização pré-sináptica e ativação dos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC, Figuras 10.14 e 10.15) de tipo N e tipo P/Q, que costuma estar acoplada à liberação de glutamato, mas também de aspartato, substância P (SP), peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) e outros neurotransmissores (Figura 10.2). Quando isso ocorre em níveis suprassegmentares no tálamo e no córtex, provavelmente está ligado à liberação principalmente de glutamato por meio dos mesmos VSCC do tipo N e do tipo P/Q (Figuras 10.14 e 10.15). A ideia é que a baixa liberação de neurotransmissor não cria nenhuma resposta de dor, pois a liberação de neurotransmissor é insuficiente para estimular os receptores pós-sinápticos (Figura 10.14A). Entretanto, a liberação de neurotransmissores em quantidades normais provoca uma resposta de dor nociceptiva completa e dor aguda (Figura 10.14B). Hipoteticamente, nos estados de sensibilização central, há atividade nociceptiva contínua, excessiva e desnecessária que causa a dor neuropática (Figura 10.15A). O bloqueio dos VSCC com os ligantes  $\alpha_2\delta$  gabapentina ou pregabalina (Figura 10.16) inibe a liberação de vários neurotransmissores no corno dorsal (Figuras 10.2, 10.15B, 10.17A) ou no tálamo e no córtex (Figuras 10.15B e 10.17B) e demonstrou ser um tratamento efetivo para vários transtornos que causam dor neuropática (Figura 10.15B). A gabapentina e a pregabalina (Figura 10.16) podem se ligar mais seletivamente à conformação de “canal aberto” dos VSCC (Figura 10.18). Portanto, elas são particularmente efetivas no bloqueio desses canais que estão mais ativos, com uma forma de inibição “dependente do uso” (Figuras 10.15B, 10.17, 10.18B). Essa ação molecular indica maior afinidade pelos VSCC sensibilizados centralmente, que conduzem ativamente impulsos neuronais na via da dor. Assim, exercem uma ação seletiva sobre os VSCC que causam dor neuropática, ignorando outros VSCC que não estejam abertos e não interferindo na neurotransmissão normal dos neurônios centrais não envolvidos na mediação do estado doloroso patológico.

O tratamento da dor, inclusive condições de dor neuropática, pode custar menos quando se “paga” por ele de antemão ou, pelo menos, no início do jogo. A esperança é que o tratamento precoce da dor possa interferir no desenvolvimento de condições dolorosas persistentes crônicas ao bloquear

a capacidade das experiências dolorosas de serem impressas no sistema nervoso central ao impedir a deflagração da sensibilização central. Assim, os mecanismos pelos quais o sofrimento sintomático da dor neuropática crônica é aliviado – como pelo uso de IRSN ou de ligante  $\alpha_2\delta$  – também podem ser os mesmos mecanismos passíveis de impedir a evolução da doença para estados de dor persistente crônica. Essa noção exige um tratamento agressivo dos sintomas dolorosos nessas condições que, teoricamente, têm sua origem no SNC. Isso “intercepta” o processo de sensibilização central antes que ele seja impresso de modo duradouro em circuitos raivosos. Desse modo, a depressão maior, os transtornos de ansiedade e a fibromialgia podem ser tratados com IRSN e/ou ligante  $\alpha_2\delta$ , a fim de eliminar os sintomas físicos dolorosos e, portanto, melhorar as chances de se obter remissão sintomática completa. A oportunidade de impedir o desenvolvimento de síndromes dolorosas permanentes ou o agravamento progressivo da dor é uma das razões pelas quais a dor está sendo cada vez mais considerada como um “sinal vital” psiquiátrico. Por isso, este deve ser pesquisado rotineiramente na avaliação e no tratamento dos transtornos psiquiátricos pelos psicofarmacologistas. Futuramente, convém ser feito o teste de agentes capazes de reduzir a dor para determinar se a eliminação dos sintomas dolorosos no início da evolução dos sintomas psiquiátricos e doenças somáticas funcionais irá melhorar os desfechos, com a prevenção de recaídas sintomáticas, o desenvolvimento de resistência ao tratamento ou a atrofia cerebral em consequência de estresse nos estados dolorosos (Figura 10.10) e a atrofia do hipocampo por estresse nos transtornos de ansiedade e afetivos (Figura 6.39). O tratamento preventivo da dor antes que ela ocorra, ou que, pelo menos, atue sobre a dor centralmente mediada e sensibilizante ao interceptá-la antes que se torne permanente, pode representar algumas das aplicações terapêuticas mais promissoras dos inibidores duplos de recaptação e do ligante  $\alpha_2\delta$ . Por isso, merece cuidadosa avaliação clínica.

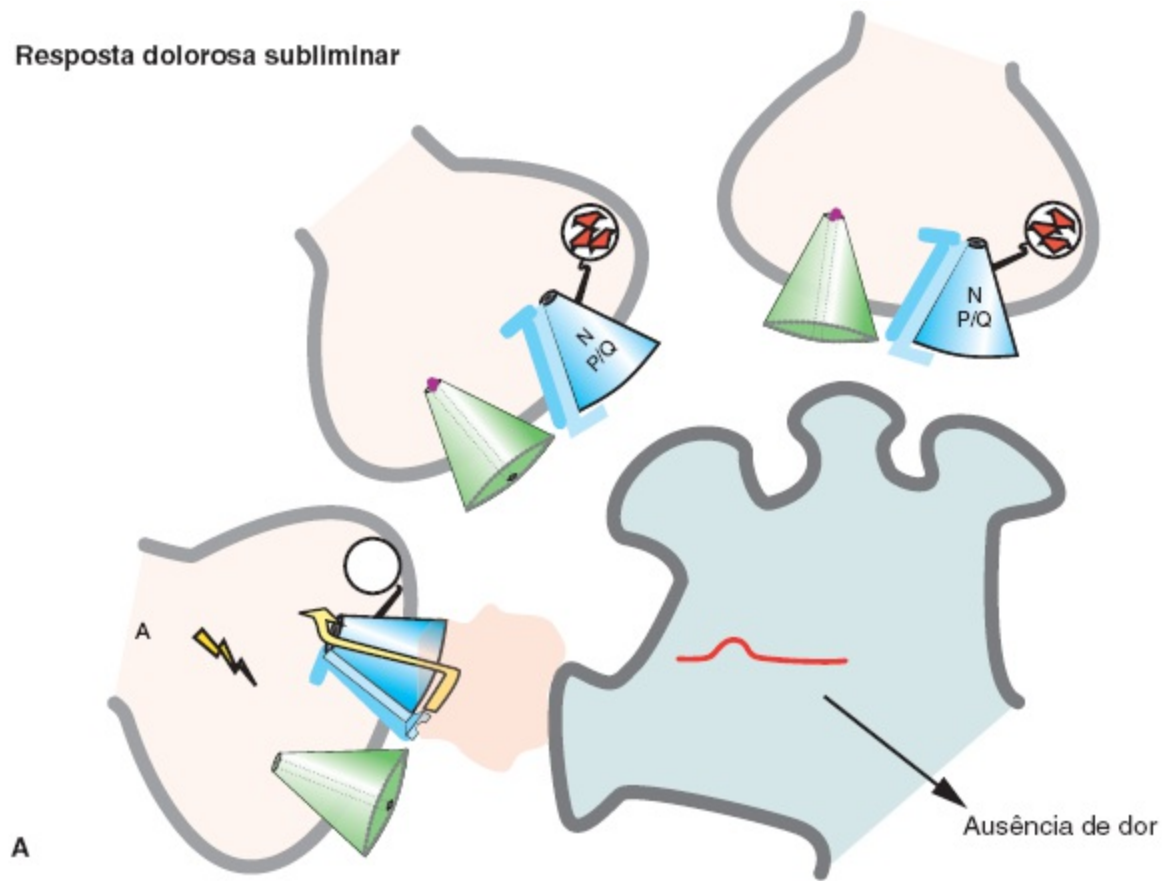
## Sintomas auxiliares como alvos no tratamento da fibromialgia

Mencionamos, repetidamente, a utilidade comprovada dos ligantes  $\alpha_2\delta$ , a gabapentina e a pregabalina, bem como dos IRSN duloxetine, milnaciprano, venlafaxina e desvenlafaxina no tratamento dos sintomas dolorosos da fibromialgia, embora essas duas classes de fármacos não tenham sido extensamente estudadas em associação. Todavia, costumam ser usadas juntas na prática clínica com base empírica. Além disso, em relatos informais, foi constatada melhora adicional no alívio da dor. Cada classe de fármacos também pode ajudar a aliviar diferentes sintomas auxiliares na fibromialgia, de modo que a associação de ligantes  $\alpha_2\delta$  com IRSN pode levar a maior alívio sintomático do que o uso de cada classe isoladamente, embora ambas sejam efetivas na diminuição da dor na fibromialgia. Isto é, os ligantes  $\alpha_2\delta$  podem reduzir os sintomas de ansiedade na fibromialgia (ver discussão dos ligantes  $\alpha_2\delta$  da ansiedade no Capítulo 9, ilustrados nas Figuras 9.25C e 9.26C) e na melhora do transtorno do sono de ondas lentas da fibromialgia (os transtornos

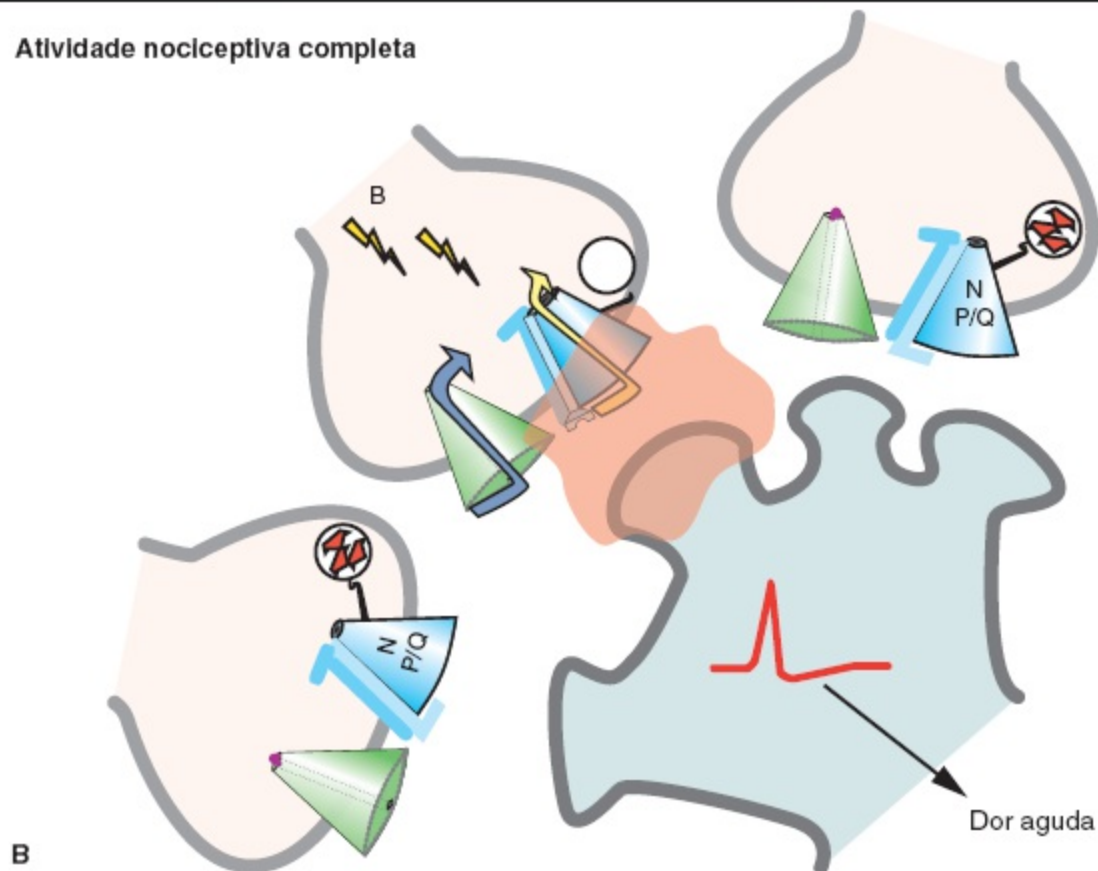


do sono e seus tratamentos são discutidos de modo mais detalhado no Capítulo 11). Os IRSN podem ser úteis para reduzir os sintomas depressivos e ansiosos na fibromialgia (ver Capítulo 7 sobre antidepressivos e Figuras 7.30 a 7.34; ver também o Capítulo 9 sobre ansiedade e Figuras 9.25D e 9.26D) e no tratamento da fadiga e dos sintomas cognitivos associados à fibromialgia denominados *fibro-fog*.

### Resposta dolorosa subliminar



### Atividade nociceptiva completa



**Figura 10.14 Nocicepção dependente da atividade nas vias da dor, parte 1: dor aguda.** O grau de atividade neuronal nociceptiva nas vias da dor determina se o paciente experimentará dor aguda. Um potencial de ação no neurônio pré-sináptico desencadeia o influxo de sódio que, por sua vez, leva ao influxo de cálcio e, por fim, à liberação do neurotransmissor. **A.** Em alguns casos, o potencial de ação produzido no neurônio pré-sináptico provoca liberação mínima de neurotransmissores. Por isso, o neurônio pós-sináptico não é notavelmente estimulado e o impulso nociceptivo não alcança o cérebro (em outras palavras, não ocorre dor). **B.** Em outros casos, um potencial de ação mais forte no neurônio pré-sináptico faz com que os canais de cálcio sensíveis à voltagem permaneçam abertos por mais tempo. Isso possibilita maior liberação do neurotransmissor e maior estimulação do neurônio pós-sináptico. Assim, o impulso nociceptivo é transmitido ao cérebro e ocorre dor aguda.

**Sensibilização central e atividade nociceptiva excessiva**

A

Corno dorsal, tálamo ou córtex

Dor neuropática

**Alívio do excesso de atividade nociceptiva dolorosa na sensibilização central**

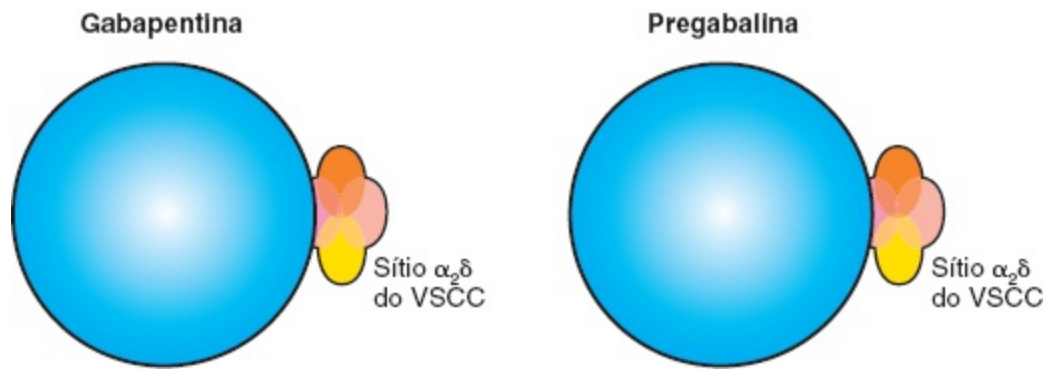
Legend:  $\alpha_2\delta$  ligand

Dor neuropática

**B**

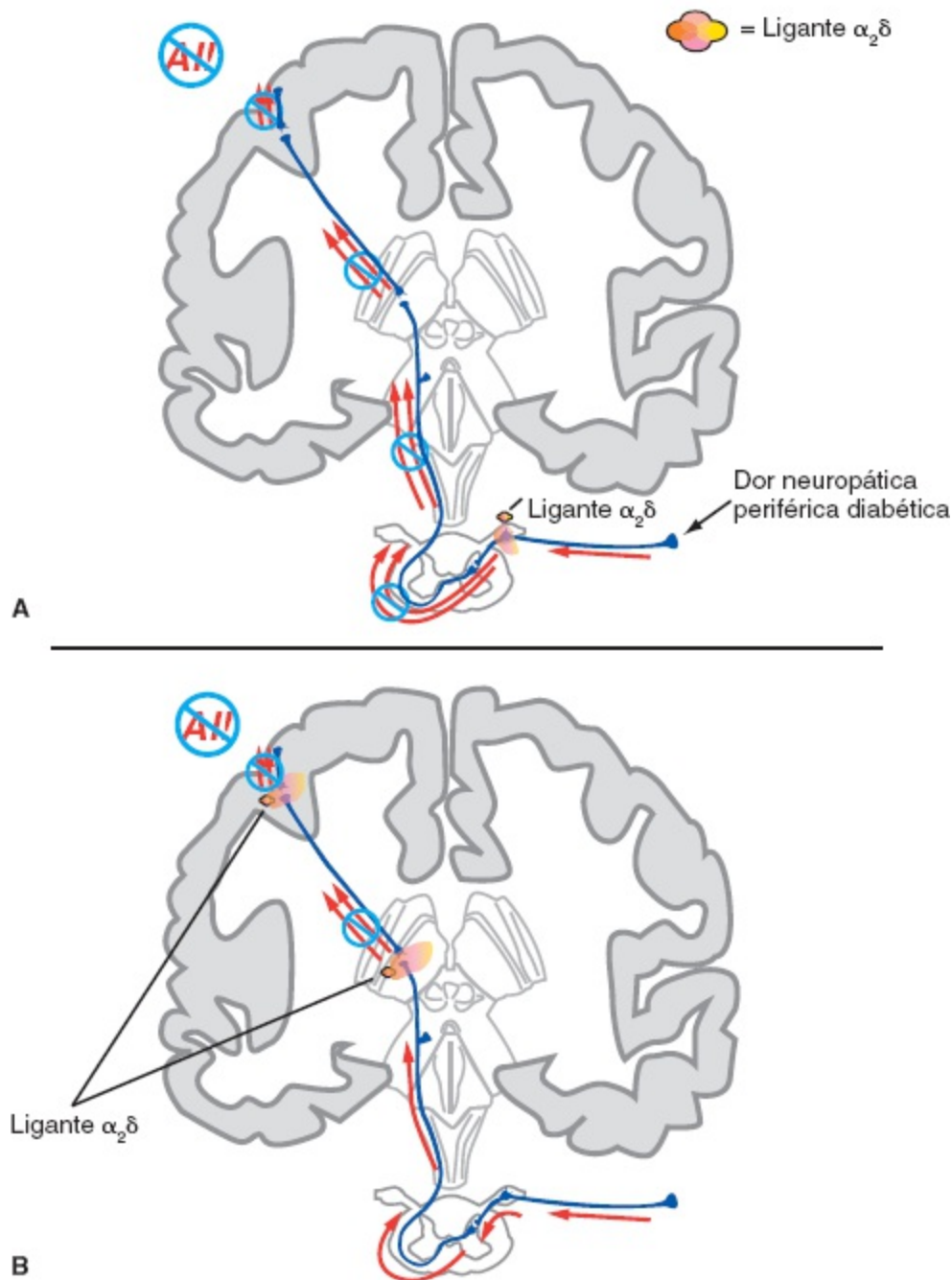
**Figura 10.15** Nocicepção dependente da atividade nas vias da dor, parte 2: dor neuropática. **A.** Potenciais de ação fortes ou repetitivos causam abertura prolongada dos canais de cálcio, o que talvez leve à liberação excessiva de neurotransmissores na fenda sináptica e, conseqüentemente, à estimulação excessiva dos neurônios pós-sinápticos. Por fim, isso pode induzir alterações moleculares, sinápticas e estruturais, como os brotamentos, que são os substratos teóricos das síndromes de sensibilização central. Em outras palavras, talvez cause dor neuropática. **B.** Os ligantes  $\alpha_2\delta$ ,

como a gabapentina ou a pregabalina, ligam-se à subunidade  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, modificando sua conformação de modo a diminuir o influxo de cálcio e, portanto, reduzir a estimulação excessiva dos receptores pós-sinápticos.



**Figura 10.16 Gabapentina e pregabalina.** São mostrados aqui os ícones das ações farmacológicas da gabapentina e da pregabalina, dois anticonvulsivantes que também têm eficácia na dor crônica. Esses agentes ligam-se à subunidade  $\alpha_2\delta$  dos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC).

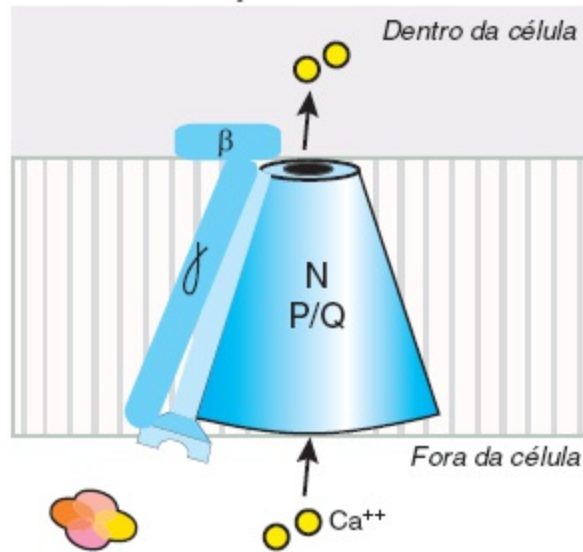
# Ações anatômicas dos ligantes $\alpha_2\delta$



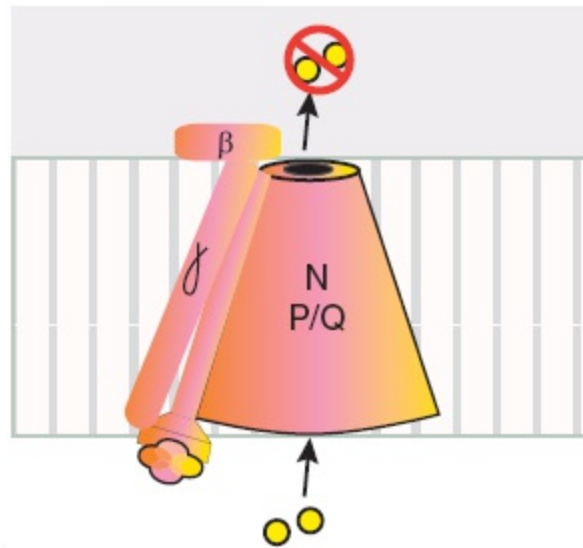
**Figura 10.17 Ações anatômicas dos ligantes  $\alpha_2\delta$ .** **A.** Os ligantes  $\alpha_2\delta$  aliviam a dor crônica associada à sensibilização no corno dorsal. Conforme ilustrado aqui, os ligantes  $\alpha_2\delta$  podem ligar-se aos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) no corno dorsal para reduzir a neurotransmissão excitatória e, assim, aliviar a dor. **B.** Os ligantes  $\alpha_2\delta$  também podem aliviar a dor crônica associada à sensibilização no tálamo ou no córtex. Conforme ilustrado aqui, os ligantes  $\alpha_2\delta$  ligam-se aos VSCC no tálamo e no córtex para reduzir a neurotransmissão excitatória e, portanto, aliviar a dor.

## Ação molecular dos ligantes $\alpha_2\delta$

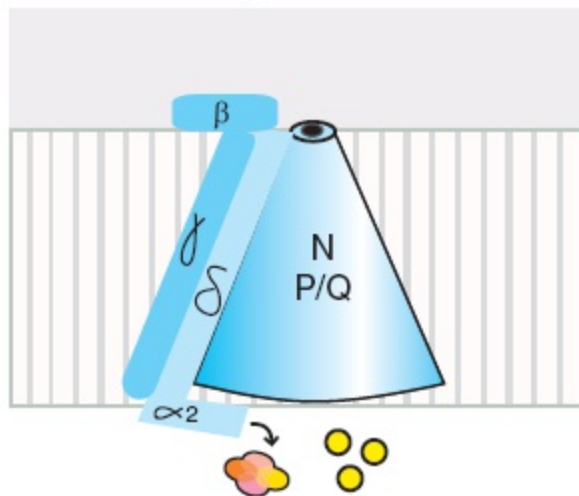
### A. Conformação aberta do VSCC



### B. Ligação dos ligantes $\alpha_2\delta$ à conformação aberta e inibição do VSCC



### C. Conformação fechada do VSCC



**Figura 10.18 Ligação dos ligantes  $\alpha_2\delta$ .** **A.** Ocorre influxo de cálcio quando os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) encontram-se na conformação de canal aberto. **B.** Os ligantes  $\alpha_2\delta$ , como a gabapentina e a pregabalina, têm maior afinidade pela conformação de canal aberto e, assim, bloqueiam os canais que são mais ativos. **C.** Quando os VSCC estão na conformação fechada, os ligantes  $\alpha_2\delta$  não se ligam e, portanto, não perturbam a neurotransmissão normal.



Os problemas de funcionamento executivo em diversas condições clínicas geralmente estão ligados ao processamento ineficiente de informações no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL), no qual a neurotransmissão dopaminérgica é importante para a regulação dos circuitos cerebrais (ver Capítulo 4 sobre a esquizofrenia e Figura 4.41; ver Capítulo 6 sobre a depressão e Figuras 6.45, 6.48 e 6.49; ver Capítulo 9 sobre transtornos de ansiedade e Figura 9.17). Esse conceito de regulação dopaminérgica da cognição do CPFDL e o papel do reforço da neurotransmissão dopaminérgica para melhorar a disfunção executiva também são discutidos no Capítulo 12, que aborda o transtorno de déficit de atenção e a hiperatividade. Como os IRSN aumentam as concentrações de dopamina no CPFDL (ver Figura 7.34C), esses fármacos também podem melhorar os sintomas de *fibro-fog* em pacientes com fibromialgia. Isso ocorre, particularmente, no caso do milnaciprano, um IRSN que apresenta propriedades potentes de ligação da recaptação de noradrenalina em todas as doses clinicamente efetivas (Figura 7.32) ou para doses mais altas dos IRSN duloxetine (Figura 7.31), venlafaxina e desvenlafaxina (Figura 7.30), os quais têm maiores propriedades de bloqueio da recaptação de noradrenalina. Assim, os IRSN atuam aumentando as concentrações de dopamina no CPFDL (Figura 7.34C). Outras estratégias para melhorar o *fibro-fog* na fibromialgia são as mesmas utilizadas no tratamento da disfunção cognitiva da depressão, como a modafinila; a armodafinila; os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (IRN), como a atomoxetina; os inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND), como a bupropiona; e, com cautela, os estimulantes. Os IRSN, às vezes potencializados pela modafinila, por estimulantes ou pela bupropiona, também podem ser úteis para os sintomas de fadiga física e mental nos pacientes com fibromialgia.

Os tratamentos de segunda linha para a dor na fibromialgia podem envolver mirtazapina e antidepressivos tricíclicos, bem como um relaxante muscular tricíclico como a ciclobenzaprina. Os indutores de sono, como os benzodiazepínicos, os hipnóticos e a trazodona, podem ser úteis para aliviar o transtorno do sono na fibromialgia. Há também evidências cumulativas sobre a eficácia do  $\gamma$ -hidroxibutirato (GHB ou oxibato de sódio) na fibromialgia (que deve ser usado com extrema cautela, devido ao potencial de uso abusivo). O GHB, que foi aprovado para a narcolepsia, aumenta o sono de ondas lentas e é discutido no Capítulo 11, sobre sono. Em casos extremos, justifica-se o uso do GHB por especialistas no tratamento de casos de fibromialgia graves e resistentes ao tratamento. Vários anticonvulsivantes, diferentes dos ligantes  $\alpha_2\delta$  (Figura 10.19), também são usados como segunda linha para estados de dor neuropática crônica, como a fibromialgia. Acredita-se que esses agentes tenham como alvo os canais de sódio controlados por voltagem, e não os canais de cálcio controlados por voltagem (Figura 10.19). Desse modo, parecem ter um mecanismo de ação diferente dos ligantes  $\alpha_2\delta$  e podem ser efetivos para pacientes com resposta inadequada aos ligantes  $\alpha_2\delta$ . Outros tratamentos adjuvantes ou experimentais para várias síndromes dolorosas crônicas são injeções de toxina botulínica, canabinoides, antagonistas NMDA e vários anticonvulsivantes novos.



**Figura 10.19 Anticonvulsivantes na dor crônica.** Diversos anticonvulsivantes, além dos ligantes  $\alpha_2\delta$ , também são usados como segunda linha para estados de dor neuropática crônica, incluindo a fibromialgia. Acredita-se que esses agentes tenham como alvo os canais de sódio sensíveis à voltagem (VSSC) e não os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC). Assim, parecem ter um mecanismo de ação diferente dos ligantes  $\alpha_2\delta$ .

## Resumo

Este capítulo definiu a dor e explicou o processamento da atividade neuronal nociceptiva na percepção da dor por vias que levam à medula espinal e desta ao cérebro. A dor neuropática é discutida de modo detalhado, contemplando-se os mecanismos tanto centrais quanto periféricos, bem como o conceito de sensibilização central. O papel essencial das vias inibitórias descendentes que reduzem a atividade dos neurônios da dor nociceptiva com a liberação de serotonina e noradrenalina é explicado e mostrado como sendo a base das ações dos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) como agentes capazes de reduzir a percepção da dor em condições que vão desde a depressão maior e a fibromialgia até a dor da neuropatia periférica diabética, dor lombar, osteoartrite e condições relacionadas. Foi também explicado o papel fundamental dos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC), os quais baseiam as ações dos ligantes  $\alpha_2\delta$  como fármacos que também reduzem a percepção da dor na neuropatia periférica diabética, na fibromialgia, nos sintomas físicos dolorosos da depressão e dos sintomas de ansiedade, no herpes-zóster e em outras condições de dor neuropática. Por fim, este capítulo apresentou uma série de condições desde os transtornos afetivos até os transtornos de dor neuropática crônica, com ênfase na fibromialgia e em seus tratamentos psicofarmacológicos recentemente desenvolvidos.

# Transtornos do Sono e da Vigília e seu Tratamento

**Neurobiologia do sono e da vigília**

Espectro de ativação

Interruptor de sono/vigília

Histamina

**Insônia e hipnóticos**

O que é insônia?

Tratamento crônico da insônia crônica?

Hipnóticos benzodiazepínicos

Moduladores alostéricos positivos (PAM) de GABA<sub>A</sub> como hipnóticos

Insônia psiquiátrica e PAM de GABA<sub>A</sub>

Hipnóticos melatoninérgicos

Hipnóticos serotoninérgicos

Antagonistas de histamina H<sub>1</sub> como hipnóticos

Agonistas da dopamina e ligantes  $\alpha_2\delta$  para a insônia associada à síndrome das pernas inquietas

Tratamentos comportamentais da insônia

Quem se importa com o sono de ondas lentas?

Antagonistas da orexina como novos hipnóticos

**Sonolência diurna excessiva (hipersonia) e agentes promotores de vigília**

O que é sonolência?

O que há de errado na sonolência?

Mecanismo de ação dos agentes promotores da vigília

**Resumo**

Este capítulo oferece uma visão geral e sucinta da psicofarmacologia dos transtornos do sono e da vigília. Estão incluídas aqui discussões breves sobre os sintomas, os critérios diagnósticos e os tratamentos dos transtornos que causam insônia, sonolência diurna excessiva ou ambas. As descrições clínicas e os critérios formais para os diagnósticos dos transtornos do sono são apenas abordados brevemente. O leitor deve consultar fontes de referência padrão sobre esse material. Nossa discussão irá ressaltar as ligações de vários circuitos cerebrais e seus neurotransmissores com os transtornos que provocam insônia ou sonolência. O presente capítulo tem por objetivo levar ao conhecimento do leitor ideias a respeito dos aspectos clínicos e biológicos do sono e da vigília;

de como vários transtornos podem alterar o sono e a vigília; e de como muitos tratamentos novos e em fase de desenvolvimento podem aliviar os sintomas insônia e sonolência.

Cada vez mais, a detecção, a avaliação e o tratamento dos transtornos do sono/vigília tornam-se partes padronizadas da avaliação psiquiátrica. Por isso, os psicofarmacologistas modernos têm considerado o sono como um “sinal vital” psiquiátrico, exigindo avaliação de rotina e tratamento sintomático sempre que forem detectados transtornos do sono. Isso lembra a situação da dor (Capítulo 10), que também está sendo considerada outro “sinal vital” psiquiátrico. Isto é, os transtornos do sono (e da dor) são tão importantes, tão difusos, e atravessam tantos transtornos psiquiátricos que a eliminação desses sintomas – qualquer que seja o problema presente – está sendo cada vez mais reconhecida como medida necessária para se obter a remissão sintomática do paciente.

Muitos dos tratamentos discutidos neste capítulo foram abordados em capítulos anteriores. O leitor deve consultar o Capítulo 7 para mais detalhes sobre os mecanismos do tratamento da insônia que também são usados para a depressão. Para os tratamentos da insônia que consistem em benzodiazepínicos e que têm o mesmo mecanismo de ação dos vários ansiolíticos benzodiazepínicos, o leitor deve consultar o Capítulo 9. Para os vários tratamentos da hipersonia, particularmente os estimulantes, convém ler o Capítulo 12 (sobre TDAH) e o Capítulo 14 (sobre uso abusivo de substâncias), os quais também discutem o uso e o uso abusivo de estimulantes. Neste capítulo, a discussão ocorre em nível conceitual, e não pragmático. O leitor deve consultar manuais de farmacologia padrão (como o *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*) para mais detalhes acerca de doses, efeitos colaterais, interações medicamentosas e outras questões relevantes para a prescrição desses fármacos na prática clínica.

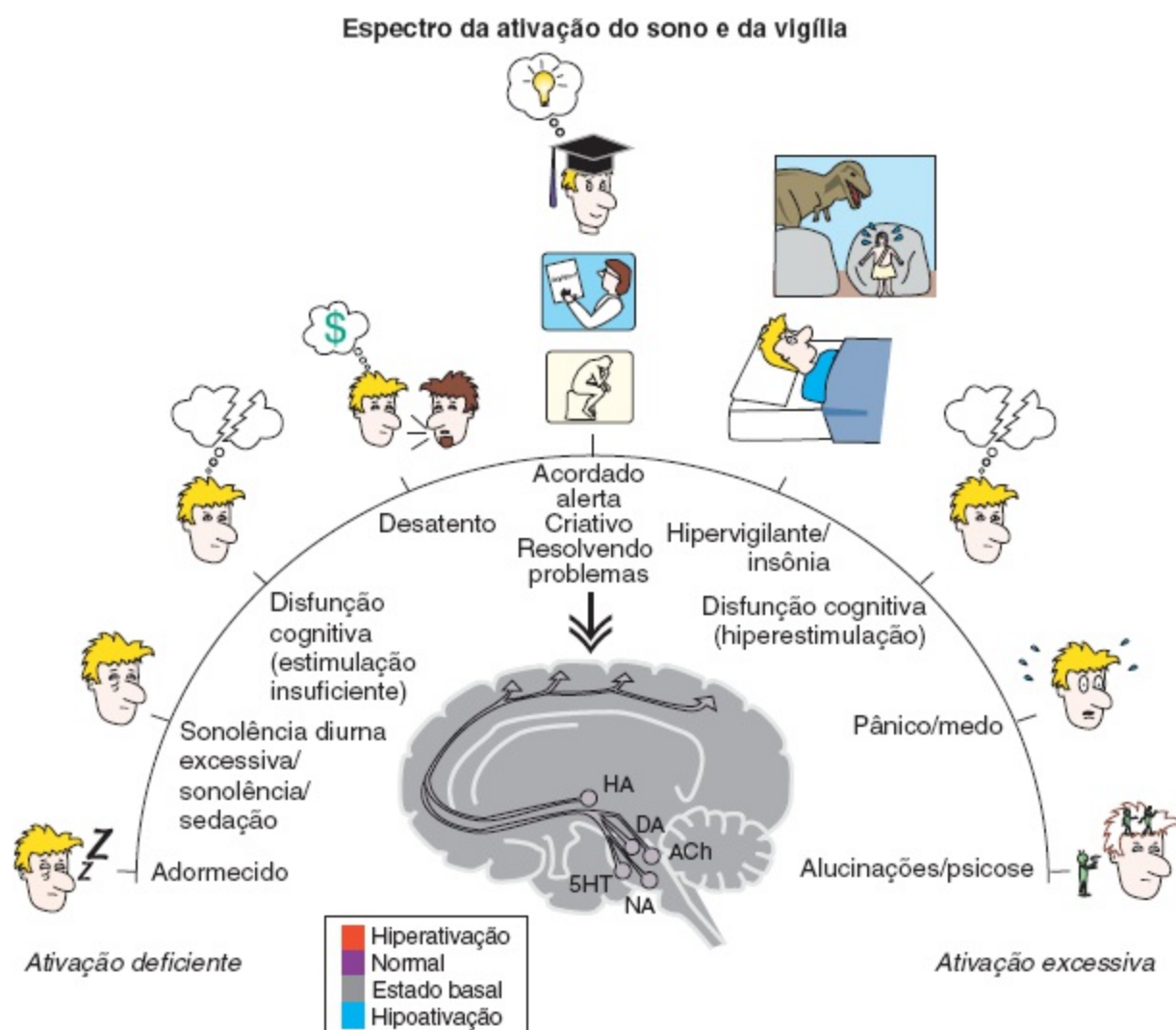
## Neurobiologia do sono e da vigília

### Espectro de ativação

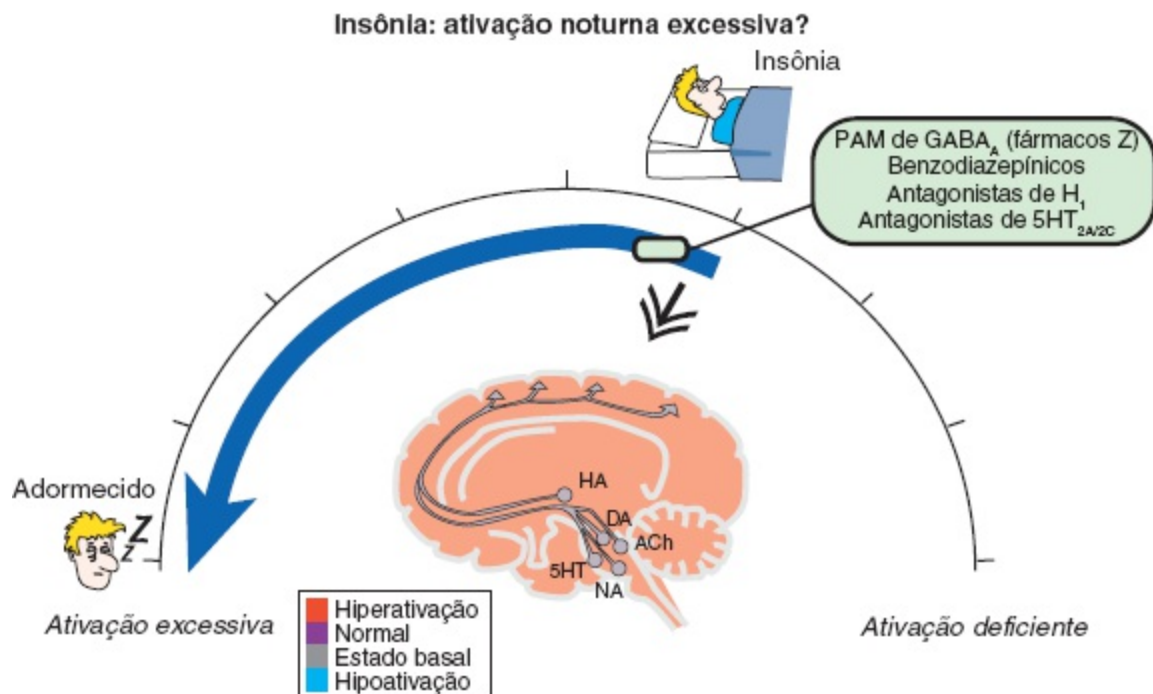
Embora muitos especialistas tratem a insônia e a sonolência como *distúrbios* enfatizando e separando os diferentes transtornos que os causam, diversos psicofarmacologistas pragmáticos têm a insônia ou a sonolência diurna excessiva como *sintomas* importantes que atravessam muitas condições. As duas ocorreriam ao longo de um espectro e se estenderiam desde a ativação deficiente até a excessiva (Figura 11.1). Nessa conceituação, um indivíduo vígil, alerta, criativo e com capacidade de resolução de problemas encontra-se no equilíbrio correto entre ativação excessiva e insuficiente (funcionamento cerebral basal em cinza no centro do espectro na Figura 11.1). À medida que a ativação aumenta além do normal, durante o dia, ocorre hipervigilância (Figura 11.1). Se esse aumento de ativação ocorre à noite, há insônia (Figura 11.1; hiperativação do cérebro em vermelho no lado direito do espectro na Figura 11.2). Dentro de uma perspectiva terapêutica, a insônia pode ser conceituada como transtorno de ativação noturna excessiva. Nele, os hipnóticos fazem com que o

paciente passe da ativação excessiva para o sono (Figura 11.2).

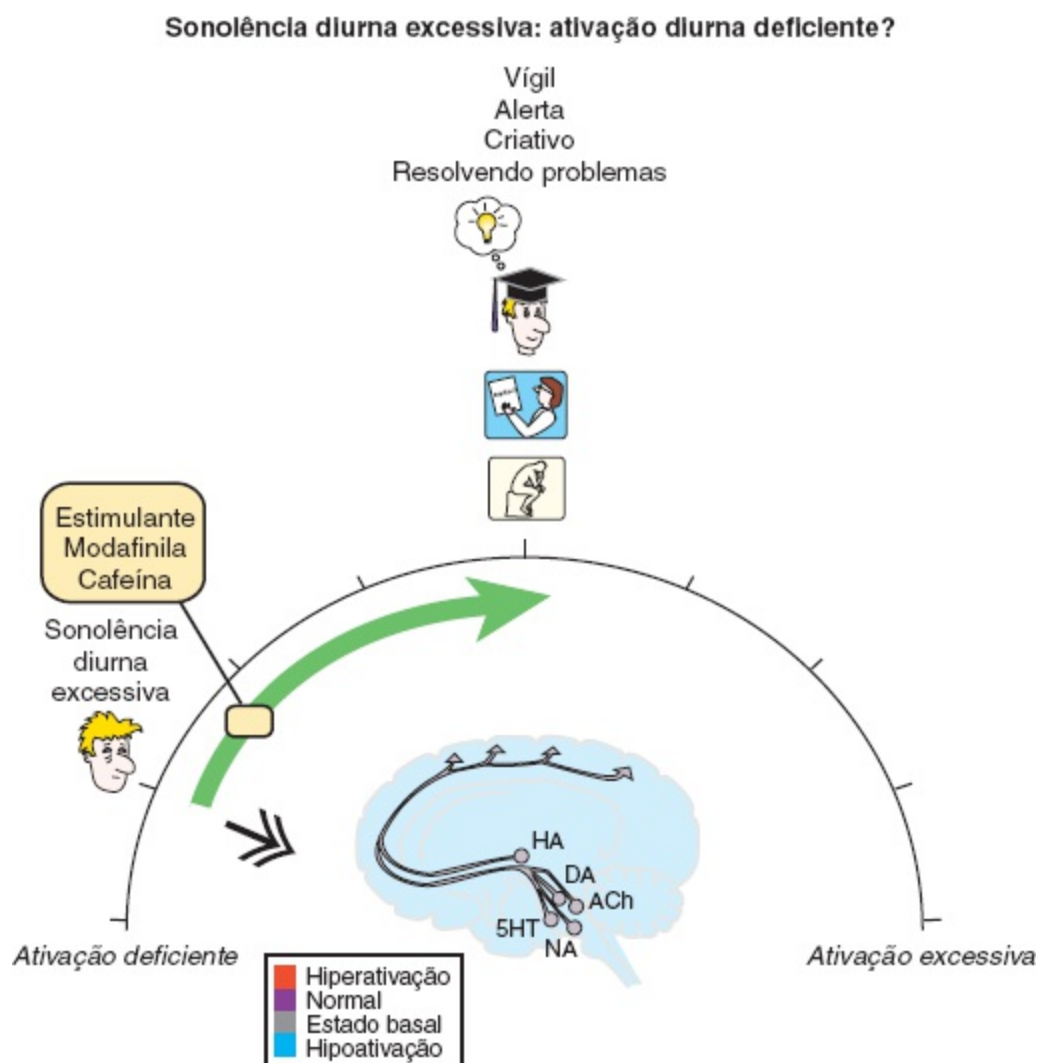
Por outro lado, quando a ativação diminui, os sintomas vão crescendo da simples falta de atenção a formas mais graves de prejuízo cognitivo, até o ponto em que o paciente apresenta sonolência diurna excessiva, com ataques de sono (Figura 11.1; hipoativação do cérebro em azul do lado esquerdo do espectro na Figura 11.3). Em uma perspectiva terapêutica, a sonolência pode ser conceituada como transtorno de ativação diurna deficiente. Assim, os fármacos promotores de vigília fazem o paciente passar de uma ativação deficiente para o estado de vigília, com lucidez normal (Figura 11.3).



**Figura 11.1 Espectro da ativação do sono e da vigília.** O estado de ativação de um indivíduo é algo mais complicado do que simplesmente estar “acordado” ou “dormindo”. Com efeito, a ativação existe como se fosse um interruptor com redutor de intensidade, apresentando muitas fases ao longo do espectro. O ponto do espectro onde o indivíduo se encontra é influenciado, em grande parte, por cinco neurotransmissores essenciais: a histamina (HA), a dopamina (DA), a noradrenalina (NA), a serotonina (5HT) e a acetilcolina (ACh). Quando há um bom equilíbrio entre ativação excessiva e ativação insuficiente (representado pela cor cinza [basal] do cérebro), o indivíduo está acordado, alerta e capaz de funcionar bem. Conforme o botão gira para a direita, ocorre ativação excessiva, o que pode causar hipervigilância e, consequentemente, insônia à noite. Se a ativação aumentar ainda mais, isso pode causar disfunção cognitiva, pânico e, nos casos extremos, até alucinações. Por outro lado, se houver diminuição da ativação, o indivíduo pode apresentar desatenção, disfunção cognitiva, sonolência e, por fim, sono.



**Figura 11.2 Insônia: ativação noturna excessiva?** A insônia relaciona-se com a hiperativação à noite. Esta representada aqui pelo cérebro vermelho (hiperativo). Os agentes que reduzem a ativação cerebral, como os moduladores alostéricos positivos dos receptores de GABA<sub>A</sub> (p. ex., benzodiazepínicos, “fármacos Z”), antagonistas de histamina 1 e antagonistas de serotonina 2A/2C podem fazer com que o estado de ativação do indivíduo passe de hiperatividade para o sono.



**Figura 11.3 Sonolência diurna excessiva: ativação diurna deficiente.** A sonolência excessiva relaciona-se com a



hipoativação durante o dia. É representada aqui como o cérebro azul (hipoativo). Os agentes que aumentam a ativação cerebral, como os estimulantes modafinila e cafeína, podem fazer com que o estado de ativação do indivíduo passe de hipoativo a acordado, com estado de alerta normal.

Observe na Figura 11.1 que o prejuízo cognitivo representa o produto da ativação tanto insuficiente quanto excessiva, compatível com a necessidade de os neurônios corticais piramidais serem otimamente “sintonizados”. Desse modo, tanto a atividade excessiva quanto a atividade insuficiente fazem com que eles fiquem fora de sintonia. Observe também nas Figuras 11.1 a 11.3 que o espectro de ativação está ligado às ações dos cinco neurotransmissores mostrados nos cérebros representados nessas ilustrações (*i. e.*, histamina, dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina). Esses circuitos neurotransmissores, como um grupo, são designados sistema reticular ativador ascendente. Isso porque atuam comprovadamente juntos para regular a ativação. Esse mesmo sistema neurotransmissor ascendente é bloqueado em vários pontos por numerosos agentes que causam sedação. As ações dos agentes sedativos sobre esses neurotransmissores são discutidas no Capítulo 5 sobre antipsicóticos e estão ilustradas na Figura 5.38. A Figura 11.1 também mostra que a ativação excessiva pode se estender além da insônia e, em todo percurso, à psicose franca (lado da extrema direita do espectro), passando pelo pânico e pelas alucinações.

## Interruptor de sono/vigília

Conforme foi discutido, os sistemas neurotransmissores ascendentes do tronco encefálico regulam o sistema de ativação cortical em um *continuum* uniforme, como um reostato em um sistema de iluminação ou o botão de volume de um rádio. Existe outro conjunto de circuitos no hipotálamo que regula o sono e a vigília de modo descontínuo, como um interruptor de liga/desliga. Não é surpreendente que este circuito seja denominado *interruptor de sono/vigília* (Figura 11.4). O interruptor que “liga” é conhecido como *promotor da vigília* e localiza-se dentro do núcleo tuberomamilar (NTM) dentro do hipotálamo (Figura 11.4A). O interruptor que “desliga” é conhecido como *promotor do sono* e localiza-se dentro do núcleo pré-óptico ventrolateral (POVL) do hipotálamo (Figura 11.4B).

Dois outros conjuntos de neurônios são mostrados na Figura 11.4 como reguladores do interruptor de sono/vigília. Um é de neurônios contendo orexina do hipotálamo lateral (LAT); o outro, de neurônios sensíveis à melatonina do núcleo supraquiasmático (NSQ). O hipotálamo lateral serve para estabilizar e promover a vigília por meio de um neurotransmissor peptídico, conhecido por dois nomes diferentes: orexina e hipocretina. Esses neurônios hipotalâmicos laterais e sua orexina são perdidos na narcolepsia, particularmente a narcolepsia com cataplexia. Novos hipnóticos em desenvolvimento (antagonistas da orexina) bloqueiam os receptores desses neurotransmissores e são discutidos mais adiante, neste capítulo. O NSQ é o relógio interno ou marca-passo de cérebro e regula o impulso circadiano para o interruptor de sono/vigília em resposta à sua programação por

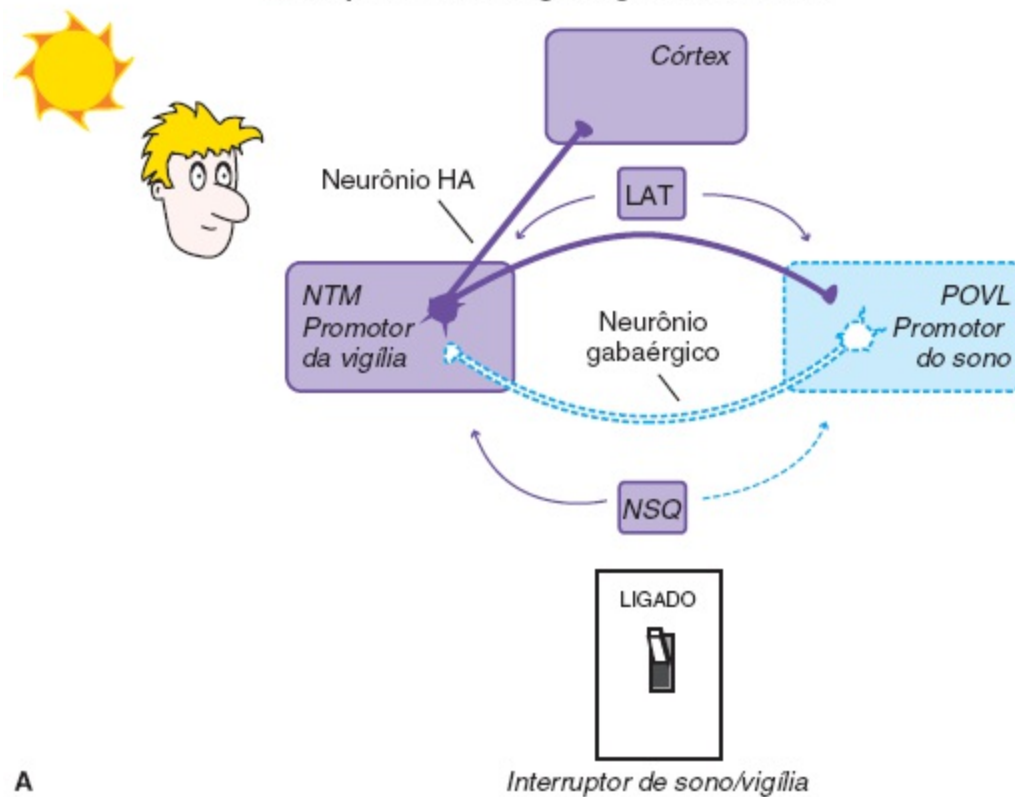
hormônios, como a melatonina, e pelo ciclo de luz/escuro. Os ritmos circadianos e o NSQ são discutidos no Capítulo 7 sobre antidepressivos e estão ilustrados nas Figuras 7.39 a 7.42.

O impulso circadiano da vigília é mostrado na Figura 11.5, cobrindo dois ciclos completos em 24 h. A Figura 11.5 também mostra o ciclo de sono ultradiano (ciclo menor do que um dia, mostrando a ciclagem de entrada e saída do REM e do sono de ondas lentas várias vezes durante a noite). O impulso homeostático para o sono, também ilustrado na Figura 11.5, aumenta o estímulo para o sono com o transcorrer do dia, presumivelmente pela fadiga, e diminui à noite com o repouso. Um novo neurotransmissor, a adenosina, está ligado ao impulso homeostático e parece acumular-se à medida que esse impulso aumenta durante o dia, diminuindo à noite. Hoje em dia, sabe-se que a cafeína é um antagonista da adenosina, o que pode explicar, em parte, sua capacidade de promover a vigília e de diminuir a fadiga, isto é, de se opor à regulação do impulso do sono homeostático pela adenosina endógena.

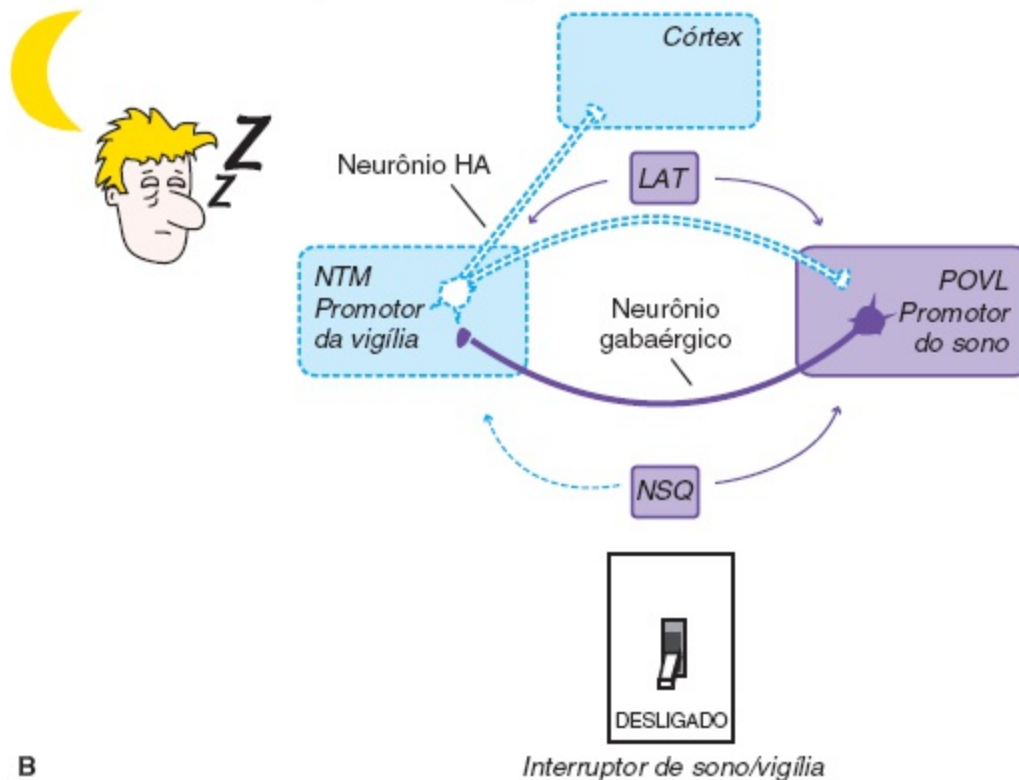
Dois neurotransmissores essenciais regulam o interruptor de sono/vigília: a histamina do NTM e o GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico) do POVL. Assim, quando o interruptor de sono/vigília está ligado, o promotor de vigília NTM está ativo, e há liberação de histamina (Figura 11.4). Isso ocorre tanto no córtex, para facilitar a ativação, quanto no POVL, para inibir o promotor do sono. No transcorrer do dia, o impulso circadiano de vigília diminui, enquanto aumenta o impulso homeostático do sono (Figura 11.5). Por fim, alcança-se um ponto de mudança, deflagra-se o promotor do sono POVL, o interruptor de sono/vigília é desligado e ocorre liberação de GABA no NTM para inibir o estado de vigília (Figura 11.4).

Os transtornos caracterizados por sonolência diurna excessiva podem ser descritos como o interruptor de sono/vigília desligado durante o dia. Os tratamentos promotores de vigília, como a modafinila administrada durante o dia, deslocam o equilíbrio de volta ao estado de vigília ao proporcionar a liberação de histamina dos neurônios do NMT. O mecanismo exato dessa potencialização da liberação de histamina pela modafinila ou por estimulantes não é conhecido. Todavia, hoje em dia, foi formulada a hipótese de que esse mecanismo deve estar relacionado, em parte, com uma consequência distal das ações dos agentes promotores de vigília sobre os neurônios dopaminérgicos, particularmente por meio do bloqueio do transportador de dopamina, o DAT.

### Interruptor de sono/vigília ligado e acordado

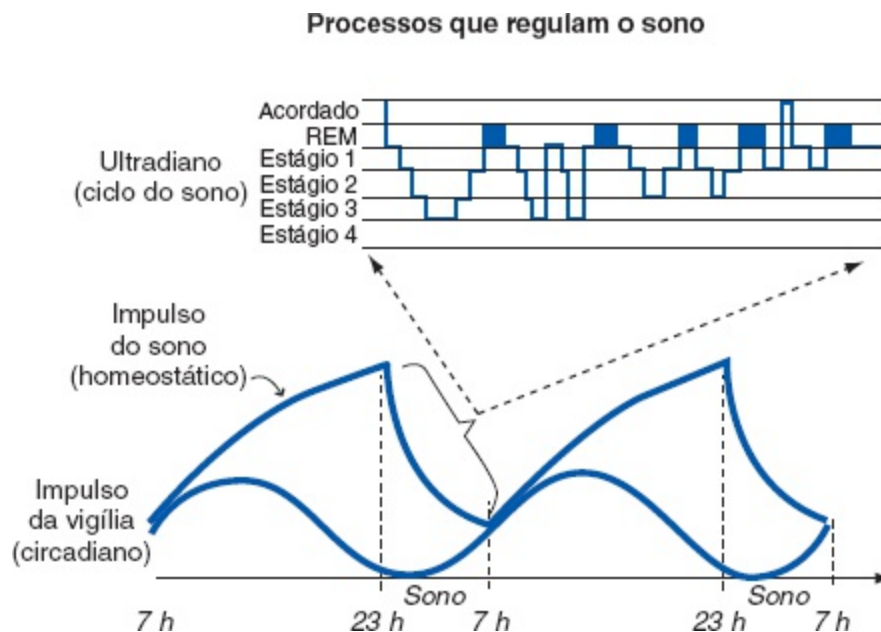


### Interruptor de sono/vigília desligado e adormecido



**Figura 11.4 Interruptor de sono/vigília.** O hipotálamo é o principal centro de controle do sono e da vigília. Assim, o circuito específico que os regula (*i. e.*, se o interruptor com redutor de intensidade está regulado todo à esquerda para o sono ou se está em algum ponto ao longo do *continuum* para o estado de vigília) é denominado interruptor de sono/vigília. O ponto “desligado” ou promotor de sono localiza-se no núcleo pré-óptico ventrolateral (POVL) do hipotálamo, enquanto o ponto “ligado” – promotor de vigília – está localizado no núcleo tuberomamilar (NTM) do hipotálamo. Dois neurotransmissores essenciais regulam o interruptor de sono/vigília: a histamina do NTM e o GABA do núcleo POVL. **A.** Quando o NTM está ativo e a histamina é liberada no córtex e no POVL, o promotor de vigília está ligado, enquanto o

promotor do sono está inibido. **B.** Quando o POVL está ativo e o GABA é liberado no NMT, o promotor de sono está ligado, enquanto o promotor de vigília é inibido. O interruptor de sono/vigília também é regulado pelos neurônios orexina/hipocretina no hipotálamo lateral (LAT), o qual estabiliza o estado de vigília, e pelo núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Este é o relógio interno do corpo e é ativado pela melatonina, pela luz e pela atividade, a fim de promover sono ou vigília.



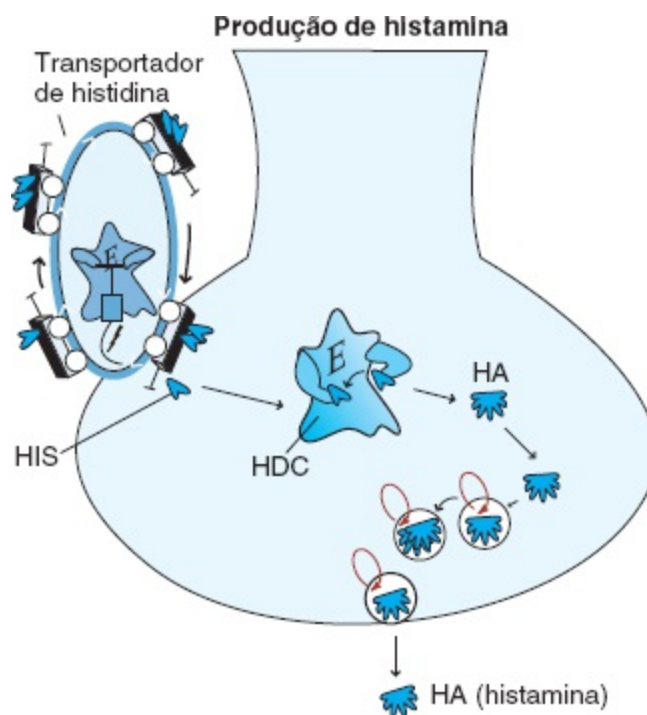
**Figura 11.5 Processos que regulam o sono.** São mostrados aqui vários processos que regulam o sono/vigília. O impulso circadiano de vigília resulta de impulsos (luz, melatonina, atividade) para o núcleo supraquiasmático. O impulso homeostático do sono aumenta à medida que o indivíduo permanece acordado e diminui com o sono. No decorrer do dia, o impulso circadiano de vigília diminui e o homeostático do sono aumenta até alcançar um ponto de mudança. Desse modo, o promotor do sono pré-óptico ventrolateral (POVL) é deflagrado, liberando GABA no núcleo tuberomamilar (NTM) e inibindo o estado de vigília. O sono propriamente dito consiste em múltiplas fases que se repetem de maneira cíclica. Esse processo é conhecido como ciclo ultradiano e está ilustrado na parte superior desta figura.

Por outro lado, os transtornos caracterizados por insônia podem ser o interruptor de sono/vigília na posição ligada à noite. Trata-se a insônia com agentes que potencializam as ações do GABA e, portanto, inibem o promotor de vigília ou com fármacos bloqueadores da ação da histamina liberada pelo promotor de vigília, os quais atuam nos receptores  $H_1$  pós-sinápticos.

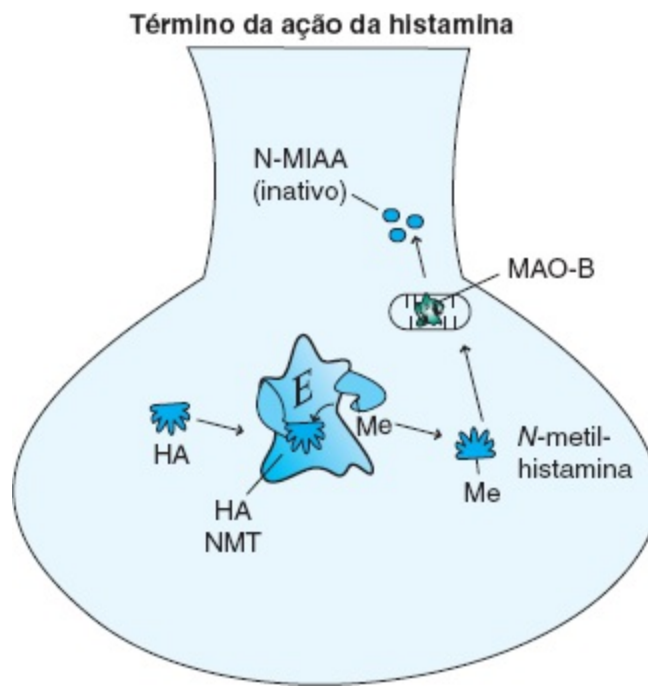
Os transtornos caracterizados por distúrbio do ritmo circadiano podem ser conceituados como “atraso de fase”, com o promotor de vigília e o interruptor de sono/vigília ligados muito tarde no ciclo normal de 24 h, ou como “avanço de fase”, com o promotor de vigília e o interruptor de sono/vigília ligados muito cedo em um ciclo normal de 24 h. Isto é, os indivíduos que apresentam retardo de fase, como diversos pacientes deprimidos e adolescentes normais, ainda apresentam o interruptor de sono/vigília desligado no momento de despertar (ver discussão no Capítulo 7 e Figura 7.39). A exposição desses indivíduos à luz pela manhã e à melatonina à noite pode reajustar o relógio circadiano no NSQ, de modo a despertar o indivíduo mais cedo. Outros indivíduos podem apresentar avanço de fase, como muitas pessoas idosas normais. A exposição desses indivíduos à luz à noite e à melatonina pela manhã pode reajustar o NSQ, de modo que o interruptor de sono/vigília permanece desligado por mais tempo, restabelecendo o ritmo normal do paciente.

# Histamina

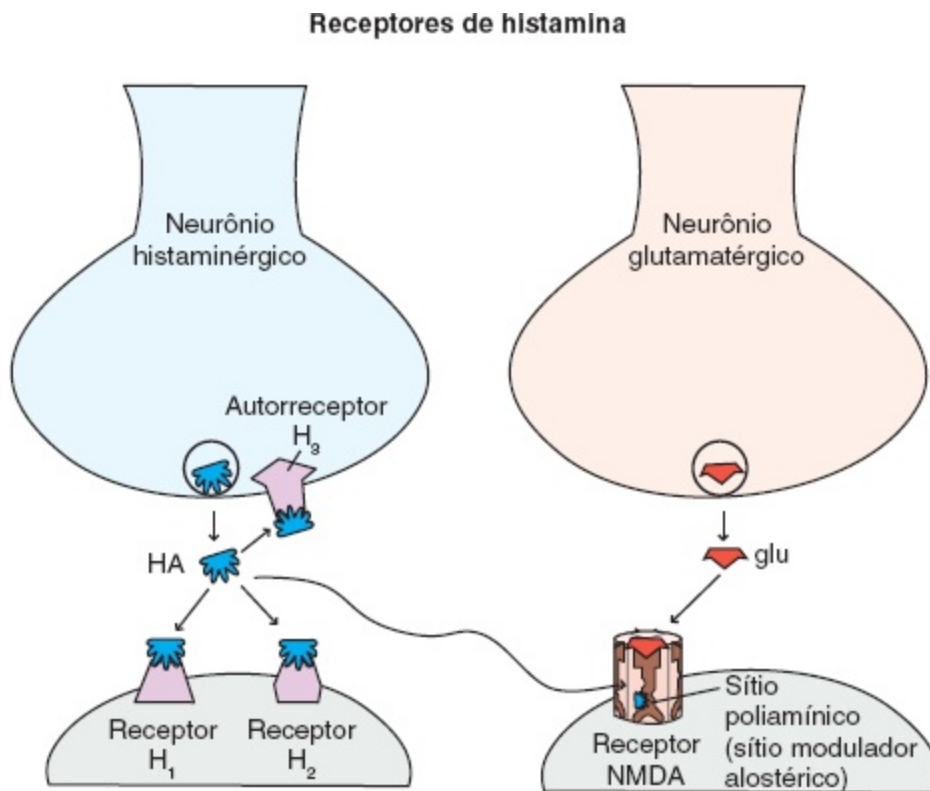
A histamina é um dos neurotransmissores essenciais na regulação da vigília. Desse modo, esta consiste no alvo final de muitos fármacos promotores de vigília (por meio da liberação de histamina corrente abaixo) e de agentes promotores do sono (anti-histamínicos). A histamina é produzida a partir do aminoácido histidina, captado pelos neurônios histaminérgicos e convertido em histamina pela enzima histidina descarboxilase (Figura 11.6). A ação da histamina termina em razão de duas enzimas que atuam em sequência: a histamina *N*-metiltransferase, que converte a histamina em *N*-metil-histamina, e a MAO-B, que converte a *N*-metil-histamina em N-MIAA (ácido *N*-metil-indolacético), uma substância inativa (Figura 11.7). Outras enzimas, como a diamino-oxidase, também podem interromper a ação da histamina fora do cérebro. Convém assinalar que, aparentemente, não existe nenhuma bomba de recaptação de histamina. Por isso, a histamina tende a se difundir para bem longe de sua sinapse, como faz a dopamina no córtex pré-frontal.



**Figura 11.6 Produção de histamina.** A histidina (HIS), precursora da histamina, é captada pelos terminais nervosos histaminérgicos por um transportador de histidina e convertida em histamina pela enzima histidina carboxilase (HDC). Uma vez sintetizada, a histamina é acondicionada em vesículas sinápticas e armazenada até sua liberação da sinapse durante a neurotransmissão.



**Figura 11.7 Término da ação da histamina.** A histamina pode ser decomposta intracelularmente por duas enzimas. A histamina *N*-metiltransferase (histamina NMT) transforma a histamina em *N*-metil-histamina que, em seguida, é convertida pela monoamina oxidase B (MAO-B) em uma substância inativa, o ácido *N*-metil-indolacético (N-MIAA).



**Figura 11.8 Receptores de histamina.** São mostrados aqui os receptores de histamina que regulam sua neurotransmissão. Os receptores de histamina 1 e 2 são pós-sinápticos, enquanto os receptores de histamina 3 são autorreceptores pré-sinápticos. Há também um sítio de ligação para a histamina nos receptores NMDA – que pode atuar como sítio poliamínico, um sítio modulador alostérico.

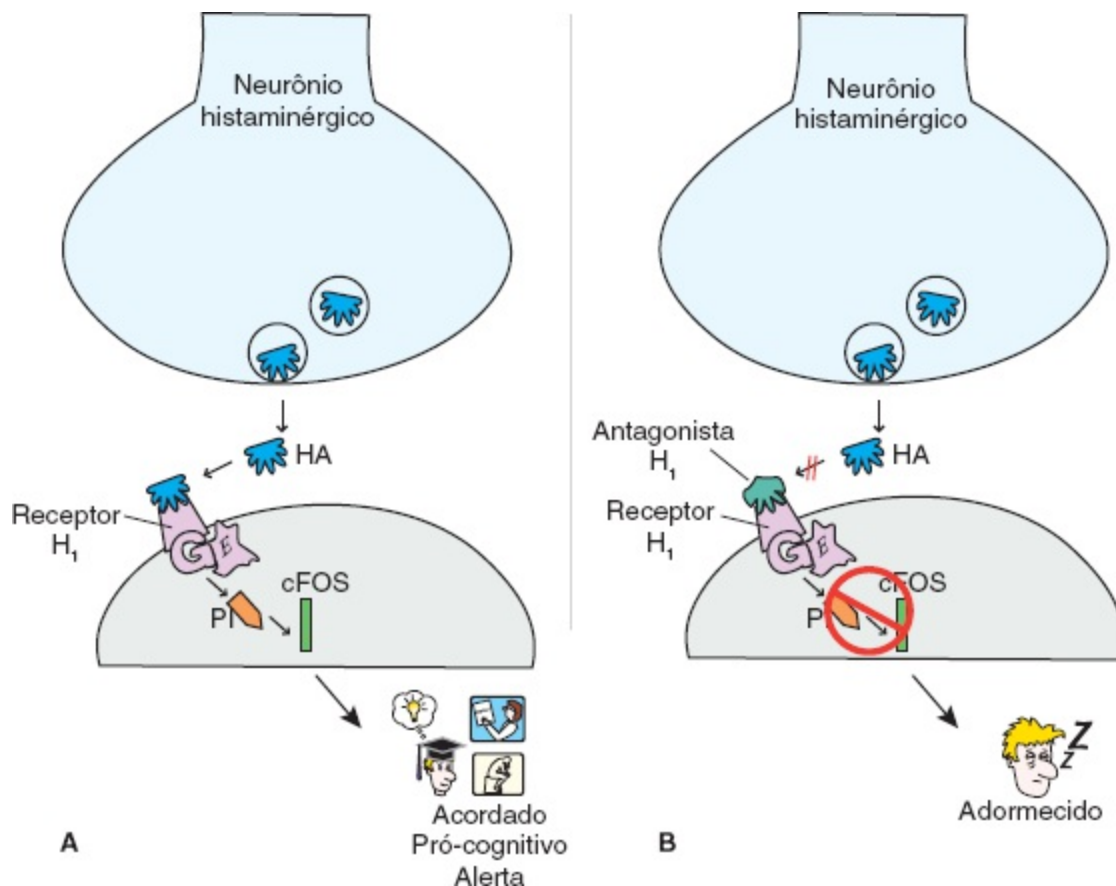
Existem diversos receptores de histamina (Figuras 11.8 a 11.11). O mais conhecido é o receptor de histamina 1 ( $H_1$ ) pós-sináptico (Figura 11.9A), visto que constitui o alvo dos “anti-histamínicos” (*i. e.*, agonistas de  $H_1$ ) (Figura 11.9B). Quando a própria histamina atua nos receptores  $H_1$ , ela ativa



um sistema de segundos mensageiros ligados às proteínas G, que acionam o fosfatidilinositol e o fator de transcrição cFOS, resultando em vigília, estado de alerta normal e ações pró-cognitivas (Figura 11.9A). Quando esses receptores  $H_1$  são bloqueados no cérebro, eles interferem nas ações de histamina promotoras de vigília e, portanto, podem causar sedação, sonolência ou sono (Figura 11.9B).

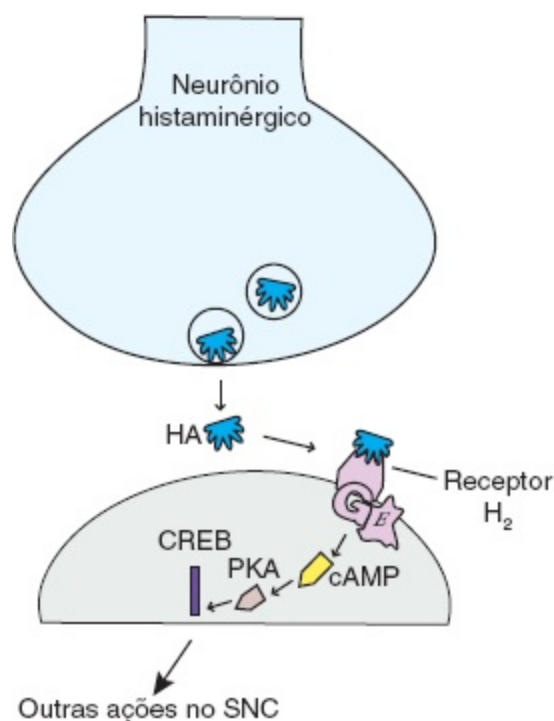
Existem também no cérebro receptores de histamina 2 ( $H_2$ ), mais conhecidos por suas ações sobre a secreção de ácido gástrico e por serem alvos de diversos fármacos antiúlcera (Figura 11.10). Esses receptores pós-sinápticos também ativam um sistema de segundos mensageiros ligados às proteínas G, com cAMP, fosfoquinase A e o produto gênico CREB. A função dos receptores  $H_2$  no cérebro ainda está sendo esclarecida, mas aparentemente não está relacionada de modo direto com a vigília.

Há um terceiro receptor de histamina no cérebro, o  $H_3$  (Figuras 11.8 e 11.11). Os receptores  $H_3$  são pré-sinápticos (Figura 11.11A) e atuam como autorreceptores (Figura 11.11B). Isto é, quando a histamina liga-se a esses receptores, ela inibe sua própria liberação subsequente (Figura 11.11B). Uma nova abordagem com novos fármacos promotores da vigília e pró-cognitivos consiste em bloquear esses receptores, facilitando, assim, a liberação de histamina e possibilitando que ela atue nos receptores  $H_1$ , de modo a produzir os efeitos desejados (Figura 11.11C). Vários antagonistas de  $H_3$  estão em fase de desenvolvimento clínico.



**Figura 11.9 Receptores de histamina 1.** **A.** Quando a histamina se liga aos receptores de histamina 1 pós-sinápticos, ela ativa um sistema de segundos mensageiros ligados às proteínas G que aciona o fosfatidilinositol e o fator de transcrição

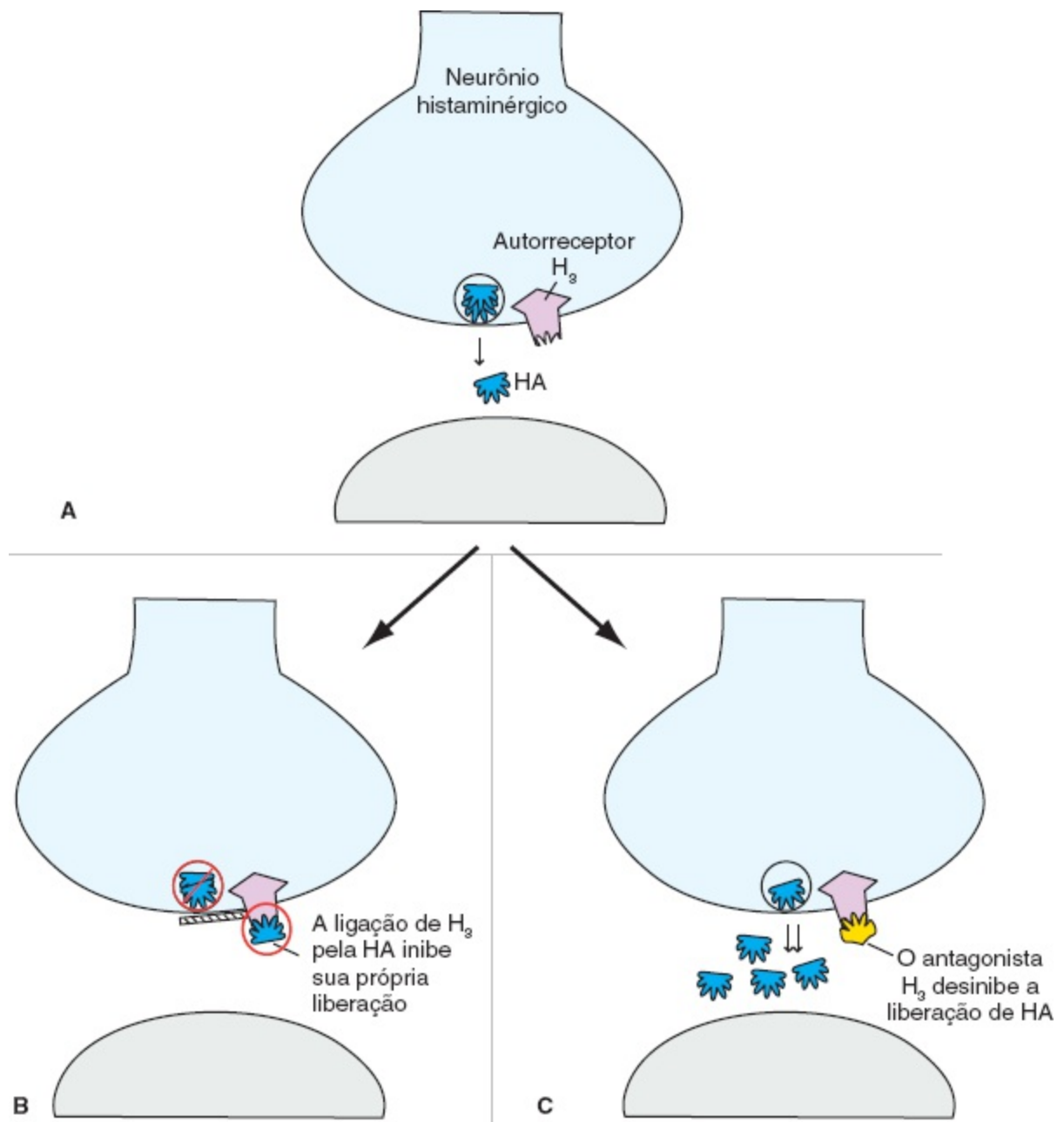
cFOS. Isso resulta em estado de vigília e de alerta normal. **B.** Os antagonistas de histamina 1 impedem a ativação do segundo mensageiro e, portanto, induzem sono.



**Figura 11.10 Receptores de histamina 2.** Os receptores de histamina 2 estão tanto no corpo quanto no cérebro. Quando se liga aos receptores de histamina 2 pós-sinápticos, a histamina ativa um sistema de segundos mensageiros ligados às proteínas G, com cAMP e fosfoquinase A, além do produto gênico CREB. A função dos receptores de histamina 2 no cérebro ainda não foi elucidada, mas parece estar diretamente ligada ao estado de vigília.

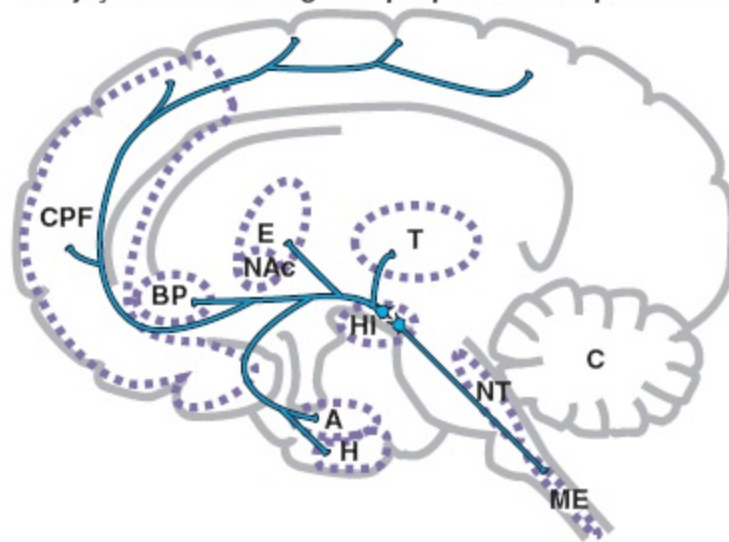
Existe um quarto tipo de receptor de histamina, H<sub>4</sub>, que, pelo que se sabe, não ocorre no cérebro. Por fim, a histamina também atua nos receptores NMDA (*N*-metil-D-aspartato) (Figura 11.8). É interessante observar que, quando se difunde para fora de sua sinapse até uma sinapse glutamatérgica contendo receptores NMDA, a histamina pode atuar em um sítio modulador alostérico, denominado sítio poliamínico, alterando as ações do glutamato nos receptores NMDA (Figura 11.8). O papel da histamina e a função dessa ação não estão bem esclarecidos.

Todos os neurônios histaminérgicos surgem de uma pequena área do hipotálamo conhecida como núcleo tuberomamilar (NTM), que faz parte do interruptor de sono/vigília ilustrado na Figura 11.4. Desse modo, a histamina desempenha um importante papel na ativação, no estado de vigília e no sono. O NTM é um pequeno núcleo bilateral que oferece estimulação histaminérgica para a maior parte das regiões cerebrais e para a medula espinal (Figura 11.12).



**Figura 11.11 Receptores de histamina 3.** Os receptores de histamina 3 são autorreceptores pré-sinápticos (**A**), o que significa que, quando a histamina se liga a esses receptores, ela desativa sua liberação adicional (**B**). Os antagonistas desses receptores, que estão em fase de desenvolvimento, desinibem a liberação de histamina (**C**) e podem intensificar o estado de alerta e a cognição.

### Projeções histaminérgicas que partem do hipotálamo



O centro histaminérgico localiza-se no hipotálamo (NTM, núcleo tuberomamilar), que produz impulsos para a maioria das regiões cerebrais e para a medula espinal

**Figura 11.12 Projeções histaminérgicas do hipotálamo.** No cérebro, a histamina (HA) é produzida exclusivamente pelas células do núcleo tuberomamilar (NTM) do hipotálamo (Hi). A partir do NTM, os neurônios histaminérgicos projetam-se para várias regiões do cérebro, como o córtex pré-frontal (CPF), a parte basal do prosencéfalo (BP), o estriado (E) e o *nucleus accumbens* (NAc), a amígdala (A) e o hipocampo (H), os centros neurotransmissores (NT) do tronco encefálico e a medula espinal (ME).

## Insônia e hipnóticos

### O que é insônia?

A insônia tem muitas causas, como os transtornos do sono e os psiquiátricos. Ela também pode contribuir para o início, a exacerbação ou a recaída de muitos transtornos psiquiátricos e está ligada a várias disfunções em muitas doenças médicas. A insônia primária pode ser uma condição com excesso de ativação tanto à noite quanto durante o dia. Assim, pode ser um tipo de insônia em que o paciente não fica sonolento durante o dia, apesar de ter dormido mal à noite. A insônia primária também pode evoluir para um primeiro episódio depressivo maior. Assim, a insônia é um sintoma ou transtorno? A resposta parece ser: “os dois.”

### Tratamento crônico da insônia crônica?

Recentemente, houve uma importante reconceituação da insônia entre os especialistas, com um consenso recém-formado de que a insônia pode ser crônica e necessitar de tratamento contínuo. Isso se afasta da posição defendida antigamente por muitos especialistas em sono – de que a insônia era tratada atacando-se sua causa subjacente, não administrando um tratamento contínuo com hipnóticos e “mascarando” os sintomas. As orientações antigas que recomendavam o uso de hipnóticos para a insônia por um curto período de tempo eram decorrentes de preocupações com a segurança com relação aos hipnóticos, identificadas inicialmente durante a era dos barbitúricos e, em seguida, a dos benzodiazepínicos.

Outros problemas associados ao uso prolongado de hipnóticos são relacionados com o uso de fármacos cujas meias-vidas não sejam ideais para uso como hipnóticos (Figura 11.13A, B e C). Isto é, muitos agentes usados como hipnóticos têm meias-vidas demasiado longas (Figura 11.13A e B). Isso pode levar ao acúmulo do fármaco e a fraturas de quadril em consequência de quedas, particularmente no indivíduo idoso, quando esses agentes são usados todas as noites (Figura 11.13A). A meia-vida longa também pode causar efeitos residuais no dia seguinte, bem como sedação e problemas de memória decorrentes dos níveis residuais do fármaco durante o dia (Figura 11.13A e B). Outros agentes usados como hipnóticos apresentam meias-vidas demasiado curtas. Por isso, seus efeitos podem desaparecer antes da hora de acordar, resultando em sono insuficiente e despertares noturnos, bem como sono inquieto e perturbado em alguns pacientes (Figura 11.13C). Todavia, mais recentemente, os hipnóticos administrados com mais frequência para uso crônico são aqueles com meia-vida otimizada visando a um rápido início de ação, com níveis plasmáticos do fármaco acima da concentração efetiva mínima, porém somente até a hora de despertar (Figura 11.13D). Talvez nenhuma área terapêutica da psicofarmacologia dependa tanto dos níveis plasmáticos do fármaco e de sua farmacocinética quanto o uso de hipnóticos. Esse fato pode estar relacionado com a natureza do sistema de ativação e do interruptor de sono/vigília, que exigem ação farmacológica em grau suficiente para alcançar o ponto de mudança fundamental para ajustar o interruptor na posição “desligada”, a fim de ocorrer o sono, porém apenas à noite.

Outras razões para as restrições feitas no passado sobre os hipnóticos benzodiazepínicos (Figura 11.14) para que seu uso fosse a curto prazo estavam relacionadas com seus efeitos a longo prazo, como perda da eficácia com o passar do tempo (tolerância) e efeitos de abstinência, como insônia de rebote em alguns pacientes – pior do que a insônia original (Figura 11.15A). Pesquisas recentes mostraram que alguns hipnóticos não benzodiazepínicos podem não apresentar este problema (Figura 11.15B). Esses hipnóticos são os moduladores alostéricos positivos (PAM) de GABA<sub>A</sub>, também designados “fármacos Z” (porque todos começam com a letra Z: zaleplona, zolpidem, zopiclona) (Figura 11.16). Talvez os melhores estudos a longo prazo tenham sido realizados com a eszopiclona, que demonstra pouca ou nenhuma tolerância, dependência ou abstinência com seu uso durante muitos meses (Figura 11.15B). Provavelmente, este também é o caso para a utilização prolongada do zolpidem, do zolpidem CR e do agente melatoninérgico, o ramelteon, bem como do uso “sem indicação na bula” do antidepressivo sedativo trazodona. Vale lembrar que nenhum deles tem quaisquer restrições quanto ao uso contínuo. Por esses motivos, já se reconhece hoje em dia que a insônia crônica pode necessitar de tratamento crônico com determinados hipnóticos.

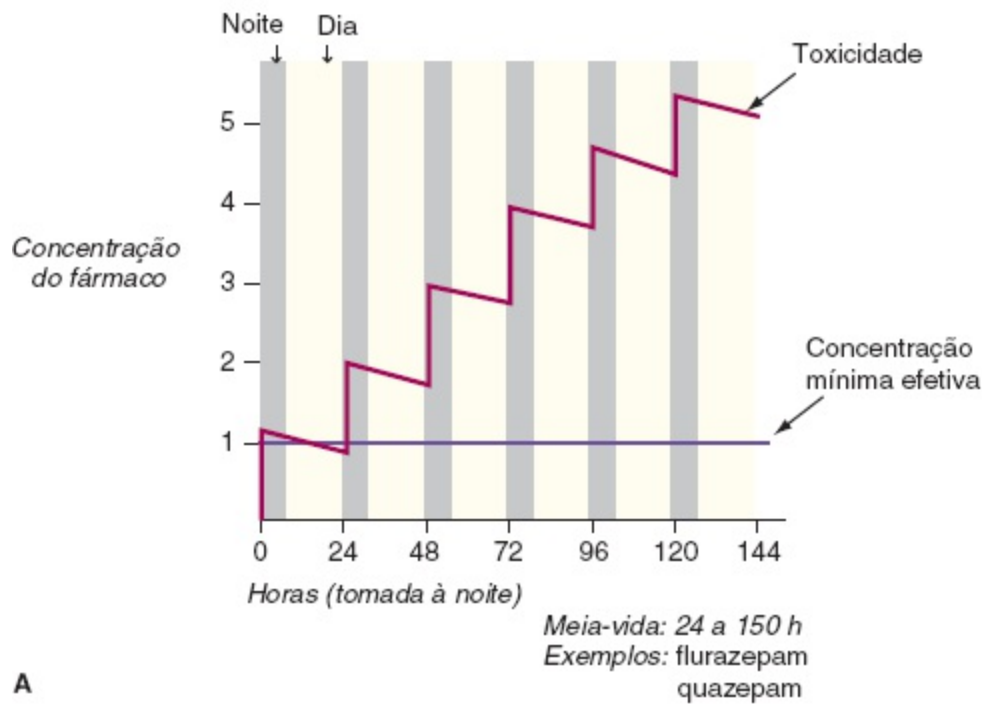
## Hipnóticos benzodiazepínicos

Existem, pelo menos, cinco benzodiazepínicos aprovados especificamente para a insônia nos EUA (Figura 11.14), embora se disponha de vários outros em diferentes países. Diversos

benzodiazepínicos desenvolvidos para o tratamento dos transtornos de ansiedade também são usados com frequência para a insônia. Os ansiolíticos benzodiazepínicos são discutidos no Capítulo 9, e seu mecanismo de ação está ilustrado na Figura 9.23. Como os benzodiazepínicos não apresentam meias-vidas ideais para muitos pacientes (Figuras 11.13A, B e C) e podem causar problemas com o uso prolongado (Figura 11.15A), são geralmente considerados agentes de segunda linha para uso como hipnóticos. Todavia, quando os fármacos de primeira linha não funcionam, os benzodiazepínicos ainda participam do tratamento da insônia, principalmente da insônia associada a vários transtornos psiquiátricos e doenças médicas.

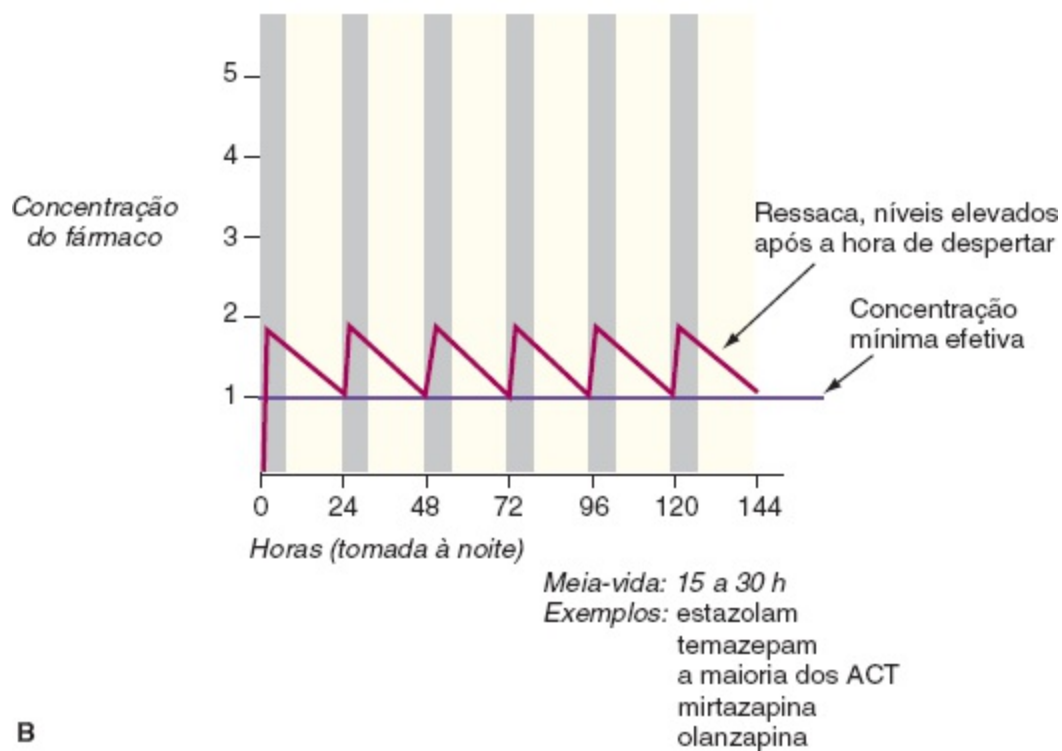


**Hipnóticos de meia-vida ultralonga resultam em acúmulo do fármaco (toxicidade)**



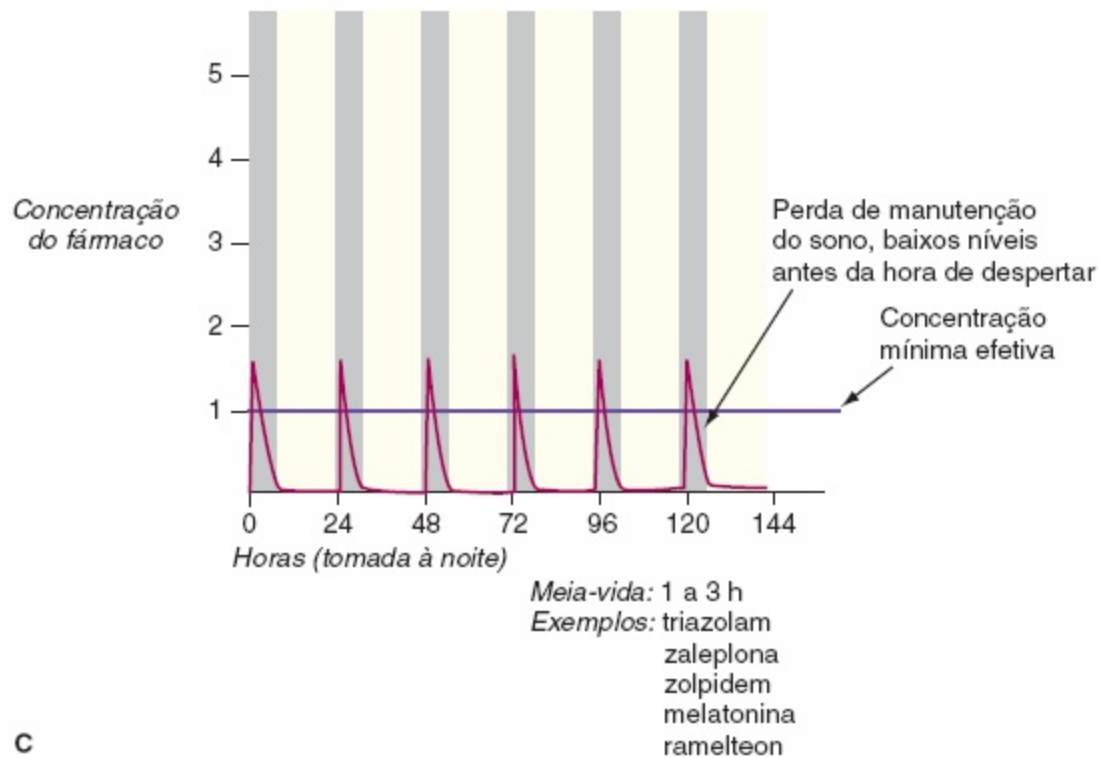
A

**Os efeitos dos hipnóticos de meia-vida moderadamente longa não se dissipam até depois da hora de despertar (ressaca)**



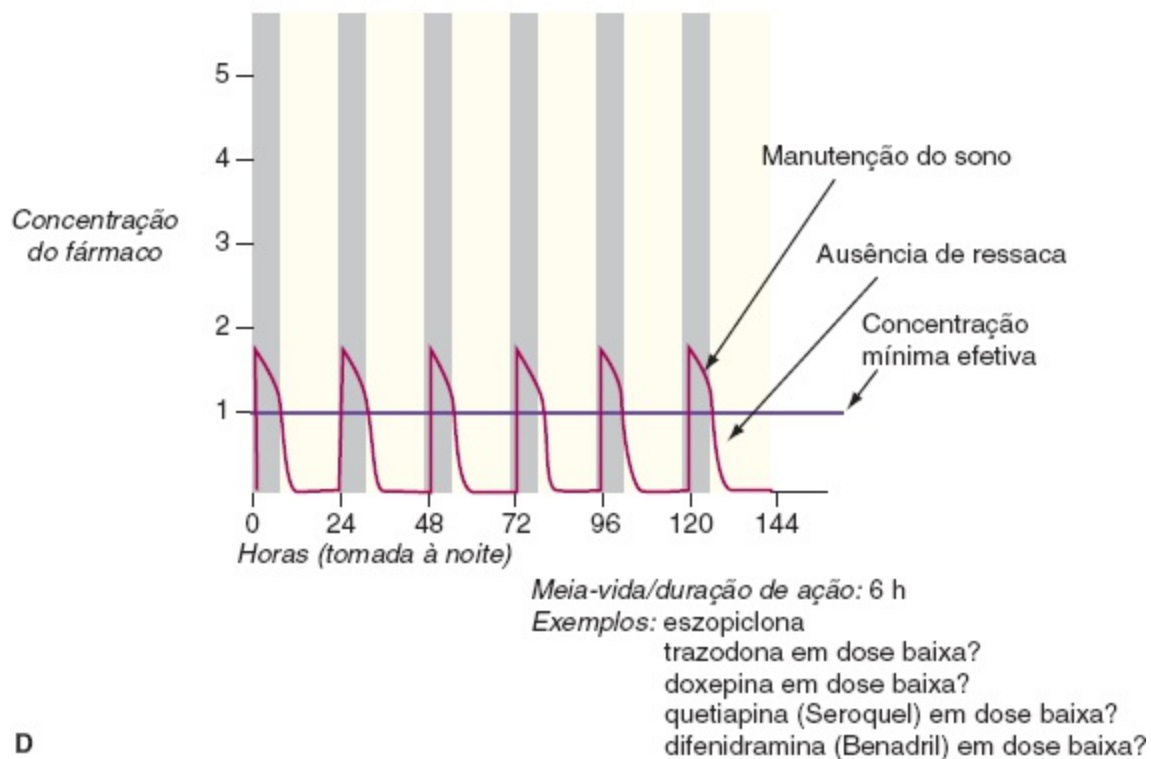
B

Os efeitos dos hipnóticos de meia-vida ultracurta se dissipam antes da hora de despertar  
(perda de manutenção do sono)



C

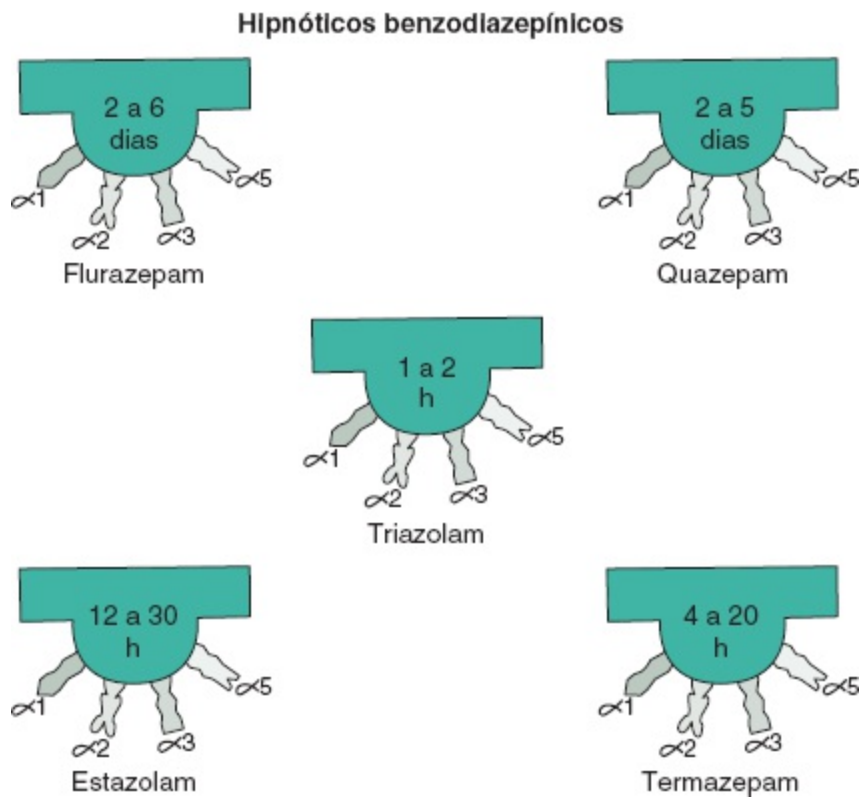
Duração de ação otimizada



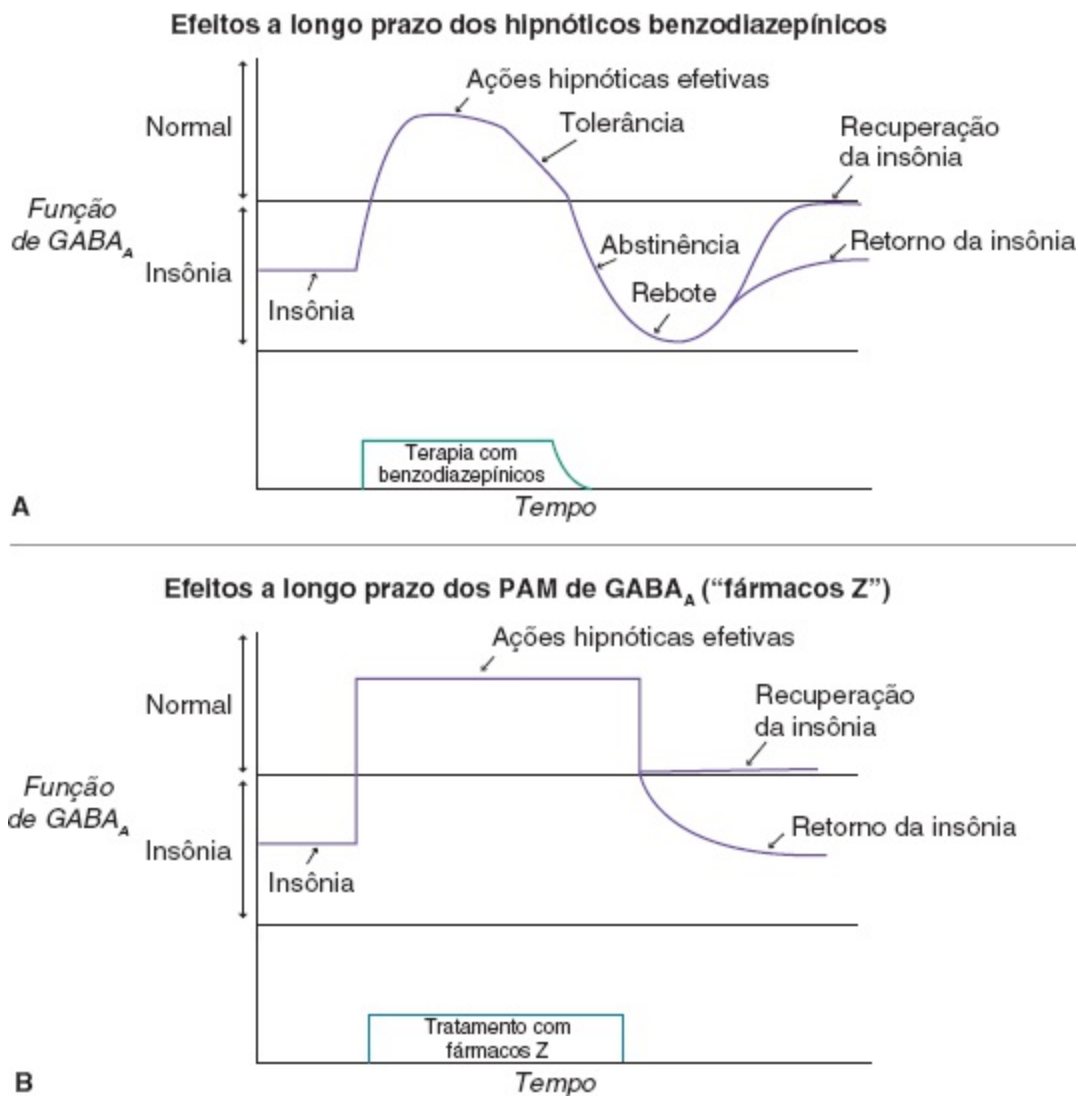
D

**Figura 11.13 Meia-vida dos hipnóticos.** A meia-vida dos hipnóticos pode ter importante impacto sobre seus perfis de tolerabilidade e de eficácia. **A.** Os hipnóticos com meia-vida ultralonga (mais de 24 h, por exemplo, o flurazepam e o quazepam) podem estar associados a acúmulo do fármaco com o uso contínuo. Isso pode resultar em prejuízos, como o aumento do risco de quedas, particularmente em idosos. **B.** Os hipnóticos com meia-vida moderada (15 a 30 h; por exemplo, estazolam, temazepam, a maioria dos antidepressivos tricíclicos, mirtazapina, olanzapina) podem não ter o efeito dissipado até depois da hora em que o indivíduo precisa acordar e, portanto, talvez causem “ressaca” (sedação, problemas de memória). **C.** Os hipnóticos com meia-vida ultracurta (1 a 3 h: triazolam, zaleplona, zolpidem, melatonina, ramelteon)

podem ter o efeito dissipado antes da hora em que o indivíduo precisa acordar e, portanto, causam perda da manutenção do sono **D**. Os hipnóticos com meia-vida curta, mas não ultracurta (aproximadamente 6 h: zolpidem CR e, talvez, doses baixas de trazodona ou doxepina) podem proporcionar início rápido de ação e níveis plasmáticos acima da concentração efetiva mínima apenas durante o tempo normal de uma noite de sono.



**Figura 11.14 Hipnóticos benzodiazepínicos.** São mostrados aqui cinco benzodiazepínicos aprovados para a insônia nos EUA. Trata-se do flurazepam e do quazepam, que apresentam meia-vida ultralonga; do triazolam, que tem meia-vida ultracurta; e o estazolam e o temazepam, com meia-vida moderada.



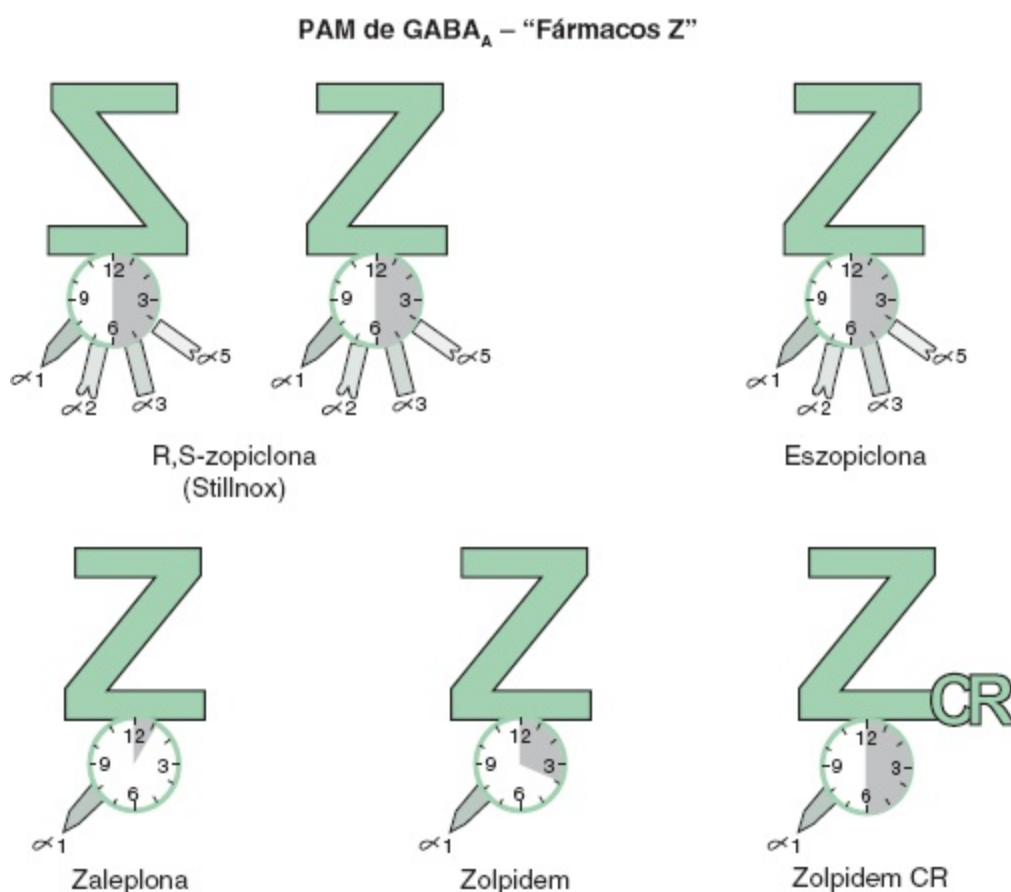
**Figura 11.15 Efeitos a longo prazo dos hipnóticos. A** A curto prazo, os benzodiazepínicos podem ser eficazes no tratamento da insônia. Entretanto, com seu uso a longo prazo, os benzodiazepínicos podem causar tolerância e, quando suspensos, efeitos de abstinência, como insônia de rebote. **B.** Os moduladores alostéricos positivos (PAM) nos receptores de GABA<sub>A</sub> são eficazes para a insônia a curto prazo e, a longo prazo, não parecem causar tolerância, nem abstinência.

## Moduladores alostéricos positivos (PAM) de GABA<sub>A</sub> como hipnóticos

Esses hipnóticos atuam nos receptores de GABA<sub>A</sub>, potencializando a ação do GABA por meio de sua ligação a um sítio diferente daquele ao qual o próprio GABA se liga ao receptor. Os benzodiazepínicos são classificados como PAM de GABA<sub>A</sub> (discutidos no Capítulo 9 e ilustrado na Figura 9.23). Os hipnóticos barbitúricos constituem outro tipo de PAM do GABA<sub>A</sub>. Entretanto, nem todos os PAM de GABA<sub>A</sub> são iguais, visto que existem diferenças importantes nas maneiras pelas quais os vários fármacos se ligam ao receptor de GABA<sub>A</sub>, afetando tanto a segurança quanto a eficácia de várias classes dos PAM de GABA<sub>A</sub>.

Isto é, os PAM de GABA<sub>A</sub>, zaleplona, zolpidem e zopiclona (Figura 11.16), parecem ligar-se ao receptor de GABA<sub>A</sub> de modo a não provocar alto grau de tolerância a suas ações terapêuticas, dependência ou abstinência com a interrupção do tratamento prolongado. Em contrapartida, os benzodiazepínicos (Figura 11.14) ligam-se de modo a modificar a conformação do receptor de

GABA<sub>A</sub>. Dessa maneira, em geral, ocorre tolerância, bem como algum grau de dependência e abstinência, particularmente em alguns pacientes e com alguns benzodiazepínicos. Além disso, no caso de certos fármacos Z, observa-se especificidade para o subtipo  $\alpha_1$  de receptor de GABA<sub>A</sub> (Figura 11.16). Os subtipos de receptores de GABA<sub>A</sub> são apresentados no Capítulo 9 e ilustrados na Figura 9.21. Existem seis subtipos diferentes de subunidades  $\alpha$  para os receptores de GABA<sub>A</sub>, e os benzodiazepínicos ligam-se a quatro deles ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$ ) (Figura 11.14), assim como a zopiclona e a eszopiclona (Figura 11.16). O subtipo  $\alpha_1$  é reconhecidamente importante para a produção de sedação e, portanto, serve de alvo para todos os hipnóticos PAM de GABA<sub>A</sub> efetivos. O subtipo  $\alpha_1$  também está ligado à sedação diurna, a ações anticonvulsivantes e, possivelmente, à amnésia. Acredita-se que as adaptações desse receptor aos tratamentos hipnóticos crônicos dirigidos para ele levem ao desenvolvimento de tolerância e abstinência. Os subtipos de receptores  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$  estão associados a ações ansiolíticas, relaxantes musculares e potencializadoras do álcool. Por fim, o subtipo  $\alpha_5$ , principalmente no hipocampo, pode estar relacionado com cognição e outras funções. A zaleplona e o zolpidem são seletivos para  $\alpha_1$  (Figura 11.16). A importância funcional da seletividade ainda não está comprovada, mas talvez contribua para o menor risco de tolerância e dependência desses agentes.



**Figura 11.16 Moduladores alostéricos positivos (PAM) de GABA<sub>A</sub>.** São mostrados aqui vários PAM de GABA<sub>A</sub> ou “fármacos Z”. Trata-se da zopiclona racêmica (não disponível nos EUA), da eszopiclona, da zaleplona, do zolpidem e do zolpidem CR. A zaleplona, o zolpidem e o zolpidem CR são seletivos para os receptores de GABA<sub>A</sub> que contêm a subunidade  $\alpha_1$ ; todavia, a zopiclona e a eszopiclona não parecem ter essa mesma seletividade.

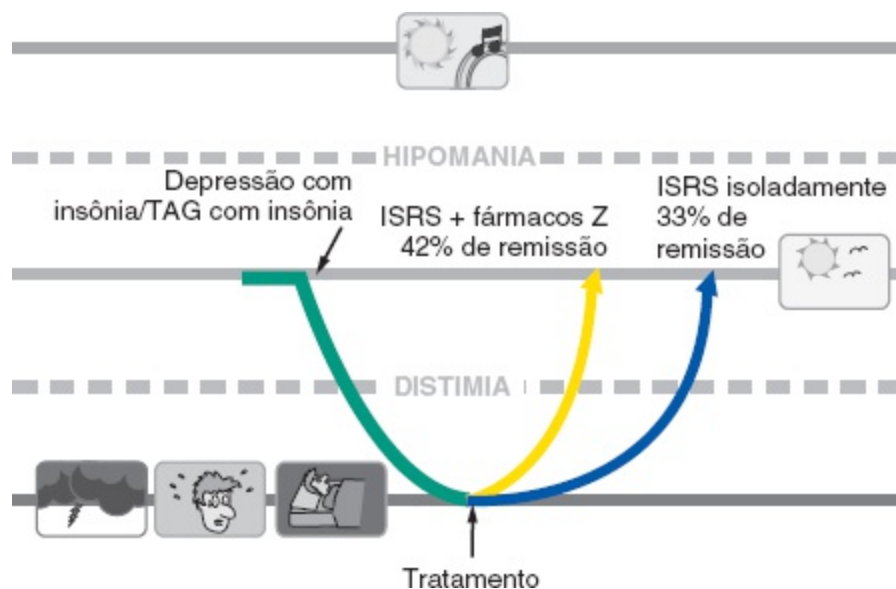
Dispõe-se de modificações de dois dos fármacos Z, zolpidem e zopiclona, para uso clínico. No caso do zolpidem, há uma formulação de liberação controlada, conhecida como CR (Figura 11.16), que amplia a duração de ação do zolpidem de liberação imediata de cerca de 2 a 4 h (Figura 11.13B) para uma duração mais apropriada de 6 a 8 h, melhorando a manutenção do sono (Figura 11.13D). Uma formulação alternativa do zolpidem sublingual, de início mais rápido, utilizada em uma fração da dose noturna habitual, está disponível para administração no meio da noite a pacientes que apresentem insônia nessa fase do sono. No caso da zopiclona, uma mistura racêmica de zopiclona R e S, foi introduzido seu enantiômero S, a eszopiclona (Figura 11.16). As diferenças clinicamente significativas entre o enantiômero ativo e a mistura racêmica são controvertidas.

## Insônia psiquiátrica e PAM de GABA<sub>A</sub>

Em muitos aspectos, a introdução dos fármacos Z contribuiu para uma revisão do tratamento da insônia crônica. Isto é, a duração de ação farmacocinética otimizada (Figura 11.13D), associada a estudos que estabeleceram sua segurança durante o uso a longo prazo, sem incidência elevada de tolerância ou de dependência (Figura 11.15B), abriu caminho para o tratamento contínuo da insônia crônica. Entretanto, a maioria dos estudos sobre hipnóticos está focada na insônia primária, e não na insônia associada a transtornos psiquiátricos. Assim, há menos orientações claras sobre como usar os hipnóticos no tratamento da insônia em transtornos como depressão, transtorno de ansiedade, transtorno bipolar etc.

Atualmente, os pesquisadores estão começando a considerar a utilização adequada, contemplando o uso prolongado de hipnóticos em diversos transtornos psiquiátricos. Por exemplo, estudos recentes mostraram que os hipnóticos podem aumentar as taxas de remissão tanto de pacientes com depressão maior que apresentam insônia quanto de indivíduos com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) que também têm insônia (Figura 11.17). Não apenas os sintomas de insônia melhoram, conforme esperado quando pacientes com TAG ou com depressão maior são tratados por eszopiclona acrescentada a um ISRS (p. ex., fluoxetina ou escitalopram), mas o mesmo ocorre com os outros sintomas de TAG ou de depressão, levando a taxas mais altas de remissão (Figura 11.17). Ainda não se sabe se isso se aplica a todos os fármacos Z ou, na verdade, a qualquer hipnótico com qualquer mecanismo que seja eficaz para melhorar a insônia quando acrescentado a qualquer antidepressivo nesses transtornos. Tampouco se sabe se o tratamento da insônia também irá ajudar a prevenir futuros episódios de depressão ou de TAG. Todavia, tendo em vista que a insônia é, talvez, o sintoma residual mais frequente após o tratamento da depressão com antidepressivo (discutido no Capítulo 7 e ilustrado na Figura 7.5), é plausível utilizar hipnóticos como agentes potencializadores dos tratamentos de primeira linha para a depressão ou os sintomas de ansiedade e, se necessário, fazer uso contínuo de hipnóticos para eliminar os sintomas da insônia nesses transtornos.





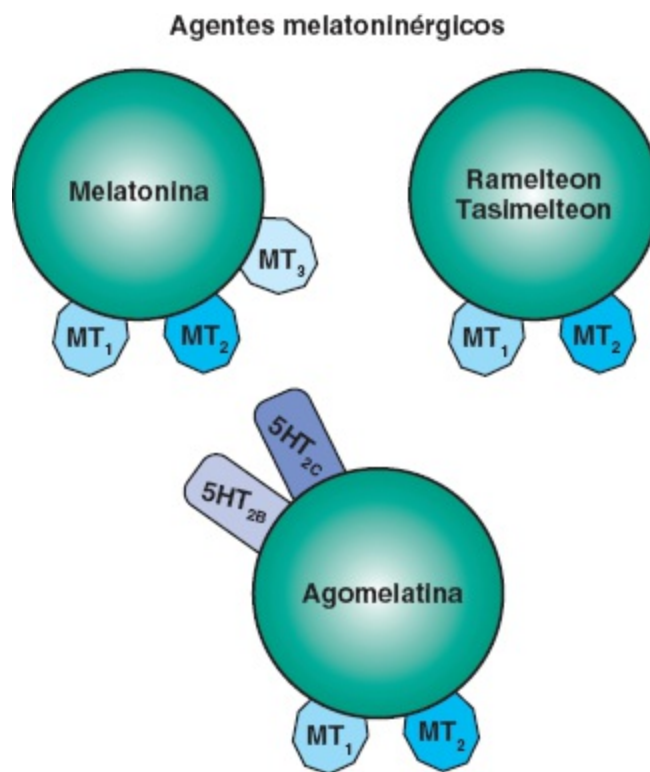
**Figura 11.17 Tratamento da insônia psiquiátrica.** A insônia é um sintoma residual comum nos transtornos psiquiátricos, como depressão e transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Achados recentes sugerem que as taxas de remissão possam ser maiores na depressão ou TAG com insônia quando se acrescenta um hipnótico ao tratamento com antidepressivo de primeira linha. Tal efeito atribuído ao antidepressivo melhoraria não apenas a insônia como também outros sintomas.

## Hipnóticos melatoninérgicos

A melatonina é o neurotransmissor secretado pela glândula pineal, que atua principalmente no núcleo supraquiasmático (NSQ) para regular os ritmos circadianos (discutidos no Capítulo 7 e ilustrados nas Figuras 7.42A a 7.42D). As Figuras 7.42A e 7.42B mostram os efeitos da luz e do escuro, respectivamente, sobre a melatonina. A agomelatina, um antidepressivo melatoninérgico (Figuras 7.41, 7.42D, 11.18), desloca os ritmos circadianos em indivíduos deprimidos com atraso de fase (Figura 7.42C). A própria melatonina e os agonistas seletivos do receptor de melatonina, como o ramelteon ou o tasimelteon (Figura 11.18), apresentam ações semelhantes sobre o deslocamento dos ritmos circadianos em indivíduos sem depressão, mas que tenham atraso de fase (vários adolescentes normais) ou avanço de fase (muitos idosos normais) ou naqueles que sofram dessincronose (*jet lag*), devido a mudanças dos ritmos circadianos induzidas por viagens. Sabe-se, também, que a melatonina e os agonistas seletivos dos receptores de melatonina (Figura 11.18) são hipnóticos efetivos em iniciar o sono. A melatonina está disponível para venda livre nos EUA, em doses nem sempre confiáveis. Fora dos EUA, dispõe-se de melatonina comercial em formulação de liberação controlada.

A melatonina atua em três locais diferentes, não apenas nos receptores de melatonina 1 (MT<sub>1</sub>) e de melatonina 2 (MT<sub>2</sub>), mas também em um terceiro local, denominado sítio de melatonina 3, que hoje se sabe ser a enzima NRH:quinona oxidoredutase 2, que provavelmente não está envolvida na fisiologia do sono (Figura 11.18). A inibição de neurônios no NSQ mediada pelo MT<sub>1</sub> pode ajudar a promover o sono ao diminuir as ações promotoras de vigília do “relógio” ou do “marca-passo”

circadiano que funciona nesse local, talvez ao atenuar os sinais de alerta do NSQ. Isso possibilita o predomínio dos sinais de sono, induzindo-o. Acredita-se que a mudança de fase e os efeitos do ritmo circadiano sobre o ciclo normal de sono/vigília sejam, principalmente, mediados pelos receptores MT2, que transmitem esses sinais ao NSQ.



**Figura 11.18 Agentes melatoninérgicos.** A melatonina endógena é secretada pela glândula pineal e atua, principalmente, no núcleo supraquiasmático, regulando os ritmos circadianos. Existem três tipos de receptores para a melatonina: os receptores de melatonina 1 e 2 (MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>), ambos envolvidos no sono, e o receptor de melatonina 3, o qual, na verdade, é a enzima NRH:quinina oxirredutase 2, que se acredita não estar envolvida na fisiologia do sono. Dispõe-se de vários fármacos diferentes que atuam nos receptores de melatonina, conforme mostrado aqui. A própria melatonina, disponível para venda livre, atua nos receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>, bem como no sítio de melatonina 3. Tanto o ramelteon quanto o tasimelteon são agonistas dos receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub> e parecem proporcionar o início do sono, mas não necessariamente sua manutenção. A agomelatina não apenas é agonista dos receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>, mas também antagonista dos receptores de 5HT<sub>2C</sub> e 5HT<sub>2B</sub>, e está disponível na Europa como antidepressivo.

O ramelteon é um agonista MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> comercializado para a insônia e o tasimelteon, outro agonista MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub>, está em fase de testes clínicos (Figura 11.18). Esses agentes aumentam a qualidade do início de sono e, às vezes, são melhores quando usados seguidamente por vários dias. Não se sabe se eles ajudam na manutenção do sono, porém induzem um sono natural nos indivíduos que sofrem, principalmente, de insônia inicial.

## Hipnóticos serotoninérgicos

Um dos hipnóticos mais populares entre os psicofarmacologistas é o antidepressivo trazodona. Esse antidepressivo sedativo, com meia-vida de apenas cerca de 6 a 8 h, foi reconhecido, há muito tempo,

pelos médicos como hipnótico altamente efetivo quando administrado em dose inferior àquela usada como antidepressivo, com administração apenas 1 vez/dia, à noite (ver discussão no Capítulo 7 e Figuras 7.47 a 7.50). De fato, embora a trazodona nunca tenha sido aprovada oficialmente como hipnótico, nem comercializada como hipnótico, ela, entretanto, responde por até metade de todas as prescrições de hipnóticos.

Como a trazodona funciona? O mecanismo da trazodona como antidepressivo é discutido e ilustrado (Figuras 7.47 a 7.50) no Capítulo 7. É evidente que, para agir como antidepressivo, a dose de trazodona precisa ser alta o suficiente para recrutar não apenas suas propriedades antagonistas de  $5HT_{2A}$  mais potentes, como também suas propriedades de bloqueio da recaptação de serotonina (Figuras 7.48 e 7.49). Nessas doses, a trazodona pode ser muito sedativa, visto que suas propriedades anti-histamínicas  $H_1$  e de antagonismo  $\alpha_1$  também são recrutadas. As contribuições do antagonismo  $H_1$  e do antagonismo  $\alpha_1$ -adrenérgico para a sedação são discutidas no Capítulo 5 e estão ilustradas na Figura 5.38.

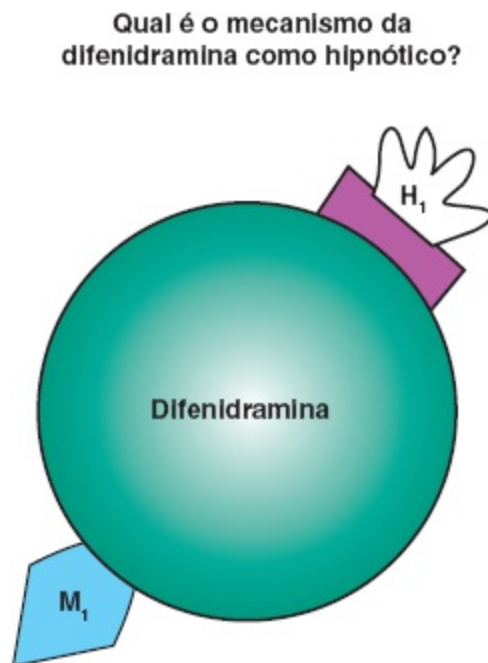
Por tentativa e erro, senão de modo incidental, os médicos descobriram que a meia-vida da trazodona representa, na verdade, uma vantagem quando administrada como hipnótico (Figura 7.50). Isso porque seus efeitos sedativos diurnos, que são tão evidentes quando o fármaco é administrado em altas doses, 2 vezes/dia, para a depressão, podem ser bastante reduzidos pela administração desse fármaco de meia-vida curta apenas à noite e em dose reduzida (Figura 7.48). Todavia, com esse esquema, a trazodona perde suas propriedades de bloqueio da recaptação de serotonina e, conseqüentemente, suas ações antidepressivas, porém conserva as ações bloqueadoras  $\alpha_1$ , bem como as ações antagonistas de  $H_1$  e antagonistas de  $5HT_{2A}$  (Figura 7.48).

## Antagonistas de histamina $H_1$ como hipnóticos

Sabe-se que os anti-histamínicos são sedativos. Os anti-histamínicos são populares como soníferos de venda livre (particularmente os que contêm difenidramina ou doxilamina) (Figura 11.19). Como os anti-histamínicos vêm sendo largamente usados há muitos anos, existe o conceito errôneo comum de que as propriedades dos agentes clássicos, como a difenidramina, aplicam-se a qualquer fármaco com propriedades anti-histamínicas. Isso inclui a ideia de que todos os anti-histamínicos apresentam efeitos colaterais “anticolinérgicos”, como visão turva, constipação intestinal, problemas de memória e boca seca; de que eles provocam ressaca no dia seguinte quando usados como hipnóticos à noite; de que o indivíduo desenvolve tolerância às suas ações; e de que eles causam ganho de peso.

Atualmente, parece que essas ideias acerca dos anti-histamínicos devem-se ao fato de que a maioria dos agentes com propriedades anti-histamínicas potentes, desde a difenidramina até os antidepressivos tricíclicos (discutidos no Capítulo 7 – ver as Figuras 7.62 a 7.70), a mirtazapina (também discutida no Capítulo 7 – ver Figura 7.45), a quetiapina (discutida no Capítulo 5 como

“Bebê Urso” – ver Figuras 5.47 a 5.50) e muitos outros não são, em grande parte, seletivos para os receptores  $H_1$  em doses terapêuticas normais. Além disso, muitas das propriedades indesejáveis que costumam ser associadas aos anti-histamínicos devem-se, provavelmente, a ações em outros receptores, e não ao antagonismo de  $H_1$  em si. Em particular, a difenidramina e muitos dos fármacos classificados como anti-histamínicos também são antagonistas potentes dos receptores muscarínicos (Figura 11.19), de modo que, em geral, não é possível separar as ações anti-histamínicas desses agentes de suas ações antimuscarínicas na prática clínica. O mesmo é válido para a maioria dos antidepressivos tricíclicos, que apresentam propriedades antimuscarínicas e bloqueadoras  $\alpha_1$ -adrenérgicas, além de suas propriedades anti-histamínicas (Figuras 7.62, 7.68 e 7.69).

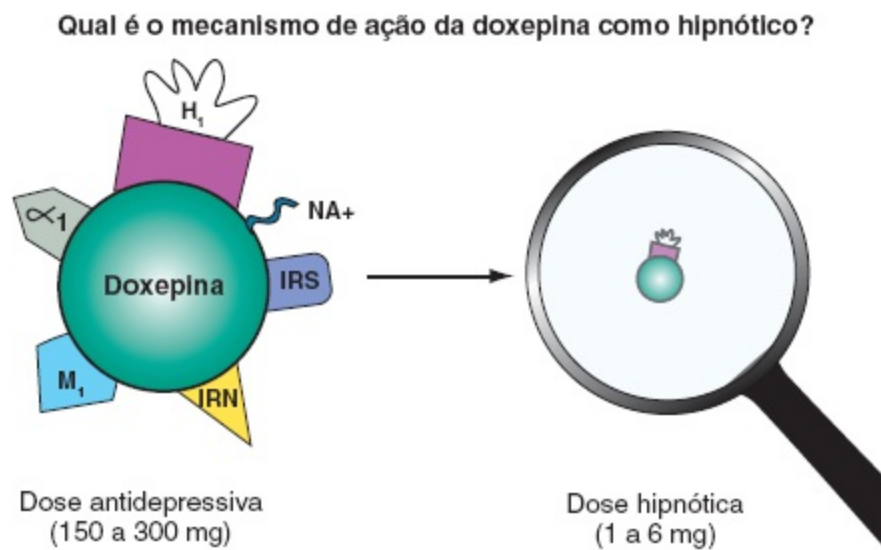


**Figura 11.19 Difenidramina.** A difenidramina é um antagonista dos receptores de histamina 1 e comumente usada como hipnótico. Todavia, esse fármaco não é seletivo para os receptores de histamina 1 e, portanto, também exerce efeitos adicionais. Além disso, a difenidramina é um antagonista dos receptores histamínicos 1 e, portanto, pode exercer efeitos anticolinérgicos (visão turva, constipação intestinal, problemas de memória e boca seca).

Alguns achados interessantes estão começando a emergir das pesquisas clínicas dos antagonistas seletivos de  $H_1$  como hipnóticos. O protótipo dessa abordagem consiste em doses muito baixas do antidepressivo tricíclico doxepina. Devido à afinidade muito alta da doxepina pelo receptor  $H_1$ , é possível transformá-la em agonista seletivo de  $H_1$  simplesmente reduzindo-se sua dose (Figura 11.20). Esse fármaco é tão seletivo em doses baixas que está sendo até mesmo usado como ligante na PET para marcar seletivamente os receptores  $H_1$  do SNC. Em doses equivalentes a uma pequena fração daquelas necessárias para suas ações antidepressivas, a doxepina pode ocupar uma quantidade substancial de receptores  $H_1$  no SNC (p. ex., 1 a 6 mg de doxepina como hipnótico, em comparação com 150 a 300 mg de doxepina como antidepressivo) (Figura 11.20). Além disso, a doxepina, na realidade, é uma mistura de duas formas químicas, uma das quais (e seus metabólitos ativos) tem meia-vida mais curta (8 a 15 h) do que a outra, que apresenta a meia-vida longa

tradicional dos antidepressivos tricíclicos, de 24 h. Do ponto de vista funcional, a mistura dos dois agentes significa que sua administração noturna produz níveis plasmáticos residuais do fármaco substancialmente menores pela manhã, em comparação com os tricíclicos com meia-vida de 24 h, reduzindo, dessa maneira, os efeitos residuais diurnos.

Embora não seja surpreendente que doses muito baixas de doxepina que antagonizam seletivamente os receptores de histamina  $H_1$  tenham efeito hipnótico efetivo, os testes clínicos preliminares revelam que a administração prolongada do fármaco proporciona rápida indução do sono, com sua manutenção durante toda a noite. No entanto, não há efeitos residuais do dia seguinte, nem desenvolvimento de tolerância à sua eficácia hipnótica ou ganho de peso. A eliminação do bloqueio  $\alpha_1$ -adrenérgico e do bloqueio colinérgico muscarínico pode explicar a ausência de efeitos colaterais anticolinérgicos, bem como de desenvolvimento de tolerância às ações hipnóticas. Embora os fármacos com propriedades antagonistas de  $H_1$  possam causar ganho de peso, o antagonismo seletivo de  $H_1$  sem antagonismo de  $5HT_{2C}$  aparentemente não está associado a isso. Esses mecanismos são discutidos com relação ao ganho de peso no Capítulo 5 (ilustrados nas Figuras 5.36 e 5.41 a 5.44) e no Capítulo 14 (ilustrados na Figura 14.21).



**Figura 11.20 Doxepina.** A doxepina é um antidepressivo tricíclico (ATC) que, em doses antidepressivas (150 a 300 mg/dia), inibe a recaptação de serotonina e de noradrenalina e atua como antagonista dos receptores de histamina 1, muscarínico 1 e  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Entretanto, em doses baixas (1 a 6 mg/dia), a doxepina é muito seletiva para os receptores de histamina 1 e, portanto, pode ser usada como hipnótico.

**Tabela 11.1** Síndrome das pernas inquietas (SPI) *versus* transtorno do movimento periódico dos membros (TMPM).

Diagnosticada clinicamente como impulso para mover as pernas, que se agrava durante a inatividade, é aliviada em parte pelo movimento e piora à noite
Pode impedir ou retardar o início do sono; interrompe o sono com o retorno da SPI; há cansaço ou sonolência no dia seguinte
Pode ser idiopática ou sintomática ( <i>i. e.</i> , associada a gravidez, doença renal terminal, fibromialgia, deficiência de ferro, artrite, neuropatia periférica, radiculopatia)
Pode ser desencadeada por álcool, nicotina, cafeína
A maioria dos pacientes com SPI apresenta TMPM (no entanto, apenas alguns pacientes com TMPM têm SPI); ambos podem estar ligados à deficiência de dopamina ou de ferro
Nos pacientes com SPI, devem-se determinar os níveis de ferro, das reservas de ferro e de ferritina (a ferritina é um cofator da tirosina hidroxilase, que sintetiza dopamina)

A SPI não é um TMPM, que ocorre durante o sono e se diagnostica por polissonografia; não há sensação de urgência para se movimentar no estado de vigília
<b>Tratamentos da SPI</b>
Primário
<ul style="list-style-type: none"><li>• Agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol) (podem causar sonolência e náuseas)</li><li>• Reposição de ferro</li><li>• Levodopa (início rápido, porém de ação curta – pode apenas retardar o início da SPI até a noite, a não ser que seja administrada outra dose)</li></ul>
Secundário
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gabapentina/pregabalina, particularmente se a SPI for dolorosa; opioides de baixa potência (propoxifeno, codeína)</li><li>• Benzodiazepínicos ou PAM de GABA<sub>A</sub></li></ul>

**Agonistas da dopamina e ligantes  $\alpha_2\delta$  para a insônia associada à síndrome das pernas inquietas**

Uma causa de insônia que não é insônia primária nem secundária a um transtorno psiquiátrico é a insônia secundária à síndrome das pernas inquietas (SPI) (Tabela 11.1). Em vez de usar hipnóticos sedativos tradicionais para a insônia secundária à SPI, o tratamento de primeira linha consiste em agonistas da dopamina, como o ropinirol ou o pramipexol. Enquanto isso, o tratamento de segunda linha consiste em ligantes  $\alpha_2\delta$ , como a gabapentina ou a pregabalina (Tabela 11.1).

## Tratamentos comportamentais da insônia

Não se deve esquecer a melhora da higiene do sono (Tabela 11.2) e as abordagens cognitivo-comportamentais (Tabela 11.3) como tratamentos adjuvantes da insônia de qualquer etiologia e como tratamentos de primeira linha da insônia primária. Isso porque essas abordagens podem ser muito efetivas em pacientes com vários tipos de insônia.

**Tabela 11.2** Boa higiene do sono.

Evitar sonecas
Usar a cama para dormir, não para ler, ver TV etc.
Evitar álcool, café na e nicotina antes de dormir
Evitar exercícios vigorosos antes de dormir
Limitar o tempo na cama para dormir (levantar-se caso não adormeça em 20 min e retornar à cama quando tiver sono)
Não olhar para o relógio
Adotar hábitos regulares de dormir/despertar
Evitar luz clara tarde da noite e expor-se à luz pela manhã

**Tabela 11.3** Tratamentos comportamentais da insônia.

--



Terapia de controle de estímulos (ir para o quarto somente quando tiver sono)
Relaxamento muscular progressivo (contrair e relaxar os músculos do corpo, da cabeça aos pés)
Restrição do sono (consolidar o sono com aumento progressivo do tempo deste)
Treinamento de imaginação (tentar permanecer acordado o maior tempo possível)
<i>Biofeedback</i> (aprender a reconhecer a ativação com <i>feedback</i> de monitores na pele, nos músculos e no cérebro)
Terapia cognitiva (eliminar crenças e atitudes disfuncionais sobre o sono)
Educação sobre a higiene do sono (compreender a interação entre estilo de vida, ambiente e sono)

## Quem se importa com o sono de ondas lentas?

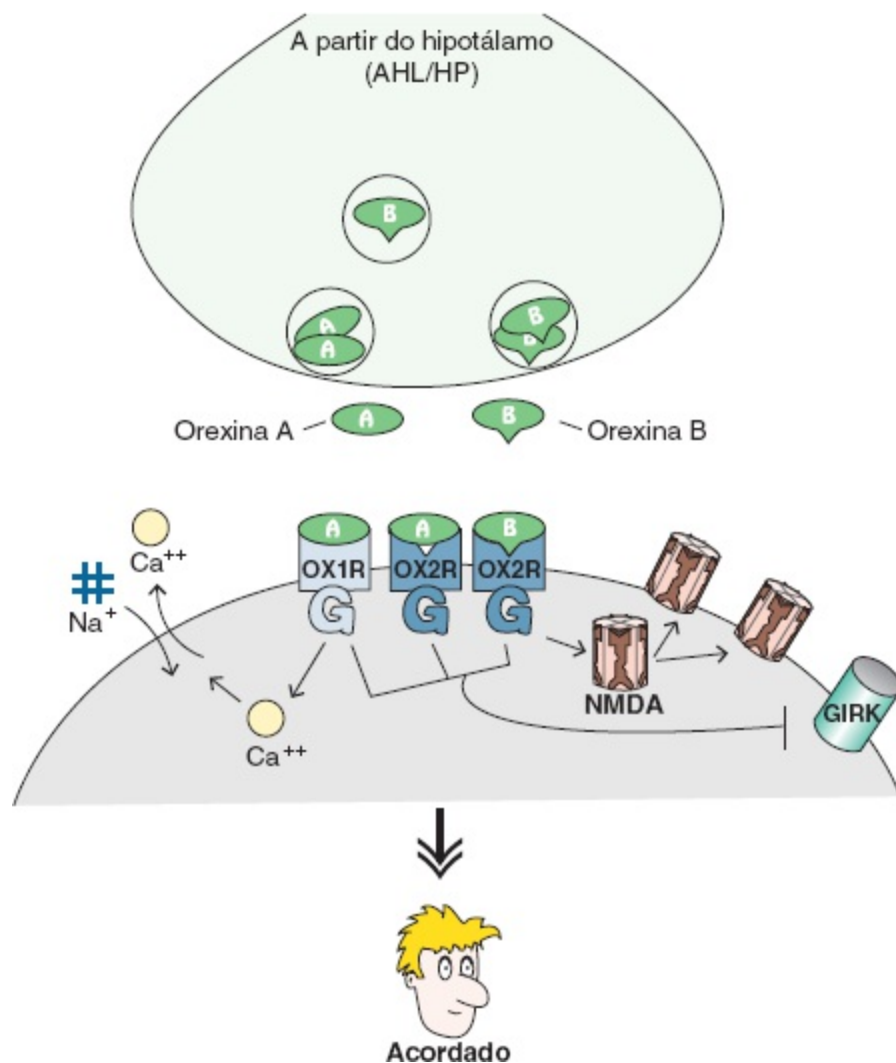
A função exata dos estágios e 3 e 4 (sono delta ou de ondas lentas) continua sendo ativamente pesquisada. Nem todos os pacientes com insônia apresentam deficiência do sono de ondas lentas, e nem todos com deficiência do sono de ondas lentas têm insônia. Todavia, algumas observações clínicas empíricas sugerem que a deficiência do sono de ondas lentas possa contribuir para a sensação de falta de sono restaurador, além de fadiga diurna. Os pacientes com síndromes dolorosas e deficiência do sono de ondas lentas podem apresentar sensação subjetiva diurna de aumento da dor. Os pacientes com depressão e deficiência do sono de ondas lentas podem ter aumento dos sintomas de fadiga, apatia e disfunção cognitiva. Por isso, um sono de ondas lentas restaurador e suficiente parece ser bom, porém as provas de quanto de sono é suficiente e de quais são as implicações da deficiência do sono de ondas lentas continuam decepcionantes.

Alguns agentes, como os antidepressivos serotoninérgicos (ISRS IRSN), os estimulantes e os antidepressivos estimulantes (p. ex., IRND) podem interferir no sono de ondas lentas, e um número limitado de fármacos reconhecidamente o induz. Trata-se dos ligantes  $\alpha_2\beta$  (p. ex., gabapentina e pregabalina), do inibidor da recaptação de GABA tiagabina e dos antagonistas 5HT<sub>2A/2C</sub>, como a trazodona e o GHB (o agente potencializador de GABA<sub>B</sub>,  $\gamma$ -hidroxibutirato, também conhecido como oxibato de sódio). A potencialização do tratamento da fadiga e da dor com agentes que estimulem o sono de ondas lentas pode, às vezes, reduzir esses sintomas.

## Antagonistas da orexina como novos hipnóticos

Os neurônios orexininérgicos estão localizados exclusivamente em determinadas áreas do hipotálamo (área lateral do hipotálamo, área perifornical e hipotálamo posterior (Figura 11.21). Esses neurônios orexininérgicos sintetizam os receptores orexina A e orexina B que são liberados de suas projeções neuronais para todo o cérebro, porém, particularmente nos centros de neurotransmissores monoamínicos do tronco encefálico (Figura 11.21). As ações pós-sinápticas das orexinas são mediadas por dois receptores, denominados receptores de orexina 1 e orexina 2 (Figura 11.22). O





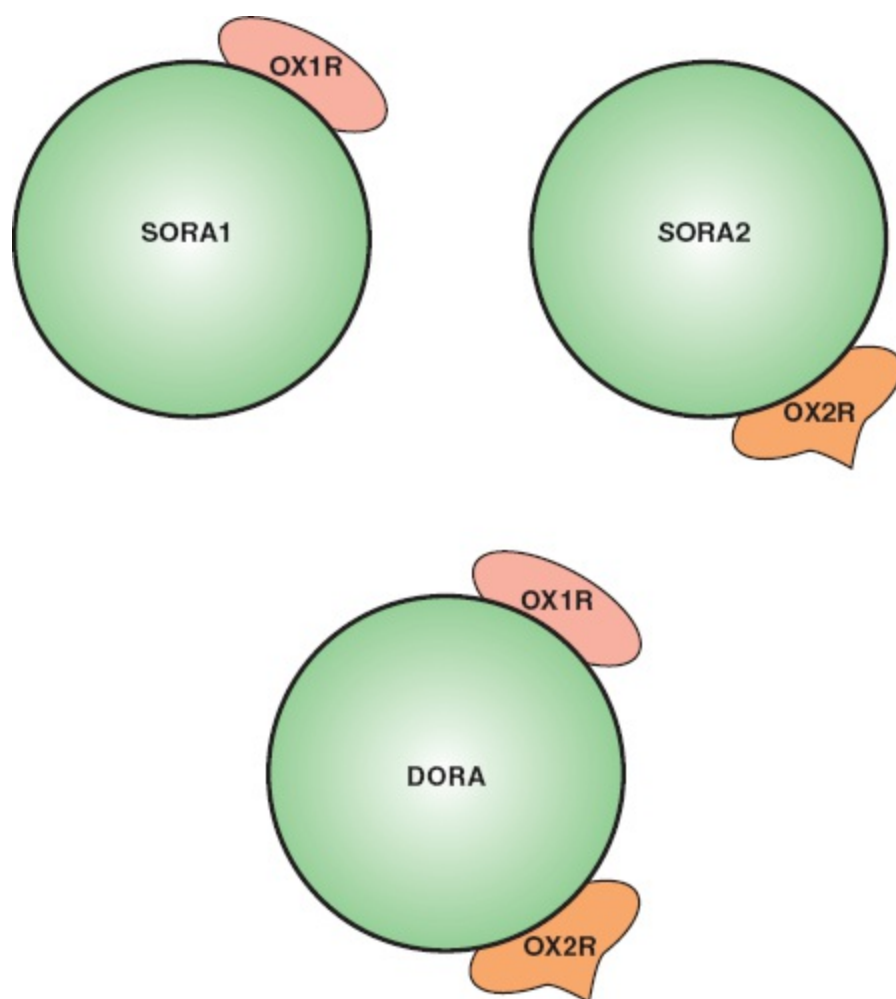
**Figura 11.22 Receptores de orexinas.** A neurotransmissão orexinérgica é mediada por dois tipos de receptores pós-sinápticos acoplados às proteínas G, o receptor de orexina 1 (Ox1R) e o receptor de orexina 2 (Ox2R). A orexina A é capaz de interagir com ambos os receptores Ox1R e Ox2R, enquanto a orexina B liga-se seletivamente ao Ox2R. A ligação da orexina A aos receptores Ox1R leva ao aumento do cálcio intracelular, bem como à ativação do permutador de sódio/cálcio. A ligação das orexinas A e B ao NMDA leva ao aumento da expressão dos receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato), bem como à inativação dos canais de potássio retificadores internos regulados pela proteína G (GIRK). Os Ox1R têm expressão particularmente alta no *locus coeruleus* noradrenérgico, enquanto os Ox2R expressam-se bastante no núcleo tuberomamilar (NTM) histaminérgico.

A ausência de orexinas está associada à narcolepsia. O bloqueio farmacológico dos receptores de orexinas foi investigado não apenas como novo mecanismo hipnótico, mas também para perda de peso e no tratamento do uso abusivo de substâncias. Especificamente, tanto os antagonistas duais dos receptores de orexina (DORA) 1 e 2 quanto os antagonistas seletivos dos receptores de orexina (SORA) 1 e 2 foram desenvolvidos (Figura 11.23) e estão sendo extensamente testados no momento atual. Os DORA, como o amrexant, o SB-649868 e o suvorexant (também conhecido como MK-4305), forneceram evidências preliminares de sua eficácia no tratamento da insônia, e alguns estão em ensaios clínicos, particularmente o suvorexant. Outros DORA são o MK-6096, o DORA 1, o DORA 5 e o DORA 22. Os SORA de ação única também estão em fase de desenvolvimento. Os agentes SORA1 (p. ex., SB-334867, SB674042, SB408124 e SB410220) não demonstraram ser particularmente consistentes no tratamento da insônia, porém os resultados pré-clínicos com agentes

SORA2 são promissores (p. ex., EMPA, JNJ10394049).

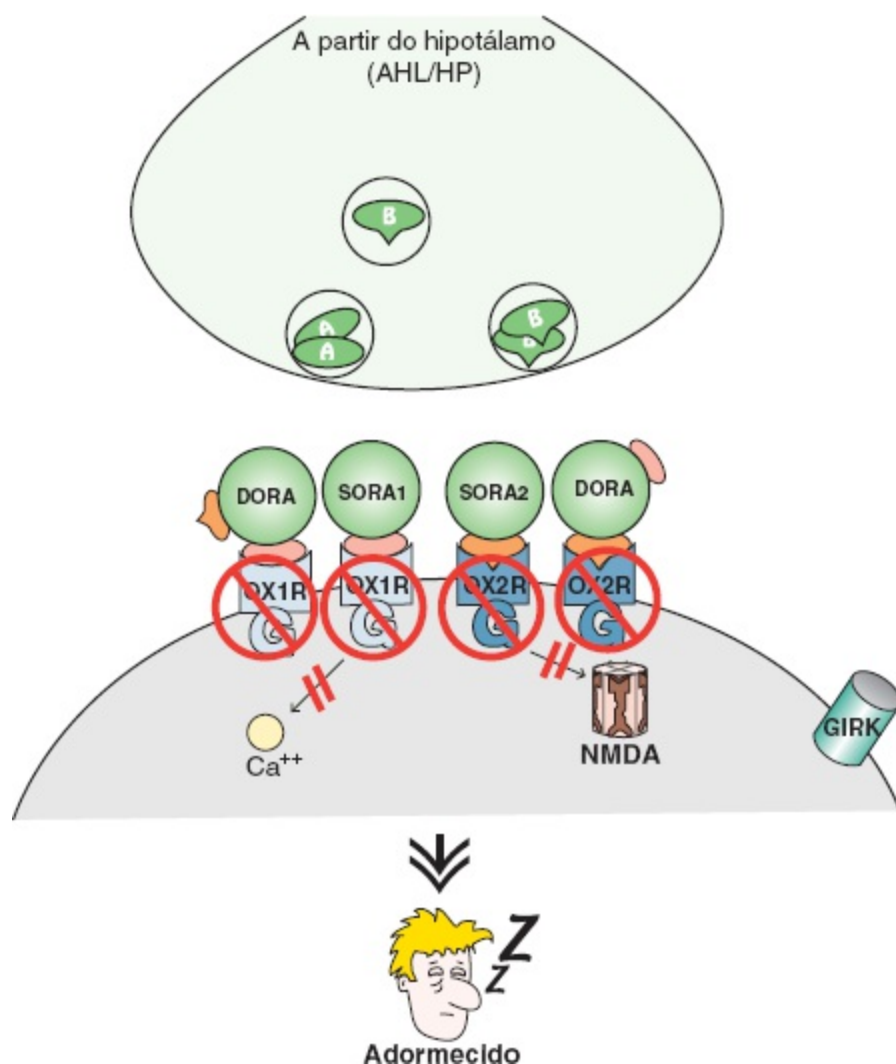
Notavelmente, a localização dos receptores de orexina 1 e orexina 2, junto com a ausência de efeitos pré-clínicos de alguns antagonistas da orexina 1 sobre o sono, sugere que os efeitos promotores de vigília das orexinas sejam mediados, em especial, pelos receptores de orexina 2 ou por uma combinação de receptores de orexina 1 e orexina 2 (Figura 11.24). Assim, os hipnóticos consistem em DORA direcionados para ambos os receptores ou em SORA2 orientados para os receptores de orexina 2. Agentes SORA1 direcionados para os receptores de orexina 1 estão em fase de desenvolvimento como possíveis tratamentos para reduzir o desejo por medicamentos ou alimentos (ver discussão no Capítulo 14).

Até o momento, o DORA surovexant parece melhorar tanto o início quanto a manutenção do sono em humanos, sem os efeitos colaterais esperados dos benzodiazepínicos ou dos fármacos Z hipnóticos, isto é, ausência de dependência, abstinência, rebote, marcha instável, quedas, confusão, amnésia ou depressão respiratória (Figuras 11.23 e 11.24). Até o momento, não se observou a teórica possibilidade de os DORA causarem um tipo reversível de narcolepsia com alucinações hipnagógicas, paralisia do sono e catalepsia. Parece que o bloqueio temporário agudo, de curta duração e intermitente dos receptores de orexina, é bem tolerado, sem indução de uma síndrome semelhante à narcolepsia.



**Figura 11.23 Antagonistas dos receptores de orexina.** Vários antagonistas dos receptores de orexina estão sendo

testados como hipnóticos atualmente. Os antagonistas únicos dos receptores (SORA) atuam seletivamente nos receptores de orexina 1 (SORA1) ou nos receptores de orexina 2 (SORA2). Os antagonistas duais dos receptores de orexina (DORA) que se ligam a ambos os receptores de orexina 1 e orexina 2 também estão sendo estudados.



**Figura 11.24 Bloqueio dos receptores de orexina.** O bloqueio dos receptores de orexina pelos SORA e DORA pode barrar os efeitos excitatórios dos neurotransmissores orexinas, promovendo, assim, o sono.

## Sonolência diurna excessiva (hipersonia) e agentes promotores de vigília

### O que é sonolência?

Sonolência é um termo usado como sinônimo de hipersonia. Aqui, iremos discutir os sintomas da sonolência diurna excessiva, suas causas e, em particular, seu tratamento com agentes promotores de vigília: cafeína, modafinila e estimulantes. A causa mais comum de sonolência é a privação de sono e o tratamento consiste no próprio sono, e não em fármacos. Outras causas de sonolência diurna excessiva consistem em vários transtornos do sono, transtornos psiquiátricos, medicações e distúrbios clínicos (Tabela 11.4). Embora a sociedade costume desvalorizar o sono e, com frequência, possa insinuar que somente os fracos se queixam de sonolência, é evidente que a sonolência diurna excessiva não é boa e, na verdade, pode mesmo ser letal. Isto é, a perda do sono causa redução do desempenho equivalente à intoxicação alcoólica e, não surpreendentemente,

acidentes de trânsito e mortes. Por isso, é importante avaliar a sonolência, ainda que frequentemente os pacientes não se queixem dela. Uma avaliação abrangente dos pacientes com sonolência requer a obtenção de informações adicionais, principalmente da pessoa que dorme perto do indivíduo. A maioria das condições pode ser avaliada por entrevistas com o paciente e o parceiro; todavia, às vezes, são necessárias avaliações subjetivas da sonolência, como a Escala de Sonolência de Epworth, bem como outras como polissonogramas noturnos, teste de latência múltipla do sono no dia seguinte e/ou teste de manutenção do estado de vigília (Tabela 11.5).

## O que há de errado na sonolência?

Os pacientes com sonolência diurna excessiva têm problemas de função cognitiva. Por exemplo, quando pacientes com narcolepsia ou privação de sono tentam realizar testes cognitivos, eles costumam ativar, com grande esforço, o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) normalmente, mas não conseguem mantê-lo. Entretanto, quando os indivíduos com narcolepsia tomam um estimulante ou modafinila, eles são capazes de manter a ativação do CPFDL, bem como o desempenho cognitivo sem declínio. Presumivelmente, essa melhora resulta da otimização e do aumento das ações da dopamina nos circuitos cerebrais do CPFDL.

**Tabela 11.4** O que causa sonolência?

Privação de sono
Transtornos do sono
Narcolepsia
Apneia obstrutiva do sono (AOS)
Pernas inquietas
Transtorno de movimentos periódicos dos membros (TMPM)
Transtornos do ritmo circadiano (trabalho em turnos, dessincronose, sono atrasado
Hipersonia primária
Higiene do sono precária
Transtorno psiquiátrico
Medicações psiquiátricas e outras
Uso/uso abusivo de substâncias
Distúrbios clínicos
Obesidade
Resistência à insulina/diabetes

**Tabela 11.5** Como a sonolência é avaliada?

--



### Método subjetivo

Escala de sonolência de Epworth

- 8 questões autoavaliadas em uma escala de 0 a 3

### Método objetivo

Teste de latência múltipla do sono (MSLT)

- Polissonografia noturna
- Cinco oportunidades de cochilo diurno deitado em quarto escuro e tranquilo, com intervalos de 2 h – com a orientação de não se opor ao sono
- Score do tempo levado até o início do sono, definido por EEG
  - Tempo máximo de 20 min
  - Despertar o paciente 15 min após o início do sono

Teste de manutenção da vigília (MWT)

- Polissonografia noturna
- Cinco oportunidades de cochilo diurno deitado em quarto escuro e tranquilo, com intervalos de 2 h – com a orientação de resistir ao sono
- Frequentemente pela manhã, após polissonografia durante a noite

## Mecanismo de ação dos agentes promotores da vigília

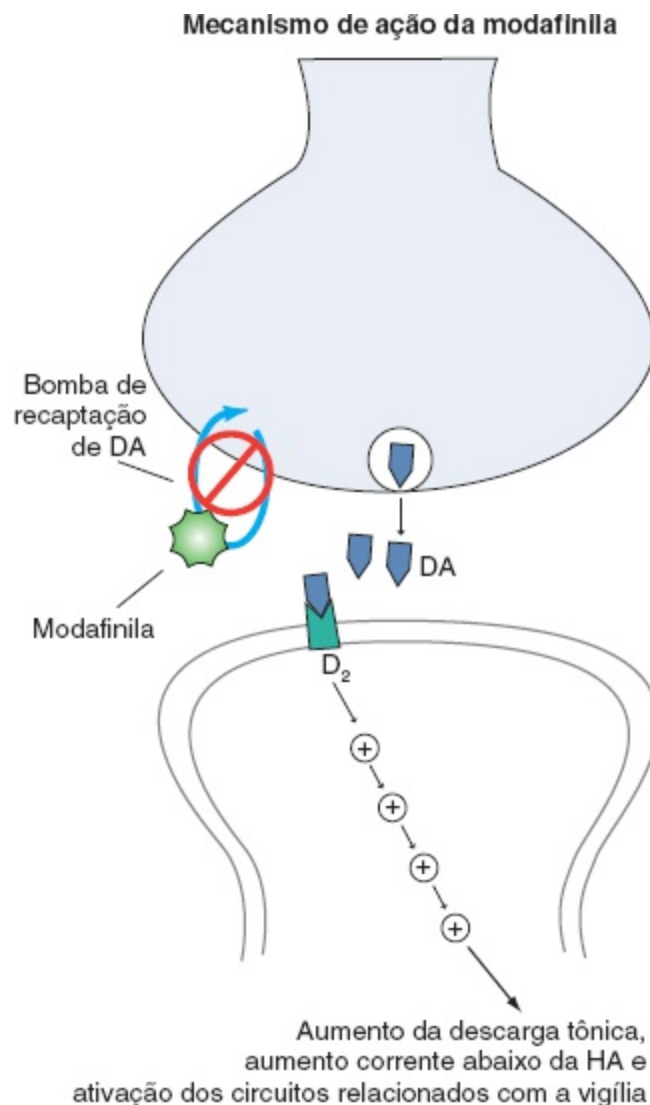
### Modafinila

Esse fármaco é um agente promotor de vigília de ação comprovada, cujo mecanismo de ação molecular exato permanece controvertido. Sabe-se que a modafinila ativa de modo relativamente seletivo os neurônios no NTM promotor da vigília e no hipotálamo lateral, levando à liberação de histamina e de orexina. Entretanto, a ativação do hipotálamo lateral e a liberação de orexina não parecem ser necessárias para a ação da modafinila, visto que esse fármaco ainda promove a vigília em pacientes com perda de neurônios orexininérgicos hipotalâmicos na narcolepsia. A ativação dos neurônios no NTM e no hipotálamo lateral pode ser secundária a ações corrente abaixo resultantes dos efeitos da modafinila sobre os neurônios dopaminérgicos.

O transportador de dopamina (DAT ou bomba de recaptação de DA) constitui o sítio de ligação mais provável da modafinila (Figura 11.25). Embora a modafinila seja um inibidor fraco do DAT, as concentrações do fármaco obtidas após administração oral são muito elevadas e suficientes para produzir uma ação substancial sobre o DAT. De fato, a farmacocinética da modafinila sugere que ela atue por meio de elevação lenta dos níveis plasmáticos, concentrações plasmáticas sustentadas por 6 a 8 h e ocupação completa do DAT. Tais propriedades podem ser ideais para intensificar a identidade tônica da dopamina, a fim de promover a vigília (Figura 11.25), em vez de intensificar a atividade dopaminérgica tônica, provocando reforço e uso abusivo (ver discussão no Capítulo 14 sobre uso abusivo de substâncias). Uma vez ativada a liberação de dopamina pela modafinila, e ativado o córtex, isso pode aparentemente levar à liberação de histamina corrente abaixo pelo NTM

e, em seguida, à ativação subsequente do hipotálamo lateral com liberação de orexina para estabilizar o estado de vigília. O mesmo parece ocorrer após a administração dos estimulantes anfetamina e metilfenidato.

Um novo agente promotor da vigília é o enantiômero R da modafinila, denominado armodafinila. A armodafinila leva mais tempo para alcançar os níveis máximos e tem meia-vida mais longa e níveis plasmáticos mais elevados 6 a 14 h após sua administração oral, em comparação com a forma comercializada da modafinila, que é um tipo racêmico da modafinila R e S. As propriedades farmacocinéticas da armodafinila podem, teoricamente, melhorar o perfil clínico da modafinila, com maior ativação da descarga fásica de dopamina, talvez eliminando a necessidade de uma segunda dose diária, como costuma ser necessário quando se utiliza a modafinila racêmica.



**Figura 11.25 Modafinila.** O mecanismo de ação exato da modafinila ainda não foi totalmente elucidado. Sabe-se que a modafinila liga-se ao transportador de dopamina (DAT) e, de fato, requer sua presença. A baixa afinidade da modafinila pelo DAT levou alguns especialistas a questionarem se sua ligação a esse transportador é relevante. Todavia, como os níveis plasmáticos de modafinila são elevados, isso “compensa” a baixa afinidade de ligação. Acredita-se que o aumento da dopamina sináptica após o bloqueio do DAT leva ao aumento da descarga tônica e a efeitos corrente abaixo sobre os neurotransmissores, incluindo aqueles envolvidos no estado de vigília, como histamina e orexina/hipocretina.

## Estimulantes

Os dois principais estimulantes usados como agentes promotores de vigília são o metilfenidato e a anfetamina, particularmente a *d*-anfetamina. Muitas formas desses estimulantes já estão disponíveis e são revisadas de modo detalhado no Capítulo 12, sobre o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), e no Capítulo 14, sobre uso abusivo de substâncias. Sabe-se que a anfetamina é um inibidor competitivo e substrato do transportador da dopamina (DAT), bem como um agente que libera dopamina e inibidor do transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) nos terminais nervosos dopaminérgicos pré-sinápticos. O metilfenidato também é conhecido por ser inibidor do DAT, que atua de modo semelhante aos antidepressivos IRND (inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina) discutidos no Capítulo 7. O mecanismo do metilfenidato é também descrito de modo mais detalhado no Capítulo 12. Nas doses usadas para o tratamento da sonolência e do TDAH, as quais são muito mais baixas do que aquelas usadas por adictos de estimulantes, a anfetamina e o metilfenidato também bloqueiam o transportador de noradrenalina (NAT), em especial as formulações de liberação controlada. Basicamente, os estimulantes, quando administrados no tratamento da sonolência ou do TDAH, aumentam a disponibilidade sináptica de dopamina e de noradrenalina, melhorando, assim, o estado de vigília.

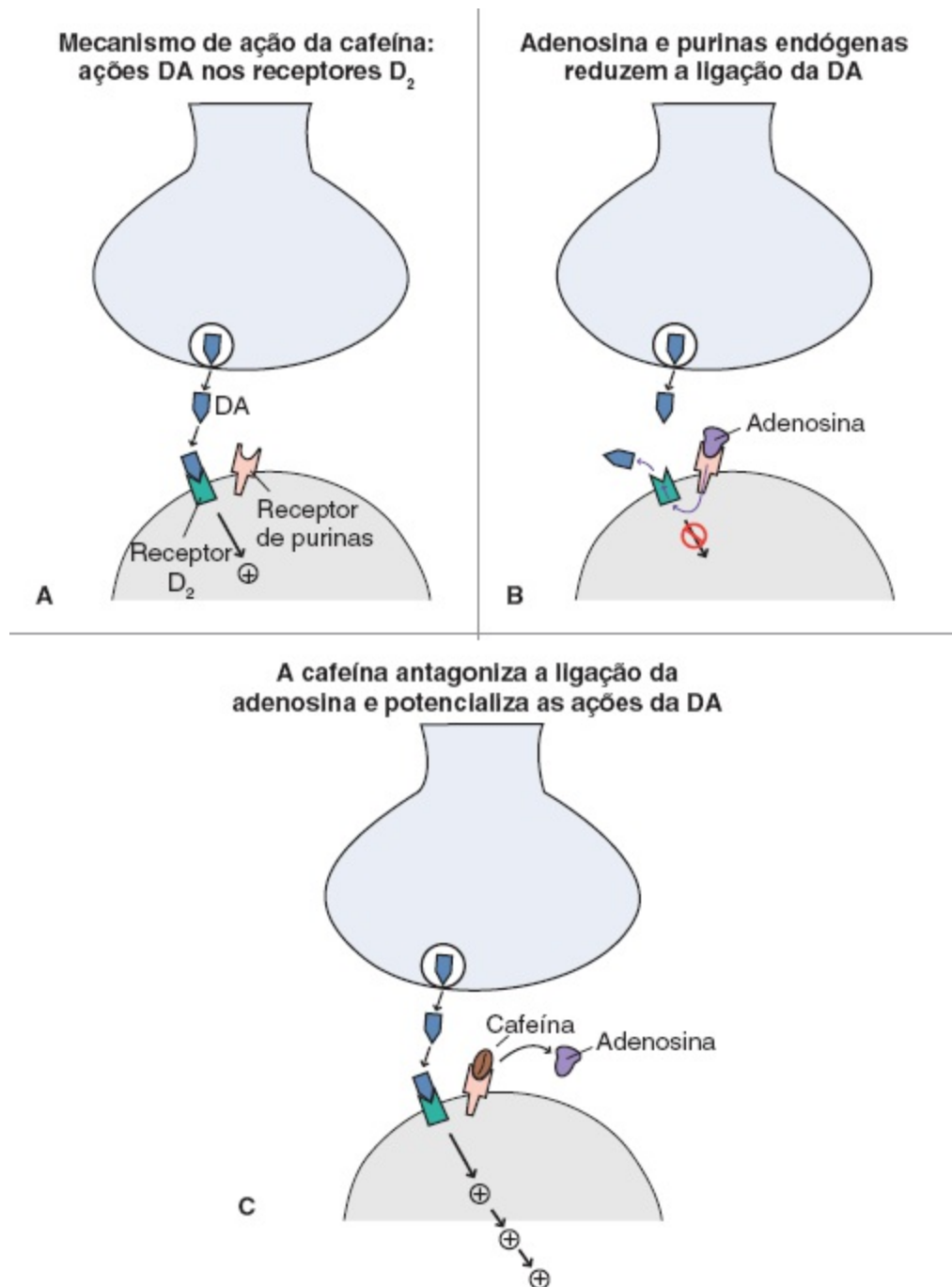
## Cafeína

A cafeína é uma incrível substância de venda livre e popular em muitas bebidas, mas como ela funciona? A princípio, acreditava-se que atuasse como inibidor da enzima fosfodiesterase. Contudo, hoje em dia, parece que a cafeína age, principalmente, como antagonista dos neurotransmissores endógenos conhecidos como purinas, dos quais um membro importante é a adenosina, nos receptores de purinas (Figura 11.26). Alguns receptores de purinas estão funcionalmente acoplados aos receptores dopaminérgicos, de modo que as ações da dopamina nos receptores D<sub>2</sub> (Figura 11.26A) são antagonizadas quando a adenosina está ligada a seu receptor (Figura 11.26B). Portanto, não é surpreendente que, quando um antagonista da adenosina, como a cafeína, está presente, isso promove indiretamente as ações da dopamina (Figura 11.26C).

## GHB

O  $\gamma$ -hidroxibutirato ou GHB é também conhecido como oxibato de sódio. Esse agente foi aprovado para o tratamento da sonolência diurna excessiva associada à narcolepsia, bem como para a cataplexia. O GHB parece promover a vigília em virtude de suas ações profundas sobre o sono de ondas lentas à noite, deixando o paciente mais descansado e, portanto, mais alerta no dia seguinte. Devido a seu potencial de uso abusivo e a seu histórico “pitoresco”, o GHB é classificado como substância controlada, e seus suprimentos são rigorosamente regulados por uma farmácia central nos

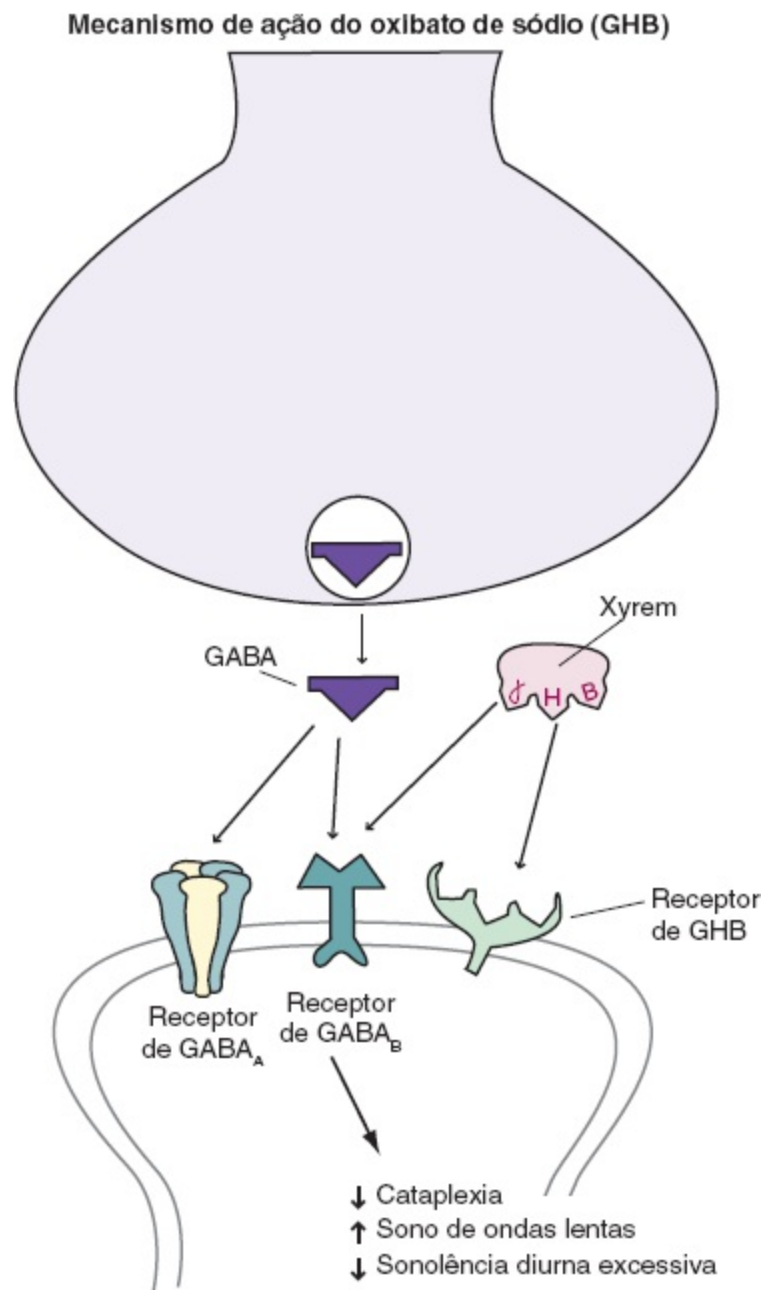
EUA. O GHB foi rotulado como “substância de estupro” (*date rape*) pela imprensa, visto que tem sido, ocasionalmente, usado com álcool para esse propósito. Como o GHB aumenta profundamente o sono de ondas lentas e o surto de hormônio do crescimento que o acompanha, foi usado (de modo abusivo) por atletas como substância potencializadora do desempenho, particularmente na década de 1980, quando era vendido sem receita médica em lojas de produtos naturais. O GHB é utilizado em alguns países da Europa no tratamento do alcoolismo. Devido ao aumento observado do sono de ondas lentas, o GHB foi recentemente desenvolvido para o tratamento da narcolepsia e da cataplexia. Às vezes, é usado “sem indicação na bula” para tratamento de casos refratários de fibromialgia (ver Capítulo 10 para discussão das síndromes dolorosas, como a fibromialgia e seu tratamento).



**Figura 11.26 Cafeína.** A cafeína é um antagonista dos receptores de purinas e, em particular, dos receptores de adenosina. **A**. Esses receptores estão funcionalmente acoplados a certos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, como os receptores de dopamina 2 (D<sub>2</sub>), aos quais a dopamina se liga e exerce efeito estimulante. **B**. Quando a adenosina

se liga a seus receptores, isso provoca redução da sensibilidade dos receptores  $D_2$ . **C.** O antagonismo dos receptores de adenosina pela cafeína impede a ligação da adenosina, potencializando, assim, as ações dopaminérgicas.

O GHB é, na realidade, um produto natural presente no cérebro, com seus próprios receptores sobre os quais atua (Figura 11.27). Ele se forma a partir do neurotransmissor GABA e também atua nos receptores de  $GABA_B$  como agonista parcial (Figura 11.27).



**Figura 11.27 Oxibato de sódio.** O  $\gamma$ -hidroxibutirato (GHB, também denominado oxibato de sódio) é formado a partir do neurotransmissor GABA e atua como agonista parcial dos receptores  $GABA_B$ . Foi aprovado para uso tanto na cataplexia quanto na sonolência excessiva e parece aumentar o sono de ondas lentas.

## Resumo

A neurobiologia da vigília está ligada a um sistema de ativação que utiliza cinco neurotransmissores (histamina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina e serotonina) como componentes do sistema reticular ativador ascendente. O sono e a vigília também são regulados por um interruptor de

sono/vigília hipotalâmico, com neurônios promotores de vigília no núcleo tuberomamilar que utilizam a histamina como neurotransmissor, e com neurônios promotores do sono no núcleo pré-óptico, ventrolateral, os quais usam o GABA como neurotransmissor, ambos estabilizados pelos neurotransmissores peptídicos, orexina A e orexina B. A síntese, o metabolismo, os receptores e as vias do neurotransmissor histamina são revisados neste capítulo, assim como as vias para os neurônios orexininérgicos e a distribuição de seus receptores. A insônia também é discutida de modo sucinto, bem como os mecanismos de ação de vários hipnóticos, desde os benzodiazepínicos até os “fármacos Z” populares que atuam como moduladores alostéricos positivos (PAM) nos receptores de GABA<sub>A</sub>. Outros hipnóticos são a trazodona, os hipnóticos melatoninérgicos e os anti-histamínicos, como os novos antagonistas duais dos receptores de orexina (DORA) que, atualmente, estão em fase de testes clínicos.

A sonolência diurna excessiva também é revisada de maneira sucinta, assim como os mecanismos de ação dos agentes promotores de vigília, a modafinila, a cafeína e os estimulantes. São também abordadas as ações do GHB ( $\gamma$ -hidroxibutirato) e de alguns agentes novos promotores do sono e da vigília em fase de desenvolvimento clínico.



# Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade e seu Tratamento

## Sintomas e circuitos | TDAH como transtorno do córtex pré-frontal

TDAH como transtorno de “sintonização” ineficiente do córtex pré-frontal pela dopamina e pela noradrenalina

## Neurodesenvolvimento e TDAH

## Tratamento

Que sintomas devem ser tratados primeiro?

Tratamento do TDAH com estimulantes

Tratamento do TDAH com agentes noradrenérgicos

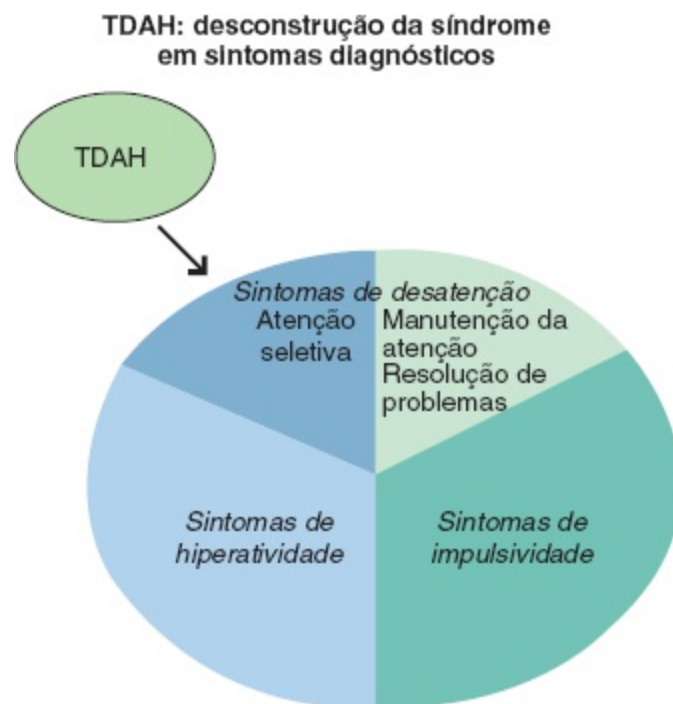
Tratamentos futuros do TDAH

## Resumo

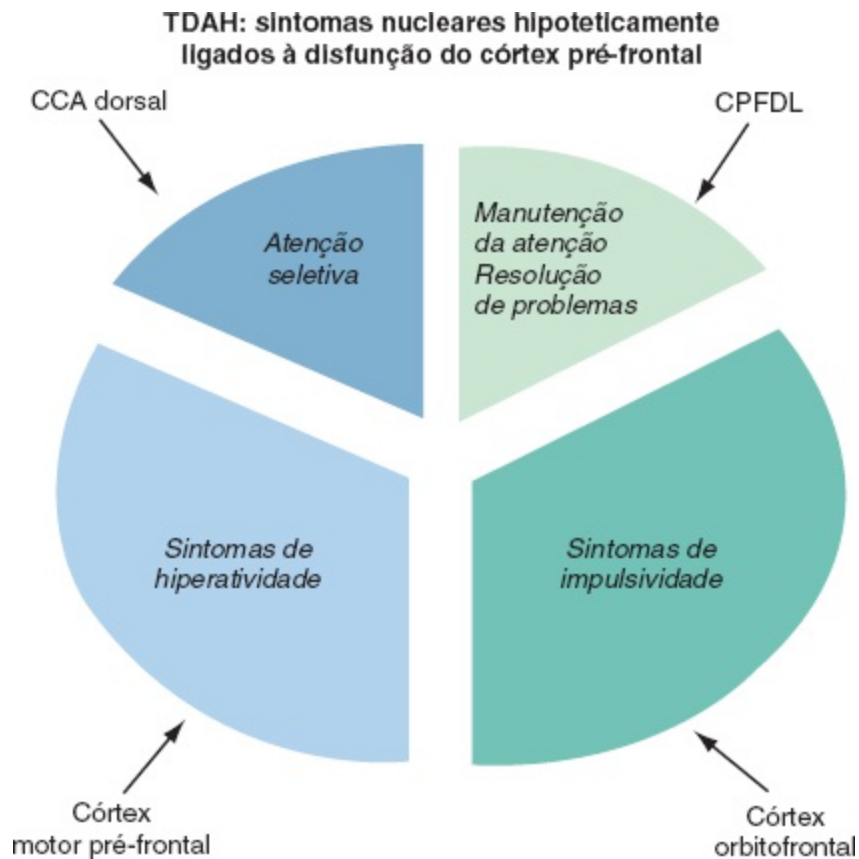
Cada vez mais, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) está sendo visto não apenas como transtorno de atenção, ou relacionado com crianças. As mudanças de paradigma estão modificando o cenário de opções de tratamento diante de todo o espectro de sintomas do TDAH, da desatenção à impulsividade. Este capítulo oferece uma visão geral da psicofarmacologia do TDAH, com somente uma breve discussão dos sintomas do transtorno. O mecanismo de ação dos estimulantes e não estimulantes no TDAH também é explorado. As informações sobre as descrições clínicas completas e sobre os critérios formais para o diagnóstico e frequência do TDAH e seus sintomas devem ser obtidas consultando-se fontes de referência padrão. A discussão aqui enfatizará as relações entre vários circuitos cerebrais e seus neurotransmissores com os vários sintomas e as comorbidades do TDAH, além de como essas relações estão ligadas a tratamentos psicofarmacológicos efetivos. O objetivo deste capítulo é levar ao conhecimento do leitor ideias acerca dos aspectos clínicos e biológicos da atenção, da impulsividade e da hiperatividade, incluindo também alguns dos aspectos envolvidos no tratamento de adultos com esse transtorno. Para detalhes sobre doses, efeitos colaterais, interações medicamentosas e outras questões relevantes para a prescrição de fármacos no tratamento do TDAH na prática clínica, o leitor deve consultar manuais padrão de farmacologia (como o *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber Guide*).

## Sintomas e circuitos | TDAH como transtorno do córtex pré-frontal

O TDAH distingue-se por uma tríade de sintomas: desatenção, hiperatividade e impulsividade (Figura 12.1). A hipótese atual é a de que todos esses sintomas originam-se, em parte, de anormalidades em vários circuitos que envolvem o córtex pré-frontal (Figuras 12.2 a 12.8). Especificamente, os sintomas mais proeminentes de desatenção no TDAH, mais conhecidos como disfunção executiva e como incapacidade de manter a atenção, e, portanto, incapacidade de resolver problemas, estariam ligados ao processamento ineficiente de informações no córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) (Figuras 12.2, 12.3, 12.7). O CPFDL é ativado por uma tarefa cognitiva, conhecida como teste *n-back*, que pode ser monitorado em pacientes enquanto estão sendo submetidos à ressonância magnética funcional (RMf) (Figura 12.3). Os problemas que ativam essa parte do cérebro envolvem muitos transtornos psiquiátricos que compartilham os sintomas de disfunção executiva, não apenas o TDAH, mas também a esquizofrenia (discutida no Capítulo 4), a depressão maior (discutida no Capítulo 6), a mania (discutida no Capítulo 6), a ansiedade (discutida no Capítulo 9), a dor (discutida no Capítulo 10) e os transtornos do sono e da vigília (discutidos no Capítulo 11). Pode-se perceber como o processamento ineficiente de informações desse circuito particular do CPFDL, quando submetido a uma “carga” cognitiva, pode estar associado ao mesmo sintoma em muitos transtornos psiquiátricos diferentes. Esta é a razão pela qual o diagnóstico em psiquiatria está mudando. Assim, em vez de se descrever síndromes por categorias com diversos sintomas (como no DSM e no CID), haveria domínios de um único sintoma como disfunção executiva em muitos transtornos psiquiátricos, denominados Research Domain Criteria (RDoC) em esquemas diagnósticos construídos para se correlacionar melhor com os achados genéticos e de neuroimagem.



**Figura 12.1 Sintomas do TDAH.** Existem três categorias principais de sintomas associadas ao transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH): desatenção, hiperatividade e impulsividade. A desatenção, por sua vez, pode ser dividida em dificuldade de atenção seletiva e dificuldade de manter a atenção e de resolução de problemas.

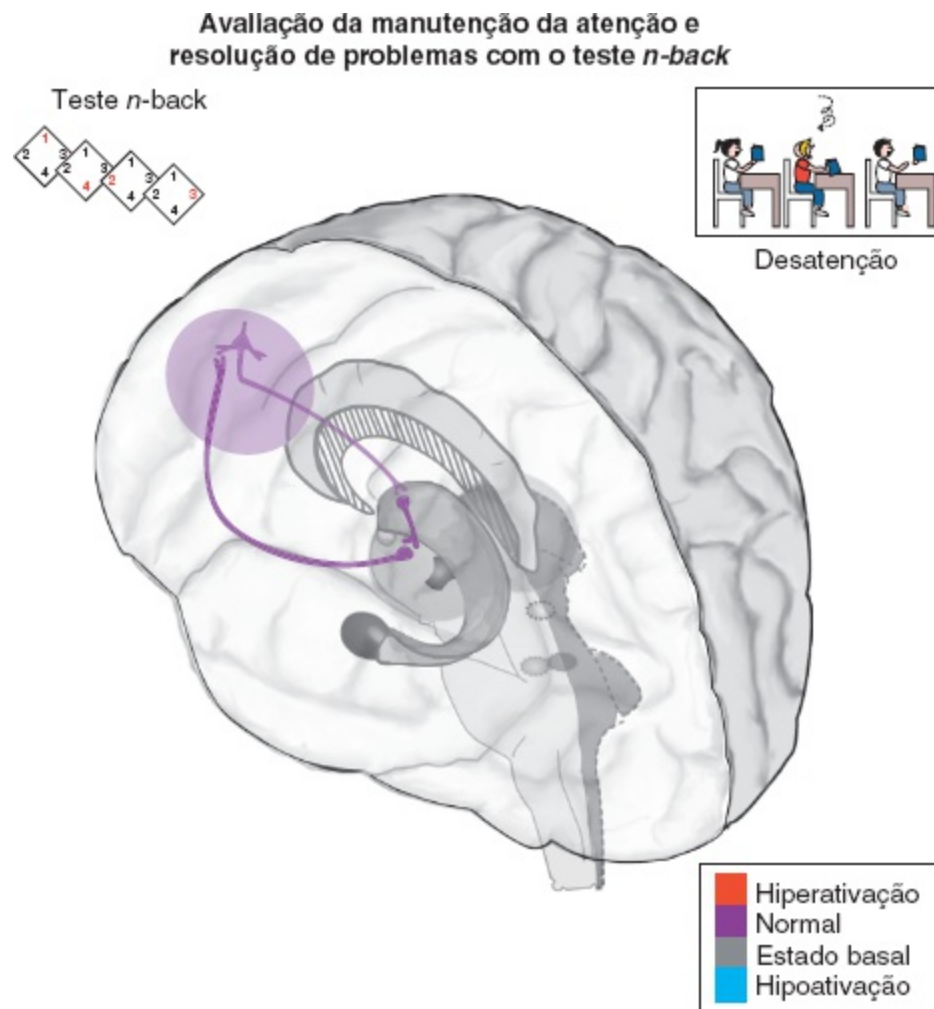


**Figura 12.2 Correspondência dos sintomas de TDAH com os circuitos.** Acredita-se que as dificuldades de atenção seletivas estejam ligadas ao processamento ineficiente de informações no córtex cingulado anterior dorsal (CCAd). Enquanto isso, o problema com a manutenção da atenção está ligado ao processamento ineficiente de informações no córtex pré-frontal dorsolateral (CPF DL). A hiperatividade pode ser modulada pelo córtex motor pré-frontal e a impulsividade, pelo córtex orbitofrontal (COF).

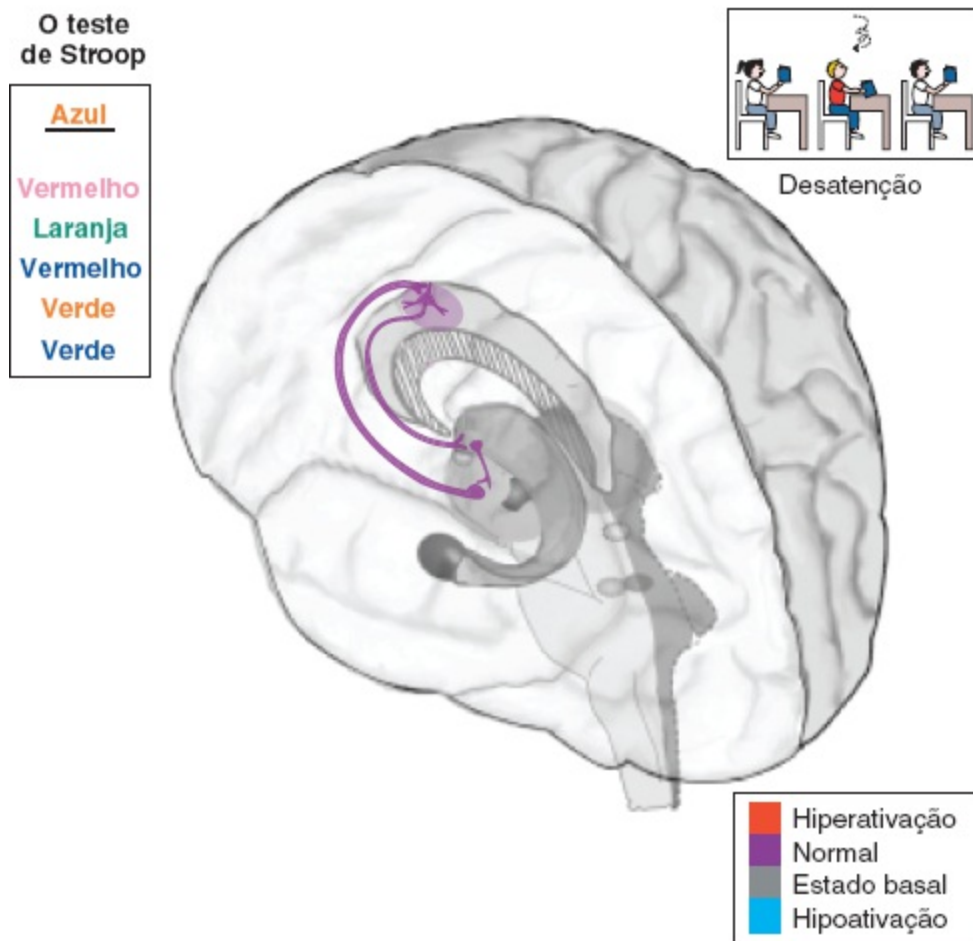
Outro sintoma do TDAH é a desatenção *seletiva* ou incapacidade de focar, diferindo, portanto, da disfunção executiva anteriormente. O sintoma dificuldade de focar estaria ligado ao processamento ineficiente de informações em uma área diferente do cérebro, isto é, no córtex cingulado anterior dorsal (CCAd) (Figuras 12.2, 12.4 e 12.7). O CCAd pode ser ativado por testes de atenção seletiva, como o teste de Stroop (explicado na Figura 12.4). Pacientes com TDAH podem não ativar o CCAd quando precisam focar a atenção, ou ativam essa região do cérebro de modo muito ineficiente e apenas com grande esforço e fácil cansaço.

Outras áreas do córtex pré-frontal que não estariam funcionando de modo eficiente no TDAH são o córtex orbitofrontal (COF), ligado aos sintomas de impulsividade (Figuras 12.2, 12.5, 12.7), e a área motora suplementar, ligada aos sintomas de hiperatividade motora (Figuras 12.2, 12.6, 12.7). Teoricamente, o COF está associado a uma série de sintomas que se encontram em vários transtornos psiquiátricos, como impulsividade no TDAH (Figuras 12.2, 12.5, 12.7), impulsividade e violência na esquizofrenia (discutida no Capítulo 4), tendência suicida na depressão (discutida no Capítulo 6), impulsividade na mania (discutida no Capítulo 6) e impulsividade/compulsividade no uso abusivo de substâncias (discutida no Capítulo 14). Os sintomas impulsivos em outros transtornos psiquiátricos que costumam ser comórbidos com o TDAH também estão relacionados supostamente com o córtex orbitofrontal, como o transtorno de conduta, os transtornos desafiador e de oposição, bem como o

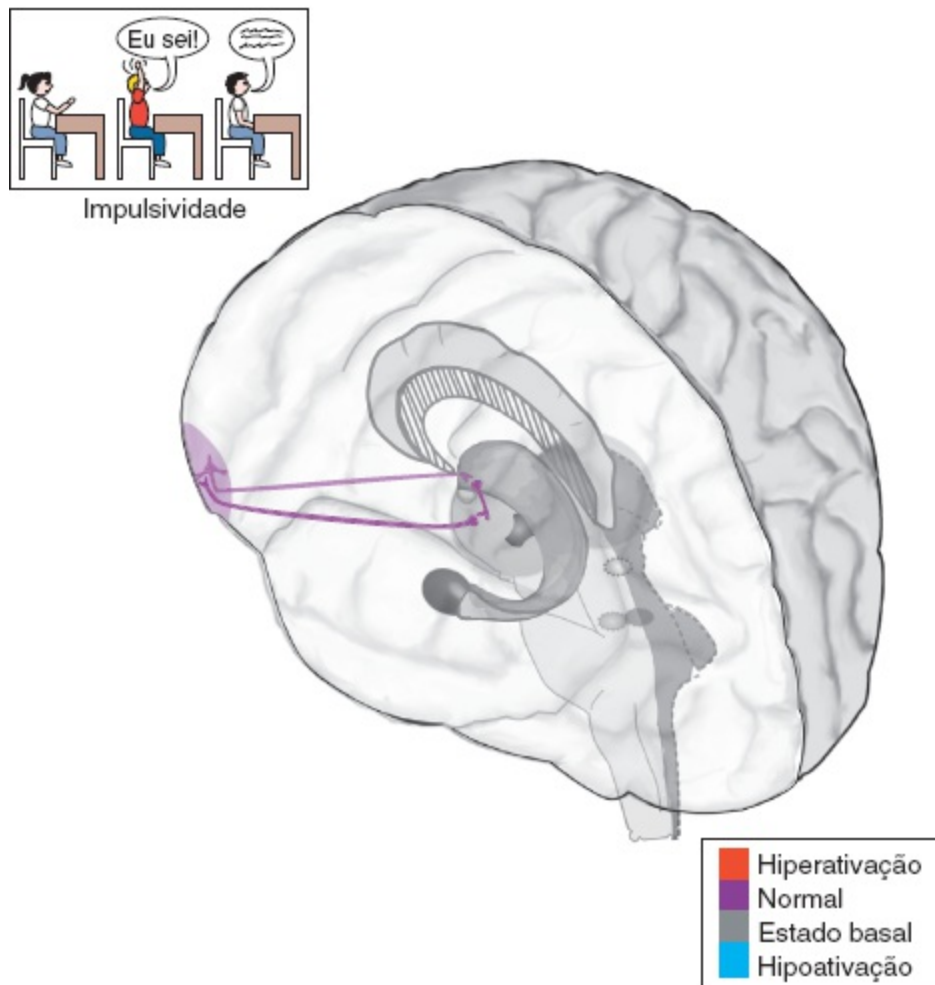
transtorno bipolar (Figura 12.8). A impulsividade é discutida extensamente no Capítulo 14 (ver Tabelas 14.1 a 14.8 e Figuras 14.1 a 14.5).



**Figura 12.3 Manutenção da atenção e resolução de problemas: teste *n-back*.** A manutenção da atenção seria modulada por uma alça corticoestriado-estriado-cortical (CETC), envolvendo o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) que se projeta para o complexo do estriado. A ativação ineficiente do CPFDL pode resultar em dificuldades na persistência ou conclusão de tarefas, desorganização e dificuldade em manter o esforço mental. Tarefas como o teste *n-back* são usadas para medir a manutenção da atenção e a capacidade de resolução de problemas. Na variante 0-*back* do teste *n-back*, um participante olha para um número que aparece na tela, pressiona um botão para indicar qual é o número. Na variante 1-*back*, o participante apenas olha para o primeiro número e, quando aparece o segundo número, ele pressiona o botão correspondente ao primeiro número. Os valores *n* mais altos estão correlacionados com o aumento na dificuldade do teste.



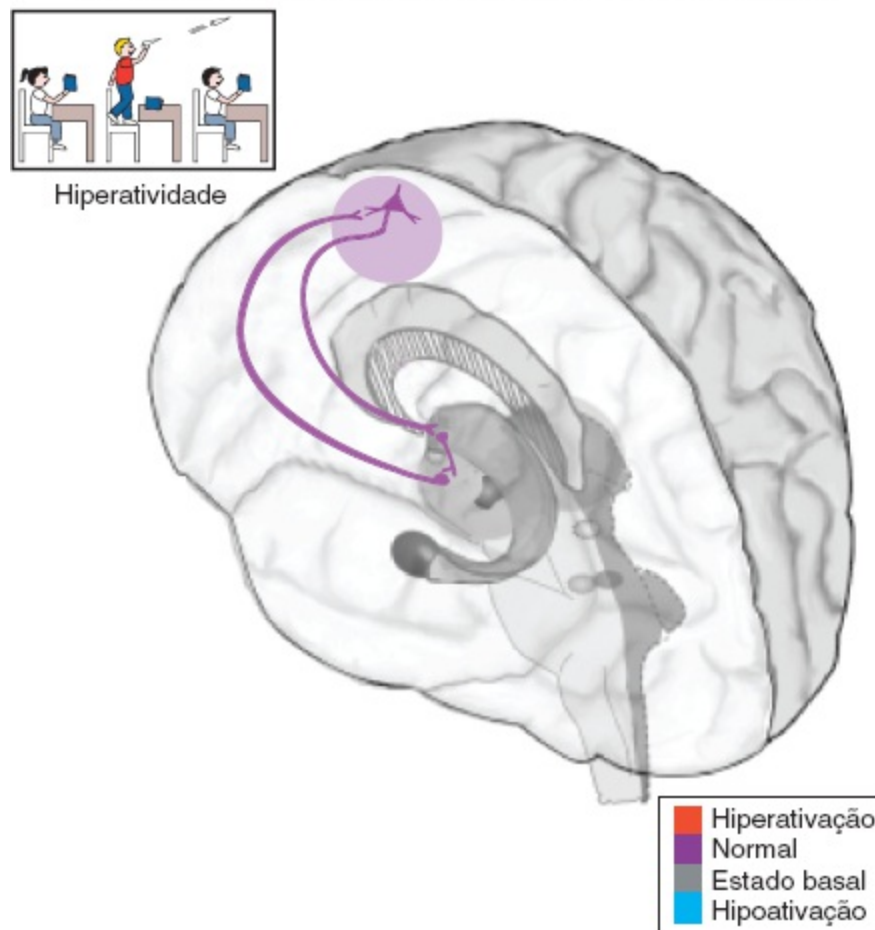
**Figura 12.4 Atenção seletiva: a tarefa de Stroop.** A atenção seletiva seria modulada por uma alça corticoestriadotalamocortical (CETC) que se origina no córtex cingulado anterior dorsal (CCAd), se projeta para o complexo estriado e, depois, para o tálamo e de volta ao CCAd. A ativação ineficiente do CCAd pode resultar em sintomas como pouca atenção aos detalhes, cometimento de erros por descuido, dificuldade em escutar, perda de objetos, distração e esquecimentos. Um exemplo de teste que envolve a atenção seletiva e, portanto, deve ativar o CCAd é a tarefa de Stroop. No teste de Stroop, o participante deve dizer a cor de uma palavra escrita, em vez de dizer a própria palavra. Neste caso, por exemplo, a palavra “azul” está escrita em laranja. A resposta correta é, portanto, “laranja”, e a palavra “azul” é a escolha incorreta.



**Figura 12.5 Impulsividade.** A impulsividade está associada à alça corticoestriadotalamocortical (CETC) que envolve o córtex orbitofrontal (COF), o complexo estriado e o tálamo. Os exemplos de sintomas de impulsividade no TDAH são falar excessivamente, falar sem pensar, não esperar a vez e interromper os outros.

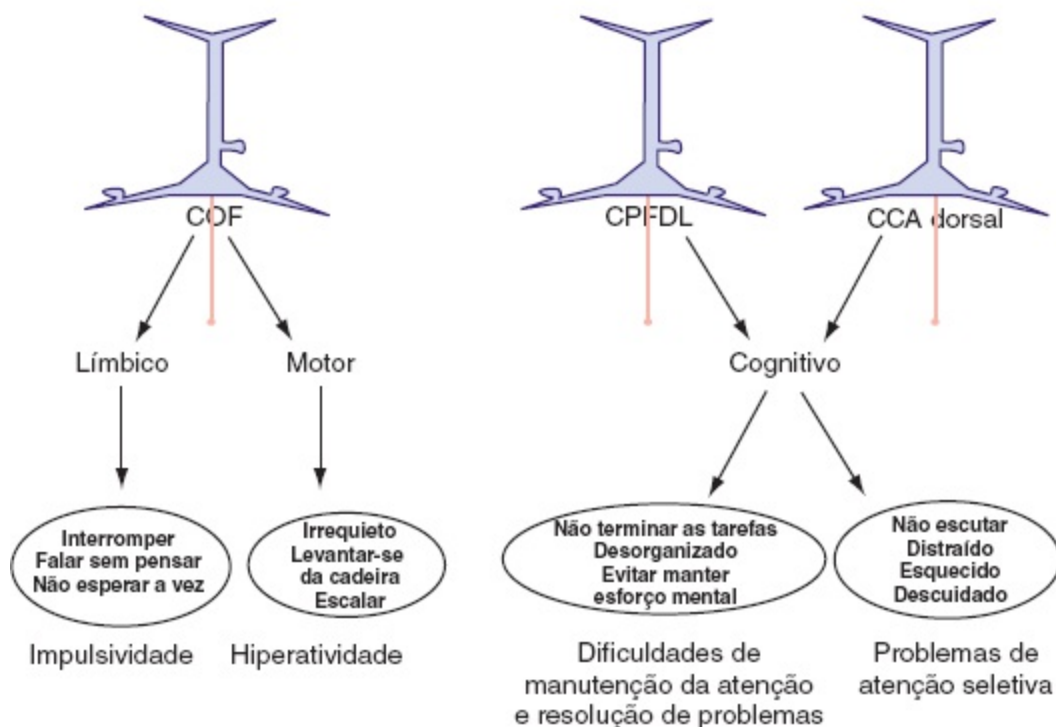


## A hiperatividade motora é modulada pelo córtex pré-frontal

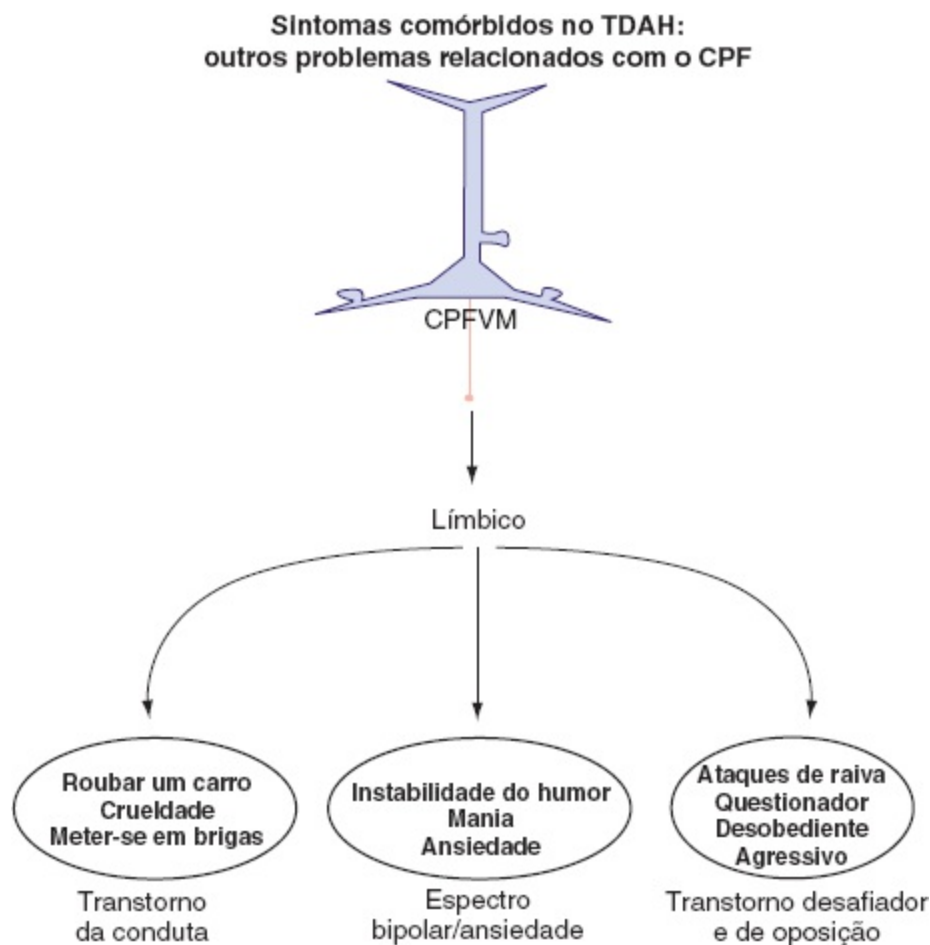


**Figura 12.6 Hiperatividade.** A atividade motora, a exemplo da hiperatividade e da agitação ou do atraso psicomotores, pode ser modulada por uma alça corticoestriadotalamocortical (CETC) que se projeta do córtex motor pré-frontal para o putâmen (estriado lateral). Em seguida, ela se projeta ao tálamo e, depois, volta ao córtex motor pré-frontal. Os sintomas comuns de hiperatividade em crianças portadoras de TDAH são inquietação, levantar-se da cadeira, correr/subir, estar constantemente se movendo e dificuldade em brincar tranquilamente.

### Sintomas nucleares do TDAH: problemas regionais de “sintonização” do CPF



**Figura 12.7 TDAH: córtex pré-frontal fora de sintonia.** Diferentes áreas do cérebro seriam importantes nos sintomas do TDAH. Foi formulada a hipótese de que a ocorrência de alterações no córtex orbitofrontal (COF) resulte em problemas de impulsividade ou de hiperatividade. A sintonização inadequada do CPF DL ou do CCA d pode, respectivamente, levar a sintomas envolvendo atenção mantida ou seletiva. Cada vez mais fica evidente que a ocorrência de disfunção em áreas cerebrais específicas leva ao aparecimento de sintomas específicos. Assim, foram observadas anormalidades nas redes orbitofrontolimbicas da motivação em crianças com transtorno de conduta, enquanto se notaram anormalidades na rede cognitiva dorsolateral em crianças com dificuldades de manutenção da atenção.

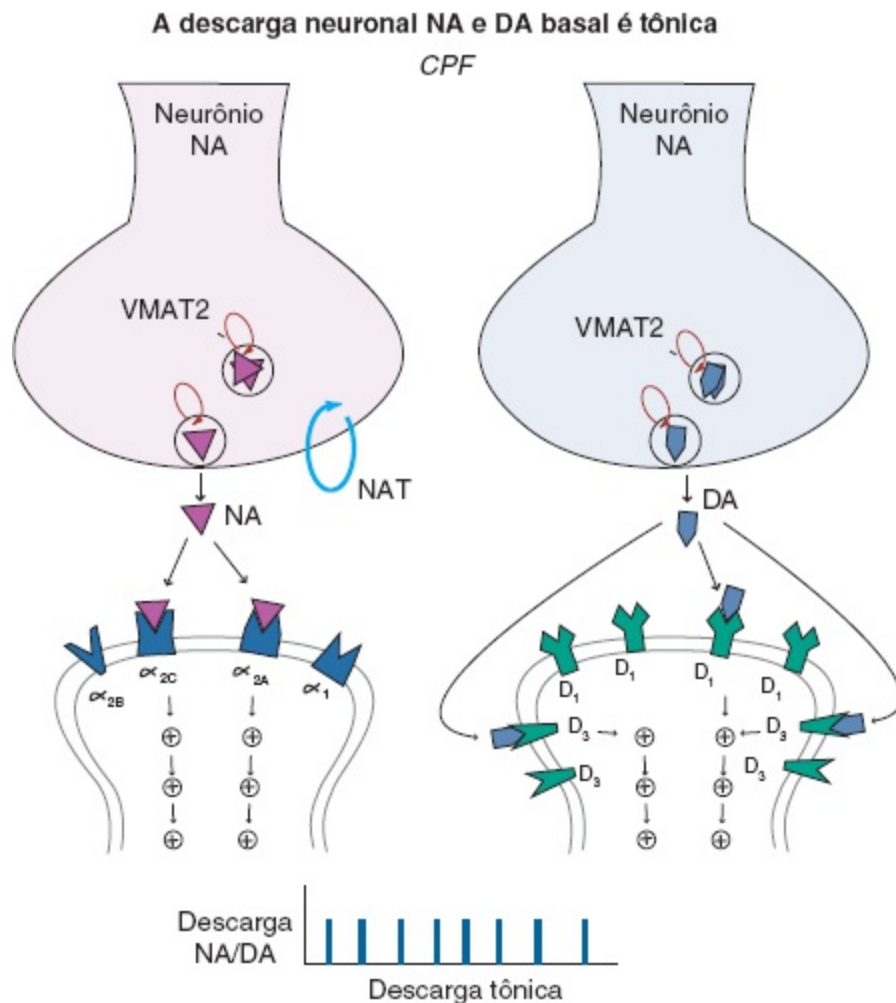


**Figura 12.8 TDAH e sintomas comórbidos.** As comorbidades associadas ao TDAH costumam resultar de disfunções semelhantes ou de outras disfunções na rede córtex pré-frontal-límbica. Muitos transtornos do humor são comórbidos no TDAH, tanto em crianças quanto em adultos. Desse modo, foi sugerido que os sintomas nos adultos podem ser mais incapacitantes se as comorbidades já estavam presentes quando criança. Isso ressalta a importância de tratar todos os sintomas na população mais jovem de pacientes portadores de TDAH, a fim de aumentar ao máximo a chance de ter uma vida “normal” na idade adulta. CPFVM, córtex pré-frontal ventromedial.

## **TDAH como transtorno de “sintonização” ineficiente do córtex pré-frontal pela dopamina e pela noradrenalina**

Em geral, os pacientes portadores de TDAH são incapazes de ativar adequadamente as áreas do córtex pré-frontal em resposta a tarefas cognitivas de atenção e função executiva. Alguns estudos sugerem que essa dificuldade resulte da desregulação da dopamina (DA) e da noradrenalina (NA) no TDAH, que impede a “sintonização” normal dos neurônios piramidais no córtex pré-frontal. No caso dos neurônios DA e NA, considera-se sua descarga normal em condições basais lenta e “tônica”, o

que estimula alguns receptores nos neurônios pré-sinápticos e possibilita a transmissão de sinais e a descarga neuronal corrente abaixo em nível ótimo (Figura 12.9). A liberação de NA em níveis baixos pode melhorar a função do córtex pré-frontal ao estimular os receptores  $\alpha_{2A}$  pós-sinápticos. Entretanto, a liberação de altos níveis resulta em prejuízo da memória de trabalho, quando os receptores  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  também são recrutados (Figura 12.9). De modo semelhante, a DA em níveis baixos estimula inicialmente os receptores  $D_3$ . Isso porque eles são mais sensíveis à DA do que os receptores  $D_1$  ou  $D_2$  (Figura 12.9). Hipoteticamente, ao contrário de níveis elevados, os níveis baixos a elevados de estimulação dos receptores  $D_1$  propiciam a otimização do funcionamento cortical pré-frontal.



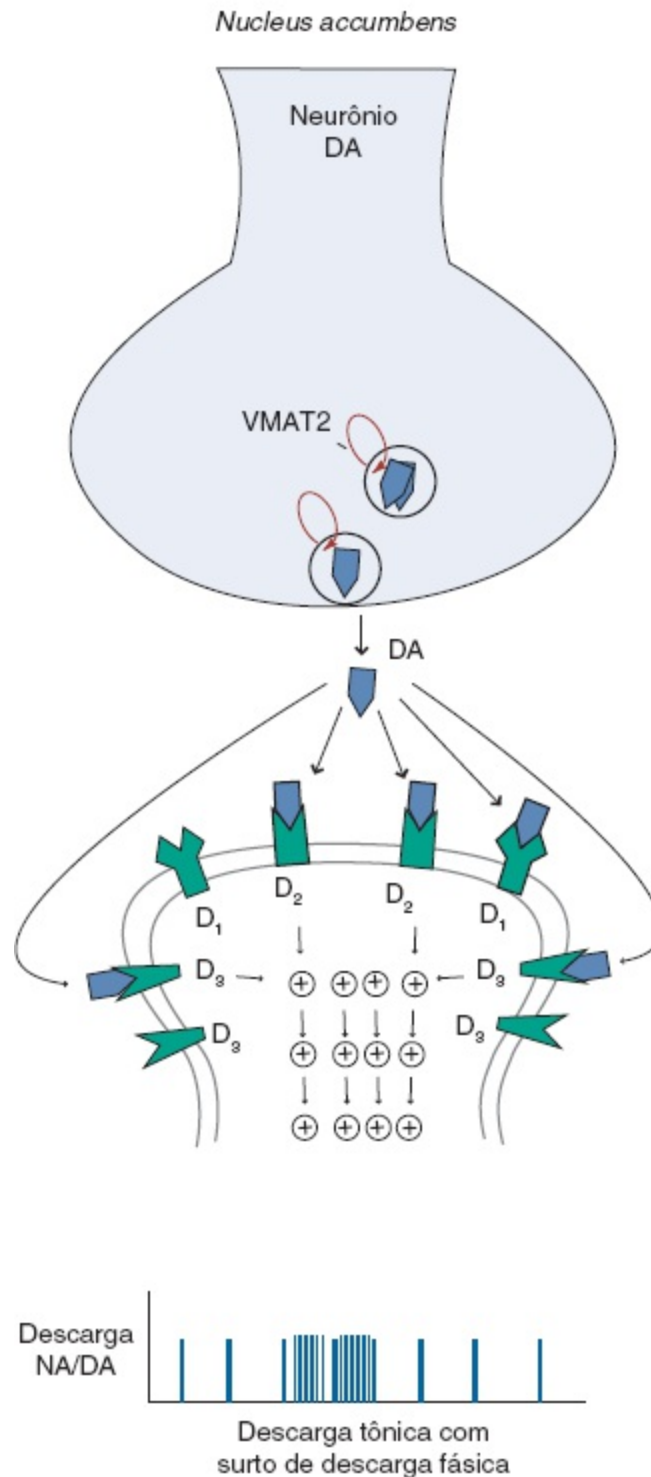
**Figura 12.9 Descarga tônica basal.** A modulação da função cortical pré-frontal e, portanto, da regulação da atenção e do comportamento depende da liberação ótima de dopamina (DA) e de noradrenalina (NA). Em condições normais, a NA e a DA liberadas no córtex pré-frontal estimulam alguns receptores nos neurônios pós-sinápticos, o que possibilita níveis ótimos de transmissão de sinais e descarga neuronal. Em níveis modestos, a NA pode melhorar a função cortical pré-frontal ao estimular os receptores  $\alpha_{2A}$  pós-sinápticos. Todavia, em níveis elevados, isso resulta em prejuízo da memória de trabalho, quando os receptores  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  também são recrutados. De modo semelhante, a DA em níveis modestos estimula inicialmente os receptores  $D_3$ , visto que eles são mais sensíveis à DA do que os receptores  $D_1/D_2$ . Níveis baixos a moderados, porém não elevados, de estimulação dos receptores  $D_1$  podem ser benéficos para o funcionamento do córtex pré-frontal. No caso dos sistemas DA e NA, a moderação é, certamente, o caminho.

Os neurônios dopaminérgicos, em particular, também podem exibir surtos de descarga,

denominados fásicos (Figura 12.10). Acredita-se que a liberação fásica da DA reforce a aprendizagem e o condicionamento de recompensa, proporcionando motivação para prosseguir experiências naturalmente gratificantes, como educação, reconhecimento, desenvolvimento de uma carreira, enriquecimento das relações sociais e familiares etc. Quando substâncias de uso ilícito se apoderam do sistema fásico da DA, pode ocorrer descarga descontrolada de DA, a qual reforça a recompensa do uso abusivo dessas substâncias e leva a comportamentos compulsivos, como a busca autodestrutiva e irracional de drogas (discutida no Capítulo 14). Por isso, a sintonização fina da via de recompensa dopaminérgica no *nucleus accumbens* e suas conexões com a amígdala e o córtex pré-frontal, ao alcançar um baixo nível de descarga fásica com relação à descarga tônica, levaria ao funcionamento adequado desse complexo sistema.

No TDAH, os desequilíbrios dos circuitos NA e DA no córtex pré-frontal podem causar processamento ineficiente de informações nos circuitos pré-frontais e, conseqüentemente, sintomas do TDAH (conforme ilustrado para os *circuitos* nas Figuras 12.2 a 12.8). Nas *sinapses* NA e DA do córtex pré-frontal, a sinalização deficiente dessas vias apresenta-se como diminuição da neurotransmissão e, conseqüentemente, redução da estimulação dos receptores pós-sinápticos (Figura 12.11). Os agentes capazes de induzir aumento da liberação desses dois neurotransmissores ou aumento da descarga tônica desses neurônios podem ser benéficos para os pacientes portadores de TDAH, visto que fazem com que a atividade pré-frontal retorne a níveis ideais. Por outro lado, o TDAH também estaria associado à sinalização excessiva nas vias DA e NA corticais pré-frontais, particularmente em adolescentes e adultos (Figuras 12.12). Isto é, o estresse pode ativar os circuitos NA e DA no córtex pré-frontal, o que resulta em altos níveis de liberação de DA e NA e causa excesso de descarga fásica de NA e DA (Figura 12.12). A neurotransmissão excessiva de NA e DA pode estar subjacente ao desenvolvimento do uso abusivo de álcool e drogas, da impulsividade, da desatenção e da ansiedade, todos comórbidos com o TDAH, principalmente em adolescentes e adultos.

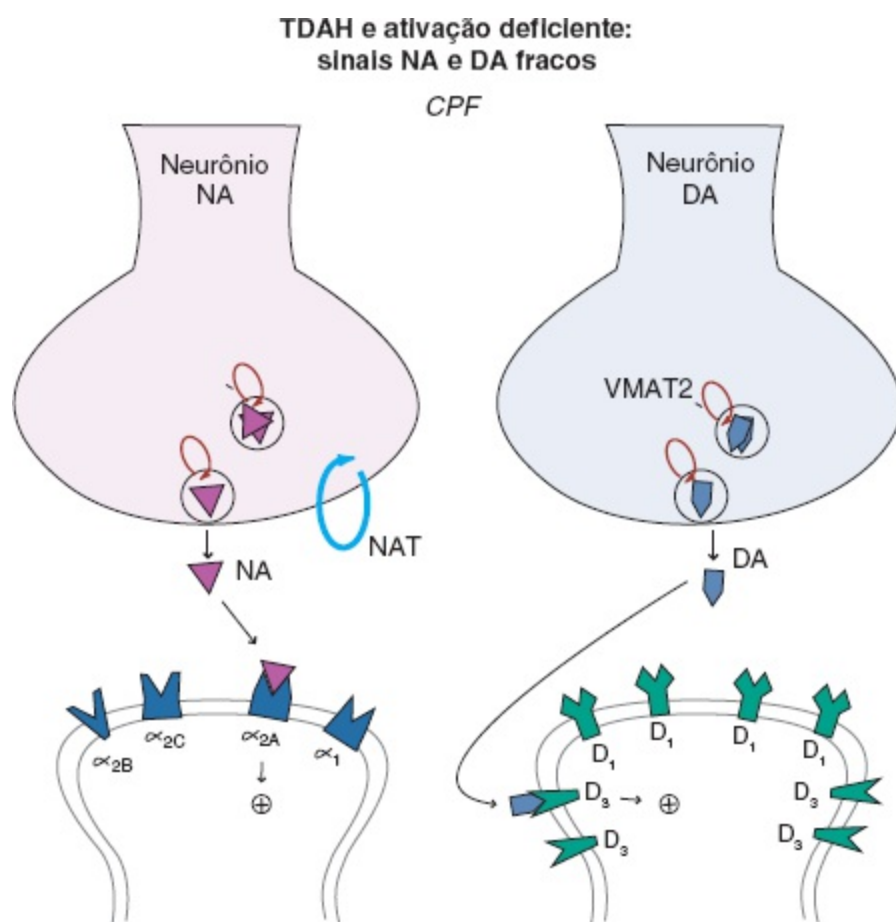
## A saliência provoca descarga neuronal DA fásica nos centros de recompensa



**Figura 12.10 Descarga fásica provocada por saliência.** Enquanto a descarga tônica, conforme observado no córtex pré-frontal, costuma ser preferida nos sistemas neuronais, um pouco de descarga fásica dos neurônios DA no *nucleus accumbens* pode ser algo bom. A descarga fásica leva a surtos de liberação de DA. Quando isso acontece de maneira controlada, pode reforçar a aprendizagem e o condicionamento da recompensa, proporcionando a motivação necessária para buscar experiências naturalmente gratificantes (p. ex., educação, desenvolvimento da carreira etc.). Entretanto, quando esse sistema fica fora dos limites, pode induzir descarga descontrolada de DA, que reforça a recompensa da busca de substâncias de uso abusivo. Desse modo, por exemplo, o circuito de recompensa pode ser “sequestrado” e os impulsos levarem a uma compulsão descontrolada para procurar drogas.

Diante desses dados, fica a pergunta: o córtex pré-frontal fica fora de sintonia quando a NA e a DA estão excessivamente altas ou quando estão excessivamente baixas? A resposta parece ser que a

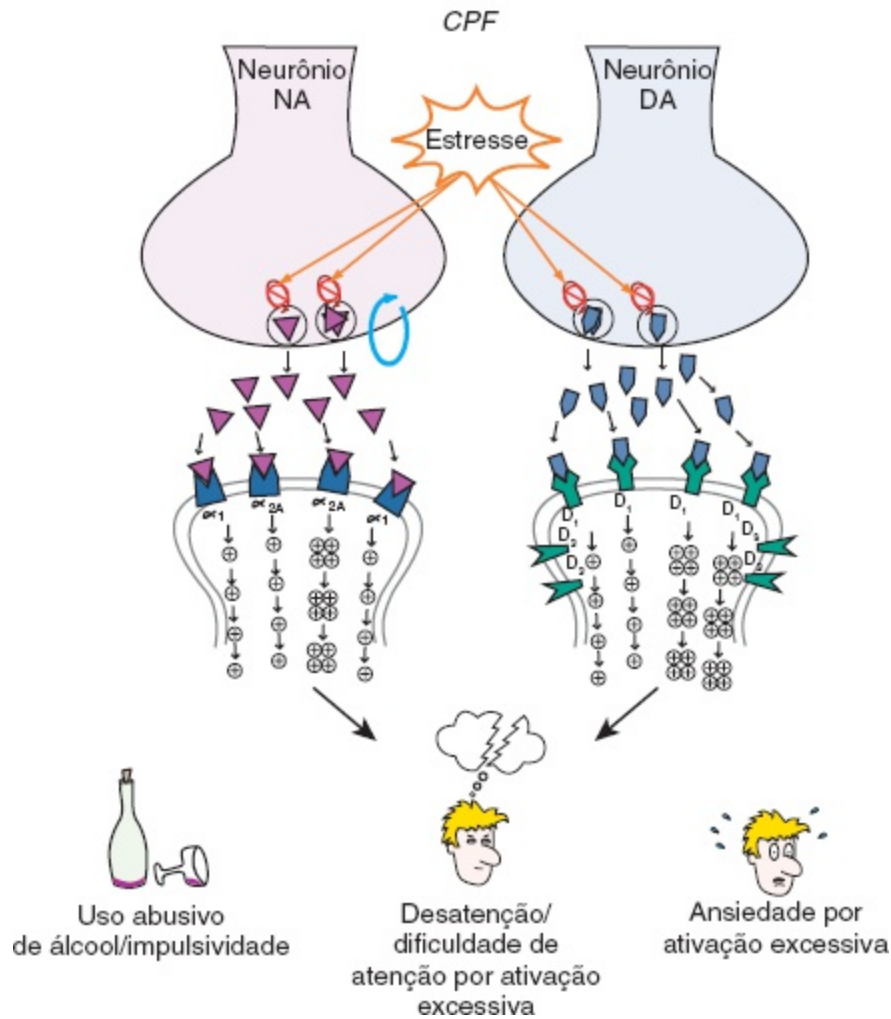
estimulação excessiva ou deficiente pela NA ou pela DA pode causar o processamento ineficiente de informações, pois, para que o córtex pré-frontal funcione adequadamente, é preciso que os neurônios piramidais corticais estejam sintonizados, o que significa a necessidade de estimulação moderada dos receptores  $\alpha_{2A}$  pela NA e dos receptores  $D_1$  pela DA, ou seja, nem excessivamente alta nem excessivamente baixa. Teoricamente, o papel da NA consiste em aumentar o sinal de entrada, possibilitando maior conectividade das redes pré-frontais, enquanto o papel da DA consiste em diminuir o ruído, impedindo a ocorrência de conexões inapropriadas. A função das células piramidais apresenta-se ótima no ápice dessa curva em forma de U invertido, quando a estimulação de ambos os receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  é moderada (Figura 12.13). Se a estimulação nos receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  for demasiado baixa (lado esquerdo da Figura 12.13), todos os sinais que chegam ficam iguais, impedindo que o indivíduo foque em determinada tarefa (atenção não focada). Quando a estimulação é excessiva (lado direito da Figura 12.13), os sinais misturam-se conforme receptores adicionais são recrutados, o que desfoca novamente a atenção da pessoa. Por isso, estimulação moderada e equilibrada dos receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  é de importância fundamental para a interpretação correta de determinado sinal.



**Figura 12.11 TDAH e ativação deficiente.** Além de desempenhar papel essencial nas vias de ativação, o córtex pré-frontal também é a principal área do cérebro onde podem ocorrer desequilíbrios dos sistemas NA e DA no TDAH. A sinalização deficiente nas vias DA e NA do córtex pré-frontal reflete-se na redução da estimulação dos receptores pós-sinápticos. Os agentes capazes de induzir (1) aumento na liberação desses dois neurotransmissores ou (2) aumento na descarga tônica desses neurônios podem ser benéficos nos pacientes com TDAH, visto que fazem com que a atividade pré-frontal retorne ao nível ideal.

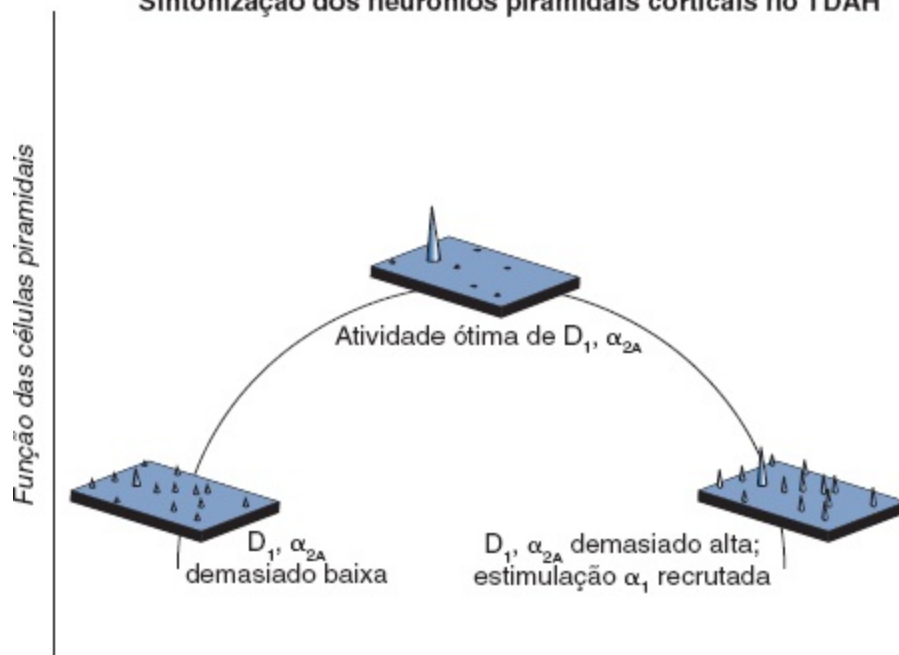


## TDAH e ativação excessiva: Impacto do estresse e das comorbidades



**Figura 12.12 TDAH e ativação excessiva.** Adultos com TDAH não tratados costumam ficar estressados ao procurar lidar com seu transtorno e, ao mesmo tempo, tentar realizar o que os outros fazem. Infelizmente, o estresse pode ativar os circuitos NA e DA do córtex pré-frontal, o que resulta em excesso de descarga NA e DA fásicas. Essa neurotransmissão pode anunciar o desenvolvimento de impulsividade, desatenção e comorbidades associadas ao TDAH, como ansiedade e uso abusivo de substâncias. Isso enfatiza a noção de que o tratamento de todos os transtornos comórbidos é necessário para obter bons resultados para o paciente.

### Sintonização dos neurônios piramidais corticais no TDAH



**Figura 12.13 TDAH e razão sinal-ruído mal adaptativa.** Para que o córtex pré-frontal atue adequadamente, é necessário haver estimulação moderada dos receptores  $\alpha_2$  pela NA e dos receptores D1 pela DA. Teoricamente, o papel da NA consiste em *aumentar* o *sinal* de entrada, o que possibilita o aumento da conectividade das redes pré-frontais. Enquanto isso, o papel da DA consiste em *diminuir* o *ruído*, impedindo a ocorrência de conexões inapropriadas. No ápice da curva em forma de U invertido mostrada aqui, a estimulação de ambos os receptores  $\alpha_{2A}$  e D<sub>1</sub> é moderada, e a função das células piramidais encontra-se em nível ideal. Se a estimulação dos receptores  $\alpha_{2A}$  e D<sub>1</sub> for demasiado baixa (à esquerda), todos os sinais que chegam ficam iguais, de modo que o indivíduo tem dificuldade de focar uma única tarefa (atenção não guiada). Se a estimulação for excessivamente alta (à direita), os sinais de entrada tornam-se confusos, pois são recrutados receptores adicionais, o que resulta em direcionamento incorreto da atenção.

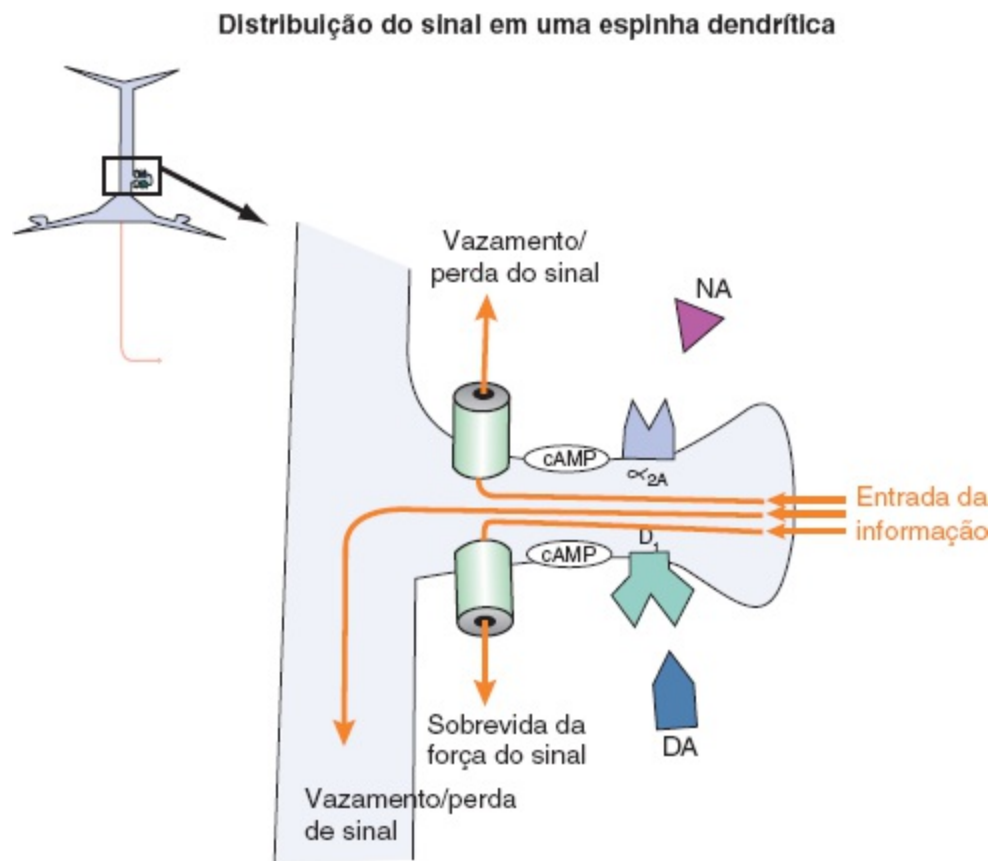
No córtex pré-frontal, os receptores  $\alpha_{2A}$  e D<sub>1</sub> costumam estar localizados nas espinhas dos neurônios piramidais corticais e, portanto, podem controlar a chegada dos sinais (Figuras 12.14 a 12.18). Os receptores  $\alpha_{2A}$  estão ligados à molécula de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) por meio da proteína G inibitória (ou Gi) (Figura 12.14). Por outro lado, os receptores D<sub>1</sub> estão ligados ao sistema de ligação do cAMP por meio da proteína G estimuladora (Gs) (Figura 12.14). Em ambos os casos, a molécula de cAMP liga os receptores aos canais catiônicos controlados por nucleotídeos cíclicos e ativados por hiperpolarização (HCN). O canal, quando aberto, resulta em baixa resistência da membrana, desviando as entradas para fora da espinha. Quando o canal encontra-se aberto, ocorre extravasamento do sinal e, portanto, sua perda. Entretanto, quando esses canais estão fechados, o sinal que chega sobrevive e pode ser direcionado até o neurônio para reforçar a conectividade da rede de neurônios semelhantes, o que resulta em sinal e resposta adequados.

Quando a NA ou um agonista noradrenérgico ligam-se ao receptor  $\alpha_{2A}$ , o sistema ativado ligado à Gi inibe o cAMP, fechando, assim, o canal HCN (Figura 12.15). O fechamento do canal faz com que o sinal siga pela espinha e ao longo do neurônio, reforçando a conectividade da rede com neurônios semelhantes (Figura 12.15). Assim, de modo geral, no córtex pré-frontal, a estimulação dos receptores  $\alpha_{2A}$  fortalece o sinal de entrada.

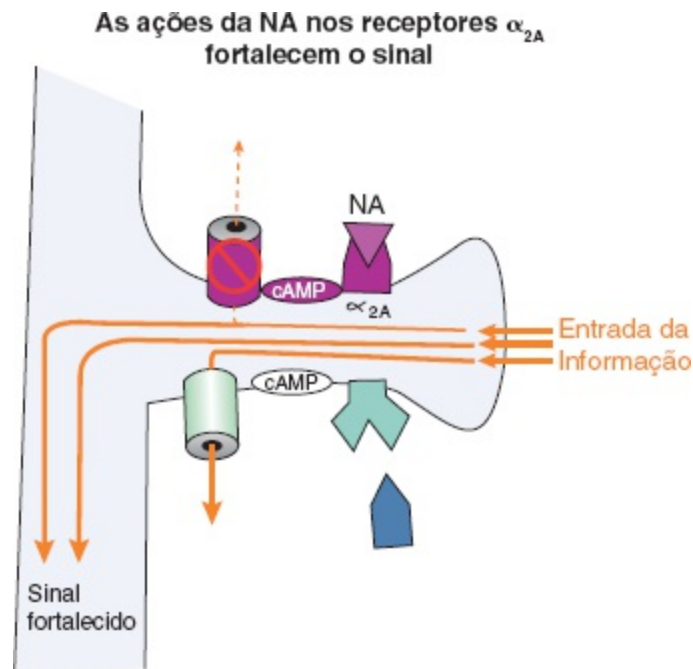
Em contrapartida, a estimulação dos receptores D<sub>1</sub> leva ao enfraquecimento do sinal (Figura 12.16). Isto é, quando a DA ou um agonista DA ligam-se a um receptor D<sub>1</sub>, o sistema ativado ligado à Gs leva a um aumento da estimulação – ou abertura – dos canais HCN. A abertura desses canais, particularmente quando excessiva, leva ao extravasamento do sinal, desviando, assim, qualquer estímulo que chegue para fora da espinha. Por isso, diferentemente da estimulação dos receptores  $\alpha_{2A}$ , a estimulação excessiva dos receptores D<sub>1</sub> irá resultar em dissipação e/ou enfraquecimento do sinal. O mecanismo de ação dos receptores  $\alpha_{2A}$  (Figura 12.15) e dos receptores D<sub>1</sub> (Figura 12.16) explica, em geral, por que a estimulação moderada de ambos os receptores (Figura 12.14) é preferida para fortalecer a razão sinal-ruído nos neurônios corticais pré-frontais (Figura 12.17).

O que acontece após a estimulação concomitante dos receptores  $\alpha_{2A}$  e D<sub>1</sub> pela NA e DA, respectivamente (Figura 12.17)? Embora a localização exata e a densidade dos receptores  $\alpha_{2A}$  e D<sub>1</sub> dentro de várias áreas corticais ainda estejam sob intensa investigação, é possível imaginar que o mesmo neurônio piramidal receba impulso NA do *locus coeruleus* (LC), em uma espinha, e impulso

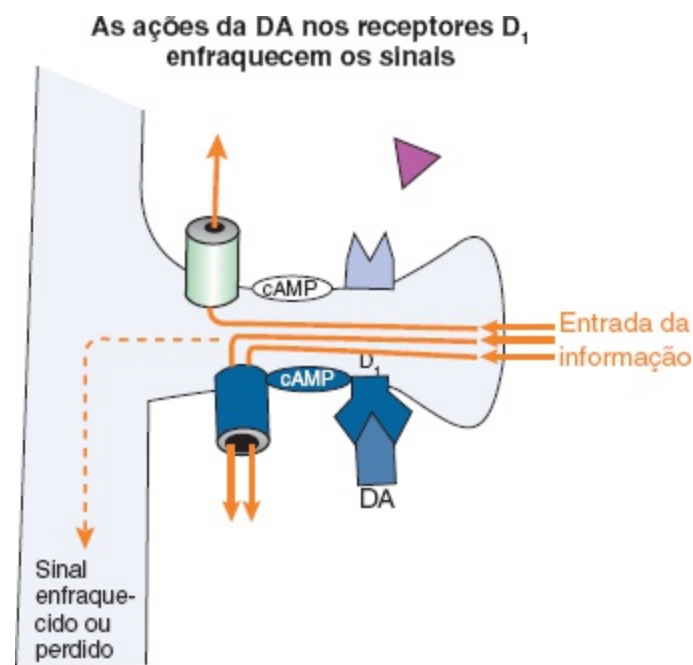
DA da área tegmental ventral (VTA) na outra espinha. Se os sistemas estiverem adequadamente “sintonizados”, a estimulação dos receptores  $D_1$  reduz o “ruído” e a estimulação dos receptores  $\alpha_{2A}$  pode aumentar o sinal, resultando em funcionamento apropriado do córtex pré-frontal (Figura 12.17). Teoricamente, isso irá resultar em atenção guiada e adequada (Figura 12.13), foco em determinada tarefa específica e controle adequado das emoções e dos impulsos.



**Figura 12.14 Distribuição dos sinais em uma espinha dendrítica.** A localização dos receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  nas espinhas dendríticas dos neurônios piramidais corticais no córtex pré-frontal faz com que estes sejam capazes de controlar os sinais de entrada. Ambos os receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  estão ligados à molécula de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Os efeitos da ligação da DA e da NA a seus respectivos receptores sobre o cAMP são opostos (efeito inibitório no caso da NA e excitatório no caso da DA). Em ambos os casos, a molécula de cAMP liga os receptores aos canais de cátions controlados pelo nucleotídio cíclico e ativados por hiperpolarização (HCN). Quando os canais HCN se abrem, os sinais que chegam vazam antes de serem transmitidos. Entretanto, quando esses canais são fechados, o sinal de entrada continua e pode ser direcionado para o neurônio.



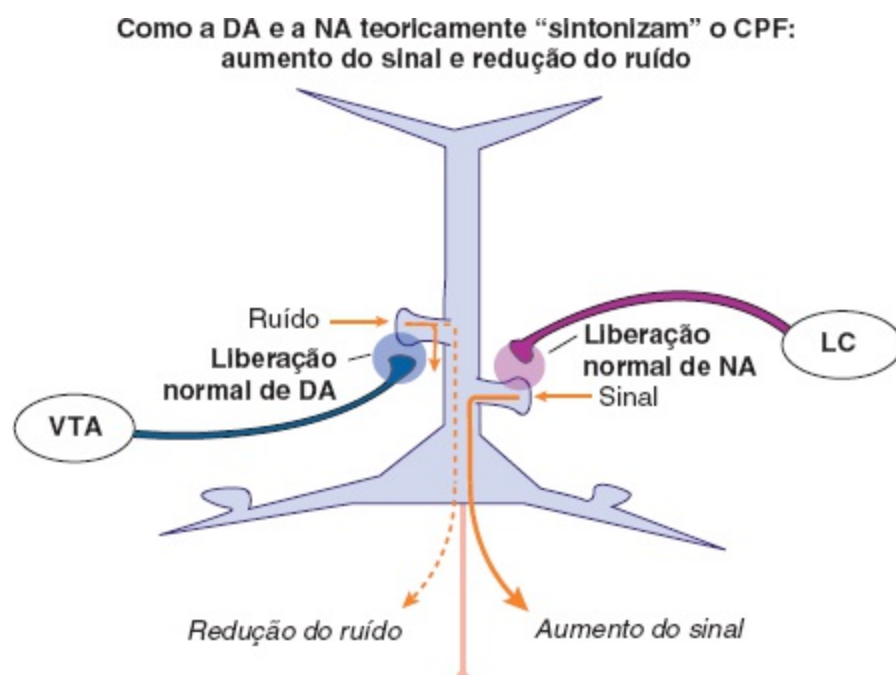
**Figura 12.15** As ações da noradrenalina nos receptores  $\alpha_{2A}$  fortalecem o sinal de entrada. Os receptores  $\alpha_{2A}$  estão ligados ao cAMP por meio de uma proteína G inibitória ( $G_i$ ). Quando a NA ocupa esses receptores  $\alpha_{2A}$ , o sistema ativado ligado à  $G_i$  inibe o cAMP e o canal HCN é fechado, impedindo a perda do sinal de entrada.



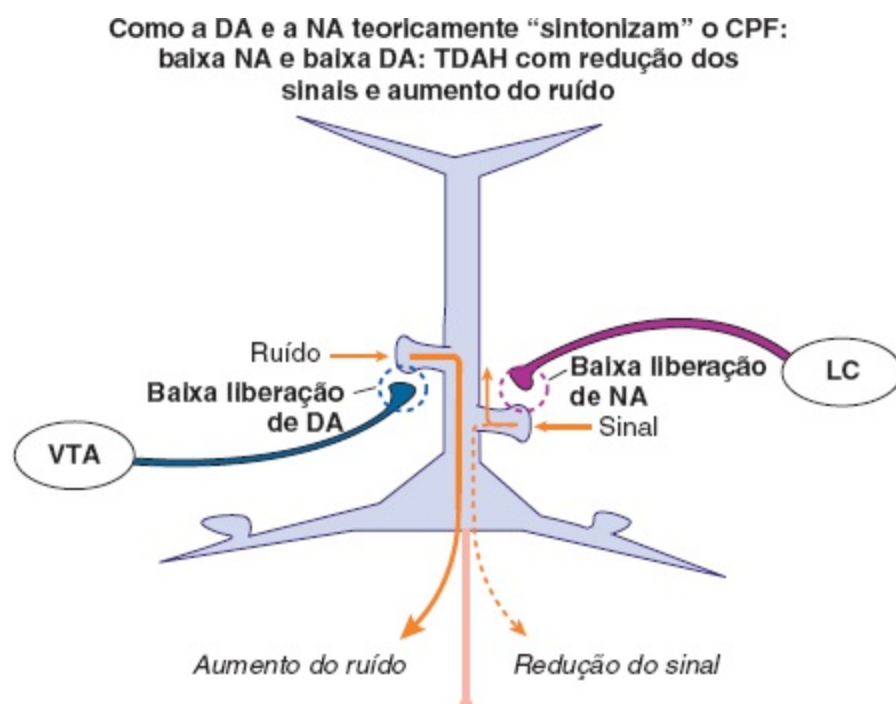
**Figura 12.16** As ações da dopamina nos receptores  $D_1$  enfraquecem o sinal de entrada. Os receptores  $D_1$  estão ligados ao cAMP por meio de uma proteína G estimuladora ( $G_s$ ). Quando a DA ocupa esses receptores  $D_1$ , o sistema ativado ligado à  $G_s$  ativa o cAMP, determinando a abertura dos canais HCN. A abertura desses canais, particularmente se for excessiva, leva à perda do sinal de entrada antes que possa ser transmitido.

Entretanto, o que acontece quando há baixa liberação tanto de DA quanto de NA e, conseqüentemente, baixa estimulação de ambos os receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  nas espinhas desses neurônios piramidais (Figura 12.18)? A deficiência de impulsos DA e NA levaria a um aumento do ruído e da redução do sinal, respectivamente, impedindo o envio de um sinal coerente (Figura 12.18). Hipoteticamente, isso pode provocar hiperatividade, desatenção, impulsividade ou alguma combinação de sintomas, dependendo da localização do neurônio piramidal mal sintonizado no

córtex pré-frontal (Figuras 12.3 a 12.18). Além disso, se um neurotransmissor estiver baixo, enquanto o outro estiver elevado, o indivíduo pode exibir todo um conjunto diferente de sintomas. Se tanto os níveis de neurotransmissão DA e NA quanto a área específica dos possíveis distúrbios forem conhecidos, será possível, algum dia, prever o grau e o tipo de sintomas que determinado paciente apresenta. Tendo em vista essas considerações, as Figuras 12.7 e 12.8 mostram como neurônios piramidais em áreas distintas do cérebro podem ser responsáveis pelas apresentações sintomáticas diferentes do TDAH.



**Figura 12.17** A dopamina e a noradrenalina “sintonizam” o CPF. O mesmo neurônio piramidal pode receber estímulos da NA proveniente do *locus coeruleus* (LC) em uma espinha e estímulo da DA proveniente da área tegmental ventral (VTA) em outra. Quando adequadamente “sintonizada”, a estimulação do receptor  $D_1$  reduz o ruído, enquanto a estimulação do receptor  $\alpha_{2A}$  o aumenta. Isso resulta em funcionamento correto do córtex pré-frontal, atenção guiada, foco em tarefas específicas e controle das emoções e dos impulsos.





**Figura 12.18 A dopamina e a noradrenalina “sintonizam” inadequadamente o CPF no TDAH.** A deficiência de DA levaria ao aumento do ruído, enquanto a estimulação deficiente de NA provocaria a diminuição da entrada de sinal. Hipoteticamente, essa sintonização inadequada do CPF pela DA e pela NA pode levar à hiperatividade, à desatenção ou a ambas. Dependendo dos níveis relativos de DA e de NA, o indivíduo pode apresentar uma série de sintomas clínicos.

## Neurodesenvolvimento e TDAH

O TDAH tem sido considerado um transtorno da infância, porém essa perspectiva está mudando rapidamente. Hoje em dia, o TDAH também está sendo visto como um importante transtorno psiquiátrico em adultos, com algumas características diferenciais relevantes com relação ao TDAH de crianças e adolescentes (Tabela 12.1). Todavia, a forma clássica do TDAH tem seu início por volta dos 7 anos, possivelmente relacionado com anormalidades dos circuitos do córtex pré-frontal que começam antes dessa idade, mas que duram toda a vida (Figura 12.19). As sinapses aumentam rapidamente no córtex pré-frontal por volta dos 6 anos e, depois disso, até metade delas é rapidamente eliminada durante a adolescência (Figura 12.19). O momento de início do TDAH sugere que a formação de sinapses e, talvez o mais importante, a escolha das sinapses a serem removidas no córtex pré-frontal durante a infância podem contribuir para o início e a fisiopatologia dessa condição durante toda a vida (Figura 12.19). Aqueles capazes de compensar essas anormalidades pré-frontais com a formação de novas sinapses podem ser os que irão “livrar-se do TDAH”. Assim, isso pode explicar por que a prevalência do TDAH em adultos é apenas metade daquela em crianças e adolescentes.

O que causa esses problemas nos circuitos do córtex pré-frontal no TDAH? Atualmente, as principais hipóteses sugerem a ocorrência de anormalidades do neurodesenvolvimento nos circuitos do córtex pré-frontal em indivíduos com TDAH (Figuras 12.2 a 12.8). De fato, acredita-se que os genes que codificam anormalidades moleculares sutis sejam tão importantes na etiologia do TDAH quanto na etiologia da esquizofrenia. Muitas das ideias acerca da base da esquizofrenia em termos de neurodesenvolvimento, como formação anormal de sinapses e neurotransmissão sináptica anormal, também servem como base conceitual e modelo neurobiológico do TDAH. Os fatores genéticos ligados à esquizofrenia são discutidos extensamente no Capítulo 4. Os principais genes implicados no TDAH são aqueles ligados ao neurotransmissor dopamina, embora a relação com os genes para o receptor  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico, os receptores serotoninérgicos e algumas outras proteínas também esteja sendo intensamente investigada. Os fatores ambientais contribuem inevitavelmente para o TDAH, assim como outros transtornos psiquiátricos. Isso envolve fatores como nascimento prematuro e tabagismo materno durante a gravidez, entre outros.

**Tabela 12.1** Diferenças do TDAH em adultos *versus* crianças e adolescentes.

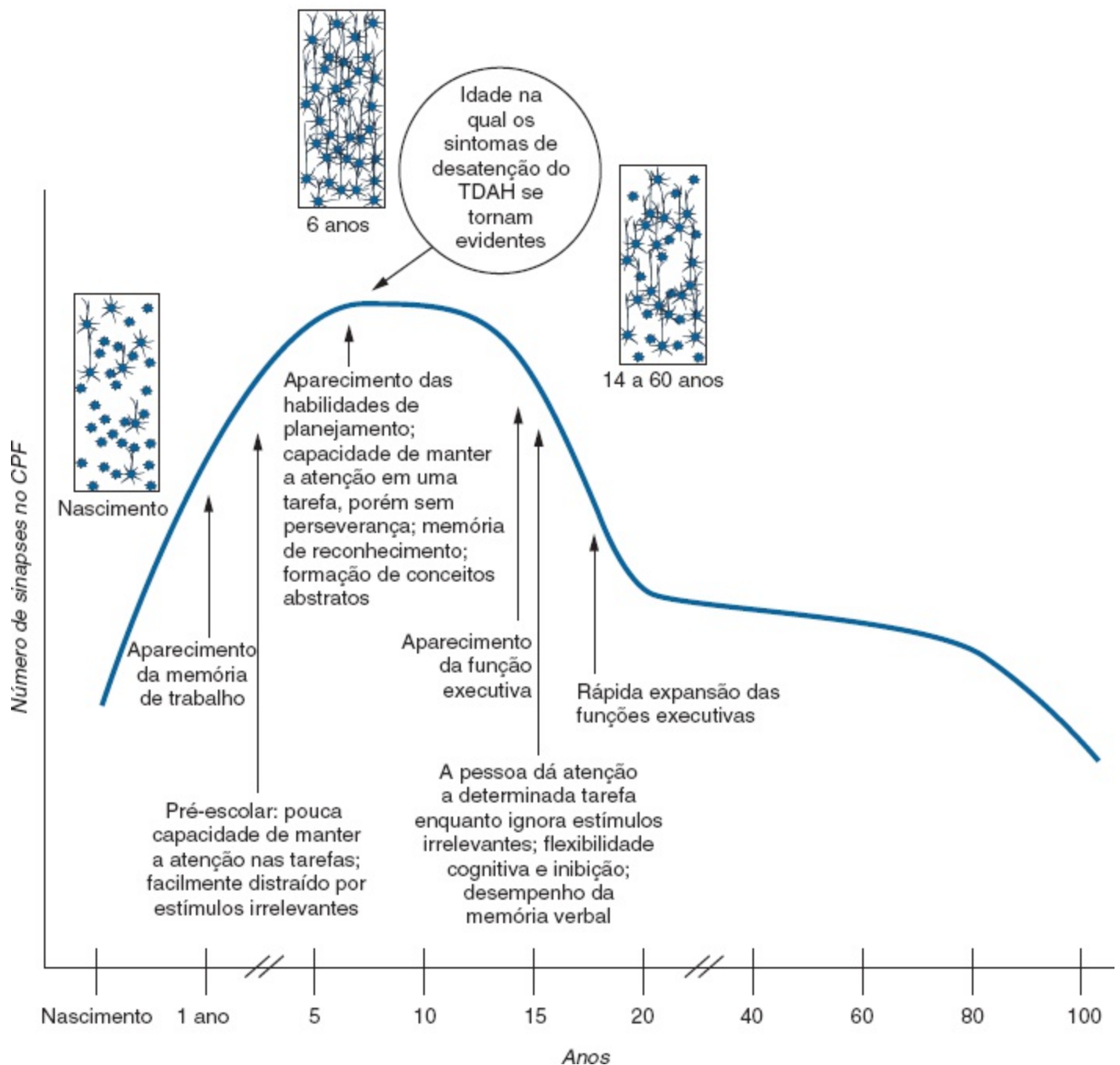
Crianças de 6 a 12 anos/adolescentes de 13 a 17 anos	Adultos > 18 anos
Prevalência de 7 a 8%	Prevalência de 4 a 5%



Fácil de diagnosticar	Difícil de diagnosticar <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recordação retrospectiva imprecisa do início</li> <li>• Início em torno dos 7 anos excessivamente rigoroso</li> <li>• Início tardio, mesma genética, comorbidade e prejuízo</li> </ul>
Diagnosticado por pediatras, psiquiatras e psicólogos de crianças	Diagnosticado por psiquiatras de adultos, profissionais de saúde mental/médicos de adultos
Altos níveis de identificação e tratamento: > 50% dos casos tratados	Baixos níveis de identificação e tratamento: < 20% dos casos tratados
Prescrição de estimulantes de primeira e segunda linhas	Não estimulantes frequentemente prescritos como primeira linha
Dois terços do uso de estimulantes em indivíduos com menos de 18 anos; a maior parte com menos de 13 anos	Um terço do uso de estimulantes a partir dos 18 anos
Um terço do uso de atomoxetina em indivíduos com menos de 18 anos; a maior parte com mais de 12 anos	Dois terços do uso de atomoxetina a partir dos 18 anos de idade

O impacto do neurodesenvolvimento sobre os padrões de sintomas específicos do TDAH é mostrado na Figura 12.20. Os sintomas de desatenção não são realmente observados em crianças pré-escolares com TDAH talvez porque elas não tenham o córtex pré-frontal maduro o suficiente para manifestar esses sintomas de maneira anormal, em comparação com o desenvolvimento normal. O TDAH pré-escolar e o seu tratamento constituem um conceito atual controverso na área, visto que a maioria dos estudos sobre estimulantes envolve crianças acima dos 6 anos. Quando a desatenção passa a ser um sintoma proeminente do TDAH, ela permanece durante toda a vida (Figura 12.20). Entretanto, a hiperatividade declina notavelmente durante a adolescência e no início da vida adulta, enquanto a frequência de comorbidades conhecidas dispara quando os pacientes com TDAH chegam à idade adulta (Figura 12.20).

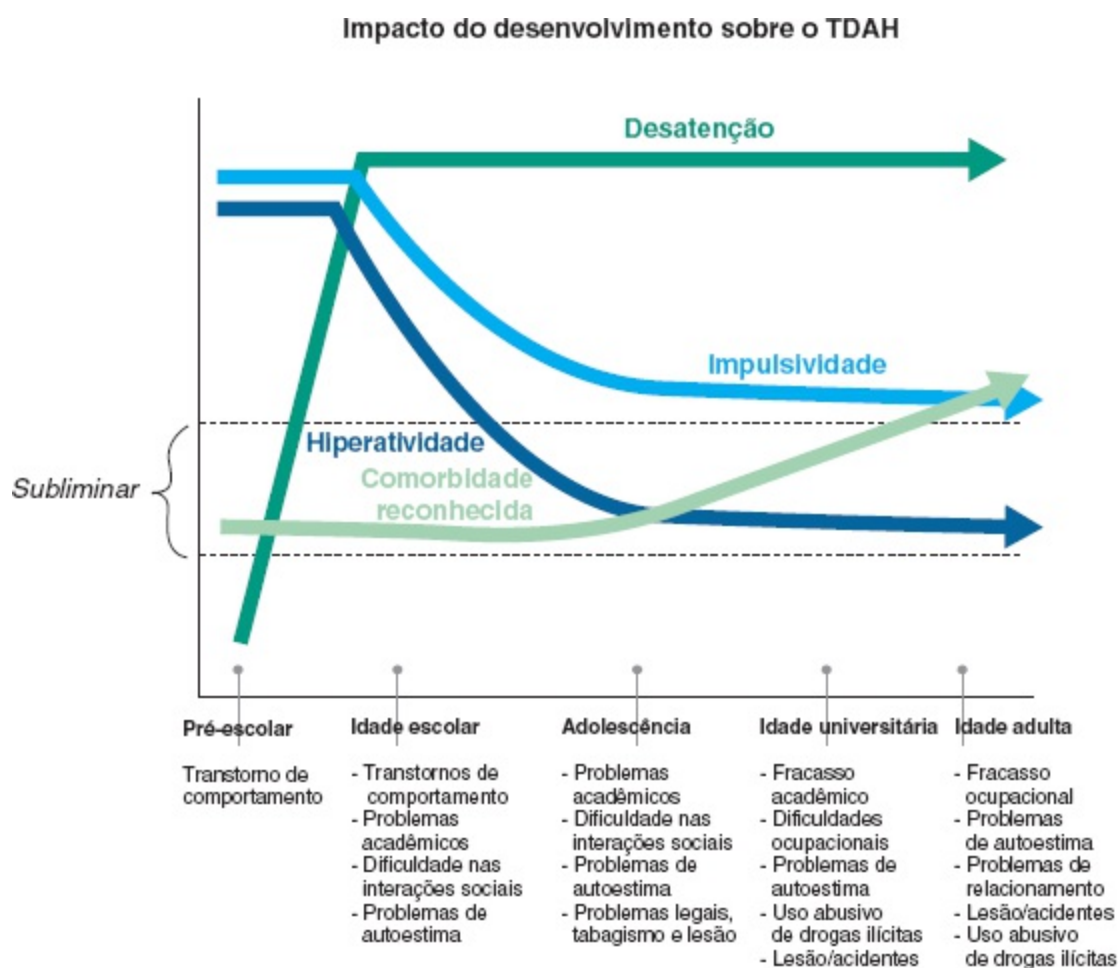
## Sinaptogênese no córtex pré-frontal e o desenvolvimento das funções executivas



**Figura 12.19 Sinaptogênese no CPF e desenvolvimento das funções executivas.** A sinaptogênese no córtex pré-frontal pode ser responsável por certas conexões alteradas, passíveis de preparar o cérebro para o TDAH. Especificamente, a função executiva desenvolve-se durante toda a adolescência. Com 1 ano de idade, surge a memória de trabalho. Em torno dos 3 a 4 anos, as crianças ainda não têm a capacidade de manter a atenção por longos períodos de tempo e podem ser facilmente distraídas. Por volta dos 6 a 7 anos, isso se modifica. A atenção pode ser mantida e, assim, surge a capacidade de planejamento. Essa idade também se caracteriza pela “poda sináptica”, processo durante o qual as sinapses produzidas em excesso ou “fracas” são “arrancadas”, o que possibilita o amadurecimento da inteligência cognitiva da criança. A ocorrência de erros nesse processo pode afetar o desenvolvimento da função executiva e constituir uma das causas de TDAH. Essa linha do tempo também mostra quando os sintomas de TDAH costumam se tornar manifestos, o que ocorre em torno dos 6 anos.

A prevalência do TDAH em adultos pode ser apenas metade daquela em crianças. Todavia, esse transtorno não é tão comum quanto em crianças, possivelmente por ser muito mais difícil de

diagnosticar, e seus sintomas, com muita frequência, não são tratados. Embora se acredite que 50% de todos os adolescentes ou crianças portadores de TDAH sejam diagnosticados e tratados, menos de um em cada cinco adultos com TDAH é diagnosticado e tratado (Tabela 12.1). As razões para isso são diversas, começando pelo critério diagnóstico de que os sintomas de TDAH devem começar por volta dos 7 anos. Com frequência, é difícil fazer o diagnóstico retrospectivo acurado em adultos, particularmente se o transtorno não tiver sido identificado e tratado quando eram crianças. Além disso, muitos especialistas atualmente questionam se é adequado descartar o diagnóstico de TDAH em adultos cujos sintomas começaram após os 7 anos, o que consiste no chamado TDAH de início tardio. Muitos casos começaram até os 12 anos e alguns deles, até aos 45 anos. Esses pacientes têm TDAH? Estudos genéticos sugerem que a síndrome completa de TDAH com início depois dos 7 anos apresente comorbidade psiquiátrica, prejuízo funcional e transmissão familiar semelhantes aos do TDAH com início por volta dos 7 anos. Por isso, existe um movimento no sentido de considerar o critério diagnóstico de idade de início demasiado rígido para o diagnóstico de TDAH em adultos.

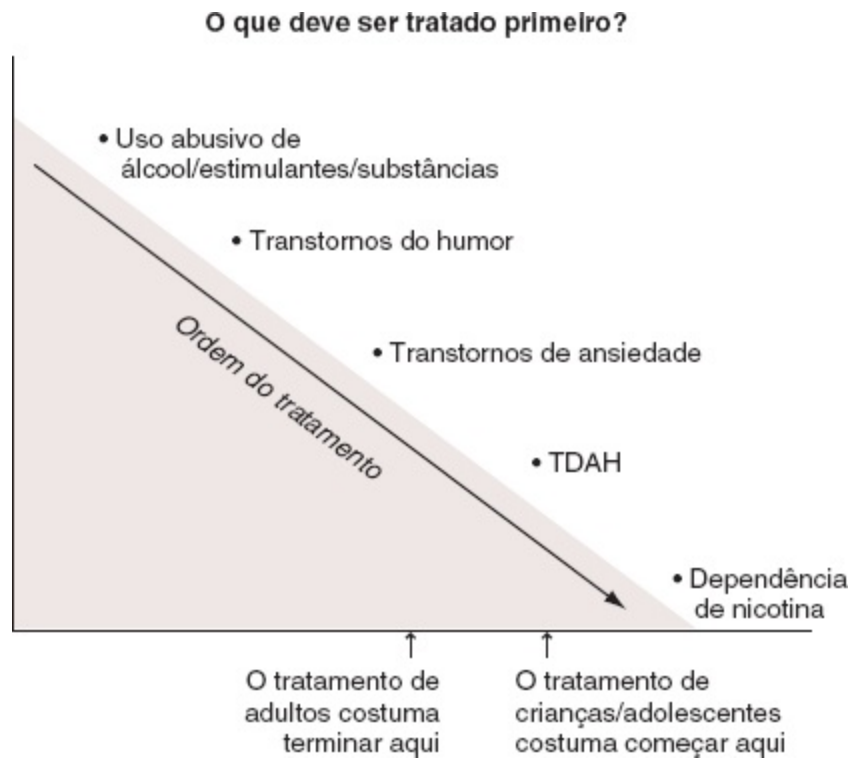


**Figura 12.20 Impacto do desenvolvimento sobre o TDAH.** A evolução dos sintomas ao longo das idades mostra que, embora a hiperatividade e a impulsividade sejam sintomas essenciais na infância, a desatenção torna-se prevalente conforme o paciente cresce. Além disso, as taxas de comorbidades reconhecidas aumentam com o decorrer do tempo. Isso pode ser devido ao fato de que as comorbidades passam despercebidas em crianças com TDAH, ou mesmo de que o TDAH nunca foi diagnosticado em alguns pacientes que apresentam ansiedade ou dificuldades de aprendizagem.

As diferenças na frequência de diagnóstico em crianças *versus* adultos também podem ser

explicadas por diferenças nos padrões de encaminhamento e na especialidade dos profissionais que tratam crianças, em comparação com aqueles que tratam adultos. As crianças com TDAH são, em sua maioria, diagnosticadas e tratadas por pediatras, psiquiatras da infância e psicólogos especializados em terapia infantil e são encaminhadas por pais e por professores com alto grau de suspeita do diagnóstico, solicitando, geralmente, um período de uso de estimulante, e, em geral, esses são pacientes que não apresentam qualquer comorbidade. Por outro lado, os adultos com TDAH são, em sua maioria, os que procuram psiquiatras e profissionais de saúde mental e clínicos. Os adultos apresentam, em sua maioria, uma condição comórbida que é o foco do tratamento, e não o TDAH. Desse modo, os profissionais que tratam adultos podem priorizar o tratamento dessas outras condições com relação ao TDAH (Figura 12.21) a ponto de o próprio transtorno nunca ser formalmente diagnosticado, nem especificamente tratado.

Existem também muitas diferenças sobre como o TDAH é tratado em crianças e em adolescentes, em comparação com adultos (Tabela 12.1). Por exemplo, dois terços do uso de estimulantes para TDAH são voltados para pacientes com menos de 18 anos – a maioria deles com menos de 13 anos. O uso de estimulantes diminui entre os adolescentes e, depois, cai mais ainda entre os adultos. Apenas um terço do uso dos estimulantes para TDAH envolve adultos. Por outro lado, dois terços do uso de atomoxetina envolvem adultos, e um terço destina-se a indivíduos com menos de 18 anos, principalmente adolescentes (Tabela 12.1). Por que essas diferenças? Uma razão pode ser a de que muitos profissionais que tratam adultos não gostam de prescrever substâncias controladas, como os estimulantes. Outro motivo pode estar relacionado às diferenças nas taxas de comorbidades em crianças *versus* adultos com TDAH, bem como nos tipos de condições comórbidas de crianças *versus* adultos portadores de TDAH. Por isso, as comorbidades frequentes de uso abusivo de substâncias, transtornos de ansiedade e estados bipolares ou mistos podem limitar a utilidade e a tolerabilidade dos estimulantes no adulto típico portador de TDAH com essas comorbidades. Por esse motivo, pode ser preferível potencializar o efeito dos antidepressivos e dos ansiolíticos com fármacos não estimulantes. Há também o uso mais frequente, não indicado na bula, do antidepressivo IRND bupropiona, dos diversos IRSN e dos agentes promotores de vigília modafinila e armodafinila em adultos do que em crianças, frequentemente como agentes potencializados no TDAH.



**Figura 12.21 TDAH e comorbidades: o que deve ser tratado primeiro?** O que o psicofarmacologista deve fazer com um paciente portador de TDAH com transtornos comórbidos? Uma vez estabelecido o diagnóstico correto, é fundamental tratar adequadamente todos os transtornos, de acordo com o maior grau de prejuízo. Isso pode significar que, em determinado paciente, seja necessário estabilizar em primeiro lugar o uso abusivo de álcool, enquanto, em outro paciente, os sintomas do TDAH podem causar maior prejuízo do que o transtorno de ansiedade subjacente. Além disso, algumas medicações usadas no tratamento desses transtornos podem exacerbar a comorbidade. Assim, é preciso ter cuidado ao escolher o tratamento adequado. Por isso, convém estabelecer um plano de tratamento individualizado para cada paciente, dependendo de seu perfil sintomático.

Hoje em dia, o reconhecimento e o tratamento do TDAH em adultos, com a adaptação das considerações diagnósticas e psicofarmacológicas às manifestações específicas dessa doença nessa faixa etária, estão crescendo em ritmo rápido. Desse modo, existe a necessidade de maior reconhecimento de que o TDAH representa apenas metade do problema na maioria dos adultos com comorbidades e que o tratamento do TDAH nos adultos, normalmente, é concomitante com um ou mais transtornos adicionais, em geral com uma associação de fármacos para entender os diferentes problemas. Cada vez mais, há o reconhecimento de que a potencialização dos antidepressivos e dos ansiolíticos com atomoxetina (ou outro inibidor do NAT) pode não apenas melhorar os sintomas cognitivos do TDAH, mas também os de ansiedade, da depressão e, talvez, até o consumo maciço de álcool. É possível que a guanfacina ER, um agonista  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico seletivo, cujo uso foi aprovado para crianças, também demonstre sua utilidade no tratamento de adultos sem que conste na bula. Os estimulantes de ação prolongada também podem ser úteis em adultos, não apenas os especificamente aprovados para essa faixa etária, mas também os agentes mais novos, testados e aprovados inicialmente para uso em crianças, os quais podem ser usados no tratamento de adultos mesmo que não conste na bula.

# Tratamento

## Que sintomas devem ser tratados primeiro?

Na abordagem do TDAH, pode ser útil priorizar os sintomas que devem ser os primeiros alvos dos tratamentos psicofarmacológicos, mesmo à custa de atraso do tratamento de algumas condições ou mesmo do agravamento transitório de algumas dessas condições comórbidas, enquanto outros sintomas são inicialmente selecionados para obter melhora (Figura 12.21). Embora não haja estudo definitivo sobre essa abordagem, a experiência clínica de muitos especialistas sugere que, em tais casos complexos, pode ser muito difícil efetuar qualquer progresso terapêutico se o paciente continuar a fazer uso abusivo de álcool ou de estimulantes. Assim, os problemas relacionados com o uso abusivo de substâncias devem estar no topo da lista para tratamento (Figura 12.21). Para o tratamento do TDAH, também pode ser necessário aguardar a melhora dos transtornos do humor e de ansiedade, sendo o TDAH considerado mais como um ajuste de sintonia fina no conjunto de sintomas do paciente (Figura 12.21).

Entretanto, existem problemas com essa abordagem de estabelecer prioridades quanto aos sintomas e transtornos a serem tratados primeiro. Por exemplo, muitas crianças são tratadas inicialmente para o TDAH e, talvez, de modo isolado, sem necessariamente avaliar as possíveis comorbidades, até que deixem de responder de modo adequado ao tratamento estimulante (Figura 12.21). Nos adultos, pode ser tão difícil tratar o uso abusivo de substâncias, os transtornos do humor e os transtornos de ansiedade que o foco da atenção terapêutica nunca chega ao TDAH ou, certamente, à dependência de nicotina. Quando se obtém melhora do transtorno do humor ou de ansiedade, o tratamento pode se estabilizar em um platô ou ser interrompido. Com bastante frequência, o foco do tratamento psicofarmacológico é dirigido ao transtorno de humor ou de ansiedade, o que descarta o TDAH comórbido (ou dependência de nicotina). Isto é, o TDAH pode ser considerado mera possibilidade secundária a ser abordada caso os sintomas cognitivos não sofram remissão após tratar o foco primário da atenção terapêutica, isto é, o transtorno de humor ou o transtorno de ansiedade. É interessante assinalar que frequentemente o TDAH deixa de ser o foco de tratamento em adultos, a não ser que se manifeste sem comorbidades. Tendo em vista que a ausência de comorbidades em adultos com TDAH é rara, isto pode explicar por que os adultos portadores de TDAH, em sua maioria, não são tratados.

O psicofarmacologista moderno e experiente mantém alto grau de suspeita quanto à presença de TDAH nos transtornos de humor, de ansiedade e de uso abusivo de substâncias, particularmente em adultos, visando sempre à remissão sintomática completa dos pacientes em tratamento. Na prática, isso significa explorar o uso de tratamentos para TDAH, como agentes que potencializem os tratamentos de primeira linha dos transtornos do humor, de ansiedade e de uso abusivo de substâncias, e não o contrário. Isso também significa, no tratamento a longo prazo do TDAH, considerar finalmente o tratamento da dependência de nicotina, uma vez controlados os sintomas do



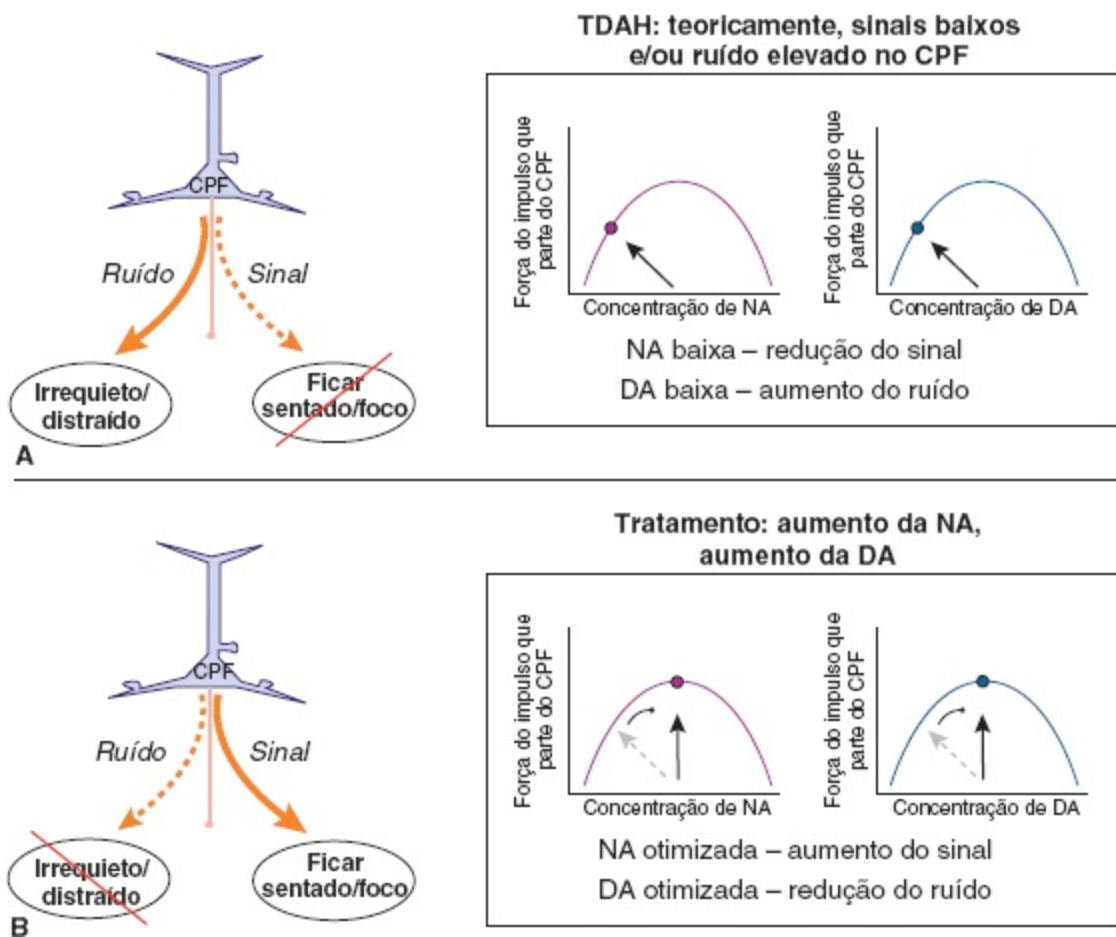
TDAH (Figura 12.21). Os adultos portadores de TDAH fumam tanto quanto os adultos com esquizofrenia, aproximadamente o dobro da frequência da população adulta normal nos EUA. Isso pode decorrer do fato de que a nicotina produz melhora subjetiva dos sintomas do TDAH, particularmente em pacientes cujo TDAH não é tratado. A nicotina aumenta a liberação de DA e a ativação, de modo que não é surpreendente ela ser subjetivamente efetiva para os sintomas do TDAH. A dependência de nicotina e os tratamentos psicofarmacológicos para o abandono do tabagismo são discutidos de modo detalhado no Capítulo 14, sobre uso abusivo de substâncias.

## Tratamento do TDAH com estimulantes

### Princípios gerais

Conforme anteriormente discutido e ilustrado nas Figuras 12.11 e 12.13, quando tanto a DA quanto a NA estão demasiado baixas, a força do impulso que parte do córtex pré-frontal também é bastante reduzida, o que leva ao enfraquecimento do sinal e ao aumento do ruído (Figura 12.22A). Em termos comportamentais, isso pode se traduzir por uma pessoa agitada, que não consegue ficar sentada nem focar a atenção (Figura 12.22A). Para tratar esses sintomas, é necessário incrementar a força do sinal ao aumentar a liberação tanto de DA quanto de NA até alcançar níveis ótimos (Figura 12.22B). Isso pode ser obtido por meio de estimulantes e alguns agentes noradrenérgicos, conforme discutido adiante. O fortalecimento do impulso cortical pré-frontal seria benéfico para restaurar a capacidade de o paciente reconhecer sinais importantes e separá-los dos não importantes e conseguir sentar-se quieto e focar.

O que acontece se os sinais NA e DA forem excessivos? A ativação excessiva, assim como a deficiente, de NA e DA no córtex pré-frontal pode levar ao TDAH, conforme já discutido, com aumento do ruído e diminuição do sinal (Figura 12.13). A teoria sustenta que, em primeiro lugar, o estresse adicional de sofrer de TDAH, somado a outros estressores do ambiente, pode elevar ainda mais o ruído e reduzir o sinal, o que resulta em alta liberação de NA e DA, causando redução dos sinais e processamento ineficiente de informações (Figura 12.23A). Entretanto, conforme o estresse se torna crônico, os níveis de NA e de DA acabam caindo rapidamente, em virtude de sua depleção com o passar do tempo, porém sem alívio da deficiência dos impulsos de sinais (Figura 12.23B). Em última análise, o tratamento apropriado consiste em aumentar as concentrações de NA e de DA para possibilitar a normalização do comportamento (Figura 12.23C: ocorrem redução do ruído e aumento do sinal).

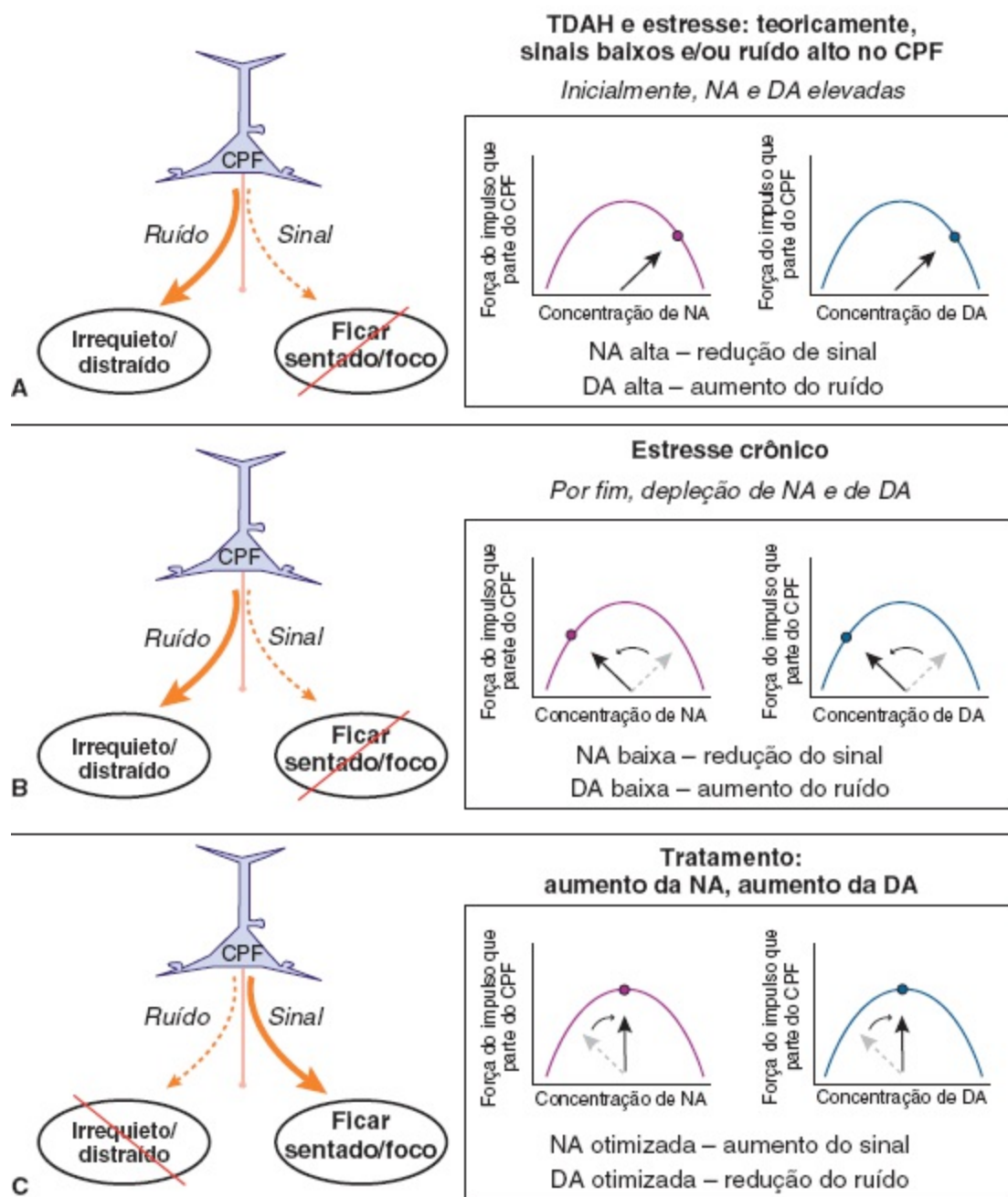


**Figura 12.22 A importância dos níveis de NA e de DA no CPF no TDAH.** Quando tanto a DA quanto a NA estão demasiado baixas (*i. e.*, à esquerda da curva em forma de U invertido), a força do impulso que parte do córtex pré-frontal é muito reduzida, o que resulta em enfraquecimento do sinal e aumento do ruído (**A**, lado direito). A incapacidade de permanecer sentado e de focar constitui manifestações clínicas frequentes dessa razão sinal-ruído desequilibrada (**A**, lado esquerdo). Para tratar esses sintomas, é necessário aumentar a força do impulso ao elevar (**B**, lado direito, para a direita na curva em forma de U) as concentrações tanto de DA quanto de NA, até alcançar a dose ideal (parte superior da curva em forma de U invertido).

Os clínicos experientes sabem perfeitamente que pacientes com DA e NA em excesso (situação representada na Figura 12.23A), ou insuficientes (situação representada na Figura 12.23B) ou, ainda, com uma combinação de ambas em diferentes vias podem ser muito difíceis de tratar. Por exemplo, nas crianças, na presença de tiques, que geralmente representam ativação excessiva de DA no estriado, pode haver necessidade de antipsicóticos bloqueadores de DA, condição muito difícil de tratar nos pacientes com TDAH que apresentam ativação deficiente da DA no córtex e que necessitam de estimulantes potencializadores de DA. Os estimulantes podem aliviar os sintomas do TDAH, porém agravam bastante os tiques. Crianças e adolescentes que apresentam transtorno de conduta, transtorno desafiador e de oposição, transtornos psicóticos e/ou transtorno bipolar com mania ou sintomas mistos (teoricamente associados à ativação excessiva de DA em alguns circuitos pré-frontais: Figura 12.8) comórbidos com TDAH (teoricamente associado à deficiência de ativação de DA em outros circuitos pré-frontais: Figura 12.7) estão entre os pacientes de maior desafio para

os clínicos que tratam pacientes jovens.

As condições envolvendo ativação excessiva da DA sugerem tratamento com antipsicótico atípico. Contudo, o TDAH sugere tratamento com estimulante. Esses dois agentes podem ser associados? De fato, em casos extremos, estimulantes podem ser combinados com antipsicóticos atípicos. A justificativa para essa associação explora o fato de os antipsicóticos atípicos liberarem simultaneamente DA no córtex pré-frontal estimulando os receptores  $D_1$ , enquanto atuam nas áreas límbicas bloqueando os receptores  $D_2$ . Esse mecanismo de ação dos antipsicóticos atípicos é discutido detalhadamente no Capítulo 5. Nos pacientes que podem necessitar de tratamento com antipsicóticos atípicos para sintomas psicóticos ou maníacos, mas que também são portadores de TDAH, às vezes é possível potencializar cautelosamente o antipsicótico atípico com estimulante. Isso aumentando a liberação de DA em grau ainda maior para atuar nos receptores  $D_1$  do córtex pré-frontal, na esperança de reduzir os sintomas de TDAH e, ao mesmo tempo, bloquear a estimulação da DA nos receptores  $D_2$  nas áreas límbicas. É o suficiente para impedir o agravamento da mania ou da psicose. Esse tipo de abordagem é controvertido e deve ser deixado para os especialistas que tratam pacientes difíceis, que não conseguem melhorar adequadamente com monoterapia.



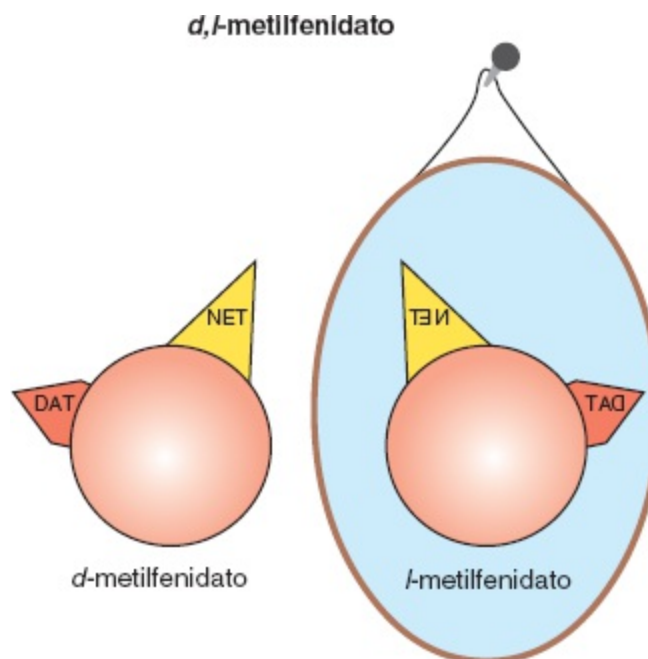
**Figura 12.23 Estresse crônico no TDAH.** A ativação excessiva da NA e da DA no córtex pré-frontal (CPF) pode resultar em TDAH ao aumentar o ruído e diminuir o sinal. Em primeiro lugar, o estresse adicional de sofrer do transtorno pode elevar ainda mais o ruído e reduzir o sinal (**A**. concentrações elevadas de NA e de DA, o que resulta em diminuição do impulso). Conforme o estresse crônico se estabiliza, os níveis de NA e de DA caem rapidamente (**B**. baixas concentrações de NA e de DA, que também resultam em diminuição do impulso), porém sem alteração do sinal. Os tratamentos que aumentam as concentrações de NA e de DA podem normalizar o comportamento (**C**. redução do ruído e aumento do sinal).

Para os adultos com TDAH e ansiedade, pode ser difícil, ou mesmo um desafio, tentar tratar a ansiedade com ISRS/IRSN ou benzodiazepínicos e, simultaneamente, administrar o estimulante para melhorar o TDAH, o que provoca grave aumento da ansiedade. Para os adultos com TDAH e uso abusivo de substâncias, pode não fazer muito sentido administrar estimulantes a esses indivíduos com o objetivo tratar o TDAH. Nesses casos, potencializar antidepressivos ou ansiolíticos com um ativador tônico dos sistemas DA e/ou NA, a exemplo do inibidor do NAT de ação prolongada (inibidores da recaptação de noradrenalina, IRN), ou do agonista  $\alpha_{2A}$ -adrenérgico, em lugar do

estimulante, pode constituir uma abordagem efetiva a longo prazo para ansiedade, depressão ou uso abusivo de substâncias comórbidos com o TDAH. Alguns estudos sobre inibidores do NAT relatam melhora dos sintomas do TDAH e da ansiedade, enquanto outros, do TDAH e do consumo excessivo de álcool. São necessários mais ensaios clínicos controlados para esclarecer a capacidade de resposta do TDAH e de condições comórbidas ao tratamento com inibidores do NAT ou agonistas  $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos.

## Metilfenidato

O mecanismo de ação dos estimulantes está ilustrado nas Figuras 12.24 e 12.31. A administração oral de doses clinicamente aprovadas do estimulante metilfenidato bloqueia os transportadores de NA e de DA (NAT e DAT) (Figuras 12.25, 12.30, 12.31). Normalmente, a dopamina é liberada (seta 1 na Figura 12.25A), captada de volta ao neurônio dopaminérgico pelo DAT (seta 2 na Figura 12.25A) e, por fim, armazenada na vesícula sináptica pelo VMAT (seta 3 na Figura 12.25A). O metilfenidato bloqueia o DAT e o NAT de modo alostérico, interrompendo a recaptção de dopamina pelo DAT (Figura 12.25B) e de noradrenalina pelo NAT (Figura 12.25C), sem nenhuma ação sobre o VMAT (Figuras 12.25B e 12.25C). O metilfenidato bloqueia o NAT e o DAT de modo muito semelhante ao mecanismo de bloqueio dos antidepressivos (ver discussão no Capítulo 7 e Figura 7.36), isto é, por meio de sua ligação ao NAT e ao DAT em sítios *distintos* daqueles onde as monoaminas ligam-se a eles, isto é alostericamente. Desta maneira, o metilfenidato interrompe as bombas de recaptção, de modo que o neurotransmissor não seja transportado para dentro do neurônio pré-sináptico (Figuras 12.25B e 12.25C). O metilfenidato apresenta um isômero *d* e um isômero *l* (Figura 12.24), sendo o isômero *d* muito mais potente do que o isômero *l* tanto em sua ligação ao NAT quanto ao DAT (Figura 12.30). O metilfenidato está disponível na forma do enantiômero único *d*-metilfenidato em preparações de liberação imediata e de liberação controlada.

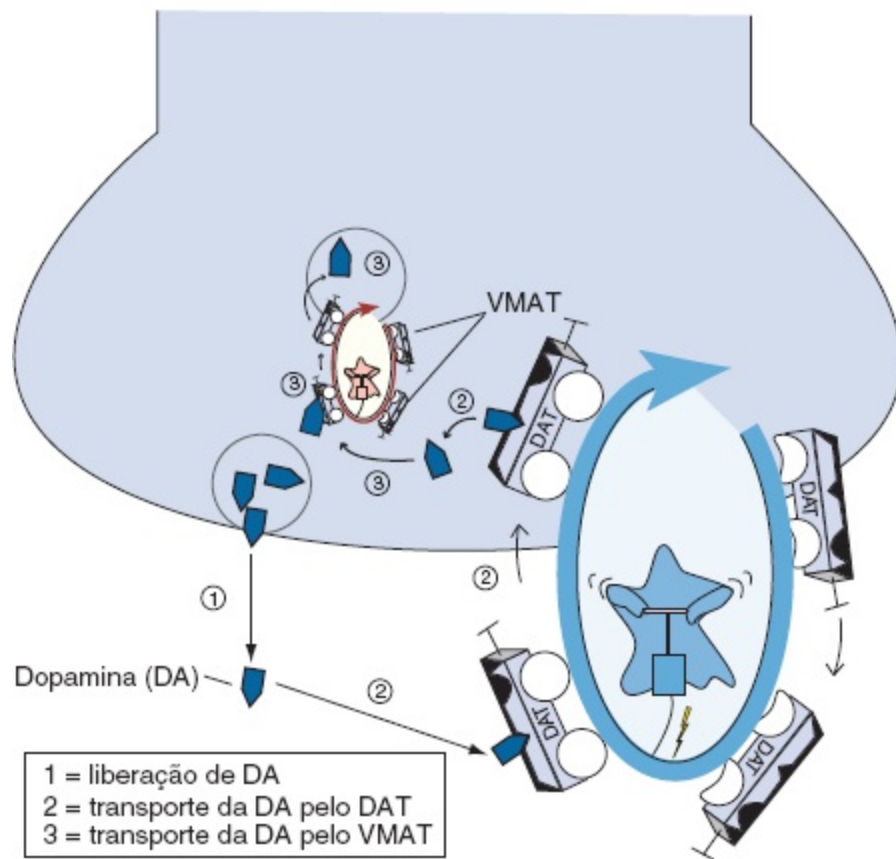


**Figura 12.24 d,l-metilfenidato.** A forma racêmica do metilfenidato relaciona-se com os isômeros *d* e *l*. O *d,l*-metilfenidato leva ao aumento da liberação de DA no *nucleus accumbens* e de NA e DA no córtex pré-frontal por meio do bloqueio das bombas de recaptação DAT e NAT. Os mesmos efeitos são produzidos pelo *d*-metilfenidato. O metilfenidato está disponível em diversas formulações, como comprimidos regulares e de liberação imediata mastigáveis, novos e antigos comprimidos de liberação prolongada, novas cápsulas de liberação prolongada e soluções orais, bem como adesivos transdérmicos. A formulação transdérmica pode não apenas ter menor potencial de uso abusivo, mas também aumentar a adesão ao tratamento.

## Anfetamina

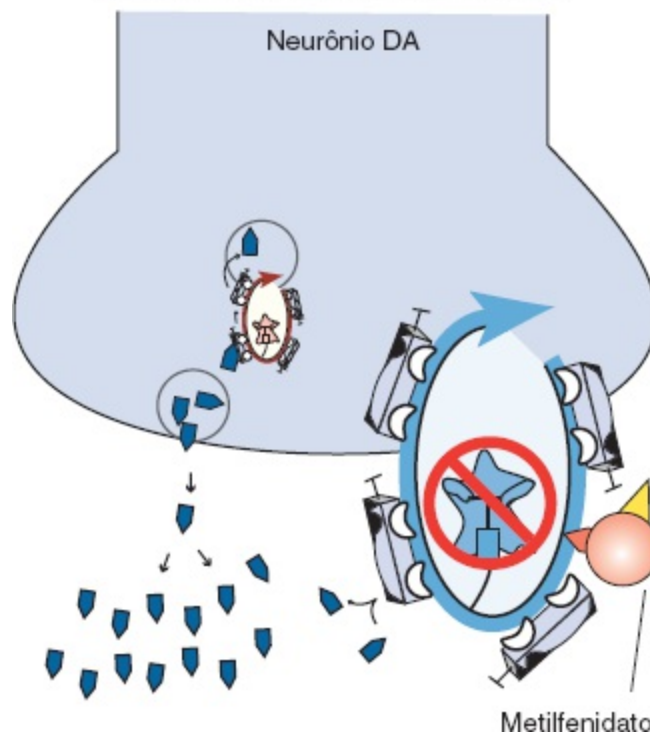
A administração oral de doses clinicamente aprovadas do estimulante anfetamina, à semelhança do metilfenidato, também bloqueia os transportadores de NA e de DA (NAT e DAT), porém de outro modo (Figuras 12.26, 12.27, 12.28, 12.30, 12.31). Diferentemente do metilfenidato e dos antidepressivos, a anfetamina é um inibidor competitivo e um pseudossustrato do NAT e do DAT (Figura 12.28). Ela se liga ao *mesmo* sítio onde as monoaminas se conectam com o transportador, inibindo, assim, a recaptação de NA e de DA (Figura 12.28). Nas doses de anfetamina usadas para o tratamento do TDAH, as diferenças clínicas nas ações da anfetamina, em comparação com as do metilfenidato, podem ser relativamente pequenas. Entretanto, com as altas doses de anfetamina utilizadas por adictos de estimulantes, são desencadeadas outras ações farmacológicas da anfetamina. Após inibição competitiva do DAT (Figura 12.28A), a anfetamina é, na realidade, transportada de “carona” no terminal DA pré-sináptico, ação não compartilhada pelo metilfenidato ou pelos antidepressivos (Figura 12.28A). Quando presente em quantidades suficientes, como as que ocorrem com doses alcançadas no uso abusivo, a anfetamina também é um inibidor competitivo do transportador vesicular (VMAT2) tanto da DA quanto da NA (Figura 12.28B). Desse modo, quando a anfetamina pega outra carona nas vesículas sinápticas, ela desloca a DA, produzindo uma inundação de liberação de DA (Figura 12.28C). Conforme a DA se acumula no citoplasma do neurônio pré-sináptico, causa uma inversão na direção do DAT, liberando DA intracelular na sinapse, abrindo os canais pré-sinápticos para a liberação adicional de DA e inundando a sinapse (Figura 12.28D). Essas ações farmacológicas da anfetamina em altas doses não estão ligadas a qualquer ação terapêutica no TDAH, porém a reforço, recompensa, euforia e uso abusivo contínuo. As ações da anfetamina, da metanfetamina e da cocaína em altas doses, administradas por via oral em formulações de liberação imediata ou por via intranasal, intravenosa ou fumada são discutidas de modo mais pormenorizado no Capítulo 14 sobre uso abusivo de substâncias.





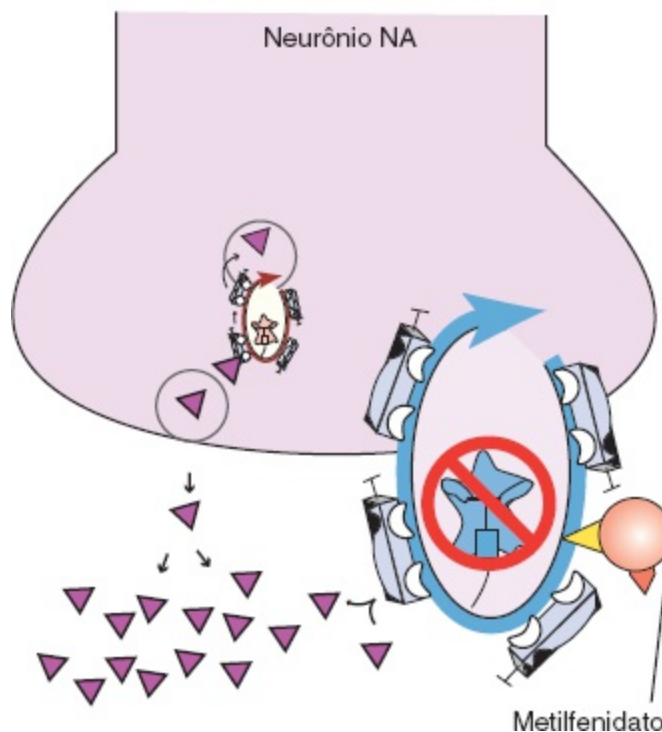
**Figura 12.25A Regulação do transporte e disponibilidade da dopamina sináptica.** Para compreender como os estimulantes atuam, é necessário saber como a DA é eliminada da fenda sináptica e armazenada. A regulação da DA sináptica depende do funcionamento adequado de dois transportadores: o transportador de dopamina (DAT) e o transportador vesicular de monoaminas (VMAT). Após sua liberação (1), a DA pode atuar nos receptores pós-sinápticos ou ser transportada de volta ao terminal por meio do DAT (2). Uma vez no interior do terminal, a DA é “encapsulada” em vesículas por meio do VMAT (3). Assim, essas vesículas cheias de DA podem se fundir com a membrana, o que resulta em maior liberação de DA. Esse mecanismo primorosamente sintonizado garante que os níveis de DA nunca alcancem níveis tóxicos na sinapse, nem no terminal. Ao “englobar” a DA em vesículas, é possível que o neurônio DA assegure a viabilidade da DA.

### Mecanismo de ação do metilfenidato

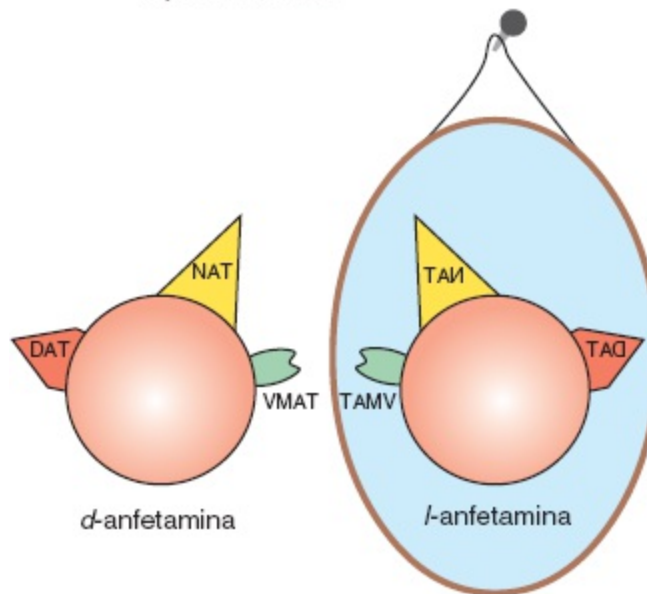


**Figura 12.25B Mecanismo de ação do metilfenidato: neurônios dopaminérgicos.** O metilfenidato atua no DAT, de modo semelhante à atuação dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) no transportador de serotonina (SERT), isto é, ao bloquear a recaptação de DA no terminal. O metilfenidato basicamente “congela” o transportador no tempo, impedindo a recaptação de DA e, portanto, levando ao aumento de sua disponibilidade sináptica. Diferentemente da anfetamina, o metilfenidato não é captado no terminal DA pelo transportador.

### Mecanismo de ação do metilfenidato

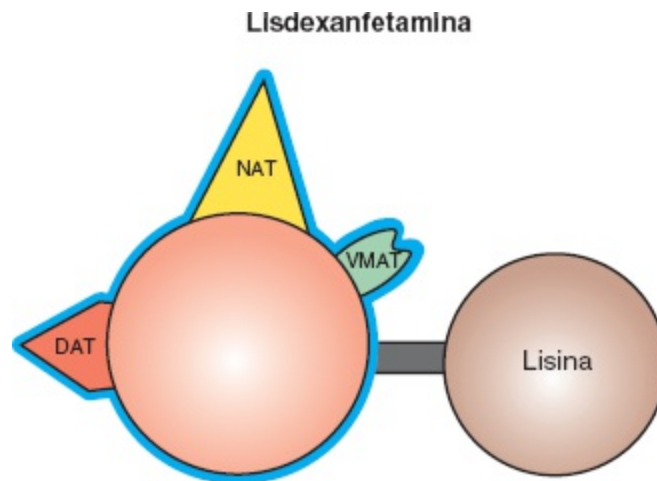


**Figura 12.25C Mecanismo de ação do metilfenidato: neurônios noradrenérgicos.** O metilfenidato atua no NAT de modo semelhante a suas ações no DAT, ou seja, bloqueando a recaptação de NA no terminal. O metilfenidato “congela” o transportador no tempo, impedindo a recaptação de NA e, assim, levando ao aumento de sua disponibilidade sináptica. Diferentemente da anfetamina, o metilfenidato não é captado no terminal NA pelo transportador.



**Figura 12.26 *d,l*-anfetamina.** A *d,l*-anfetamina relaciona-se com ambos os enantiômeros, *d* e *l*. À semelhança da *d*-anfetamina, a *d,l*-anfetamina é um inibidor competitivo do DAT, do NAT e do VMAT. Entretanto, existem diferenças sutis. Por exemplo, o isômero *d* é mais potente em sua ligação ao DAT e ambos os isômeros *d* e *l* são equipotentes em sua ligação ao NAT. Isso é traduzido nas seguintes ações desses compostos: a *d*-anfetamina terá ação relativamente maior sobre o DAT do que sobre o NAT. Enquanto isso, os sais mistos, tanto da *d*-anfetamina quanto da *l*-anfetamina, terão ação relativamente maior sobre o NAT do que o isômero *d*, porém, de modo global, ainda mais ação sobre o DAT do que sobre o NAT. Essas pequenas diferenças são particularmente perceptíveis nas doses mais baixas de amfetamina e de *d,l*-anfetamina, bem como em alguns pacientes. Diferentes formulações de *d,l*-anfetamina foram aprovadas para o tratamento do TDAH em crianças e adultos.

A amfetamina tem isômeros *d* e *l* (Figuras 12.26, 12.27, 12.30). O isômero *d* é mais potente do que o isômero *l* para a ligação ao DAT, porém ambos os isômeros são igualmente mais potentes em suas ações na ligação do NAT. Dessa maneira, as preparações de *d*-anfetamina exercem ação relativamente maior sobre o DAT do que sobre o NAT. Os sais mistos de *d*-anfetamina e *l*-anfetamina têm ação relativamente maior sobre o NAT do que sobre a *d*-anfetamina. No entanto, de modo geral, exerce ação ainda maior sobre o DAT do que sobre o NAT (ver Figura 12.30). Esses mecanismos farmacológicos de ação dos estimulantes atuam particularmente em doses terapêuticas mais baixas usadas para o tratamento do TDAH. A *d*-anfetamina também está disponível em uma formulação ligada ao aminoácido lisina (Figura 12.27), que não é absorvida até ser lentamente clivada em *d*-anfetamina ativa no estômago e lentamente absorvida.



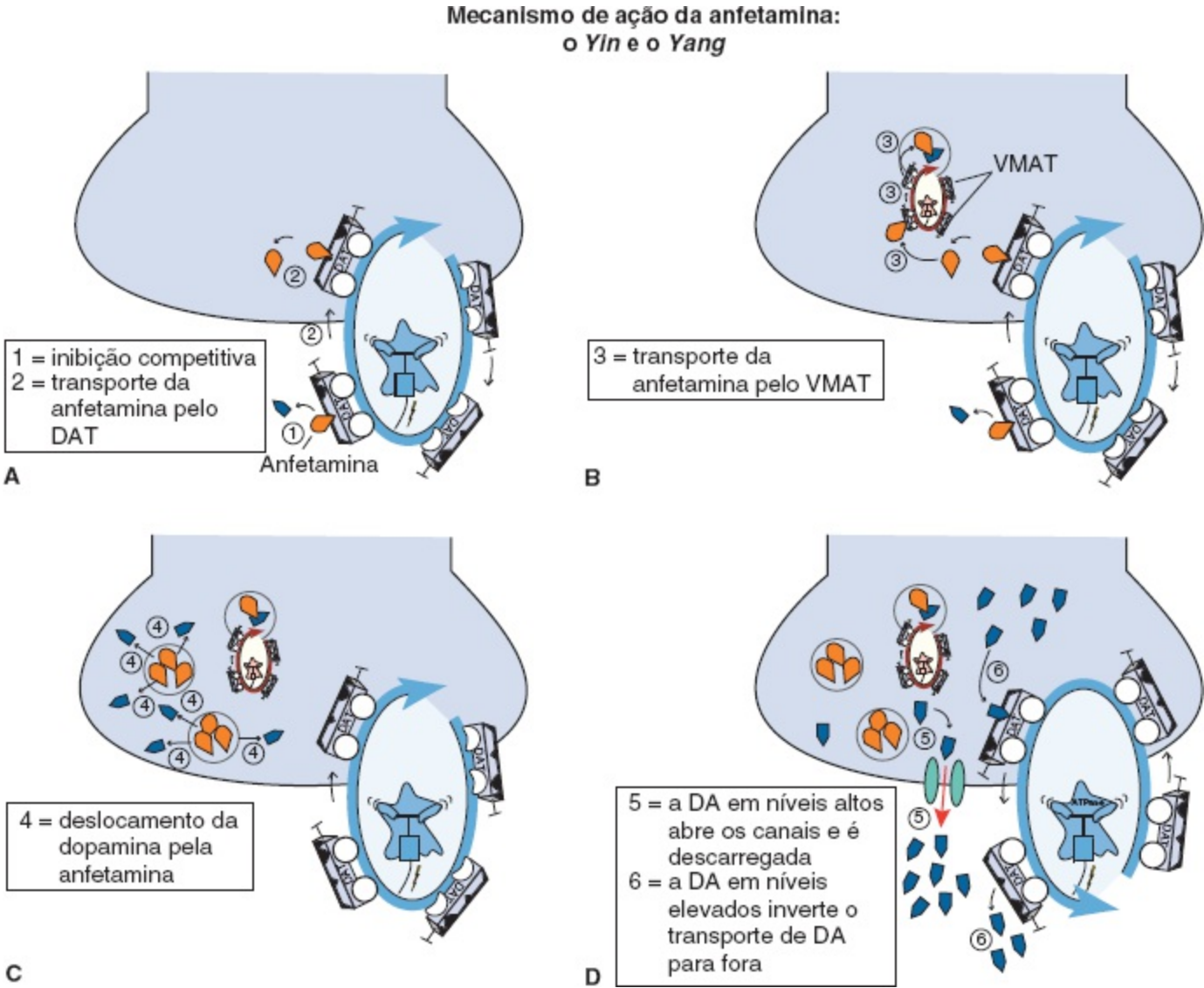
**Figura 12.27 Lisdexanfetamina.** A lisdexanfetamina é o profármaco da *d*-anfetamina, ligada ao aminoácido lisina. Só tem atividade central como *d*-anfetamina quando clivada no estômago nos compostos ativos *d*-anfetamina e *l*-lisina livre.

### Estimulantes de liberação lenta versus de liberação rápida e o DAT misterioso

A ocupação rápida e em alto grau do DAT por estimulantes pode causar euforia e levar a uso abusivo. Enquanto isso, sua ocupação de início lento e em menor grau pode ser consistente com ações antidepressivas e melhora da desatenção no TDAH. Por isso, o DAT parece ser um alvo um tanto misterioso dos fármacos, fornecendo um tipo de resposta quando sua ocupação por determinado estimulante é rápida, saturante e de ação curta (*i. e.*, resultando em “barato”, reforço e, eventualmente, uso compulsivo) (Figura 12.30). Além disso, há um conjunto totalmente diferente de respostas se a ocupação do mesmo alvo (o DAT) pelo mesmo estimulante aumentar lentamente, tiver saturação incompleta e durar muito tempo (produzindo ações terapêuticas no TDAH e na depressão sem “barato” ou uso abusivo) (Figura 12.31). Dessa maneira, as considerações farmacocinéticas parecem ser tão importantes para as ações dos estimulantes em geral, e no TDAH em particular, quanto seus mecanismos farmacodinâmicos.

Os clínicos, os pais e os pacientes frequentemente perguntam se existe alguma diferença entre o uso de estimulantes no tratamento do TDAH e o uso excessivo de estimulantes nos transtornos de uso de substâncias. A diferença reside menos no mecanismo de ação e mais na natureza do DAT misterioso, que demonstra respostas clínicas muito distintas a diferentes vias de administração e doses e, portanto, quão rápida, forte e completamente o DAT é bloqueado. Quando são usados estimulantes em determinado paciente, pode ser preferível obter um nível do fármaco de elevação lenta, constante e em equilíbrio dinâmico (Figura 12.29A). Nessas circunstâncias, o padrão de descarga da DA será tônico, regular e não sujeito a níveis flutuantes de DA. Alguma descarga pulsátil é adequada, particularmente quando envolvida no reforço e na saliência da aprendizagem (Figura 12.10). Todavia, conforme ilustrado na Figura 12.13, a estimulação da DA segue uma curva em forma de U invertido, de modo que DA em excesso irá simular as ações da DA no estresse (Figura 12.12) em doses mais altas ou simular o uso abusivo de substâncias nas doses máximas (Figura 12.29B). Por isso, a administração pulsátil do fármaco para produzir liberação intermitente de DA,

diferentemente da liberação constante, irá levar aos efeitos prazerosos altamente reforçadores do uso abusivo de substâncias.

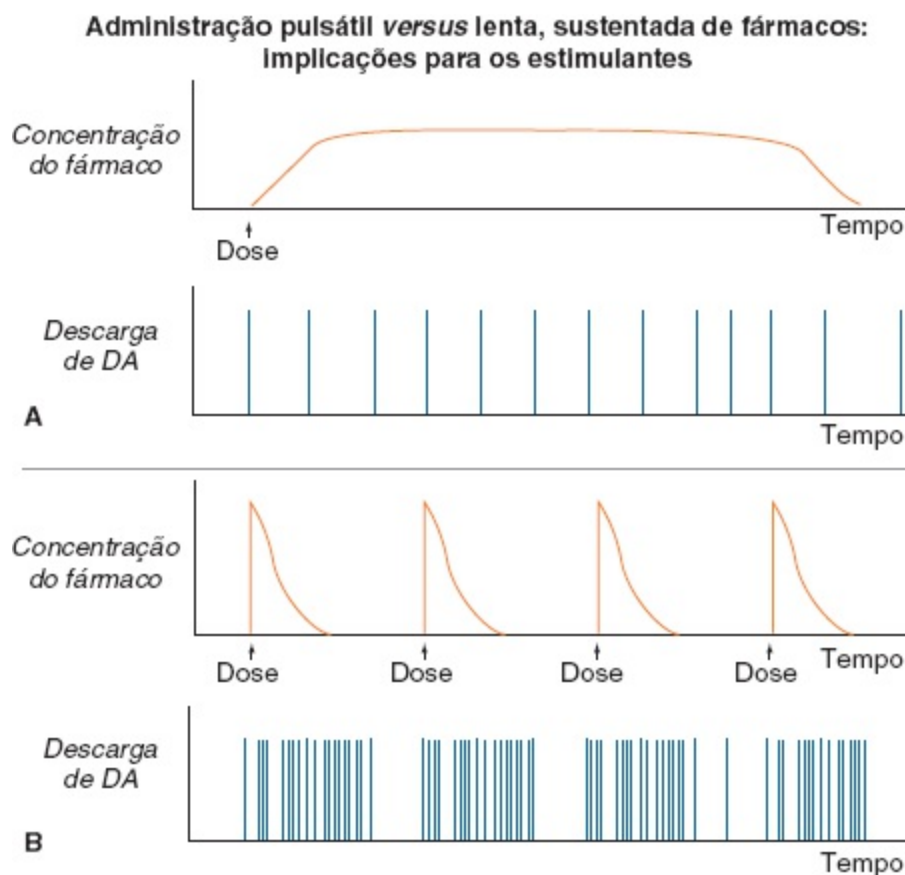


**Figura 12.28 Mecanismo de ação da anfetamina: o yin e o yang.** O *yin* relaciona-se com a administração terapêutica e controlada do fármaco, produzindo aumentos de tipo tônico. Quanto ao *yang*, doses abusivas e uso pulsátil da substância causam aumentos de tipo fásico. Esta figura mostra a atuação da anfetamina como inibidor competitivo do DAT, competindo, assim, com a DA (1) ou com a NA no NAT (não mostrado). Isso difere das ações do metilfenidato no DAT e no NAT, que não são competitivas. Além disso, como a anfetamina também é um inibidor competitivo do VMAT (propriedade que o metilfenidato não tem), ela é, na realidade, captada no terminal DA por meio do DAT (2), onde pode ser então acondicionada em vesículas (3). Quando há altos níveis, a anfetamina leva ao deslocamento da DA das vesículas para o terminal (4). Além disso, uma vez alcançado o limiar crítico de DA, esta é expelida do terminal por meio de dois mecanismos: a abertura dos canais para possibilitar uma descarga maciça de DA na sinapse (5) e a inversão do DAT (6). Essa rápida liberação de DA leva ao efeito eufórico sentido após o uso da anfetamina.

Nos últimos anos, houve uma explosão nas atividades de desenvolvimento de novos fármacos visando otimizar as características de administração de estimulantes para o TDAH. Não se trata de meros truques para prolongar a patente, nem meros recursos para maior conveniência, embora certamente seja, para uma criança, uma vantagem não ter que tomar uma segunda dose de estimulante na metade do dia na escola. O mais importante é que os estimulantes de “dose lenta”, mostrados na



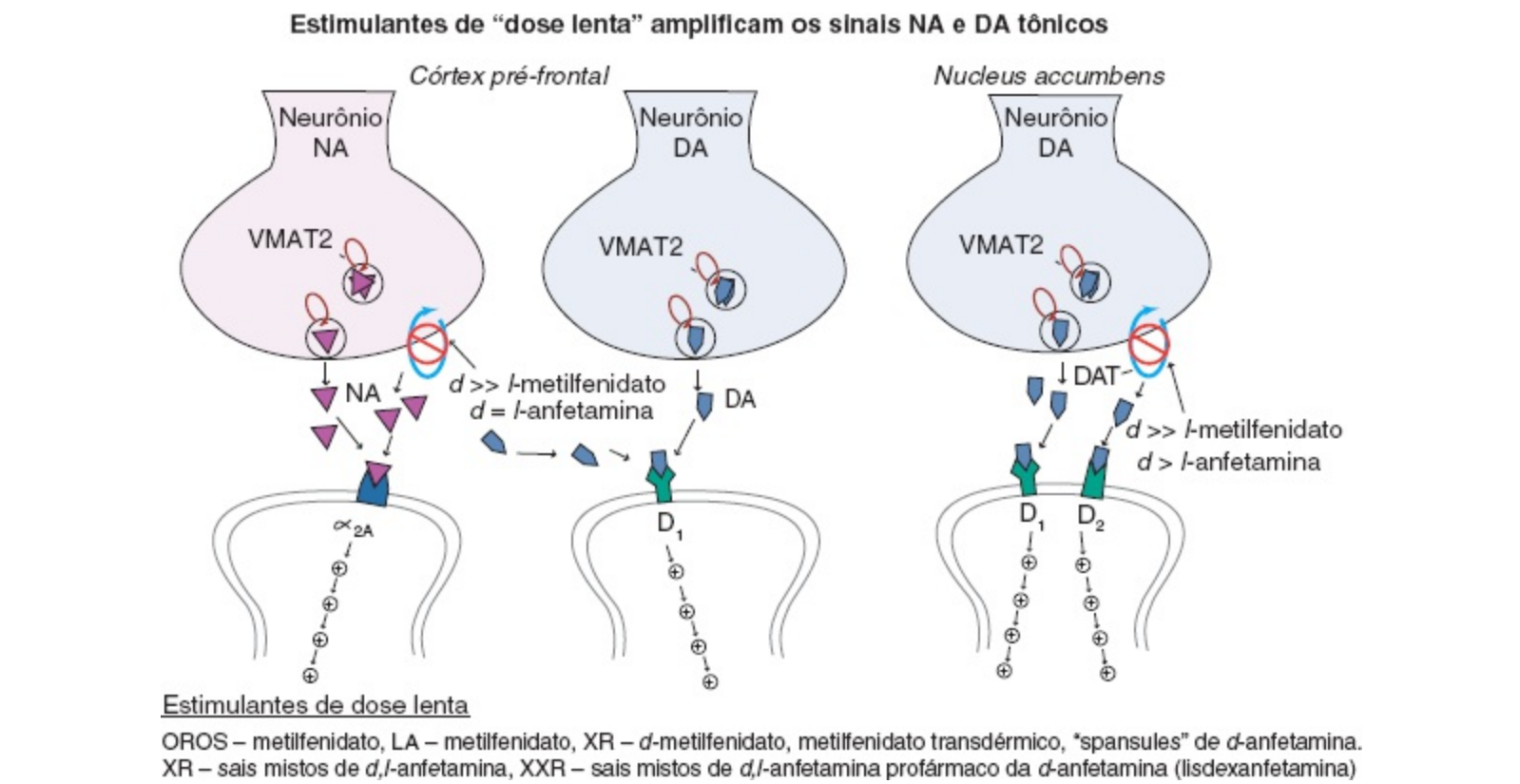
Figura 12.30, otimizam a frequência, a quantidade e a duração de ocupação do estimulante no NAT e no DAT para uso terapêutico no TDAH. A otimização no tratamento do TDAH significa ocupar uma quantidade suficiente de NAT no córtex pré-frontal, com início lento o suficiente e também duração de ação longa o suficiente para potencializar a sinalização NA tônica por meio dos receptores  $\alpha_{2A}$  e aumentar a sinalização DA tônica por meio dos receptores  $D_1$ . Isso ocupa, entretanto, quantidade suficientemente pequena de DAT no *nucleus accumbens* de modo a não aumentar a sinalização básica por meio dos receptores D2 (Figura 12.30). Parece que os pacientes portadores de TDAH obtêm melhora terapêutica com estimulantes dependendo da rapidez, da quantidade e da duração da ocupação do NAT e do DAT. Quando essa ocupação pelo estimulante é feita de modo ideal, com início lento e níveis do fármaco substancial, porém abaixo da saturação e com longa duração de ação antes de declinar e desaparecer, o paciente melhora os sintomas do TDAH, com horas de alívio e ausência de euforia (Figura 12.30). A administração tônica de estimulantes amplifica os aumentos tônicos desejados na ação da DA e da NA, produzindo melhora do TDAH durante várias horas. Por outro lado, a Figura 12.31 mostra como *não* tratar o TDAH com estimulantes: isto é, pela administração pulsátil e frequente de altas doses de estimulantes de ação curta, que se aproxima estreitamente da melhor maneira de usar esses agentes para produzir euforia e reforço com amplificação dos sinais NA e DA fásicos (Figura 12.31).



**Figura 12.29 Administração pulsátil versus lenta e sustentada do fármaco.** A diferença entre estimulantes como tratamento e estimulantes como uso abusivo de substâncias reside menos no seu mecanismo de ação do que na sua via de administração e doses e, portanto, o quão completamente e por quanto tempo o DAT é bloqueado. Quando os estimulantes são usados como tratamento, pode ser preferível obter um nível de elevação lenta, constante e em estado de

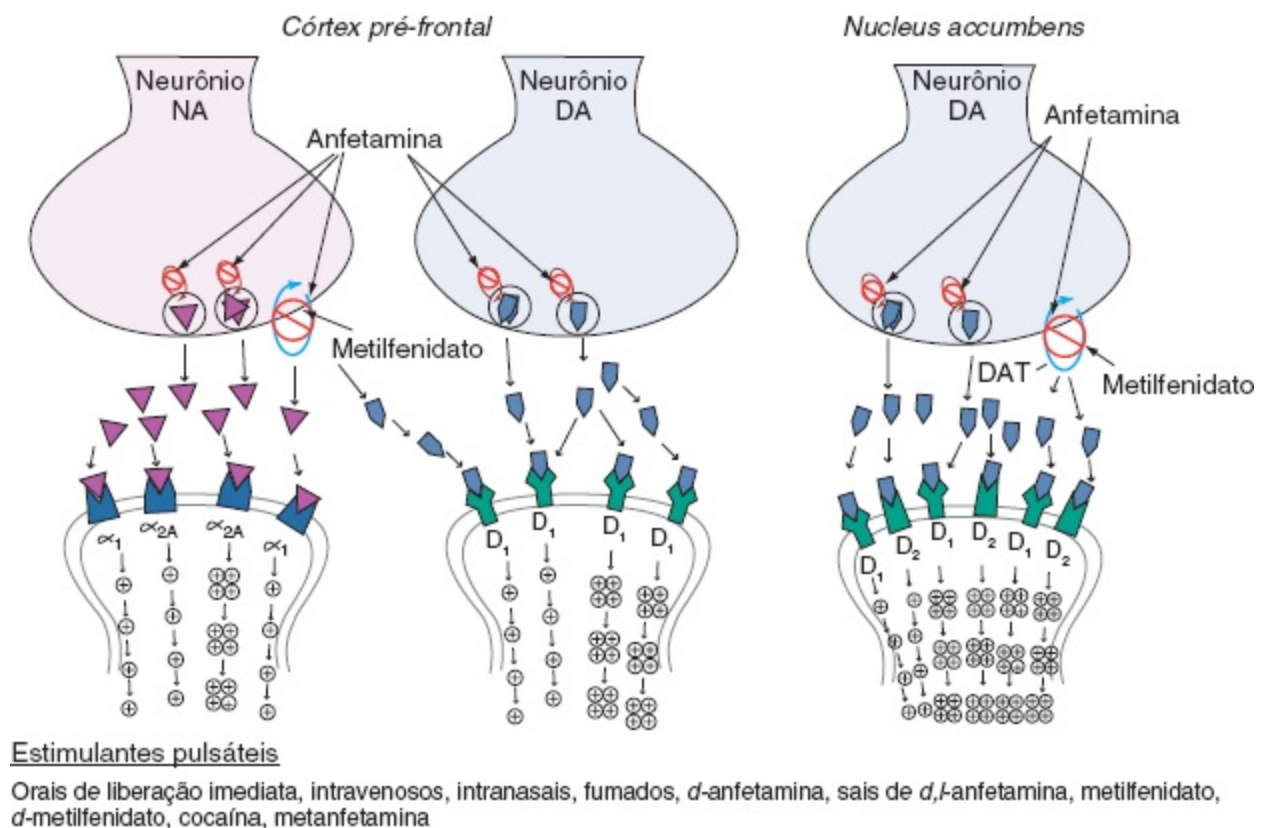


equilíbrio dinâmico do fármaco (A). Nessas circunstâncias, o padrão de descarga de DA será tônico, regular e não sujeito a níveis flutuantes de dopamina. Embora alguma descarga pulsátil possa ser benéfica, particularmente quando envolvida no aprendizado de reforço e na saliência, doses mais altas de DA irão simular as ações da DA no estresse e o uso abusivo de substâncias quando usada em doses mais elevadas (B). Diferentemente da administração constante de DA, sua administração pulsátil pode levar a efeitos prazerosos altamente reforçadores da substância de uso abusivo e ao uso compulsivo, bem como adicção.



**Figura 12.30 Estimulantes de doses lentas amplificam os sinais noradrenérgicos e dopaminérgicos tônicos.** Hipoteticamente, o potencial de uso abusivo ou não de uma substância depende de como ela afeta a via DA. Em outras palavras, as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos estimulantes afetam seu perfil terapêutico, bem como seu perfil de potencial de uso abusivo. As formulações de liberação prolongada dos estimulantes orais, o adesivo transdérmico de metilfenidato e a lisdexanfetamina, um novo profármaco, são todos considerados estimulantes de “dose lenta” e podem amplificar os sinais NA e DA tônicos, que se acredita estarem baixos no TDAH. Esses agentes bloqueiam o transportador de noradrenalina (NAT) no córtex pré-frontal e o transportador de DA (DAT) no *nucleus accumbens*. Os estimulantes de “dose lenta” ocupariam o NAT no córtex pré-frontal, com início lento o suficiente e com duração longa o suficiente para potencializar a sinalização NA e DA tônica por meio dos receptores  $\alpha_{2A}$  e  $D_1$  pós-sinápticos, respectivamente. Entretanto, eles não ocupam o DAT com a devida rapidez ou de modo suficientemente extenso no *nucleus accumbens* para aumentar a sinalização fásica por meio dos receptores  $D_2$ . Isto sugere redução do potencial de uso abusivo.

## Estimulantes pulsáteis amplificam os sinais tônicos e fásicos da NA e da DA



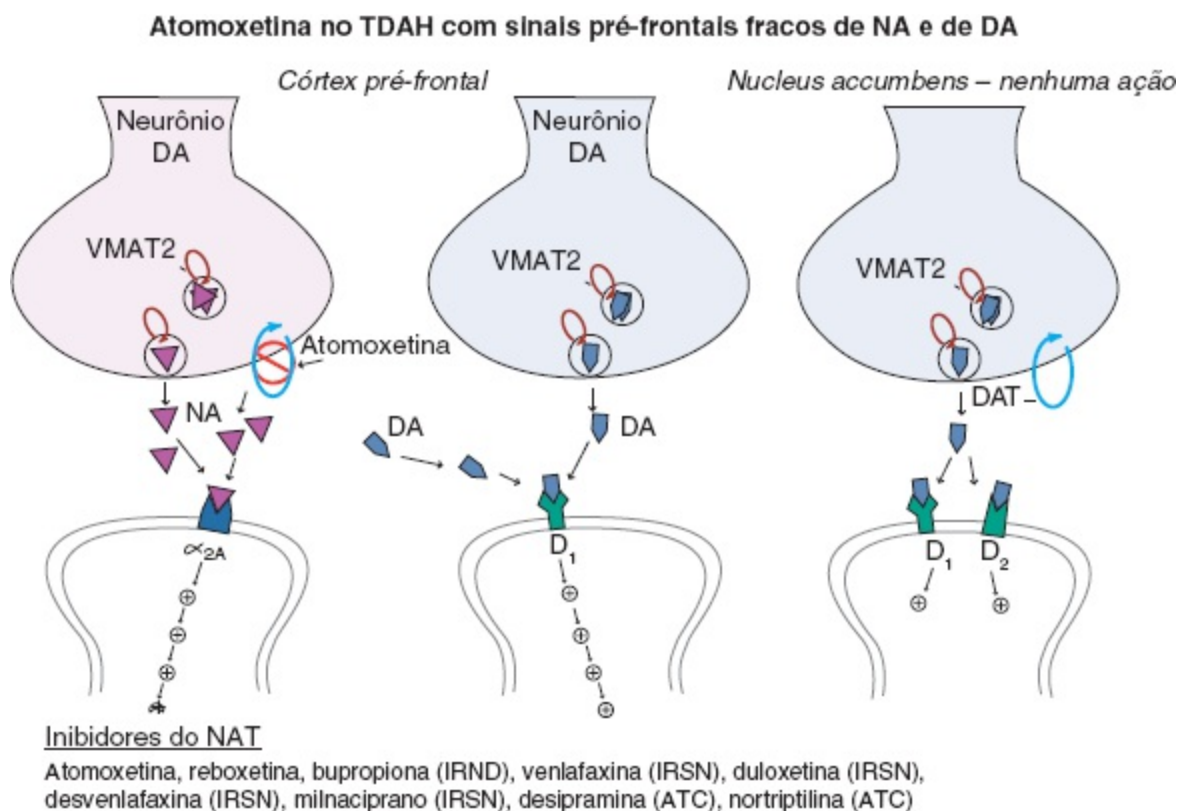
**Figura 12.31 Estimulantes pulsáteis amplificam os sinais tônicos e fásicos da noradrenalina e da dopamina.** Os estimulantes orais de liberação imediata – à semelhança dos estimulantes intravenosos, fumados ou inalados (que são considerados estimulantes pulsáteis) – levam a rápido aumento dos níveis de NA e DA. A rápida amplificação da descarga neuronal fásica de DA e da NA está associada a euforia e uso abusivo. Embora o metilfenidato e a amfetamina tenham mecanismos de ação ligeiramente diferentes, ambas as substâncias podem levar à liberação excessiva de DA. Essa maior liberação de DA também pode contribuir para o potencial de uso abusivo dos estimulantes com formulações de liberação imediata, devido ao aumento da sinalização DA tanto fásica quanto tônica.

## Tratamento do TDAH com agentes noradrenérgicos

### Atomoxetina

A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina ou IRN seletivo. Os IRN seletivos, também denominados inibidores do NAT, apresentam conhecidas propriedades antidepressivas (discutidas no Capítulo 7). Quanto a seu mecanismo de ação terapêutica no TDAH, tendo em vista que o córtex pré-frontal carece de altas concentrações de DAT, a DA é inativada, nessa parte do cérebro, pelo NAT. Assim, a inibição do NAT aumenta tanto DA quanto NA no córtex pré-frontal (Figuras 12.32 e 12.33; ver também a discussão no Capítulo 7 e Figura 7.34). Entretanto, como existem poucos neurônios NA e NAT no *núcleo accumbens*, a inibição do NAT não leva a aumento de NA nem de DA nessa região (Figura 12.32). Por esse motivo, em pacientes portadores de TDAH com sinais NA e DA fracos no córtex pré-frontal, o uso de um IRN seletivo, como a atomoxetina, aumenta tanto NA quanto DA no córtex pré-frontal, potencializando a sinalização tônica de ambas, porém sem aumento da NA nem da DA no *núcleo accumbens*. Por isso, a atomoxetina não

tem potencial de uso abusivo.



**Figura 12.32 Atomoxetina no TDAH com sinais pré-frontais de noradrenalina e de dopamina fracos.** Foi sugerido que a atomoxetina pode ter efeitos terapêuticos no TDAH sem potencial de uso abusivo. Como bloqueador da recaptação de noradrenalina, a atomoxetina provoca elevação dos níveis de NA e de DA no córtex pré-frontal, onde a inativação de ambos os neurotransmissores deve-se, em grande parte, ao NAT (à esquerda). Ao mesmo tempo, a ausência relativa de NAT no *nucleus accumbens* impede que a atomoxetina aumente os níveis de NA ou de DA nessa área do cérebro, reduzindo, assim, o risco de uso abusivo (à direita). Assim, conforme ilustrado na Figura 12.22, ao aumentar os níveis de NA e de DA para valores ótimos no córtex pré-frontal (parte superior da curva em forma de U invertido), a atomoxetina pode ser capaz de melhorar a atenção e diminuir a hiperatividade em paciente com TDAH.

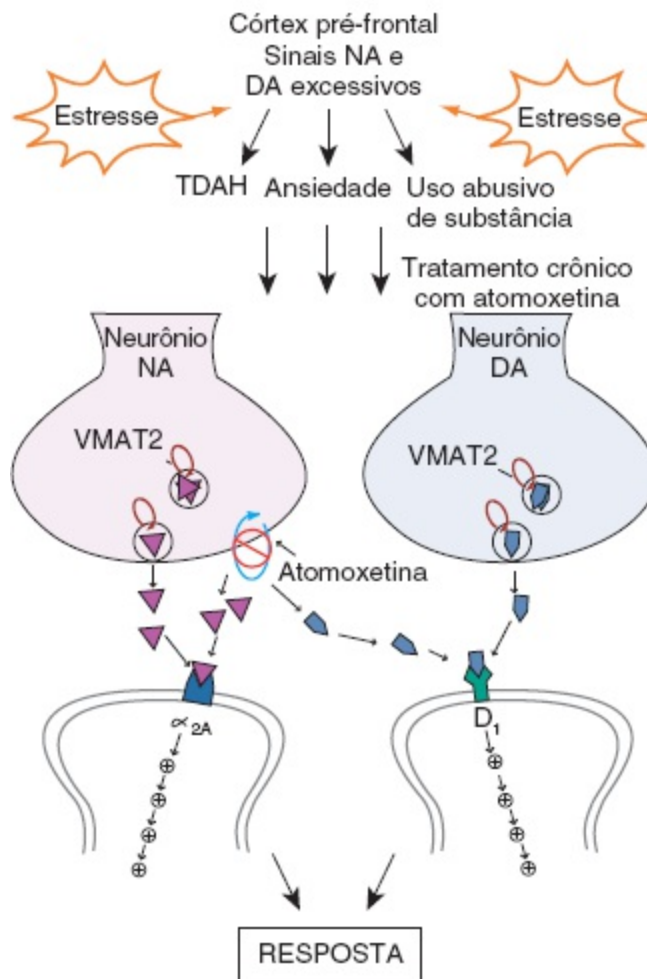
A atomoxetina é o único agente desse tipo aprovado para uso no TDAH. Entretanto, vários outros agentes exercem ações de IRN, como a reboxetina, antidepressivo e IRN seletivo aprovado (fora dos EUA)(Figura 7.38), bem como os vários IRSN, que não apenas exercem ações de IRN, mas também apresentam propriedades inibidoras da recaptação de serotonina (Figuras 7.30 a 7.34).

A bupropiona é um IRN fraco e também inibidor fraco do DAT. A bupropiona é um inibidor da recaptação de noradrenalina-dopamina (IRND). A Figura 12.34 faz uma comparação das ações da bupropiona e da atomoxetina (também discutida no Capítulo 7, ver Figuras 7.35 a 7.37). Vários antidepressivos tricíclicos têm ações notáveis de IRN, como a desipramina e a nortriptilina. Todos esses fármacos com propriedades de IRN foram usados no tratamento do TDAH, com graus variáveis de sucesso, porém apenas a atomoxetina foi investigada e aprovada para esse uso em crianças e adultos.

As ações hipotéticas da atomoxetina em pacientes portadores de TDAH com estresse e estados comórbidos presumivelmente associados à liberação excessiva e fásica de DA e de NA são

mostradas do ponto de vista conceitual, comparando-se os estados não tratados (Figura 12.12) com as alterações que ocorreriam após tratamento crônico com atomoxetina (Figura 12.13). Isto é, o TDAH em condições associadas a estresse crônico e comorbidades seria causado por circuitos NA e DA excessivamente ativos no córtex pré-frontal, provocando excesso de atividade fásica de NA e de DA (Figura 12.12). Quando há inibição do NAT de início lento, de longa duração e essencialmente persistente no córtex pré-frontal devido à atomoxetina, essa ação teoricamente restaura a sinalização tônica pós-sináptica de  $D_1$  e  $\alpha_{2A}$ -adrenérgica, infrarregula as ações NA e DA fásicas e dessensibiliza os receptores NA e DA pós-sinápticos. As possíveis consequências disso consistem em redução da hiperativação crônica do eixo HHSR e, portanto, reversão potencial da atrofia cerebral relacionada com o estresse e mesmo indução de neurogênese, que pode proteger o cérebro. Essas alterações bioquímicas e moleculares podem estar associadas à redução dos sintomas do TDAH, redução das recidivas e diminuição da ansiedade, da depressão e do consumo excessivo de álcool. Diferentemente do uso de estimulantes, em que as ações terapêuticas dependem dos níveis plasmáticos dos fármacos e da ocupação momentânea dos NAT/DAT, as ações a longo prazo dos IRN proporcionam alívio dos sintomas em 24 h, de modo semelhante aos ISRS e IRSN no tratamento da depressão e da ansiedade. Essas possibilidades já foram indicadas por pesquisas clínicas preliminares desse mecanismo de ação com IRN no TDAH, porém são necessários muitos outros trabalhos para estabelecer com certeza os efeitos a longo prazo da ação seletiva dos IRN, as diferenças de resultados, se houver, em comparação com as ações a longo prazo dos estimulantes e o melhor perfil de pacientes com TDAH para escolher esse mecanismo de IRN seletivo. Em geral, os IRN seletivos são menos eficazes na redução dos sintomas do TDAH do que os estimulantes nos ensaios clínicos a curto prazo, particularmente em pacientes que não apresentem comorbidades. Todavia, os IRN não são necessariamente inferiores em pacientes portadores de TDAH não tratados antes com estimulantes, ou em pacientes com TDAH que receberam tratamento a longo prazo (mais de 8 a 12 semanas). Os IRN podem ser, na verdade, preferíveis aos estimulantes para pacientes com comorbidades complexas.

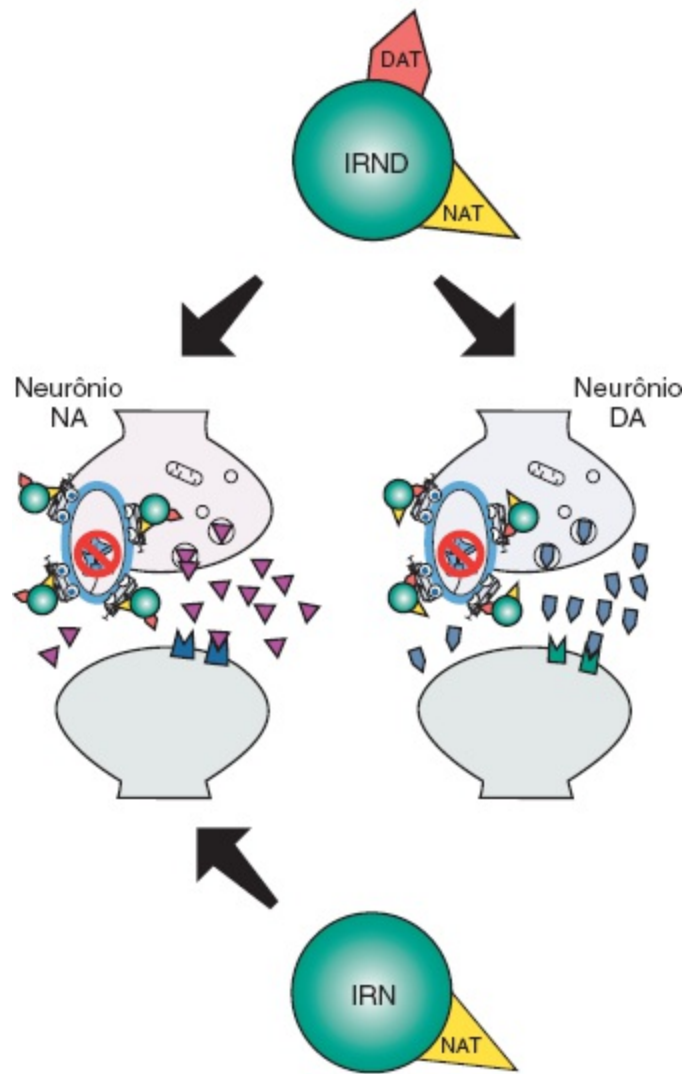
### Tratamento crônico com atomoxetina no TDAH com sinais NA e DA pré-frontais excessivos



**Figura 12.33 Tratamento crônico com atomoxetina no TDAH.** O estresse associado a uma sinalização NA e DA excessiva pode levar a TDAH, ansiedade ou uso abusivo de substâncias. Uma maneira de reduzir a estimulação excessiva consiste em dessensibilizar os receptores DA e NA pós-sinápticos, o que possibilita que os neurônios retornem à sua descarga tônica normal com o decorrer do tempo. Por meio de bloqueio contínuo do NAT, a atomoxetina tem a capacidade de exercer essa ação. A consequência geral desse tratamento pode consistir em redução da ansiedade, diminuição do consumo excessivo de álcool e redução das recidivas de uso abusivo de substância.



## Comparação das ações moleculares da atomoxetina e da bupropiona



**Figura 12.34 Comparação das ações moleculares da atomoxetina e da bupropiona.** A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina ou IRN, enquanto a bupropiona é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina ou IRND. Ambos os agentes têm algumas propriedades farmacológicas em comum e as duas podem ter efeitos terapêuticos no tratamento do TDAH.

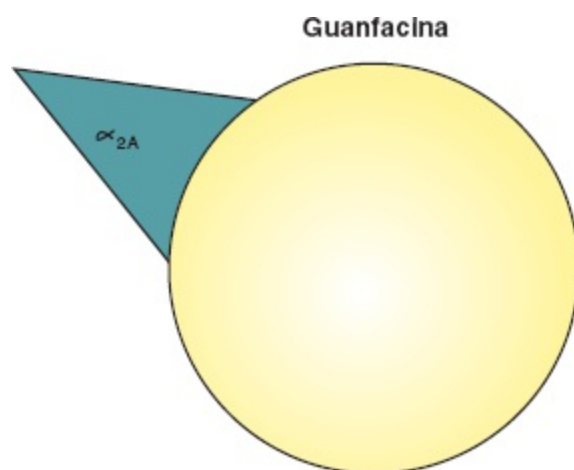
## Agonistas $\alpha_{2A}$ -adrenérgicos

Os receptores de noradrenalina são discutidos no Capítulo 6 e ilustrados nas Figuras 6.27 a 6.30. Existem numerosos subtipos de receptores alfa-adrenérgicos, desde autorreceptores pré-sinápticos, geralmente do subtipo  $\alpha_{2A}$  (Figuras 6.27 a 6.29) aos subtipos pós-sinápticos  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$ ,  $\alpha_{2C}$  e  $\alpha_1$  (Figura 6.27). Os receptores  $\alpha_{2A}$  estão amplamente distribuídos em todo o SNC, com níveis elevados no córtex e no *locus coeruleus*. Acredita-se que esses receptores sejam os mediadores primários dos efeitos da NA no córtex pré-frontal, regulando os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade no TDAH. Os receptores  $\alpha_{2B}$  estão em altas concentrações no tálamo e podem ser importantes para mediar as ações sedativas da NA, enquanto os receptores  $\alpha_{2C}$  são mais densos no estriado. Em geral, os receptores  $\alpha_1$  exercem ações opostas às dos receptores  $\alpha_2$ , com predomínio dos mecanismos  $\alpha_2$  quando a liberação de NA é baixa ou moderada (*i. e.*, na atenção normal), porém



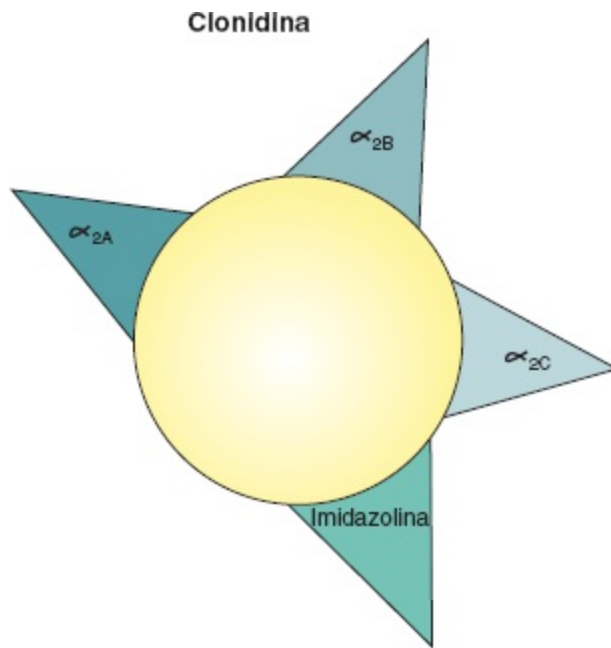
com predomínio dos mecanismos  $\alpha_1$  nas sinapses NA, quando a liberação de NA é alta (p. ex., em associação ao estresse e comorbidade) e contribui para o prejuízo cognitivo. Dessa maneira, os IRN seletivos em doses baixas aumentam primeiro a atividade nos receptores  $\alpha_{2A}$  pós-sinápticos, potencializando o desempenho cognitivo. Todavia, em doses baixas podem inundar a sinapse com excesso de NA e causar sedação, prejuízo cognitivo ou ambos. Os pacientes com essas respostas aos IRN seletivos podem se beneficiar de redução da dose. Os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos estão presentes em altas concentrações no córtex pré-frontal, porém apenas em baixas concentrações no *nucleus accumbens*.

Existem dois agonistas de ação direta para os receptores  $\alpha_2$  usados no tratamento do TDAH: a guanfacina (Figura 12.35) e a clonidina (Figura 12.36). A guanfacina é relativamente mais seletiva para os receptores  $\alpha_2$  (Figura 12.35). Recentemente, a guanfacina foi formulada como produto de liberação controlada, na forma de guanfacina ER, que possibilita sua administração 1 vez/dia e efeitos colaterais com dose máxima mais baixa do que a guanfacina de liberação imediata. Somente a versão da guanfacina de liberação controlada foi aprovada para o tratamento do TDAH.



**Figura 12.35 Guanfacina.** A guanfacina é muito mais seletiva para os receptores  $\alpha_{2A}$  do que a clonidina e também apresenta eficácia terapêutica com perfil de efeitos colaterais reduzido em comparação com a clonidina. Os benefícios terapêuticos da guanfacina estão relacionados com o aumento do funcionamento do córtex pré-frontal, o que leva a melhora do comportamento. A tolerabilidade e a conveniência também são melhoradas pela formulação oral de liberação controlada, administrada 1 vez/dia.

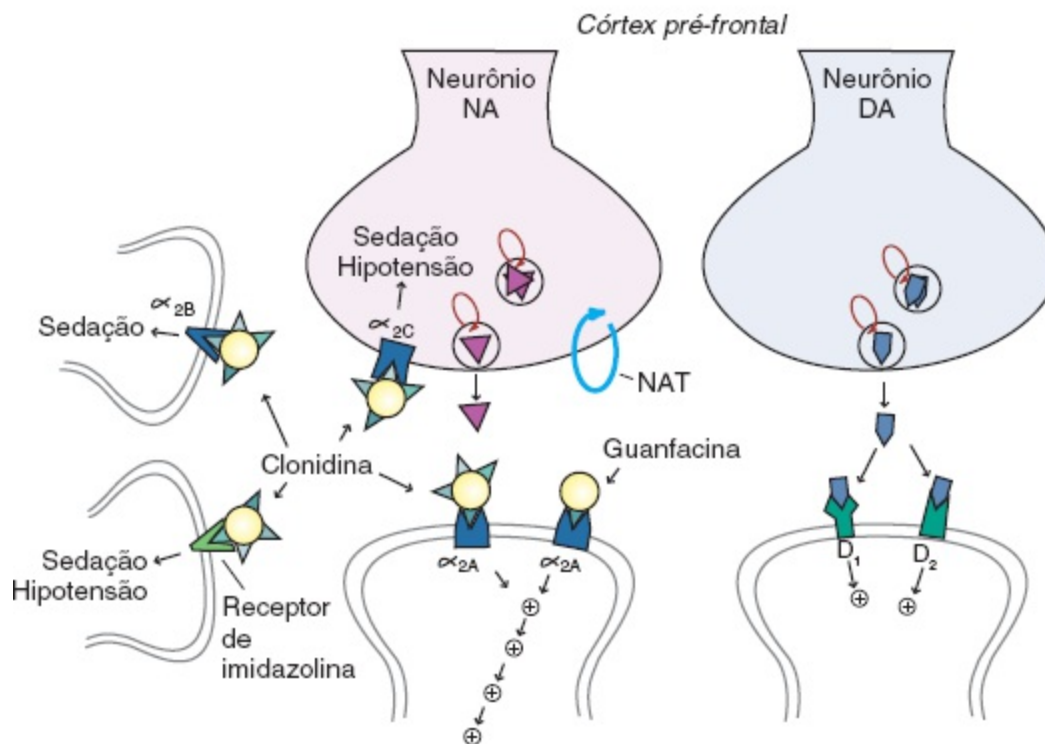
A clonidina é um agonista relativamente não seletivo dos receptores  $\alpha_2$ , com ações nos receptores  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$  (Figura 12.36). Além disso, a clonidina exerce ações nos receptores de imidazolina que se acredita serem responsáveis por algumas das ações sedativas e hipotensoras do fármaco (Figura 12.37). Embora as ações da clonidina nos receptores  $\alpha_{2A}$  tenham potencial terapêutico para o TDAH, suas ações em outros receptores podem aumentar os efeitos colaterais. A clonidina foi aprovada para o tratamento da hipertensão, mas não para o de TDAH e transtornos de conduta, desafiador e de oposição (ou síndrome de Tourette), para os quais é frequentemente usada “sem indicação na bula”.



**Figura 12.36 Clonidina.** A clonidina, agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico não seletivo, liga-se aos receptores  $\alpha_{2A}$  e  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$ . Além disso, liga-se também aos receptores de imidazolina, o que contribui para seus efeitos sedativos e hipotensores. A clonidina foi aprovada para o tratamento da hipertensão, porém é frequentemente usada “sem indicação na bula” para o tratamento de TDAH, transtorno de conduta, transtorno desafiador e de oposição e síndrome de Tourette.

Por outro lado, a guanfacina, um agonista seletivo dos receptores  $\alpha_{2A}$ , é 15 a 60 vezes mais seletiva para os receptores  $\alpha_{2A}$  do que para os receptores  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$ . Além disso, a guanfacina é 10 vezes mais fraca do que a clonidina na indução de sedação e redução da pressão arterial. Contudo, é 25 vezes mais potente na potencialização da função cortical pré-frontal. Assim, pode-se concluir que a guanfacina apresenta eficácia terapêutica com menos efeitos colaterais em comparação com a clonidina. Os benefícios terapêuticos da guanfacina estão relacionados com os efeitos diretos do fármaco sobre os receptores pós-sinápticos no CPF, levando ao fortalecimento das redes de impulsos e a melhora comportamental, conforme ilustrado nas Figuras 12.38 e 12.39.

Mecanismo de ação da clonidina e da guanfacina e como ambas afetam os três receptores  $\alpha_2$



**Figura 12.37 Mecanismo de ação da clonidina e da guanfacina.** Os receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos estão presentes em altas concentrações no córtex pré-frontal (CPF), porém apenas em baixas concentrações no *nucleus accumbens*. Os receptores  $\alpha_2$  apresentam três subtipos:  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2C}$ . O subtipo mais prevalente no córtex pré-frontal é o receptor  $\alpha_{2A}$ , que aparentemente medeia os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade do TDAH, ao regular o CPF. Os receptores  $\alpha_{2B}$  estão localizados, principalmente, no tálamo e estão associados a efeitos sedativos. Os receptores  $\alpha_{2C}$  estão localizados no *locus coeruleus*, com pequeno número no CPF. Além de estarem associados a efeitos hipotensores, eles também exercem ações sedativas. No TDAH, a clonidina e a guanfacina, ao estimularem os receptores pós-sinápticos, podem aumentar a sinalização NA para níveis normais. A falta de ação pós-sináptica nos receptores DA está associada à ausência de potencial de uso abusivo.

Quais os melhores candidatos à monoterapia com guanfacina ER? Hipoteticamente, os sintomas de TDAH podem ser causados em alguns pacientes por baixos níveis de NA no córtex pré-frontal, sem prejuízos adicionais na neurotransmissão DA (Figura 12.38). Isso levaria à perda de sinais no ruído de fundo, o que pode se manifestar, em nível comportamental, como hiperatividade, impulsividade e desatenção (Figura 12.38A). Nesse caso, o tratamento com um agonista seletivo de  $\alpha_{2A}$  levaria ao aumento dos sinais por meio de estimulação direta dos receptores pós-sinápticos, o que seria traduzido na capacidade de o paciente focar, permanecer sentado e se comportar adequadamente (Figura 12.38A). No momento atual, não existe maneira de identificar previamente esses pacientes, a não ser por tentativa terapêutica empírica com guanfacina ER.

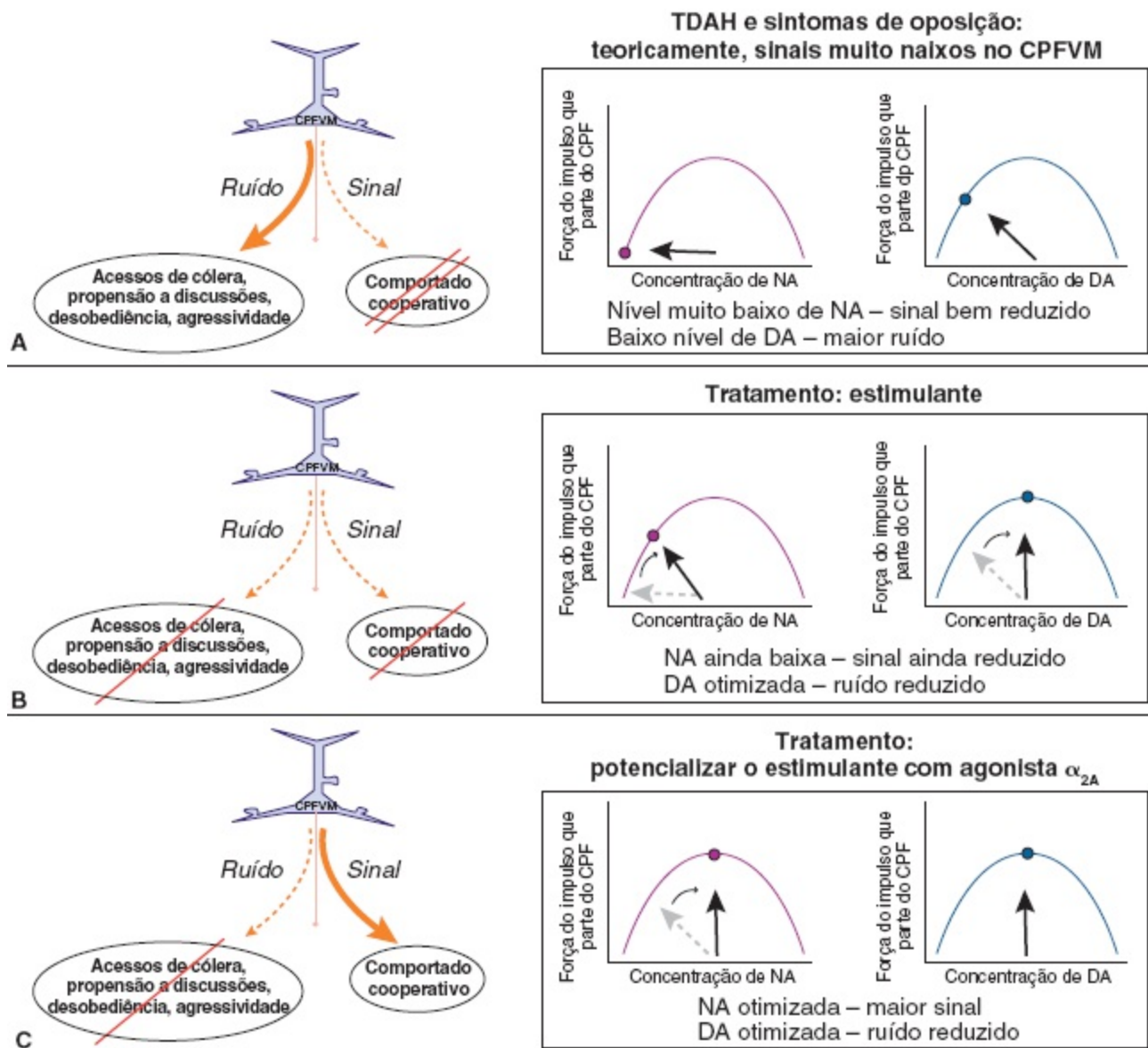
Os pacientes portadores de TDAH e sintomas de oposição podem ser propensos a discussões, desobediência e agressividade, além de terem acessos de cólera (Figuras 12.8 e 12.39). Esses comportamentos estariam associados a níveis muito baixos de NA e baixos de DA no córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM), levando, assim, a acentuada redução do sinal e aumento do ruído (Figura 12.39A). Embora o tratamento com um estimulante melhore a situação ao diminuir o ruído,



de permanecer sentado e focado.

O reforço da função da acetilcolina no córtex pré-frontal constitui outra abordagem pró-cognitiva. Os agonistas muscarínicos tendem a ser pouco tolerados, mas existem diversas abordagens emergentes para estimular os receptores colinérgicos nicotínicos. Vários agonistas do *receptor  $\alpha_7$ -nicotínico* estão sendo testados (p. ex., EVP-6124, TC5619, DMXB-A/GTS21, MEM3454, R4996/MEM63908, AZD0328, ABT560, JN403, RG3487), alguns dos quais com resultados clínicos preliminares promissores no TDAH. Pesquisas em andamento estão investigando o possível desenvolvimento de tolerância aos agonistas totais sem ações alostéricas, a baixa eficácia dos agonistas parciais e como tratar fumantes que já estejam estimulando os receptores nicotínicos. Um agente multifuncional é o RG3487, tanto agonista parcial dos receptores  $\alpha_7$ -nicotínicos quanto antagonista de  $5HT_3$ . Este último mecanismo é discutido no Capítulo 7 e está ilustrado na Figura 7.46 como mecanismo para elevar os níveis de acetilcolina no córtex. A vortioxetina, novo antidepressivo multifuncional com propriedades de antagonismo de  $5HT_3$ , inibição do SERT e várias outras ações farmacológicas, descrita no Capítulo 7 e ilustrada na Figura 7.89, também aumenta os níveis de acetilcolina em modelos experimentais e tem apelo teórico como agente pró-cognitivo, não apenas na depressão, mas também em outros transtornos, como o TDAH. Agonistas de um receptor nicotínico diferente, o *receptor  $\alpha_4\beta_2$ -nicotínico*, são discutidos no Capítulo 14 sobre uso abusivo de substâncias e também estão sendo testados por suas ações pró-cognitivas potenciais (p. ex., vareniclina, ABT560, também um agonista  $\alpha_4\beta_2$ ).

Outros mecanismos pró-cognitivos de estágio inicial, que estão sendo testados no TDAH e em outros transtornos, são as *AMPAquinas*, que reforçam a neurotransmissão glutamatérgica nos receptores AMPA (p. ex., CX1739, CS717, LY451395), antagonistas  $5HT_6$  (p. ex., PRX03140, PRX07034, SAM-315, SAM-531, SB742457, SYN114, SYN120) e *inibidores* da fosfodiesterase 4 ( $PDE_4$ ) (p. ex., HT0712).



**Figura 12.39 Como tratar o TDAH e sintomas de oposição.** Os pacientes que sofrem de TDAH e apresentam sintomas de oposição costumam ser propensos a discussões, desobedientes e ter comportamentos agressivos. Teoricamente, esses comportamentos podem decorrer de baixos níveis de DA e níveis bem baixos de NA no CPFVM em alguns pacientes, o que leva a acentuada redução de sinal e aumento do ruído (**A**). Embora o tratamento com estimulante possa reduzir o ruído, ele não minimiza a deficiência pronunciada de NA (**B**), melhorando apenas particularmente o comportamento. A potencialização do estimulante com o agonista  $\alpha_{2A}$  (**C**) pode otimizar os níveis de NA, aumentando o sinal na presença do impulso DA já otimizado.

## Resumo

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) tem como sintomas nucleares a desatenção, a impulsividade e a hiperatividade, ligadas, teoricamente, à disfunção de circuitos neuronais específicos no córtex pré-frontal. O TDAH também pode ser descrito como transtorno de desregulação da noradrenalina (NA) e da dopamina (DA) no córtex pré-frontal, envolvendo pacientes com deficiência de NA e de DA e outros com excesso de NA e de DA. Teoricamente, os tratamentos fazem com que os pacientes retornem ao estado de eficiência normal do processamento de informações dos circuitos pré-frontais. Existem diferenças entre crianças e adultos portadores de



TDAH, e considerações especiais para adultos, como o tratamento das comorbidades e o uso de não estimulantes, estão recebendo atenção cada vez maior em psicofarmacologia. São discutidos detalhadamente os mecanismos de ação, tanto farmacodinâmicos quanto farmacocinéticos, dos tratamentos estimulantes do TDAH. A meta é amplificar as ações tônicas, mas não fásicas, da noradrenalina e da dopamina no TDAH, controlando a taxa de liberação dos estimulantes, o grau de ocupação dos transportadores e a duração dessa ocupação pelos estimulantes. São também discutidos os mecanismos teóricos de ação dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, como a atomoxetina e suas possíveis vantagens em adultos que apresentam estresse crônico e comorbidades. Além disso, são apresentadas as ações de um novo agonista  $\alpha_{2A}$  adrenérgico, a guanfacina ER.

**Causas, patologia e manifestações clínicas da demência**

Doença de Alzheimer | Placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares

Hipótese da cascata amiloide

ApoE e risco da doença de Alzheimer, 471

**Três estágios da doença de Alzheimer**

Primeiro estágio da doença de Alzheimer | Pré-clínico (amiloidose assintomática)

Segundo estágio da doença de Alzheimer | Comprometimento cognitivo leve (estágio sintomático de pré-demência da amiloidose associada a alguma neurodegeneração)

Terceiro estágio (final) da doença de Alzheimer | Demência (amiloidose com neurodegeneração e declínio cognitivo)

**Amiloide como alvo de futuro tratamento modificador da doença de Alzheimer**

Vacinas e imunoterapia

Inibidores da gamassecretase

Inibidores da  $\beta$ -secretase

**Acetilcolina como alvo no tratamento sintomático atual da doença de Alzheimer**

Acetilcolina e a base farmacológica dos tratamentos colinesterásicos da demência

Hipótese de deficiência colinérgica na amnésia da doença de Alzheimer e de outras demências

Inibidores da colinesterase

**Glutamato como alvo****Tratamentos para os sintomas psiquiátricos e comportamentais na demência****Outros alvos propostos para a demência****Resumo**

Este capítulo oferece uma visão geral e sucinta das várias causas das demências e sua patologia, com os critérios diagnósticos mais recentes e o uso de biomarcadores na prática clínica da doença de Alzheimer. Já as descrições clínicas completas e os critérios formais para o diagnóstico das diversas demências conhecidas são encontrados em fontes de referência padrão. A discussão aqui destacará as ligações existentes entre os diversos mecanismos patológicos, circuitos cerebrais e neurotransmissores e os numerosos sintomas da demência, com ênfase na doença de Alzheimer. Este capítulo tem por objetivo levar ao conhecimento do leitor as ideias a respeito das manifestações clínicas e biológicas da demência e seus tratamentos atualmente aprovados, bem como os novos que estão surgindo. A ênfase aqui é na base biológica dos sintomas e no seu alívio com agentes

psicofarmacológicos, bem como no mecanismo de ação dos fármacos que tratam esses sintomas. Para mais detalhes sobre doses, efeitos colaterais, interações medicamentosas e outras questões pertinentes à prescrição desses fármacos na prática clínica, o leitor deve consultar manuais padrão de farmacologia (como o *Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*).

## Causas, patologia e manifestações clínicas da demência

A demência consiste no prejuízo da memória (amnésia) e em déficits de linguagem (afasia), de função motora (apraxia), de reconhecimento (agnosia) ou de função executiva, como memória de trabalho e resolução de problemas. Pode haver, também, alterações da personalidade, às vezes até antes do aparecimento de prejuízos na memória. Existem muitas causas para a doença (Tabelas 13.1 a 13.3) e as patologias específicas associadas a algumas das principais demências estão relacionadas na Tabela 13.1. No entanto, conhecer a patologia não significa ter disponibilidade de tratamento. Isso porque, com frequência, não é fácil traduzir as informações sobre a patologia cerebral em tratamentos farmacológicos. No momento, a maior esperança encontra-se na área da patologia amiloide. Mais adiante, neste capítulo, serão discutidos com detalhes novos tratamentos em fase de investigação que interferem no processamento de amiloide na doença de Alzheimer.

Somente pelo fato de um paciente apresentar algum prejuízo da memória não significa que seja portador da doença de Alzheimer (Tabela 13.2). Esta enfermidade é, talvez, a mais conhecida e a mais comum das demências, porém são os outros sintomas associados à perda de memória que costumam ajudar a estabelecer o diagnóstico clínico (Tabela 13.2). Para complicar o cenário, muitos pacientes apresentam tipos mistos, particularmente a doença de Alzheimer junto com a demência de corpúsculos de Lewy ou com a demência vascular (Figura 13.1). Esses casos são complicados para o estabelecimento do diagnóstico clínico. Às vezes, o diagnóstico definitivo só sai após a necropsia. As demências têm, em sua maioria, diagnósticos realmente patológicos, e não clínicos.

**Tabela 13.1** Características patológicas de demências degenerativas selecionadas.

Transtorno	Patologia
Doença de Alzheimer	Patologia de amiloide/tau
Demência com corpúsculos de Lewy	
Demência de Parkinson	
Atrofia de múltiplos sistemas	
Demência frontotemporal	Patologia tau
Paralisia supranuclear progressiva	
Degeneração corticobasilar	
Doença de Huntington	Repetição de trinucleotídeos
Ataxia espinocerebelar	

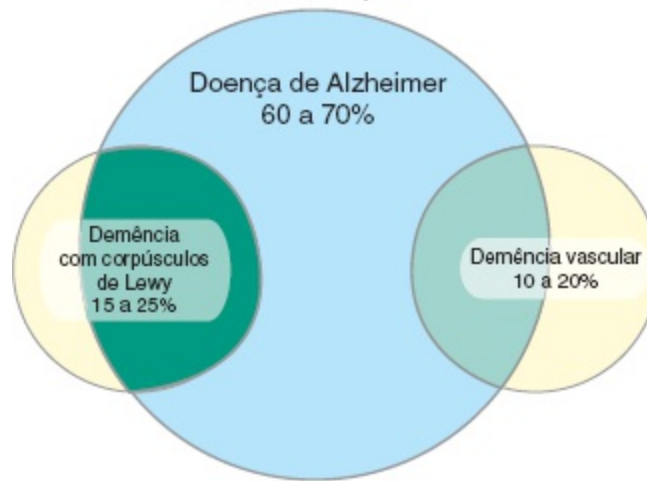
Doença de Wilson (cobre)	Tóxica/metabólica
Doença de Hallervorden-Spatz (ferro)	
Leucodistrofia metacromática	Leucodistrofia
Doença de Creutzfeldt-Jakob	
Doença de Creutzfeldt-Jakob variante (encefalopatia espongiforme bovina)	Demências associadas a príons
Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker	
Insônia familiar fatal (demência talâmica)	

**Tabela 13.2** Nem todo distúrbio de memória é doença de Alzheimer | Características clínicas de demências degenerativas selecionadas.

Demência	Características clínicas
Doença de Alzheimer	Déficit de memória Afasia Apraxia Agnosia
Demência com corpúsculos de Lewy	Déficit de memória Atenção flutuante Sinais extrapiramidais Psicose (alucinações)
Demência frontotemporal	Déficit de memória Transtornos da fala/linguagem Desinibição Hiperoralidade
Doença de Huntington	Déficit de memória Disfunção executiva Coreia
Doença de Creutzfeldt-Jakob	Déficit de memória Ataxia Mioclonias Distúrbio de linguagem

Uma grande variedade de demências é considerada não degenerativa e está listada na Tabela 13.3. Muitas delas são passíveis de tratamento quando se identifica a causa subjacente, porém outras não. A avaliação clínica extensa e os exames laboratoriais devem descartar essas causas antes de concluir que um caso de demência se deva à doença de Alzheimer.

**Demência mista:  
sobreposição da doença de alzheimer  
a outros tipos**



**Figura 13.1 Demência mista.** Existem vários tipos de demências e a doença de Alzheimer é a mais comum. Elas são diferenciadas por sua patologia subjacente. É possível ter mais de uma demência e, de fato, muitos pacientes apresentam doença de Alzheimer e demência com corpúsculos de Lewy ou demência vascular.

**Tabela 13.3** Demências não degenerativas.

Vasculares	Demência por múltiplos infartos Demência por infarto único estratégico Doença dos pequenos vasos Hipoperfusão em área divisória
Infecciosas	Demência por HIV Neurosífilis Doença de Whipple Leucoencefalopatia multifocal progressiva Tuberculose Fungos/protozoários Sarcoidose
Desmielinizante	Esclerose múltipla
Endócrinas	Hipotireoidismo Síndrome de Cushing Insuficiência suprarrenal Hipoparatiroidismo Hiperparatiroidismo
Lesões encefálicas	Pós-anoxia Pós-encefalite Hematoma subdural crônico
Deficiência vitamínica	B <sub>12</sub> , B <sub>1</sub> , ácido fólico, niacina
Vasculites	Lúpus eritematoso Doença de Sjögren
Toxicidades	Transtornos (de armazenamento) de metais pesados (arsênico, mercúrio, chumbo) Toxinas industriais/ambientais (fertilizantes, inseticidas) Medicamentos Uso abusivo crônico de álcool/drogas ilícitas Síndrome de Wernicke-Korsakoff Doença de Marchiafava-Bignami

Insuficiência de órgãos	Encefalopatia hepática Encefalopatia urêmica Insuficiência pulmonar
Outras causas	Síndrome demencial da depressão Hidrocefalia com pressão normal Estado epiléptico não convulsivo Porfiria intermitente aguda

## Doença de Alzheimer | Placas de beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares

Sem tratamentos mais avançados, a doença de Alzheimer está destinada a apresentar um aumento exponencial, podendo quadruplicar sua incidência nos próximos 40 anos e acometendo 1 em cada 85 pessoas no mundo. Ou seja, serão mais de 100 milhões de pessoas por volta de 2050. Felizmente, novos tratamentos estão sendo planejados a fim de interferir em vários processos patológicos conhecidos, particularmente na formação de placas amiloides, na tentativa de interromper ou de retardar a evolução da doença de Alzheimer, antes que ocorra perda irreversível dos neurônios. Para compreender os critérios diagnósticos atuais desta doença, como e por que os biomarcadores estão sendo integrados em seu diagnóstico e a justificativa para sustentar a intensa busca de novos tratamentos, é necessário entender como as duas características fundamentais desse transtorno, as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares, são formadas no cérebro.

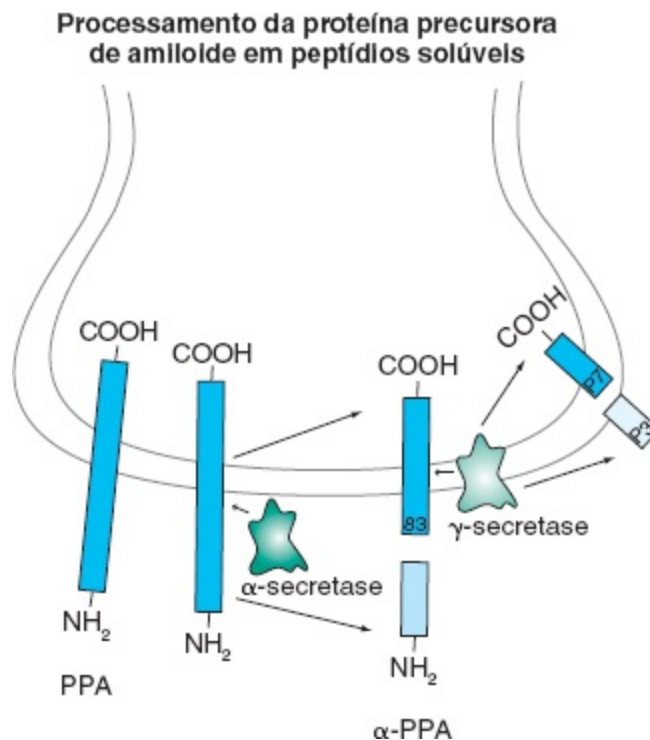
## Hipótese da cascata amiloide

A principal teoria atual para a base biológica da doença de Alzheimer gira em torno da formação de placas amiloides tóxicas a partir de peptídios, devido ao processamento anormal da proteína precursora de amiloide (PPA) em formas tóxicas de peptídios beta-A ( $\beta$ -A) (Figuras 13.2 a 13.9). Por que produzimos  $\beta$ -A em primeiro lugar? Embora isso não esteja totalmente elucidado, os peptídios  $\beta$ -A não tóxicos têm propriedades antioxidantes, são capazes de quelar íons metálicos, regulam o transporte de colesterol e podem reparar vasos sanguíneos, vedando os locais de lesão ou de extravasamento, o que, possivelmente, protege contra a ocorrência de lesão cerebral aguda. Teoricamente, a doença de Alzheimer é um transtorno no qual há formação de peptídios  $\beta$ -A. Isso leva ao depósito de placa amiloide no cérebro, com destruição difusa final de neurônios por todo o cérebro, de maneira um tanto análoga à situação em que o depósito anormal de colesterol nos vasos sanguíneos provoca aterosclerose.

Desse modo, a doença de Alzheimer é, essencialmente, um problema de surgimento excessivo de peptídios formadores de amiloide  $\beta$ -A ou de sua remoção insuficiente. Uma ideia é a de que os neurônios de alguns pacientes destinados a desenvolver a doença de Alzheimer apresentam anormalidades nos genes que codificam a denominada proteína precursora de amiloide (PPA) ou nas enzimas que clivam esse precursor em peptídios menores, ou ainda nos mecanismos de remoção

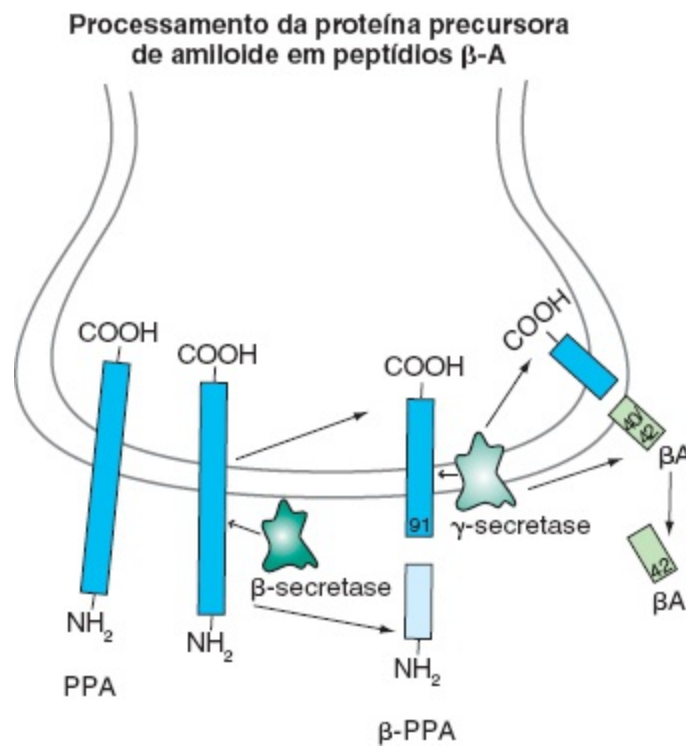


desses peptídeos do cérebro e do corpo. A PPA é uma proteína transmembrânica com a extremidade C-terminal no interior do neurônio e a extremidade N-terminal fora dele. Uma via de processamento da PPA não produz peptídeos tóxicos e envolve a enzima  $\alpha$ -secretase (Figura 13.2). A  $\alpha$ -secretase efetua a clivagem da PPA próximo à área em que a proteína sai da membrana, formando dois peptídeos: um fragmento solúvel, conhecido como  $\alpha$ -PPA, e um peptídeo menor de 83 aminoácidos, que permanece inserido na membrana até ser posteriormente clivado por uma segunda enzima, a qual atua dentro da membrana neuronal, a  $\gamma$ -secretase (Figura 13.2). Essa enzima produz dois peptídeos menores, p7 e p3, os quais, aparentemente, não são “amiloidogênicos” e, portanto, não tóxicos (Figura 13.2).



**Figura 13.2 Processamento da proteína precursora de amiloide em peptídeos solúveis.** O modo pelo qual a proteína precursora de amiloide (PPA) é processada pode ajudar a determinar se o indivíduo desenvolverá ou não a doença de Alzheimer. Esta figura mostra uma via não tóxica de processamento da PPA. Ela é uma proteína transmembrânica com extremidade C-terminal dentro do neurônio e extremidade N-terminal fora dele. A enzima  $\alpha$ -secretase cliva a PPA próximo ao ponto no qual ela deixa a membrana, formando dois peptídeos:  $\alpha$ -PPA, que é solúvel, e um peptídeo de 83 aminoácidos que permanece na membrana. Uma segunda enzima, a  $\gamma$ -secretase, efetua a clivagem do peptídeo inserido na membrana em dois peptídeos menores, p7 e p3, que não são “amiloidogênicos” e, portanto, não tóxicos.

Outra via de processamento da PPA pode produzir peptídeos tóxicos, que formam placas de amiloide (*i. e.*, peptídeos “amiloidogênicos”). Neste caso, uma enzima diferente, a  $\beta$ -secretase, efetua a clivagem da PPA um pouco mais distante da área onde ela sai da membrana, formando dois peptídeos: um fragmento solúvel, conhecido como  $\beta$ -PPA, e um peptídeo menor, de 91 aminoácidos, que permanece inserido na membrana até ser clivado pela  $\gamma$ -secretase (Figura 13.3). Isso libera peptídeos  $\beta$ -A de 40, 42 ou 43 aminoácidos, que são “amiloidogênicos”, particularmente o  $\beta$ -A42 (Figura 13.3).

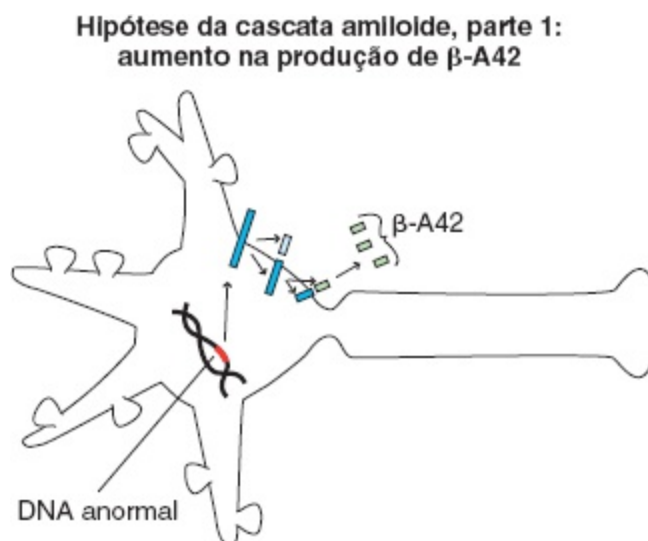


**Figura 13.3** Processamento da proteína precursora de amiloide em peptídeos  $\beta$ -A. A maneira pela qual a proteína precursora de amiloide (PPA) é processada ajuda a determinar se o indivíduo desenvolverá ou não a doença de Alzheimer. Esta figura mostra uma via tóxica de processamento da PPA. Ela é uma proteína transmembrana, com a extremidade C-terminal dentro do neurônio e a extremidade N-terminal fora dele. A enzima  $\beta$ -secretase efetua a clivagem da PPA em um ponto fora da membrana, formando dois peptídeos: a  $\beta$ -PPA, que é solúvel, e um peptídeo de 91 aminoácidos que permanece na membrana. Em seguida, a  $\gamma$ -secretase efetua a clivagem do peptídeo inserido na membrana, liberando peptídeos  $\beta$ -A de 40, 42 ou 43 aminoácidos. Esses peptídeos tóxicos (amiloidogênicos) formam placas de amiloide.

Na doença de Alzheimer, as anormalidades genéticas podem produzir uma PPA alterada que, quando processada por essa segunda via envolvendo a  $\beta$ -secretase, produz peptídeos menores bastante tóxicos. Os indivíduos que não desenvolvem doença de Alzheimer podem produzir peptídeos não muito tóxicos ou ter mecanismos de remoção altamente eficientes. Estes impedem a ocorrência de toxicidade neuronal. A hipótese da cascata amiloide para a doença de Alzheimer começa, portanto, por uma PPA que hipoteticamente apresenta uma anormalidade genética ou cujo processamento é genética ou ambientalmente anormal, de modo que, quando clivada em fragmentos peptídicos menores, são formados peptídeos tóxicos em excesso, que se acumulam e geram placas de amiloide, as quais destroem os neurônios, isto é, amiloidose e emaranhados neurofibrilares. Teoricamente, esse processo deflagra uma cascata química letal que acaba resultando na doença de Alzheimer (Figuras 13.3 a 13.8).

Especificamente, genes anormais ou outras influências provocam a formação de PPA alterada, ou alteração do processamento em peptídeos  $\beta$ -A42 excessivamente tóxicos (Figura 13.4). Em seguida, os peptídeos  $\beta$ -A42 desenvolvem os oligômeros (grupo formado por algumas cópias de  $\beta$ -A42 reunidas: Figura 13.5). Esses oligômeros podem interferir no funcionamento das sinapses e nas ações de neurotransmissores, como as da acetilcolina, porém, inicialmente, não são necessariamente letais para os neurônios. Por fim, os oligômeros de  $\beta$ -A42 formam placas de amiloide, que consistem em

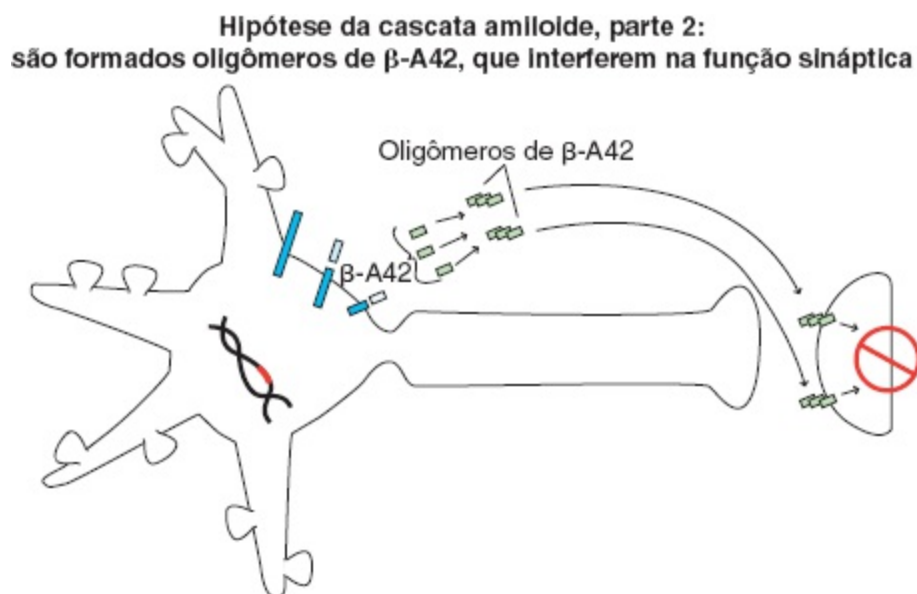
aglomerados ainda maiores de peptídeos  $\beta$ -A42 reunidos com várias outras moléculas (Figura 13.6). Em seguida, ocorrem vários eventos bioquímicos indesejáveis, como respostas inflamatórias, ativação da micróglia e dos astrócitos e liberação de substâncias químicas tóxicas, como citocinas e radicais livres (Figura 13.6). Depois disso, esses eventos químicos deflagram, hipoteticamente, a formação de emaranhados neurofibrilares no interior dos neurônios, ao alterarem a atividade de diversas cinases e fosfatases, causando hiperfosforilação de proteínas tau e convertendo os microtúbulos neuronais em emaranhados (Figura 13.7). Por fim, a disfunção sináptica generalizada em decorrência dos oligômeros de  $\beta$ -A42 e a disfunção e a morte neuronais em consequência da formação de placas de amiloide fora dos neurônios e de emaranhados neurofibrilares em seu interior levam à morte difusa dos neurônios (Figura 13.8). Elas também levam à expansão regional da destruição neuronal no córtex, com posterior evolução inexorável dos sintomas da doença de Alzheimer, como amnésia, afasia, agnosia, apraxia e disfunção executiva. Alguns pesquisadores acreditam que a doença de Alzheimer possa se propagar de um neurônio para outro, com o transporte da proteína tau fosforilada patológica ao longo dos axônios, sua liberação nas sinapses e, em seguida, sua captação por células adjacentes. Possivelmente, a proteína tau patológica prende-se à proteína tau normal nos neurônios conectados, desencadeando a formação de nova proteína tau patológica, mal dobrada, de um neurônio afetado para outro.



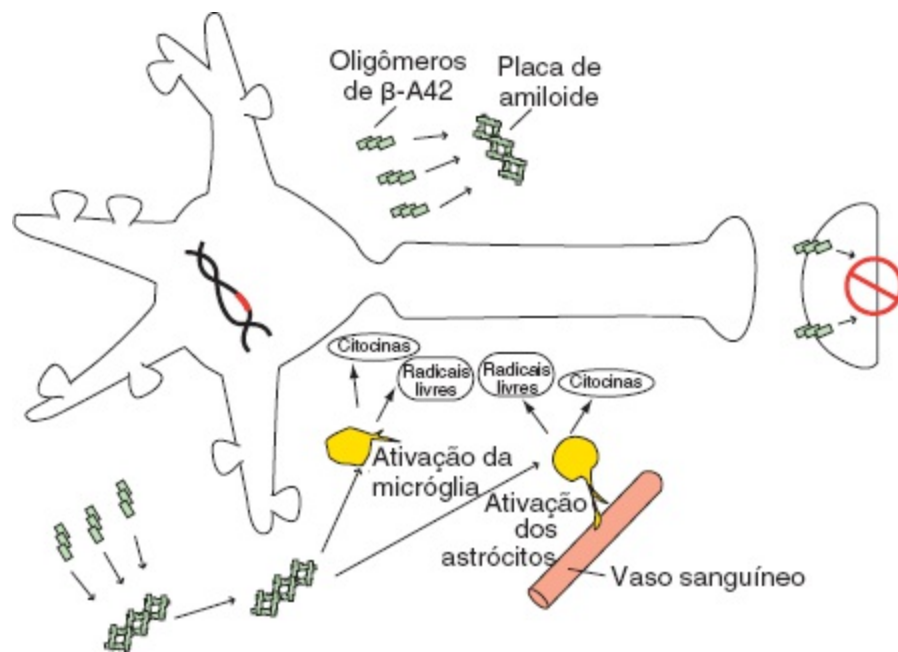
**Figura 13.4 Hipótese da cascata amiloide, parte 1: aumento da produção de  $\beta$ -A42.** Uma teoria para explicar a fisiopatologia da doença de Alzheimer é que existem anormalidades genéticas na proteína precursora de amiloide (PPA). Assim, quando ela é processada pela via que envolve a  $\beta$ -secretase, ocorre produção de peptídeos menores e tóxicos (particularmente,  $\beta$ -A42, conforme ilustrado aqui).

A hipótese da cascata amiloide é sustentada por estudos genéticos dessas formas hereditárias autossômicas dominantes da doença de Alzheimer, que são relativamente raras. As ocorrências esporádicas (*i. e.*, não hereditárias) respondem pela maioria dos casos de doença de Alzheimer. No entanto, os hereditários podem fornecer indícios sobre o que está errado nos casos esporádicos habituais da doença de Alzheimer. Os raros casos familiares caracterizam-se pelo início precoce (*i.*

e., antes dos 65 anos) e estão ligados a mutações em, pelo menos, três cromossomos diferentes: 21, 14 e 1. A mutação no cromossomo 21 codifica um defeito na PPA, levando ao aumento do depósito de  $\beta$ -amiloide. Convém lembrar que a síndrome de Down também é um transtorno desse mesmo cromossomo (*i. e.*, trissomia do 21) e que, praticamente, todas as pessoas portadoras dessa síndrome desenvolvem a doença de Alzheimer quando vão além dos 50 anos. Uma mutação diferente no cromossomo 14 codifica uma forma alterada da proteína denominada pré-senilina 1, componente do complexo enzimático  $\gamma$ -secretase. Uma terceira mutação, situada no cromossomo 1, codifica uma forma alterada de pré-senilina 2, componente de uma forma diferente de  $\gamma$ -secretase. Ainda não ficou esclarecido o que essas três mutações nos raros casos familiares nos indicam, se é que têm algum significado, sobre a fisiopatologia dos casos esporádicos habituais, não familiares e de início tardio da doença de Alzheimer. Todavia, todas as três apontam para o processamento anormal da PPA em peptídeos  $\beta$ -amiloides amiloidogênicos como causa da demência, em consonância com a hipótese da cascata amiloide. Teoricamente, podem ocorrer diferentes anormalidades no processamento de amiloide na doença de Alzheimer esporádica, em comparação com aquelas identificadas nos casos hereditários, além de haver, até mesmo, múltiplas anormalidades que seriam responsáveis pela doença de Alzheimer esporádica como via comum final. Entretanto, as evidências sugerem que há algo errado na cascata amiloide na doença de Alzheimer. Se for o caso, isso indica que a prevenção da formação de peptídeos amiloidogênicos talvez impeça o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

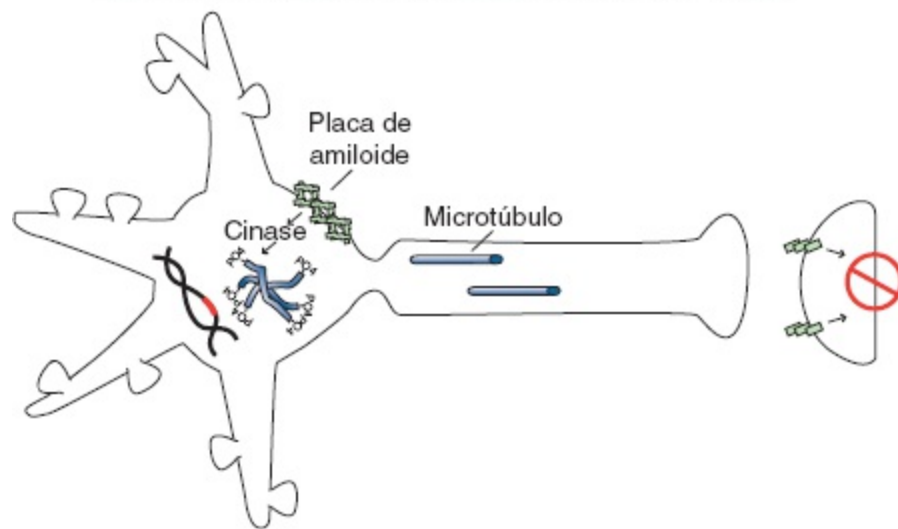


**Figura 13.5** Hipótese da cascata amiloide, parte 2: são formados oligômeros de  $\beta$ -A42, que interferem na função sináptica. Os peptídeos  $\beta$ -A42 reúnem-se para formar oligômeros, que interferem no funcionamento sináptico e nas ações dos neurotransmissores, mas não são necessariamente letais para os neurônios.



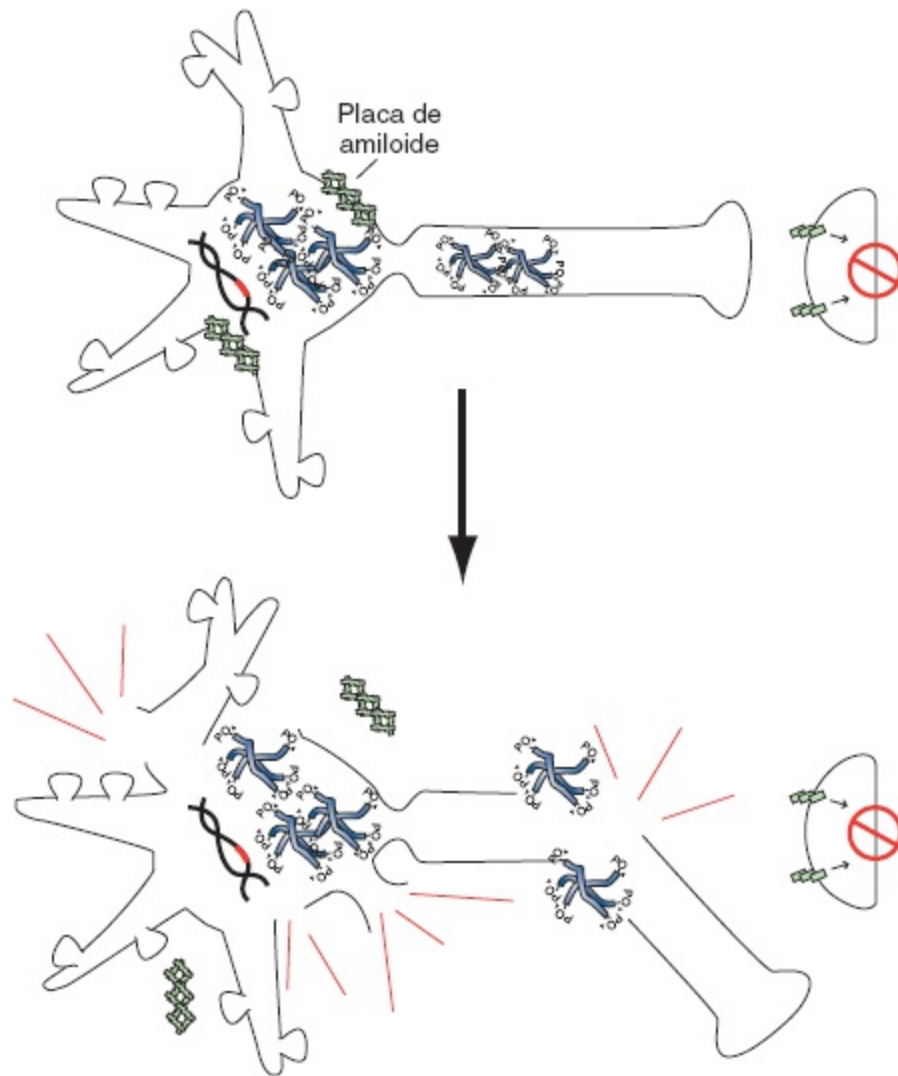
**Figura 13.6 Hipótese da cascata amiloide, parte 3: formação de placas de amiloide que causam inflamação.** Os oligômeros de  $\beta$ -A42 aglomeram-se entre si, com outras moléculas, formando placas de amiloide. Essas placas podem causar respostas inflamatórias, ativação da microglia e dos astrócitos e liberação de substâncias químicas tóxicas, como citocinas e radicais livres.

**Hipótese da cascata amiloide, parte 4:  
a placa de amiloide induz a formação de emaranhados**



**Figura 13.7 Hipótese da cascata amiloide, parte 4: a placa de amiloide induz a formação de emaranhados.** As placas de amiloide e os eventos químicos que elas provocam ativam cinases, causam fosforilação de proteínas tau e convertem microtúbulos em emaranhados no interior dos neurônios.

Hipótese da cascata amiloide, parte 5:  
disfunção neuronal/sináptica generalizada,  
déficits de neurotransmissores e perda neuronal



**Figura 13.8 Hipótese da cascata amiloide, parte 5: disfunção e perda neuronais.** Os efeitos das placas de amiloide e do acúmulo de emaranhados neurofibrilares podem levar finalmente à disfunção e à morte dos neurônios.

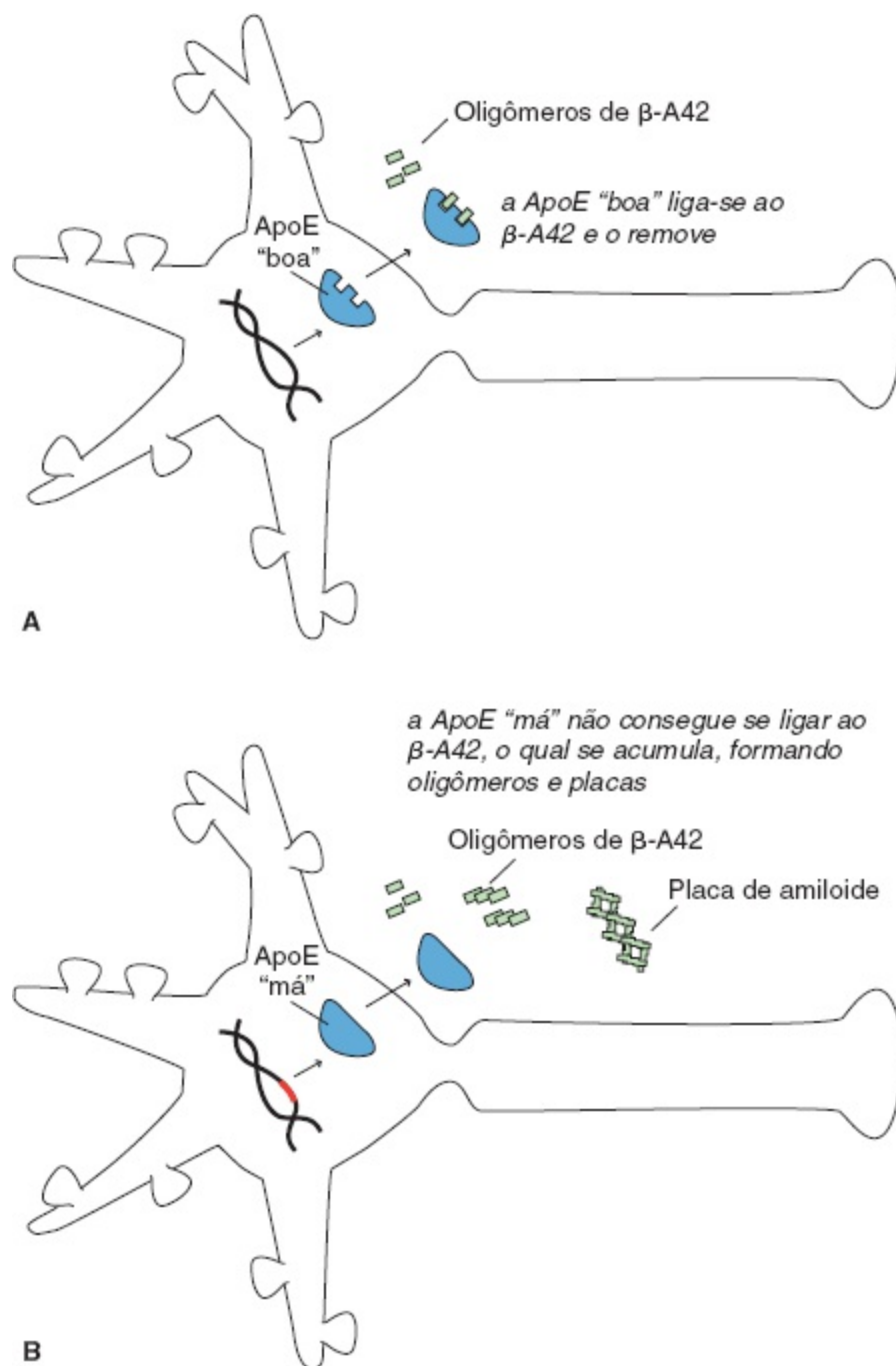
## ApoE e risco da doença de Alzheimer

Uma das hipóteses da cascata amiloide é a possibilidade de algo estar errado com a proteína que se liga aos peptídeos amiloides para removê-los (Figura 13.9). Essa proteína é denominada apolipoproteína E (ApoE). A ApoE “boa” liga-se aos peptídeos  $\beta$ -amiloides e os remove, impedindo, hipoteticamente, o desenvolvimento da doença de Alzheimer e de demência (Figura 13.9A). No caso da ApoE “má”, uma anormalidade genética em sua formação faz com que ela se torne ineficaz em seu processo de ligação aos peptídeos  $\beta$ -amiloides. Isso leva à formação de placas de amiloide, que se depositam ao redor dos neurônios, causando a lesão dos neurônios e provocando a doença de Alzheimer (Figura 13.9B).

Os genes que codificam a ApoE estão associados a riscos diferentes da doença de Alzheimer. Existem três alelos (ou variantes) desse gene que codificam a apolipoproteína, denominados E2, E3 e E4, e todas as pessoas têm dois alelos. A variante E4 no cromossomo 19 (ApoE “má”) está ligada



a muitos casos da doença de Alzheimer de início tardio, que é a forma habitual da doença. A ApoE está associada ao transporte de colesterol e está envolvida em outras funções neuronais, como reparo, crescimento e manutenção das bainhas de mielina e das membranas celulares. Uma ou duas cópias de E4 aumentam o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. De fato, alguns estudos mostram que uma pessoa tem a probabilidade de 50 a 90% de desenvolver doença de Alzheimer aos 85 anos, se for homozigota para E4 (*i. e.*, se tiver duas cópias de E4) e a probabilidade de 45% se for heterozigota para E4, em comparação com o risco de 20% na população geral. Os pacientes que apresentam o gene E4 também exibem mais depósitos de amiloide e evoluem mais rapidamente para demência do que aqueles que não têm o gene E4. A variante E2 pode ser, na verdade, ligeiramente protetora.

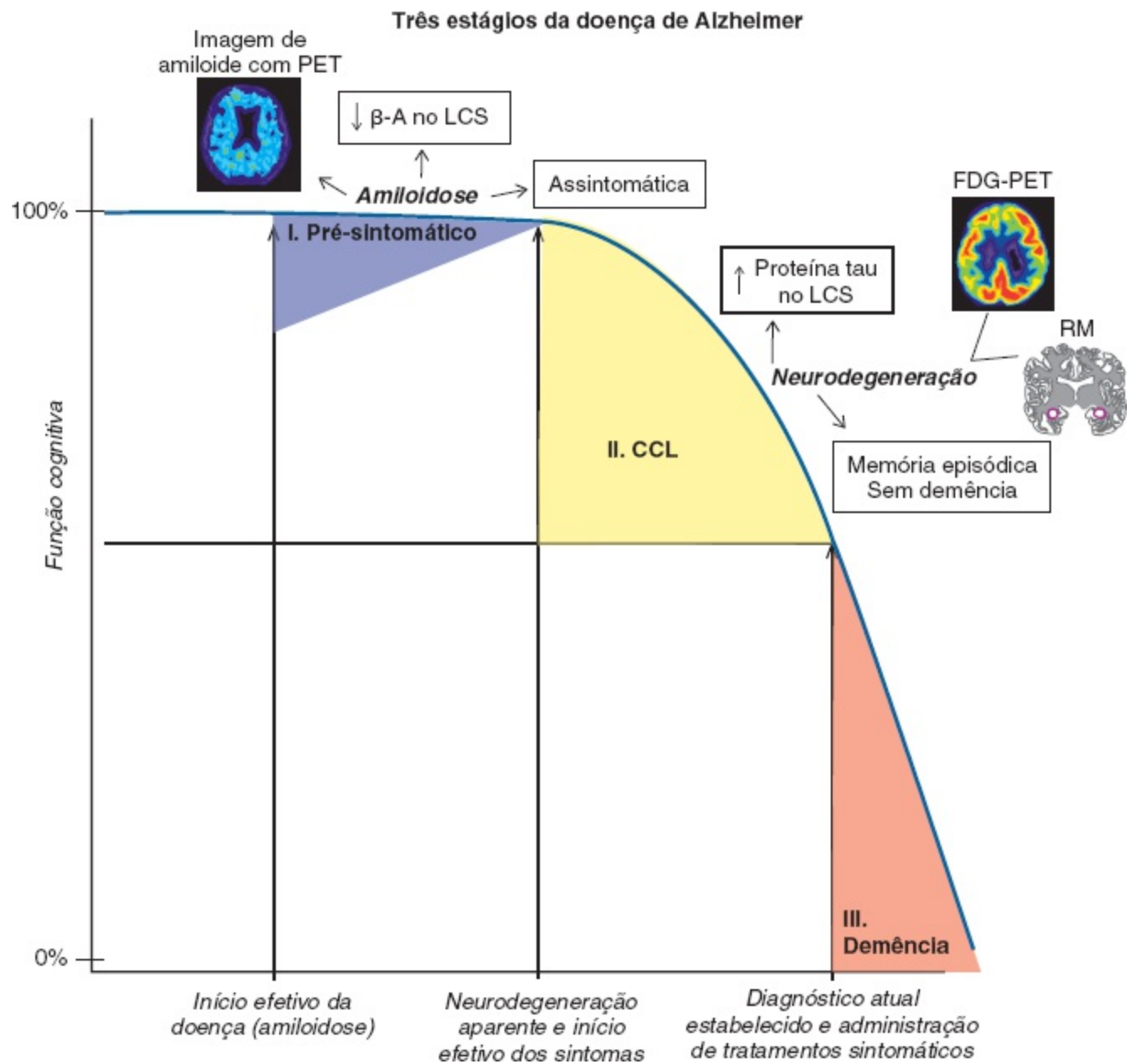


**Figura 13.9 ApoE e doença de Alzheimer.** Outra versão da hipótese da cascata amiloide consiste na possibilidade de que algo esteja errado com a apolipoproteína E (ApoE). **A.** A ApoE, quando funciona de modo adequado ("boa"), liga-se ao  $\beta$ -

amiloide e o remove, impedindo, assim, o desenvolvimento da doença de Alzheimer e da demência. **B.** Uma anormalidade no DNA pode levar à formação de uma versão defeituosa ou “má” da proteína ApoE, de tal modo que ela não se ligue efetivamente ao amiloide. Isso impediria a remoção do amiloide, possibilitando seu acúmulo e a lesão dos neurônios, com consequente desenvolvimento da doença de Alzheimer.

## Três estágios da doença de Alzheimer

A antiga maneira de diagnosticar a doença de Alzheimer consistia em exames neurológicos e neuropsicológicos para o diagnóstico clínico provisório de possível ou provável doença de Alzheimer e, em seguida, avaliação *post-mortem* para a confirmação do diagnóstico definitivo. Em 2011, os critérios diagnósticos foram revisados. Em primeiro lugar, expandiu-se a noção de doença de Alzheimer em três estágios para refletir o atual modelo em sequência dinâmica das lesões cerebrais estruturais e funcionais que ocorrem, com o passar do tempo, em indivíduos idosos que, a princípio, são cognitivamente normais, em seguida passam a apresentar alterações cognitivas leves e, por fim, desenvolvem a doença de Alzheimer (Figura 13.10). Em segundo lugar, os novos critérios diagnósticos incorporaram os biomarcadores. Os cinco biomarcadores dos novos critérios para doença de Alzheimer incluem ambos os biomarcadores de amiloidose/acúmulo de amiloide e biomarcadores de neurodegeneração (Tabela 13.4).



**Figura 13.10 Três estágios da doença de Alzheimer.** Durante o estágio I da doença de Alzheimer (pré-sintomático), a cognição está intacta, apesar dos níveis elevados de amiloide cerebral, conforme demonstrado por tomografia por emissão de pósitrons (PET) positiva para amiloide e níveis reduzidos de peptídeos  $\beta$ -A tóxicos no líquido cerebrospinal (LCS). Os sinais clínicos de comprometimento cognitivo, na forma de déficits episódicos de memória, começam a se manifestar durante o estágio II (comprometimento cognitivo leve, CCL). O início dos sintomas clínicos no estágio II parece se correlacionar à neurodegeneração, conforme demonstrado pelos níveis elevados de proteína tau no LCS, hipometabolismo da glicose no cérebro por meio de imagem com PET utilizando fluorodesoxiglicose (FDG-PET) e perda de volume em regiões cerebrais essenciais nas imagens de ressonância magnética (RM). Durante o estágio III da doença de Alzheimer (demência), os déficits cognitivos podem ser graves. Atualmente, o tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer só costuma começar no estágio III, muito tempo depois do verdadeiro início da doença.

**Tabela 13.4** Biomarcadores integrados nos critérios diagnósticos da doença de Alzheimer.

Biomarcadores de acúmulo de amiloide	Biomarcadores de neurodegeneração
Retenção anormal de traçador radioativo em imagens de amiloide com PET	Níveis elevados de proteína tau no LCS (total e proteína tau fosforilada)
Baixos níveis de $\beta$ -A42 no LCS	Diminuição da captação de FDG na PET
	Atrofia na imagem de ressonância magnética estrutural
	• atrofia do hipocampo

- aumento ventricular
- redução da espessura cortical

LCS, líquido cerebrospinal; FDG, fluorodesoxiglicose; PET, tomografia por emissão de pósitrons.

## Primeiro estágio da doença de Alzheimer | Pré-clínico (amiloidose assintomática)

Parece evidente que a demência da doença de Alzheimer não ocorre quando a primeira placa de amiloide se forma no cérebro. Com efeito, as placas iniciais parecem ser relativamente assintomáticas, porém, em algum momento, seu acúmulo em quantidade suficiente parece desencadear o processo de neurodegeneração ou, pelo menos, estar associado à ocorrência de neurodegeneração, levando à demência. Ainda não está esclarecido se o amiloide representa um epifenômeno do processo neurodegenerativo, ou se o amiloide o impulsiona. Os biomarcadores de amiloide certamente ajudam, no processo diagnóstico, a identificar os estágios iniciais da doença de Alzheimer. O tratamento, discutido adiante, envolve diversos fármacos em estudo clínico. Estes impedem o acúmulo de amiloide, com base na hipótese de que ele impulsiona a neurodegeneração e que a interferência na amiloidose pode interromper ou retardar a evolução da doença. Todavia, até o momento, a falta de evidências convincentes do benefício clínico dessa abordagem sugere que outro processo pode ser responsável pela neurodegeneração, enquanto o amiloide se acumula.

Assim, iremos discutir como métodos de imagem aplicada ao amiloide aumentam a acurácia do diagnóstico da doença de Alzheimer nos estágios iniciais. Atualmente, o primeiro estágio é considerado como pré-clínico e silencioso, porém com o problema já se instalando (Figuras 13.10 e 13.11). Tal problema consiste na deposição lenta e inexorável de peptídios  $\beta$ -A no cérebro, em vez de sua eliminação por intermédio do LCS, do plasma e do fígado. Esse estágio pré-sintomático pode ser agora identificado com biomarcadores (Tabela 13.4; Figuras 13.10 e 13.11). Por exemplo, os níveis de  $\beta$ -A no LCS estão *baixos*, devido ao depósito de peptídios  $\beta$ -A no cérebro, em vez de sua eliminação. Além disso, pode-se detectar a amiloidose com PET no estágio pré-sintomático, utilizando-se traçadores radioativos que marcam as placas de amiloide por meio de neuroimagem (Figura 13.11). Os traçadores ligam-se à forma fibrilar de amiloide e, assim, marcam as placas neuríticas maduras, que podem ser visualizadas nas imagens de PET após a administração de uma substância química radioativa que se liga ao amiloide.

É interessante assinalar que o amiloide raramente é detectado no cérebro de indivíduos com menos de 50 anos, mesmo naqueles com o genótipo E4 de alto risco. Embora a maioria dos indivíduos idosos saudáveis com estado cognitivo normal não tenha qualquer evidência de deposição de amiloide (Figura 13.11A), cerca de 25% dos controles idosos com cognição normal são positivos para amiloide (Figura 13.11B) e, portanto, são considerados como portadores da doença de Alzheimer pré-sintomática (Figura 13.10). Cerca da metade dos pacientes com CCL não exibe

evidências de deposição de amiloide (Figura 13.11C). No entanto, os outros 50% dos indivíduos apresentam depósitos de amiloide moderados (Figura 13.11D) ou graves (Figura 13.11E). Quase 100% dos pacientes com doença de Alzheimer clinicamente provável apresentam depósito maciço de amiloide (Figura 13.11F).

Desse modo, a patologia do amiloide  $\beta$ -A não é específica da fase demencial da doença de Alzheimer, mas pode significar que o estopim já está aceso na fase pré-sintomática. Imagens seriadas de amiloide revelam um aumento anual de até 4% do amiloide em pacientes com diagnóstico provável da doença de Alzheimer. Embora o amiloide possa ser observado no estágio pré-sintomático da doença, as alterações clínicas, por definição, não são detectáveis nessa fase, presumivelmente porque ainda não há muita neurodegeneração. Não são as placas de amiloide em si, mas a neurodegeneração associada posteriormente a elas que parece se correlacionar ao início dos sintomas no segundo e no terceiro estágios da doença.

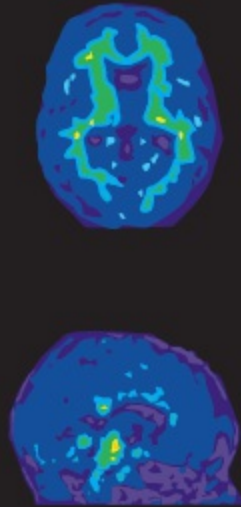
O aspecto mais preocupante para a evolução eventual da doença de Alzheimer pré-sintomática para o estágio sintomático da doença com CCL é o fato de alguns estudos sugerirem que o depósito de  $\beta$ -A no estágio pré-clínico já está associado a certo grau de atrofia da substância cinzenta no hipocampo e no giro do cíngulo posterior, que pode ser demonstrada com RM estrutural (Figura 13.12). Indivíduos idosos cognitivamente normais com o genótipo E4 apresentam maior perda de volume do hipocampo do que adultos cognitivamente normais sem E4. Além disso, os idosos com estado cognitivo normal e com genótipo E4 apresentam atrofia mais rápida. Assim, tanto os níveis elevados de  $\beta$ -A quanto o genótipo E4 estão associados à atrofia da substância cinzenta, mesmo em indivíduos sem comprometimento cognitivo. A atrofia e a redução da espessura cortical podem ser identificadas com razoável nível de confiança no hipocampo e nos córtices entorrinal, temporal e parietal de indivíduos assintomáticos quase uma década antes do início da demência.

Como os biomarcadores estão atualmente esclarecendo o primeiro estágio da doença de Alzheimer pré-sintomática, este passou a ser visto como linha de frente de um *continuum* do processo de formação de placas e emaranhados, na marcha inexorável para a demência. Como alguns pacientes podem desenvolver placas amiloides, porém não evoluem para a neurodegeneração ou a demência, a noção de estágio pré-clínico foi desenvolvida para fins de pesquisa, a fim de separar de modo mais confiável os pacientes destinados a evoluir para a doença (que, portanto, devem ser tratados nesse estágio com os novos antiamiloides) daqueles que não irão evoluir. As alterações cerebrais iniciais no estágio pré-clínico que indicam evolução clínica para a doença de Alzheimer são consistentes com a atual hipótese da cascata amiloide. Todavia, no momento, ainda não está comprovado para quais pessoas isso se aplica, nem como se utilizam os resultados dos biomarcadores de um indivíduo para definir o prognóstico acurado para esse paciente específico. Outra questão importante em pesquisa é saber se existe um nível limiar de deposição de  $\beta$ -A no qual ocorre atrofia cerebral, ou se existe outro processo depois e, então, paralelamente causando a atrofia

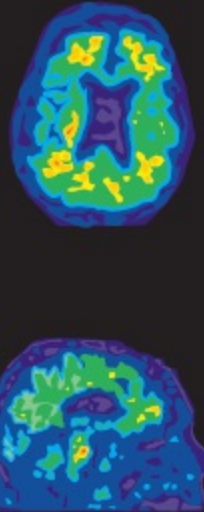
cerebral. A definição exata dos níveis patológicos de deposição de  $\beta$ -A (Figura 13.11) continua em aberto, e esta é a razão pela qual o estágio pré-sintomático da doença de Alzheimer com amiloidose, porém sem sintomas, constitui, no momento atual, um diagnóstico de pesquisa.



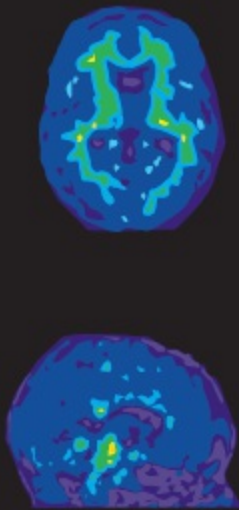
**A. Controles normais;  
ausência de amiloide**



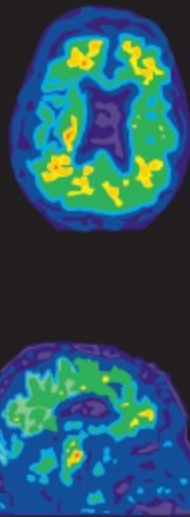
**B. Controles normais;  
amiloide moderadamente  
positivo**



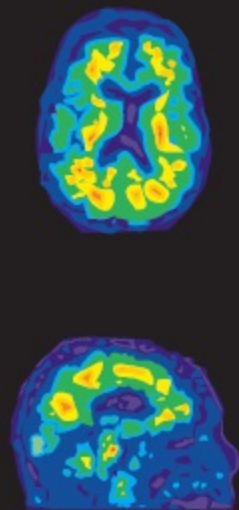
**C. CCL; amiloide  
negativo**



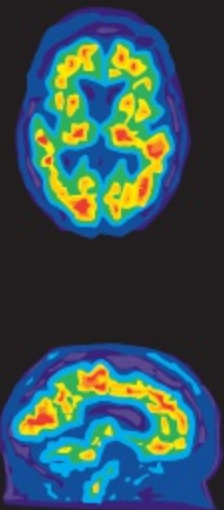
**D. CCL; amiloide  
moderadamente positivo**



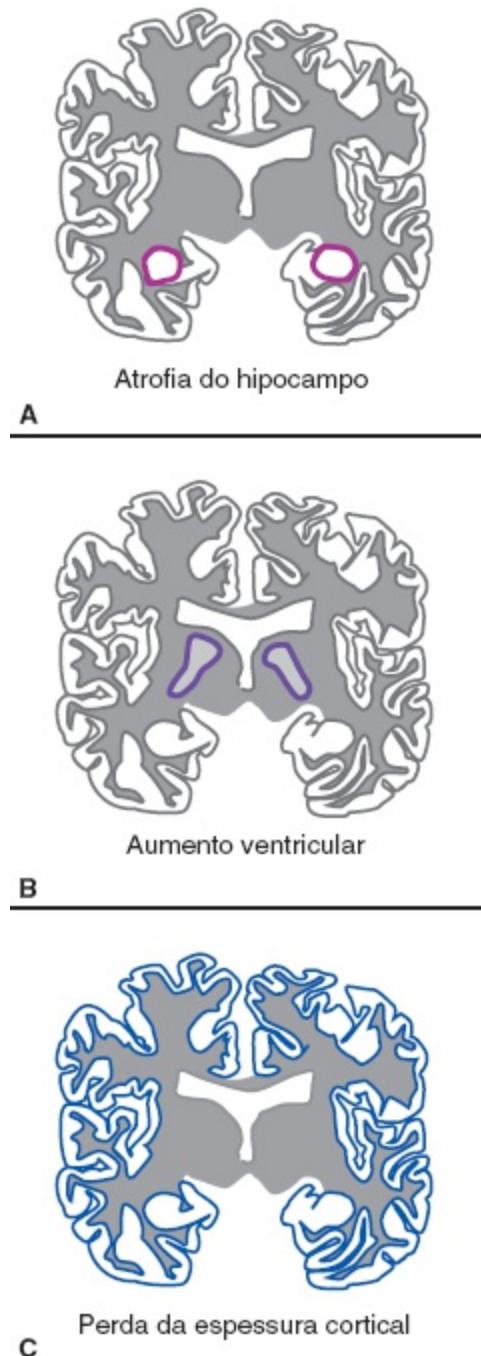
**E. CCL mais grave**



**F. Doença de Alzheimer**



**Figura 13.11 Imagem do amiloide com PET.** A tomografia por emissão de pósitrons (PET), que usa traçadores de amiloide, pode ser realizada para detectar a presença de amiloide durante a evolução da doença de Alzheimer. Nos controles com cognição normal (**A**), a imagem do amiloide com PET indica ausência de amiloide. Os indivíduos cognitivamente normais, mas com acúmulo moderado de amiloide (**B**), encontram-se, provavelmente, no primeiro estágio (pré-sintomático) da doença de Alzheimer. Embora o comprometimento cognitivo leve (CCL) esteja frequentemente presente no segundo estágio (prodrômico) da doença, nem todos os pacientes com CCL apresentam depósito de amiloide no cérebro (**C**). Nesses casos, a presença clínica de comprometimento cognitivo costuma ser atribuível a uma causa distinta da doença de Alzheimer. Infelizmente, o CCL constitui frequentemente um indicador de doença de Alzheimer iminente. Nesses casos (**D**), o comprometimento cognitivo é acompanhado de deposição de amiloide. Assim, tanto o acúmulo de amiloide quanto os sintomas clínicos de CCL se agravam com a evolução da doença (**E**). No terceiro e no último estágios da doença de Alzheimer, quando a demência totalmente estabelecida é clinicamente evidente, pode-se observar logo a presença de grande acúmulo de amiloide no cérebro (**F**).



**Figura 13.12 RM estrutural.** Embora a atrofia do hipocampo (**A**) e o aumento ventricular (**B**) sejam observados com o envelhecimento normal, a progressão da perda de volume é significativamente mais rápida nos pacientes com doença de Alzheimer. O cérebro dos indivíduos com tal doença também apresenta progressiva redução da espessura do córtex (**C**).

Os fatores de risco nesse estágio pré-sintomático da doença que podem acelerar a progressão ou aumentar a probabilidade de evolução para a demência são depressão, diabetes tipo 2, genótipo ApoE4 e doença vascular, principalmente embolia cerebral. Alguns especialistas se questionam se os efeitos do diabetes tipo 2 no encéfalo poderiam ser denominados “diabetes tipo 3”, visto que, nas células adiposas de indivíduos obesos, há hiperexpressão de peptídios amiloides tóxicos, e, no cérebro dos portadores de doença de Alzheimer com demência, as concentrações de insulina, do fator de crescimento semelhante à insulina e dos receptores de insulina estão reduzidas em até 80%. Como a insulina modula a liberação de neurotransmissores, a atividade da tubulina, a sobrevivência dos neurônios e a plasticidade sináptica, a perda de insulina no diabetes não parece ser apropriada se desejarmos prevenir a doença de Alzheimer. Dessa maneira, os fatores que previnem o diabetes tipo 2 também podem ser úteis para impedir a evolução da doença de Alzheimer pré-clínica para a demência, mas esse aspecto continua sendo pesquisado – embora isso pareça ser uma questão de bom senso. Outros fatores de bom senso que podem promover o envelhecimento saudável do cérebro mas que ainda não foram comprovados como fatores que retardam a evolução da doença de Alzheimer pré-clínica para demência são:

- alimentação saudável
- sono adequado
- exercícios diários
- estilo de vida ativo e socialmente integrado
- atividades de lazer
- estimulação cognitiva
- tratamento constante da depressão e de outras doenças mentais
- meditação e outras estratégias de atenção plena (p. ex., ioga)
- atividades espirituais
- controle dos fatores de risco vasculares (hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade).

## Segundo estágio da doença de Alzheimer | Comprometimento cognitivo leve (estágio sintomático de pré-demência da amiloidose associada a alguma neurodegeneração)

Os pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) apresentam sintomas cognitivos discretos, mas não demência. Alguns denominam esse estágio como “doença de Alzheimer pré-demência” ou “CCL devido à doença de Alzheimer” ou “doença de Alzheimer prodrômica”. Todavia, o diagnóstico de CCL não significa que a patologia da doença de Alzheimer necessariamente causou os sintomas ou mesmo que os pacientes com CCL evoluirão inevitavelmente para a demência. De fato, há muita controvérsia sobre o que vem a ser CCL *versus* o que é “envelhecimento normal”. Espera-se que o

estudo dos biomarcadores seja capaz de solucionar tal problema no futuro. Dentro de uma perspectiva puramente clínica, mais da metade dos idosos que residem na comunidade queixa-se de prejuízo de memória. Esses indivíduos apresentam quatro queixas comuns. Em comparação com seu funcionamento de 5 a 10 anos atrás, eles percebem diminuição na capacidade de: (1) lembrar nomes, (2) encontrar a palavra correta, (3) lembrar onde os objetos estão localizados e (4) concentrar-se. Quando essas queixas ocorrem na ausência de demência franca, depressão, transtorno de ansiedade, transtorno do sono/vigília, transtorno doloroso ou TDAH (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade), são denominadas CCL. Conforme já assinalado, os novos critérios diagnósticos, junto com os biomarcadores, buscam estabelecer a distinção entre os indivíduos com envelhecimento normal, os pacientes com condições reversíveis e aqueles cujo CCL esteja destinado a evoluir para o estágio de demência da doença de Alzheimer. Com base nos dados clínicos e sem biomarcadores, os estudos realizados mostraram que, entre 6 e 15% dos pacientes com CCL passam para o diagnóstico de demência a cada ano. Após 5 anos, cerca da metade já preenche os critérios para demência e, depois de 10 anos ou na necropsia, até 80% apresentam doença de Alzheimer comprovada. Além disso, pacientes com CCL que apresentam depressão têm mais neurodegeneração e atrofia cerebral do que os pacientes com CCL sem depressão.

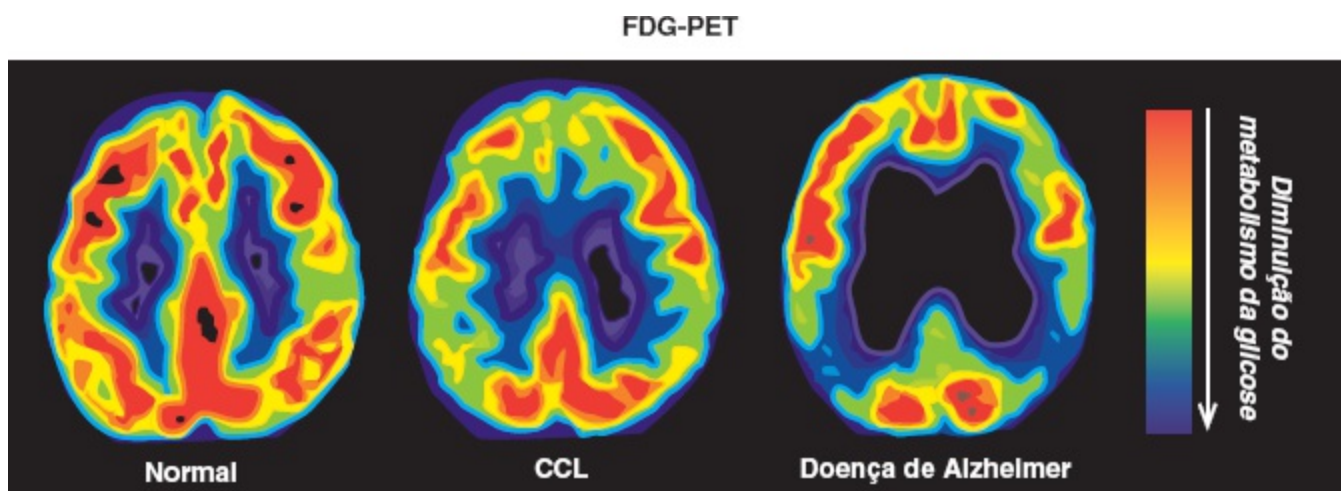
Os estudos com biomarcadores procuram determinar, entre pacientes com CCL, quais terão evolução inevitável para doença de Alzheimer e quais apresentam uma condição benigna e não progressiva. Já vimos anteriormente a necessidade de identificar o grupo de alto risco de pacientes com CCL para podermos tratá-los a fim de *prevenir* a demência, e não ter que tratá-los, como se faz atualmente, *depois* de o cérebro já ter sofrido degeneração, e o indivíduo já ter alcançado o terceiro estágio da doença de Alzheimer. Além disso, existe a necessidade de identificar os pacientes com condições benignas ou outras distintas daquelas ligadas à neurodegeneração com amiloidose associada, de modo a não serem tratados desnecessariamente com terapias tendo como alvo o amiloide, que podem ser de alto custo e produzir efeitos colaterais.

Apenas um subgrupo de pacientes com CCL apresenta amiloidose detectável (Figura 13.11C, D e E) e somente uma pequena proporção (cerca de 10%) dos indivíduos com CCL sem amiloide evolui para demência. Entretanto, nos pacientes com CCL que apresentam tanto sintomas cognitivos quanto amiloidose, acredita-se que eles tenham evoluído além de um suposto estado mais precoce de amiloidose pré-sintomática e silenciosa, sem lesão do cérebro (Tabela 13.4: imagem de amiloide positiva com PET e baixos níveis de  $\beta$ -A no LCS) para neurodegeneração precoce (Tabela 13.4: níveis elevados de tau no LCS e anormalidades estruturais na neuroimagem) (Figura 13.10). Cerca da metade dos pacientes com CCL e imagem de amiloide positiva evolui para demência dentro de 1 ano, e 80% podem evoluir para demência dentro de 3 anos, enquanto os pacientes com CCL que apresentam o genótipo E4 têm evolução ainda mais rápida. Os pacientes com CCL que convertem para a demência apresentam cargas mais altas de amiloide, e a utilidade da imagem de amiloide com PET para identificar a patologia de Alzheimer no contexto de CCL clínico está se tornando cada vez

mais convincente. O prejuízo da memória episódica (capacidade de aprender e reter novas informações) constitui o sintoma cognitivo mais observado nos pacientes com CCL que acabam evoluindo para a doença de Alzheimer. Os pacientes com CCL e genótipo E4 apresentam aceleração da evolução do CCL para a demência, de modo que a imagem de amiloide, os testes de memória episódica e a determinação genética de E4 são, hoje em dia, a maneira mais valiosa de prever maior risco de evolução do estágio de CCL para a demência.

Todavia, conforme já assinalado, a amiloidose do cérebro por si só não parece ser suficiente para produzir declínio cognitivo. Com efeito, é necessária a ocorrência de neurodegeneração como provável substrato direto do comprometimento cognitivo, sendo a taxa de declínio cognitivo impulsionada pela taxa de neurodegeneração, e não pela taxa de deposição de amiloide. A atrofia neurodegenerativa na ressonância magnética (RM) estrutural precede e também ocorre paralelamente com o declínio cognitivo. Os novos critérios diagnósticos para doença de Alzheimer sugerem que seja importante determinar se o paciente com CCL e comprometimento da memória episódica apresenta neurodegeneração (bem como amiloidose e genótipo E4), para ajudar a diferenciar o CCL destinado a evoluir para a demência a partir do CCL não progressivo e do envelhecimento normal. Assim, por definição o estágio de CCL da doença de Alzheimer não apenas apresenta amiloidose e sintomas cognitivos, mas também evidências de neurodegeneração com biomarcadores (Tabela 13.4; Figuras 13.10 a 13.13).

Outros biomarcadores de neurodegeneração são os níveis elevados de tau (inclusive o fosfotau) no líquido cerebrospinal (LCS), os quais se acredita estarem associados a perda neuronal no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer. Isso porque essa proteína também está elevada em outras doenças neurodegenerativas, como o acidente vascular encefálico e a doença de Creutzfeldt-Jakob (Tabela 13.4). Dispõe-se, também, de numerosos biomarcadores de neuroimagem de neurodegeneração, desde a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e a tomografia por emissão de pósitron com fluorodesoxiglicose (FDG-PET) (Figura 13.13) até a ressonância magnética (RM) estrutural da atrofia do hipocampo e a redução da espessura cortical (Figura 13.12), além da RM funcional e de outras técnicas.





**Figura 13.13 Hipometabolismo da glicose na doença de Alzheimer.** Os cérebros de controles saudáveis apresentam metabolismo bem definido da glicose em todo o cérebro, de acordo com a tomografia por emissão de pósitrons com fluorodesoxiglicose (FDG-PET). No estágio prodrômico inicial da doença de Alzheimer, quando há comprometimento cognitivo leve (CCL), observa-se redução do metabolismo da glicose nas regiões mais posteriores do cérebro, como o córtex temporoparietal. Com a evolução da doença de Alzheimer para a demência totalmente desenvolvida, o hipometabolismo cerebral da glicose torna-se evidente na FDG-PET. Acredita-se que o agravamento do metabolismo da glicose com a evolução da doença de Alzheimer tenha a ver com o acúmulo do processo de neurodegeneração, particularmente em áreas importantes do cérebro, como o córtex temporoparietal.

## Neurodegeneração e ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) é mais difundida do que a PET e compreende numerosas técnicas estruturais, como RM volumétrica, imagem por RM ponderada por difusão, imagens por tensores de difusão (DTI) e razão de transferência de magnetização (MTR), bem como técnicas funcionais, como perfusão por RM (*arterial spin labeling*, ASL) e ressonância magnética funcional (RMf). Alguns estudos de RMf mostram diminuição da ativação do hipocampo durante tarefas de memória episódica na demência.

Entre todas as técnicas de RM, geralmente a RM volumétrica constitui o método de escolha como biomarcador para o estadiamento da doença de Alzheimer, para a medida seriada da evolução da doença no tempo e para os ensaios clínicos que buscam detectar tratamentos capazes de modificá-la (Figura 13.12). As máquinas de RM estão bem difundidas e apresentam boa confiabilidade de teste/reteste, com boa correlação entre as medidas de atrofia pela RM e a perda de células neuronais.

Já a atrofia hipocampal (Figura 13.12A) sugere demência de Alzheimer. Assim, a atrofia nessa região evolui mais rapidamente nos pacientes portadores desta demência (cerca de 5% por ano), em comparação com controles com idosos saudáveis sem sintomas cognitivos (cerca de 1,5% por ano). O aumento ventricular (Figura 13.12B) é de cerca de 1,3 cm<sup>3</sup> por ano nos pacientes idosos saudáveis sem problemas cognitivos; de aproximadamente 2,5 cm<sup>3</sup> por ano nos indivíduos com CCL e em torno de 7,7 cm<sup>3</sup> por ano naqueles com a demência de Alzheimer. A doença de Alzheimer também está associada a progressiva redução da espessura cortical (Figura 13.12C), o que culmina na perda da substância cerebral no córtex. Desse modo, a redução da espessura cortical pode ser diferenciada da demência da doença de Alzheimer e de indivíduos idosos saudáveis normais sem comprometimento cognitivo.

O padrão típico de atrofia cerebral acomete o córtex temporal medial (14% de redução da espessura cortical), o córtex temporal (11%), o córtex parietal (9,6%) e o córtex frontal (7,8%) na demência da doença de Alzheimer leve, em comparação com controles normais saudáveis. Esse mesmo padrão topográfico é detectado nos pacientes com CCL e nos indivíduos idosos normais com PET positiva para amiloide. É interessante assinalar que, em estudos de necropsia de pacientes portadores da doença de Alzheimer com atrofia cerebral total, medida por RM, foi constatado que a atrofia está associada tanto ao declínio cognitivo quanto à quantidade de emaranhamentos



neurofibrilares, mas não à quantidade de placas de amiloide. Como o aumento do amiloide cerebral e a redução dos níveis de  $\beta$ -A no LCS estão associados à atrofia hipocampal e de outras áreas cerebrais no CCL, com base na RM volumétrica, em alguns pacientes portadores de CCL, a hipótese de trabalho é a de que tais indivíduos que apresentam aumento do amiloide cerebral e redução dos níveis de  $\beta$ -A no LCS (*i. e.*, os que têm amiloidose) (Figura 13.11), e que também exibem atrofia cerebral na RM estrutural (Figura 13.12), isto é, aqueles com neurodegeneração documentada), são definidos não apenas como aqueles que se encontram no estágio de CCL da doença de Alzheimer (Figura 13.10), mas também como os que correm maior risco de evoluir para o estágio demencial desta.

## Neurodegeneração e FDG-PET

A FDG-PET mede a atividade sináptica, de modo que baixos níveis de captação de FDG, denominados hipometabolismo, indicam disfunção sináptica. As imagens de SPECT fornecem dados semelhantes às da FDG-PET, embora com menos resolução espacial, com evidências de atividade reduzida no córtex temporoparietal de pacientes portadores da demência de Alzheimer. O hipometabolismo na FDG-PET também é observado, principalmente, na região temporoparietal do córtex (Figura 13.13) e, quanto menor o metabolismo nessas áreas mostradas pela FDG-PET, maior a quantidade de depósito de amiloide nessas mesmas áreas cerebrais em imagens de amiloide por PET em pacientes com demência de Alzheimer. Todavia, a FDG-PET não se encontra anormal em indivíduos cognitivamente normais com amiloidose nas imagens de amiloide de PET, o que sugere não haver ainda neurodegeneração nesses pacientes. Por outro lado, alguns estudos revelam hipometabolismo à FDG-PET nos indivíduos com funcionamento cognitivo normal se tiverem o genótipo E4. O padrão hipometabólico da FDG-PET também é observado em indivíduos com CCL, e alguns estudos indicam evolução do CCL para demência em 80 a 90% dentro de 1 a 1,5 ano, taxa ainda mais rápida nos indivíduos portadores do genótipo E4. As imagens de amiloide mostrada na PET e na RM volumétrica do hipocampo oferecem informações complementares para o diagnóstico de demência, junto com a FDG-PET. Desse modo, os melhores preditores de evolução do CCL para demência podem ser a espessura do córtex entorrinal direito e a volume hipocampal do mesmo lado. Todavia, pacientes com CCL que apresentam atrofia da substância cinzenta à RM junto com hipometabolismo do córtex cingulado posterior à FDG-PET também correm maior risco de evolução para a demência do que aqueles que apresentam CCL com um dos achados isoladamente. Observa-se risco quatro vezes maior de conversão do CCL para a demência em 2 anos se o paciente tiver apenas anormalidade episódica da memória. No entanto, esse risco aumenta para 12 vezes se tanto a técnica de FDG quanto a memória episódica no CCL forem anormais. Assim, as combinações de biomarcadores anormais no CCL aumentam a probabilidade de evolução desses pacientes para demência. Os achados sugerem que é realmente a neurodegeneração, e não a amiloidose, que leva ao

início dos sintomas no estágio de CCL da doença de Alzheimer, bem como a evolução dos sintomas do estágio de CCL para o estágio de demência.

### **Quando a depressão é um episódio depressivo maior e quando consiste em pródromo de comprometimento cognitivo leve da demência de Alzheimer?**

A depressão pode não apenas ser confundida com demência, mas também preceder seu início. Além disso, está associada ao aumento de duas vezes do risco de desenvolver comprometimento cognitivo ou demência. Quando há depressão em uma idade avançada, seja um episódio recorrente em um paciente que apresentou casos ao longo da vida, seja o primeiro nessa mesma fase, pode haver efetivamente um episódio depressivo maior com sintomas cognitivos proeminentes, particularmente apatia, falta de interesse e lentidão do processamento de informações, em vez de humor deprimido e tristeza. A depressão caracterizada por falta de interesse ou tristeza também pode ocorrer nos pacientes com demência estabelecida, naqueles cuja depressão pode constituir o pródromo de CCL da demência e mesmo em indivíduos que, finalmente, demonstram comprometimento cognitivo reversível da “pseudodemência” ou da “demência da depressão”. Continua havendo controvérsias quanto ao fato de a depressão refletir um fator etiológico do CCL ou da demência, ser parte do CCL ou compartilhar características neuropatológicas com o estágio demencial da doença de Alzheimer. Há esperanças de que estudos com biomarcadores em pacientes idosos com depressão, com ou sem pródromo de CCL, ajudarão a solucionar essa questão. Os níveis de peptídios  $\beta$ -A no LCS estão baixos nos indivíduos idosos com integridade cognitiva que apresentam transtorno depressivo maior (TDM), à semelhança de indivíduos com CCL ou demência de Alzheimer. Outros estudos sugerem haver aumento das placas de amiloide nos pacientes idosos com integridade cognitiva e portadores de depressão maior (*i. e.*, de modo semelhante aos achados no estágio assintomático pré-clínico da doença de Alzheimer). Além disso, eles sugerem que os sintomas depressivos no estágio sintomático de CCL sem demência indicam maior atrofia cerebral nos pacientes que apresentam tanto depressão quanto CCL. Alguns especialistas acreditam que os sintomas depressivos associados ao CCL tenham prognóstico ruim. Assim, a depressão seria manifestação prodromática da demência. Por isso, a depressão que começa na fase avançada da vida, possivelmente, representa um pródromo sintomático da doença de Alzheimer. Enquanto isso, a depressão recorrente com outro episódio na fase avançada da vida pode estar relacionada com demência vascular ou com ausência de demência.

### **Terceiro estágio (final) da doença de Alzheimer | Demência (amiloidose com neurodegeneração e declínio cognitivo)**

O estágio final da doença de Alzheimer é a demência, que se aplica àqueles que desenvolvem problemas cognitivos ou comportamentais que interferem funcionalmente no trabalho ou nas

atividades diárias. À semelhança das antigas diretrizes, os novos critérios classificam os pacientes em portadores de demência de Alzheimer “provável” e “possível”, sem alteração naqueles referentes a demência de Alzheimer provável. Entretanto, os novos critérios incluem duas categorias novas: a demência de Alzheimer provável e a demência de Alzheimer possível, *com evidência do processo fisiopatológico da doença de Alzheimer*. Esses novos critérios servem para fins de pesquisa.

Para estabelecer o diagnóstico de demência de Alzheimer provável, é preciso diagnosticar, inicialmente, a demência em si (ver a Tabela 13.5 para os critérios clínicos nucleares de demência por qualquer etiologia). Os pacientes que preenchem esses critérios para demência de qualquer etiologia têm demência de Alzheimer provável quando também preenchem os critérios clínicos nucleares apresentados na Tabela 13.6. Em resumo, os pacientes com doença de Alzheimer provável apresentam demência de início insidioso, demonstram agravamento evidente da cognição com o passar do tempo e cursam com apresentação amnésica (problemas com aprendizagem e recordação) ou não amnésica (disfunção da linguagem, visuoespacial ou executiva). A demência de Alzheimer provável *com aumento do nível de certeza* pode ser diagnóstica *pre-mortem* quando o paciente preenche os critérios nucleares (Tabela 13.6). Além disso, também apresenta declínio cognitivo formal documentado à avaliação neuropsicológica, ou quando demonstra ser, comprovadamente, um portador de mutação genética causadora de doença de Alzheimer (nos genes para PPA, pré-senilina 1 ou pré-senilina 2). A despeito de muitas associações nefastas com biomarcadores de neuroimagem, o alelo E4 da ApoE não é suficientemente específico para ser considerado nesta categoria.

A nova categoria de pesquisa que consiste na demência de Alzheimer provável, com evidência do processo fisiopatológico da doença de Alzheimer, inclui os pacientes (Tabela 13.6) com evidências *claramente positivas* de biomarcadores de depósito cerebral de amiloide/amiloidose (Figura 13.11) ou de degeneração neuronal corrente abaixo (Figuras 13.12 e 13.13). (Nesses casos, os resultados dos estudos com biomarcadores podem ser considerados claramente positivos, claramente negativos ou indeterminados.) A nova categoria de pesquisa de demência de Alzheimer possível, com evidência do processo fisiopatológico da doença de Alzheimer, abrange indivíduos que preenchem os critérios clínicos para demência que não da doença de Alzheimer, mas que apresentam evidências claramente positivas com biomarcadores (*pre-mortem*) ou neuropatológicas (*post-mortem*) do processo fisiopatológico da doença de Alzheimer, como evidências de amiloidose e de degeneração neuronal. Isso não descarta a possível presença de uma segunda condição fisiopatológica.

**Tabela 13.5** Critérios clínicos nucleares para a demência de qualquer etiologia.

A demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais que:

1. Interfiram na capacidade de trabalho ou em atividades habituais; e
2. Representem um declínio em relação aos níveis prévios de funcionamento e desempenho; e
3. Não sejam explicados por *delirium* ou transtorno psiquiátrico maior.

- 4. O comprometimento cognitivo é detectado e diagnosticado mediante a combinação de: (1) anamnese com o paciente e um informante que tenha conhecimento do histórico e (2) avaliação cognitiva objetiva, por meio de exame do estado mental realizado “à beira do leito” ou avaliação neuropsicológica. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada quando a anamnese de rotina e o exame do estado mental não forem suficientes para possibilitar o diagnóstico confiável.
- 5. O comprometimento cognitivo ou comportamental afeta, no mínimo, dois dos seguintes domínios:
  - a. Comprometimento da capacidade de adquirir ou evocar informações recentes – os sintomas são: repetir perguntas ou assuntos, colocação de pertences em locais errados, esquecimento de eventos ou compromissos, perder-se em um trajeto familiar.
  - b. Comprometimento do raciocínio e do processamento de tarefas complexas e julgamento prejudicado: os sintomas são: pouca compreensão de situações de risco, incapacidade de cuidar das finanças, pouca capacidade de tomar decisões, incapacidade de planejar atividades complexas ou sequenciais.
  - c. Comprometimento da capacidade visuoespacial: os sintomas são: incapacidade de reconhecer rostos ou objetos comuns, de encontrar objetos à vista, apesar de boa acuidade, incapacidade de operar dispositivos simples ou vestir-se.
  - d. Comprometimento das funções da linguagem (fala, leitura, escrita): os sintomas são: dificuldade para encontrar palavras comuns enquanto fala; hesitação; erros de fala e escrita.
  - e. Alterações da personalidade ou do comportamento: os sintomas são: flutuações não características do humor, como agitação, comprometimento da motivação ou da iniciativa, apatia, perda de energia, isolamento social, diminuição do interesse em atividades antes prazerosas, perda de empatia, comportamentos compulsivos ou obsessivos e comportamentos socialmente inaceitáveis.

**Tabela 13.6** Critérios clínicos nucleares da demência de Alzheimer provável.

A demência de Alzheimer provável é diagnosticada quando o paciente:
Preenche os critérios para demência (Tabela 13.5) e apresenta, além disso, as seguintes características:
<div>1. Início insidioso. Os sintomas têm início gradual ao longo de meses ou anos, e não aparecem subitamente em questão de horas ou dias.</div> <div>2. Histórico bem definido de agravamento da cognição por relato ou observação.</div> <div>3. Os déficits cognitivos iniciais e mais proeminentes são evidentes com base na anamnese e ao exame de uma das seguintes categorias:<div><div>i. Apresentação amnésica. Trata-se da apresentação síndrome mais comum da demência de Alzheimer. Os déficits têm relação com o comprometimento da aprendizagem e da lembrança de informações recentemente aprendidas. Além disso, há evidências de disfunção cognitiva em, pelo menos, outro domínio cognitivo, conforme descrito anteriormente no texto.</div><div><div>ii. Apresentações não amnésicas:<div><div>1. Linguagem: os déficits mais proeminentes consistem em encontrar palavras, porém pode haver déficits em outros domínios cognitivos.</div><div>2. Visuoespacial: os déficits mais proeminentes são cognição espacial, como agnosia para objetos, comprometimento do reconhecimento de rostos, “simultanagnosia” e alexia. Pode haver déficits em outros domínios cognitivos.</div><div>3. Disfunção executiva: os déficits mais proeminentes são prejuízo do raciocínio, julgamento e solução de problemas. Pode haver déficits em outros domínios cognitivos.</div></div></div></div></div><div>4. O diagnóstico de demência de Alzheimer provável não deve ser aplicado quando houver evidências de:<div><div>i. Doença cerebrovascular concomitante substancial, definida por histórico de acidente vascular encefálico temporalmente relacionada com o início ou o agravamento do comprometimento cognitivo; ou presença de infartos múltiplos ou extensos; ou lesão grave manifestada por hiperintensidade da substância branca; ou</div><div>ii. Características nucleares da demência com corpúsculos de Lewy além da demência em si; ou</div><div>iii. Características proeminentes da variante semântica da afasia progressiva primária ou variante não fluente/agramática da afasia progressiva primária; ou</div><div>iv. Evidência de outra doença neurológica ativa concomitante ou comorbidade clínica não neurológica ou uso de medicação que possa exercer efeito substancial sobre a cognição.</div></div></div></div>

## Amiloide como alvo de futuro tratamento modificador da doença de Alzheimer

O provável destino de indivíduos com amiloidose assintomática (doença de Alzheimer pré-sintomática, estágio 1) ou com alterações cognitivas e neurodegeneração precoce (estágio 2 da doença de Alzheimer, CCL) significa a necessidade de urgência cada vez maior em intervir na doença em fase mais precoce, quando há alterações cerebrais sem qualquer declínio cognitivo franco

ou, certamente, antes do estabelecimento da demência. Como quase todos os fármacos para a doença de Alzheimer têm como alvo algum aspecto da cascata amiloide, os biomarcadores atuam cooperativamente não apenas com o potencial de estabelecer um diagnóstico precoce no primeiro ou no segundo estágio da doença para identificar os pacientes que devem ser tratados com um agente específico de determinado mecanismo de ação, como também demonstram de modo objetivo se a evolução torna-se mais lenta, é detida ou revertida com novos tratamentos que interfiram na amiloidose. Dentro da perspectiva da prática clínica atual, o valor da informação que pode ser fornecido pelos biomarcadores precisa ser avaliado com relação a custos, efeitos colaterais da radioatividade, natureza invasiva da punção lombar, disponibilidade de tecnologia especializada e, naturalmente, custos psicológicos de saber sobre a patologia cerebral da doença de Alzheimer e o possível prognóstico clínico em um estágio no qual não há cura nem qualquer tratamento capaz de deter ou de retardar a evolução da doença. Assim, a principal utilidade atual da detecção precoce da doença de Alzheimer, auxiliada por biomarcadores, consiste em identificar os pacientes com alto risco de evolução para demência, para participação em ensaios clínicos de novos fármacos e, principalmente, nos testes destes com vários tratamentos antiamiloide.

## Vacinas e imunoterapia

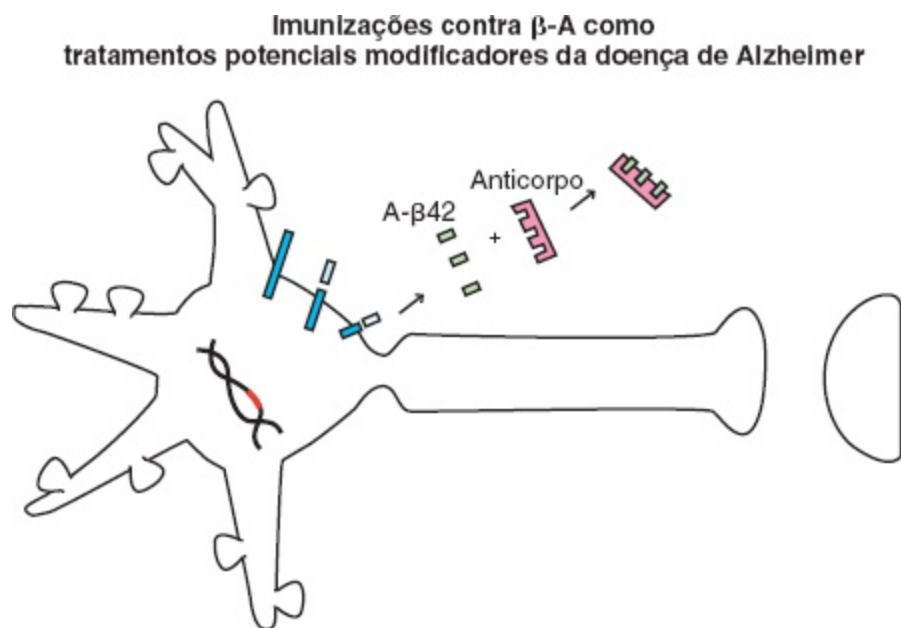
A busca de uma vacina para a doença de Alzheimer tem grande apelo, porém seu desenvolvimento clínico teve altos e baixos. Imunizar o corpo contra o  $\beta$ -amiloide pode, em tese, não apenas retardar ou interromper a evolução do declínio cognitivo, mas também, ao remover placas já formadas, melhorar a função cognitiva. Os testes positivos de vacinas amiloides em animais levaram a ensaios clínicos preliminares que forneceram evidências não apenas de estabilização da memória em pacientes com a doença de Alzheimer, mas também, principalmente, de remoção das placas de amiloides (Figura 13.14). Todavia, a primeira vacina contra o peptídeo  $\beta$ -A (AN1792) causou inflamação cerebral (meningoencefalite) em 6% dos casos na fase II, e os ensaios clínicos tiveram de ser suspensos. Outros ensaios clínicos com imunoterapia envolvem imunização passiva com anticorpos dirigidos contra o peptídeo  $\beta$ -A. Todavia, os resultados com o bapineuzumabe (anticorpo monoclonal murino humanizado contra a porção terminal do  $\beta$ -A), com o solanezumabe (anticorpo monoclonal murino humanizado contra a porção média do  $\beta$ -A) e outros (crenezumabe) ofereceram, até o momento, resultados decepcionantes nos ensaios clínicos. Há, também, ensaios clínicos de imunização passiva com imunoglobulina intravenosa (IGIV) na esperança de que se possam conter os anticorpos de ocorrência natural contra o  $\beta$ -amiloide e promover a eliminação dele do cérebro. Foram relatados alguns resultados surpreendentemente positivos na interrupção do declínio da função cognitiva com o uso da IGIV. No entanto, são necessários testes adicionais para acompanhar esses resultados.

## Inibidores da gamassecretase

Outra estratégia para bloquear a formação de placas de amiloide consiste em inibir a enzima  $\gamma$ -secretase (Figura 13.15). Vários inibidores da  $\gamma$ -secretase (GSI) estão em desenvolvimento clínico. Notavelmente, entretanto, o semagacestat (LY450139) teve seus ensaios clínicos interrompidos por motivos de segurança, visto que, na verdade, este agente comprometeu *mais* a cognição e o funcionamento do que o placebo e também aumentou a ocorrência de câncer de pele. O futuro desta abordagem é, no momento, duvidosa. O aspecto confuso a respeito dos achados sobre o semagacestat foi a constatação de que esse agente foi bem-sucedido em seu alvo contra a enzima  $\gamma$ -secretase e em reduzir a produção de  $\beta$ -A de maneira dependente da dose, porém essas ações não se traduziram em benefícios clínicos. Um possível mecanismo de toxicidade do semagacestat é também a inibição de outras proteases por diversos GSI, particularmente uma protease denominada Notch, envolvida nas vias de destino das células que sofrem rápida divisão, o que pode causar câncer de pele como efeito colateral. Pode ser necessário o futuro desenvolvimento de GSI seletivos para a  $\gamma$ -secretase, em vez da protease Notch, a fim de deslocar esse alvo mais ainda para a doença de Alzheimer.

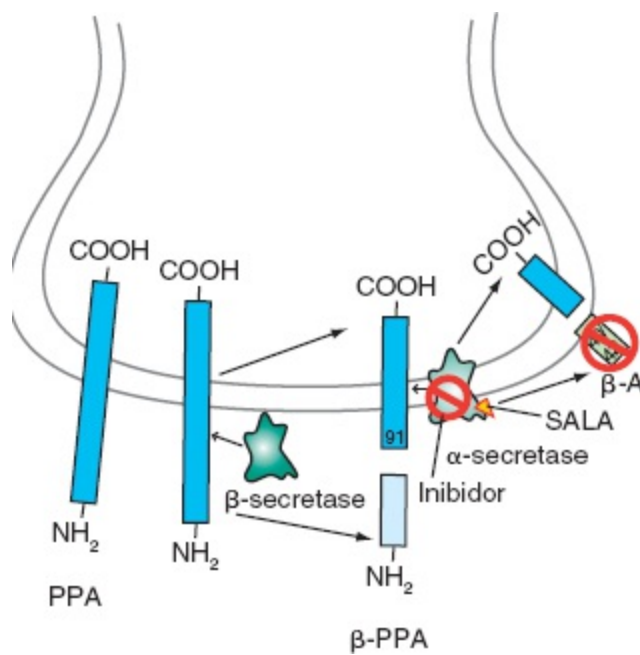
## Inibidores da $\beta$ -secretase

A síntese de inibidores da enzima  $\beta$ -secretase tem sido difícil, porém certos compostos, como o SCH1381252, o CTS21666 e outros, estão entrando em fase de desenvolvimento clínico. Os resultados estão sendo aguardados ansiosamente, devido à promessa teórica de funcionar como mecanismo de prevenção da formação de  $\beta$ -amiloide (Figura 13.16).



**Figura 13.14 Tratamentos futuros: imunizações contra o  $\beta$ -amiloide.** Um tratamento potencial para a doença de Alzheimer consiste em uma vacina que imuniza contra o  $\beta$ -amiloide. Isso pode não apenas retardar o declínio cognitivo, como talvez também remover as placas já formadas.





**Figura 13.15 Inibidores e moduladores da  $\gamma$ -secretase.** O modo pelo qual a proteína precursora de amiloide (PPA) é processada ajuda a determinar se o indivíduo desenvolverá doença de Alzheimer. Assim, um fármaco capaz de afetar esse processo previne ou trata a doença de Alzheimer. A enzima  $\gamma$ -secretase cliva os peptídeos inseridos na membrana, o que, em alguns casos, leva à liberação de peptídeos tóxicos (particularmente, o  $\beta$ -A42). Desse modo, a inibição dessa enzima pode prevenir a formação de peptídeos tóxicos, assim como a modulação dessa enzima com agentes seletivos redutores de amiloide (SALA).

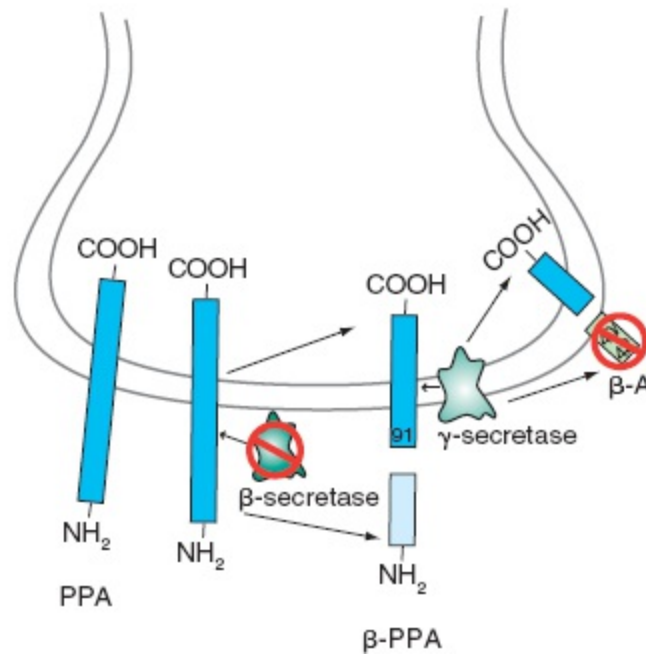
## Acetilcolina como alvo no tratamento sintomático atual da doença de Alzheimer

### Acetilcolina e a base farmacológica dos tratamentos colinesterásicos da demência

Muitos dos agentes atualmente aprovados e utilizados no tratamento dos sintomas da demência de Alzheimer baseiam-se no aumento da disponibilidade do neurotransmissor acetilcolina. Antes de discutir esses tratamentos, revisaremos a farmacologia da acetilcolina.

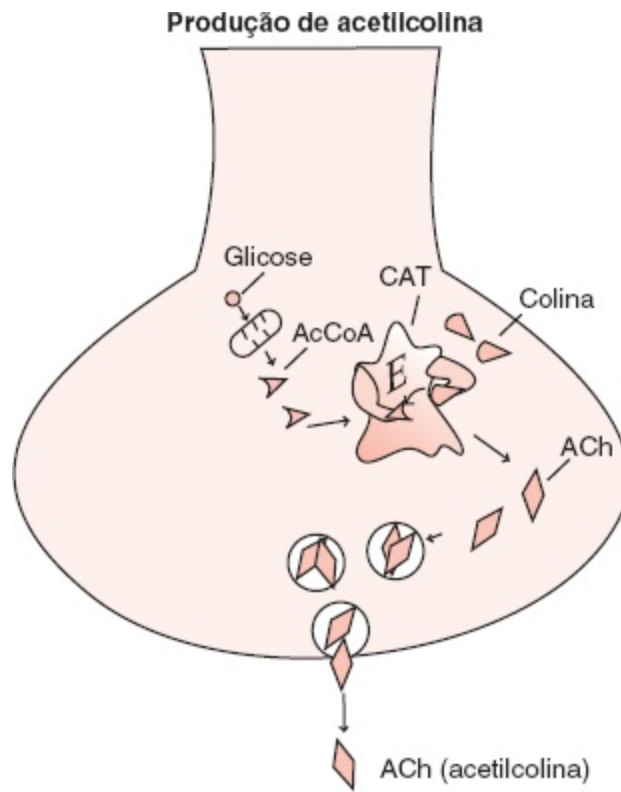
A acetilcolina é formada nos neurônios colinérgicos, a partir de dois precursores: a colina e a acetilcoenzima A (AcCoA) (Figura 13.17). A colina deriva de fontes alimentares e intraneuronais, enquanto a AcCoA é formada a partir da glicose nas mitocôndrias dos neurônios. Esses dois substratos interagem com a enzima de síntese, a colina acetiltransferase (CAT), produzindo o neurotransmissor acetilcolina (ACh).

Inibidores da  $\beta$ -secretase como  
tratamentos potenciais modificadores  
da doença de Alzheimer



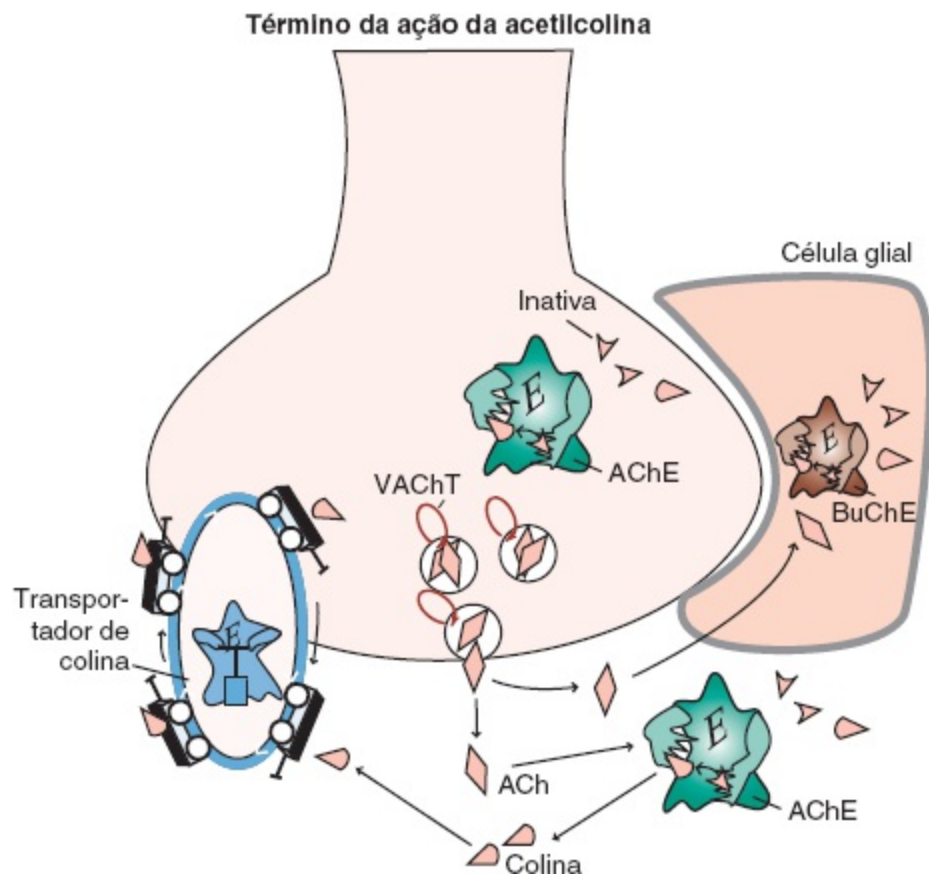
**Figura 13.16 Inibidores da  $\beta$ -secretase.** O modo pelo qual a proteína precursora de amiloide (PPA) é processada pode ajudar a determinar se o indivíduo desenvolverá a doença de Alzheimer. Assim, um fármaco capaz de afetar esse processo previne ou trata a doença de Alzheimer. A enzima  $\beta$ -secretase cliva a PPA em um ponto fora da membrana, dando origem a dois peptídeos: o  $\beta$ -PPA, que é solúvel, e um peptídeo de 91 aminoácidos que permanece na membrana. Em seguida, a  $\gamma$ -secretase cliva o peptídeo inserido; isso libera peptídeos  $\beta$ -A de 40, 42 ou 43 aminoácidos, que são tóxicos. Desse modo, a inibição da  $\beta$ -secretase pode prevenir a formação de peptídeos tóxicos.

As ações da ACh são interrompidas por uma de duas enzimas: a acetilcolinesterase (AChE) ou a butirilcolinesterase (BuChE), sendo esta última denominada “pseudocolinesterase” ou “colinesterase inespecífica” (Figura 13.18). Ambas as enzimas convertem a ACh em colina, que é transportada de volta ao neurônio colinérgico pré-sináptico para nova síntese de ACh (Figura 13.18). Embora tanto a AChE quanto a BuChE metabolizem a ACh, elas são muito diferentes. Isso porque são codificadas por diferentes genes e apresentam distribuição tecidual e padrões de substratos também distintos. Pode haver, além disso, diferentes efeitos clínicos da inibição dessas duas enzimas. Existem níveis elevados de AChE no cérebro, particularmente nos neurônios que recebem estimulação da ACh (Figura 13.18). A BuChE também está presente no cérebro, particularmente nas células gliais (Figura 13.18). Conforme discutido mais adiante, alguns inibidores da colinesterase bloqueiam especificamente a AChE. Enquanto isso, outros inibem ambas as enzimas. Acredita-se que a AChE seja a enzima-chave na inativação da ACh nas sinapses colinérgicas, embora a BuChE possa assumir essa atividade se a ACh se difundir para a neuróglia adjacente. A AChE é ainda encontrada no intestino, no músculo esquelético, nos eritrócitos, nos linfócitos e nas plaquetas. A BuChE também está presente no intestino, no plasma, no músculo esquelético, na placenta e no fígado. A BuChE pode ser encontrada em alguns neurônios específicos e nas placas de amiloide.



**Figura 13.17 Produção de acetilcolina.** A acetilcolina é produzida quando dois precursores – a colina e a acetilcoenzima A (AcCoA) – interagem com a enzima de síntese, a colina acetiltransferase (CAT). A colina deriva de fontes alimentares e intraneuronais, enquanto a AcCoA é produzida a partir de glicose nas mitocôndrias do neurônio.

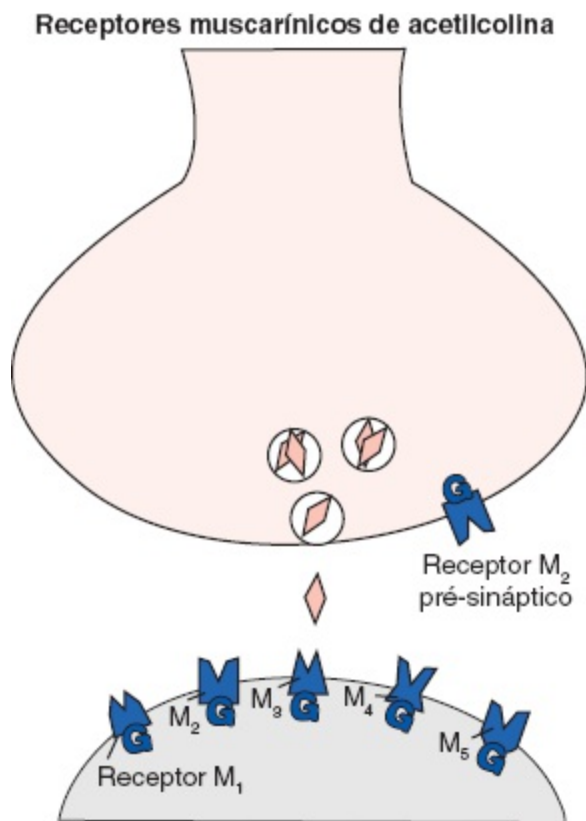
A ACh liberada pelos neurônios do SNC é destruída muito rápida e completamente pela AChE, a fim de estar disponível para seu transporte de volta ao neurônio pré-sináptico. Entretanto, a colina formada pela degradação da ACh é prontamente transportada de volta ao terminal nervoso colinérgico pré-sináptico por um transportador semelhante aos transportadores de outros neurotransmissores já discutidos anteriormente com relação aos neurônios noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos. Uma vez no terminal nervoso pré-sináptico, a colina pode ser reciclada para nova síntese de ACh (Figura 13.18). Uma vez sintetizada no neurônio pré-sináptico, a ACh é armazenada em vesículas sinápticas após ser transportada para dentro dessas vesículas pelo transportador vesicular de ACh (VChT), de modo análogo aos transportadores vesiculares das monoaminas e de outros neurotransmissores.



**Figura 13.18 Término da ação da acetilcolina.** A ação da acetilcolina pode ser interrompida por duas enzimas diferentes: a acetilcolinesterase (AChE), presente tanto intra quanto extracelularmente, e a butirilcolinesterase (BuChE), encontrada particularmente nas células gliais. Ambas as enzimas convertem a acetilcolina em colina, que é então transportada para fora da fenda sináptica e de volta ao neurônio pré-sináptico pelo transportador de colina. Uma vez no interior do neurônio pré-sináptico, a colina pode ser reciclada em acetilcolina e, a seguir, acondicionada em vesículas pelo transportador vesicular de acetilcolina (VACHT).

Existem vários receptores de ACh (Figuras 13.19 e 13.20). Os principais subtipos são os receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos. Classicamente, os receptores muscarínicos são estimulados pelo alcaloide de cogumelo, a muscarina, enquanto os receptores nicotínicos, pelo alcaloide do tabaco, a nicotina. Todos os receptores nicotínicos são canais iônicos excitatórios controlados por ligantes e de início rápido, que são bloqueados pelo curare. Por outro lado, os receptores muscarínicos estão ligados às proteínas G, podem ser excitatórios ou inibitórios e muitos deles são bloqueados pela atropina, pela escopolamina e por outros “anticolinérgicos” bem conhecidos, discutidos ao longo deste texto. Tanto os receptores nicotínicos quanto os muscarínicos foram ainda subdivididos em diversos subtipos.

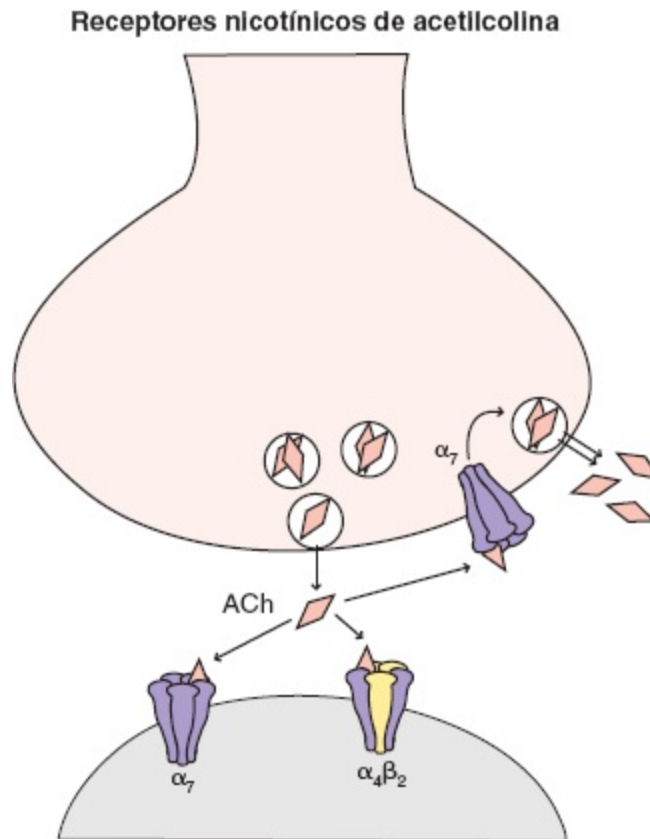
Os subtipos de receptores muscarínicos contemplam o bem conhecido subtipo  $M_1$  pós-sináptico, que parece constituir o elemento-chave na regulação de algumas das funções de memória da ACh, atuando em sinapses colinérgicas (Figura 13.19). Já o subtipo  $M_2$  é pré-sináptico e atua como autorreceptor, bloqueando a liberação subsequente de ACh ao ser ativado pelo aumento dos níveis sinápticos de ACh (Figura 13.19). As funções de outros subtipos de receptores muscarínicos ainda se encontram em fase de investigação, tais como o subtipo  $M_3$ , que também é expresso fora do cérebro e pode mediar alguns dos efeitos colaterais periféricos de alguns anticolinérgicos.



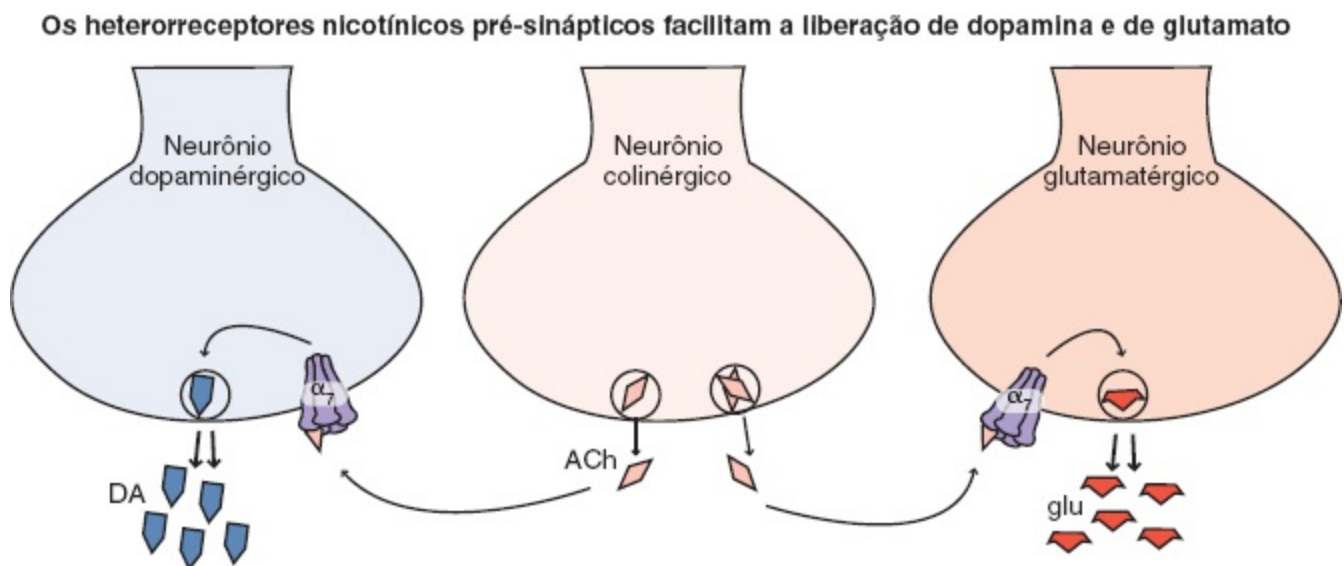
**Figura 13.19 Receptores muscarínicos de acetilcolina.** A neurotransmissão pela acetilcolina pode ser regulada por receptores muscarínicos de acetilcolina ligados à proteína G, mostrados nesta figura. Os receptores muscarínicos 1 ( $M_1$ ) são pós-sinápticos e importantes na regulação da memória. Os receptores muscarínicos 2 ( $M_2$ ) são encontrados tanto pré-sinápticamente, como autorreceptores, quanto pós-sinápticamente. Outros receptores muscarínicos pós-sinápticos são o  $M_3$ , o  $M_4$  e o  $M_5$ .

Existem também diversos subtipos de receptores nicotínicos no cérebro, com diferentes subtipos encontrados fora do cérebro, no músculo esquelético e nos gânglios. Dois dos mais importantes receptores colinérgicos nicotínicos do SNC são os subtipos com todas as subunidades  $\alpha_7$  e o subtipo com subunidades  $\alpha_4$  e  $\beta_2$  (Figura 13.20). O subtipo  $\alpha_4\beta_2$  é pós-sináptico e desempenha importante papel na regulação da liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. Acredita-se que seja um importante alvo da nicotina do cigarro e que contribua para as propriedades de reforço e dependência do tabaco. Os subtipos  $\alpha_4\beta_2$  de receptores colinérgicos nicotínicos são discutidos de modo mais detalhado no Capítulo 14, sobre uso abusivo de substâncias.

Os receptores colinérgicos nicotínicos alfa-7 podem ser pré-sinápticos ou pós-sinápticos (Figuras 13.20 e 13.21). Os pós-sinápticos consistem em mediadores importantes do funcionamento cognitivo no córtex pré-frontal. Quando são pré-sinápticos e estão localizados em neurônios colinérgicos, parecem mediar o processo de liberação “com alimentação anterógrada”, em que a ACh pode facilitar sua própria liberação ao ocupar os receptores  $\alpha_7$ -nicotínicos pré-sinápticos (Figura 13.20). Além disso, os receptores  $\alpha_7$ -nicotínicos estão presentes em neurônios que liberam outros neurotransmissores, como os neurônios dopaminérgicos e glutamatérgicos (Figura 13.21). Quando se difunde para fora de sua sinapse para ocupar esses heterorreceptores pré-sinápticos, a ACh facilita a liberação do neurotransmissor nesse local (p. ex., dopamina ou glutamato) (Figura



**Figura 13.20 Receptores nicotínicos de acetilcolina.** A neurotransmissão colinérgica pode ser regulada por canais iônicos excitatórios controlados por ligantes, conhecidos como receptores nicotínicos da acetilcolina, mostrados nesta figura. Existem múltiplos subtipos desses receptores, que são definidos pelas subunidades que contêm. Dois dos mais importantes são os que apresentam todas as subunidades  $\alpha_7$  e aqueles que contêm as subunidades  $\alpha_4$  e  $\beta_2$ . Os receptores  $\alpha_7$  podem ser encontrados pré-sinápticamente, facilitando a liberação de acetilcolina, ou pós-sinápticamente, sendo importantes na regulação da função cognitiva. Os receptores  $\alpha_4\beta_2$  são pós-sinápticos e regulam a liberação de dopamina no *nucleus accumbens*.



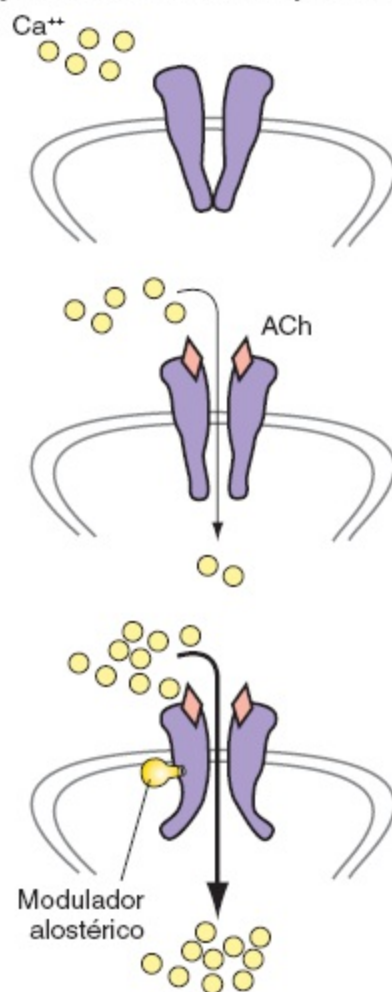
**Figura 13.21 Os heterorreceptores nicotínicos pré-sinápticos facilitam a liberação de dopamina e de glutamato.** A acetilcolina (ACh) que se difunde para longe da sinapse pode se ligar a receptores  $\alpha_7$  nicotínicos pré-sinápticos nos neurônios dopaminérgicos e glutamatérgicos, onde estimula a liberação desses neurotransmissores.



Conforme foi descrito com relação a outros canais iônicos controlados por ligantes, a exemplo do receptor GABA<sub>A</sub> e do receptor NMDA, parece que os receptores colinérgicos nicotínicos controlados por ligantes também são regulados por moduladores alostéricos (Figura 13.22). Foram identificados moduladores alostéricos positivos (PAM) para os receptores nicotínicos do cérebro. Assim, com efeito, o inibidor da colinesterase, a galantamina, tem um segundo mecanismo terapêutico como PAM para os receptores nicotínicos, conforme descrito quanto a este fármaco mais adiante.

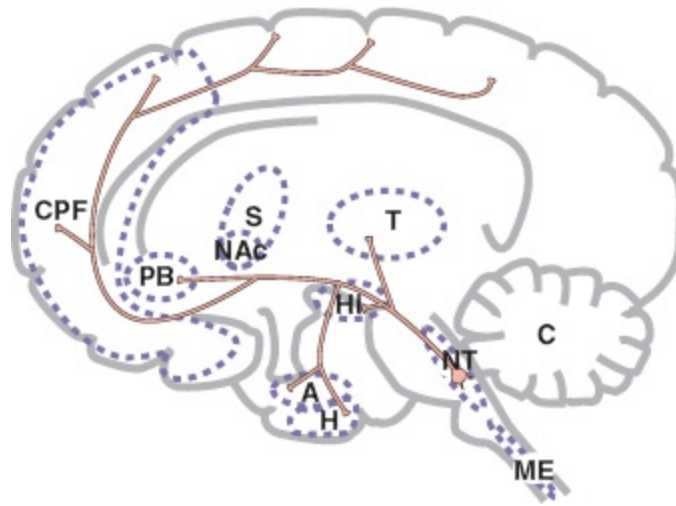
As principais vias colinérgicas estão ilustradas nas Figuras 13.23 e 13.24. Os corpos celulares de algumas vias colinérgicas surgem no tronco encefálico e projetam-se para muitas regiões do cérebro, como o córtex pré-frontal, o prosencéfalo basal, o tálamo, o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo (Figura 13.23). Outras vias colinérgicas têm seus corpos celulares no prosencéfalo basal, projetam-se para o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo e são consideradas importantes, principalmente, para a memória (Figura 13.24). Outras fibras colinérgicas nos núcleos da base não estão ilustradas.

#### Modulação alostérica dos receptores nicotínicos



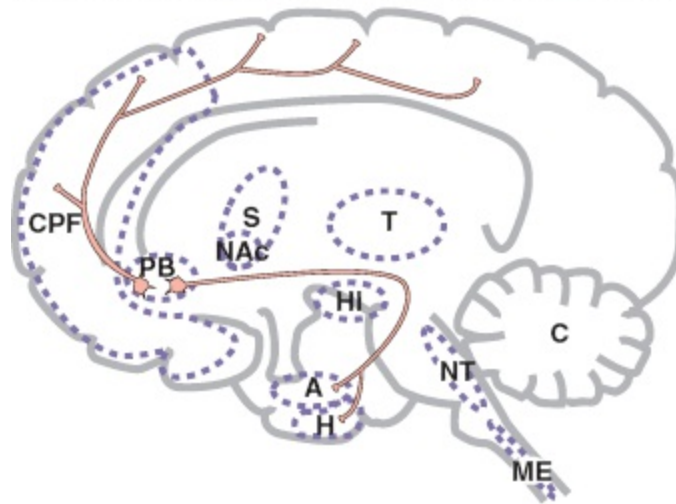
**Figura 13.22 Modulação alostérica dos receptores nicotínicos.** Os receptores nicotínicos podem ser regulados por moduladores alostéricos. Esses canais iônicos modulados por ligantes controlam o fluxo de cálcio para dentro do neurônio (painel superior). Quando a acetilcolina (ACh) se liga a esses receptores, possibilita a passagem de cálcio para dentro do neurônio (painel central). Um modulador alostérico positivo ligado na presença de acetilcolina aumenta a frequência de

abertura do canal e, portanto, possibilita a passagem de mais cálcio para dentro do neurônio (painel inferior).



**Figura 13.23 Projeções colinérgicas a partir do tronco encefálico.** Os corpos celulares dos neurônios colinérgicos podem ser encontrados no tronco encefálico e projetam-se para muitas áreas diferentes do cérebro, como o córtex pré-frontal (CPF), o prosencéfalo basal (PB), o tálamo (T), o hipotálamo (Hi), a amígdala (A) e o hipocampo (H).

**Projeções colinérgicas a partir do prosencéfalo basal**



**Figura 13.24 Projeções colinérgicas do prosencéfalo basal.** Outros neurônios colinérgicos projetam-se do prosencéfalo basal (PB) para o córtex pré-frontal (CPF), a amígdala (A) e o hipocampo (H). Acredita-se que sejam importantes para a memória.

## Hipótese de deficiência colinérgica na amnésia da doença de Alzheimer e de outras demências

Vários pesquisadores demonstraram ligação entre a deficiência do funcionamento colinérgico e o distúrbio de memória, especialmente da memória a curto prazo. Por exemplo, os bloqueadores dos receptores colinérgicos muscarínicos (como a escopolamina) podem produzir um transtorno de memória em voluntários humanos normais, o qual se assemelha ao ocorrido na doença de Alzheimer. O reforço da neurotransmissão colinérgica com inibidores da colinesterase não apenas reverte os prejuízos da memória induzidos pela escopolamina em voluntários humanos normais, como também melhora o funcionamento da memória em pacientes com doença de Alzheimer. Estudos conduzidos em animais e em seres humanos demonstraram que o núcleo basal de Meynert, no prosencéfalo basal,

constitui o principal centro cerebral dos neurônios colinérgicos que se projetam por todo o córtex (Figura 13.24). Esses neurônios desempenham o papel principal na mediação da formação da memória. Suspeita-se que o distúrbio de memória a curto prazo que ocorre em pacientes com doença de Alzheimer seja consequência da degeneração desses neurônios colinérgicos específicos. Outros neurônios colinérgicos, como os do estriado e aqueles que se projetam a partir da área tegmental lateral, não estão envolvidos no transtorno de memória da doença de Alzheimer.

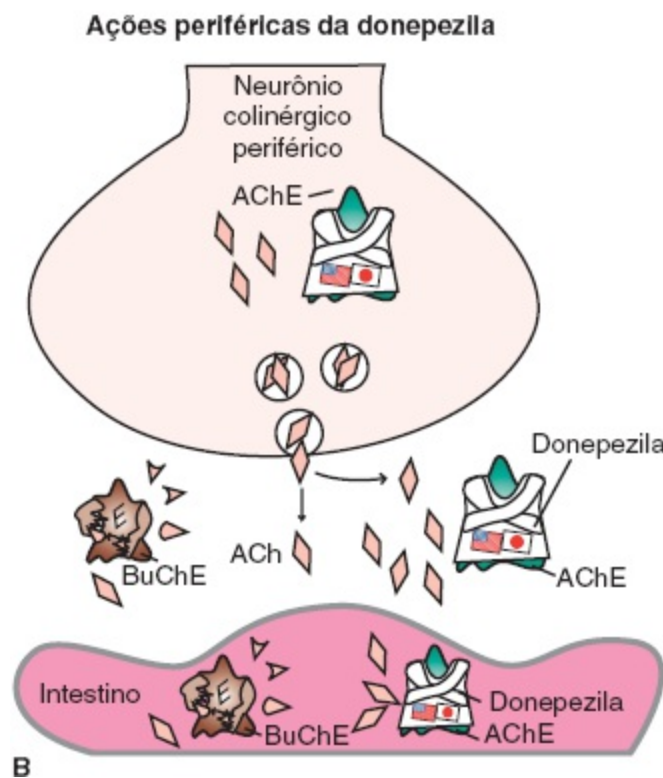
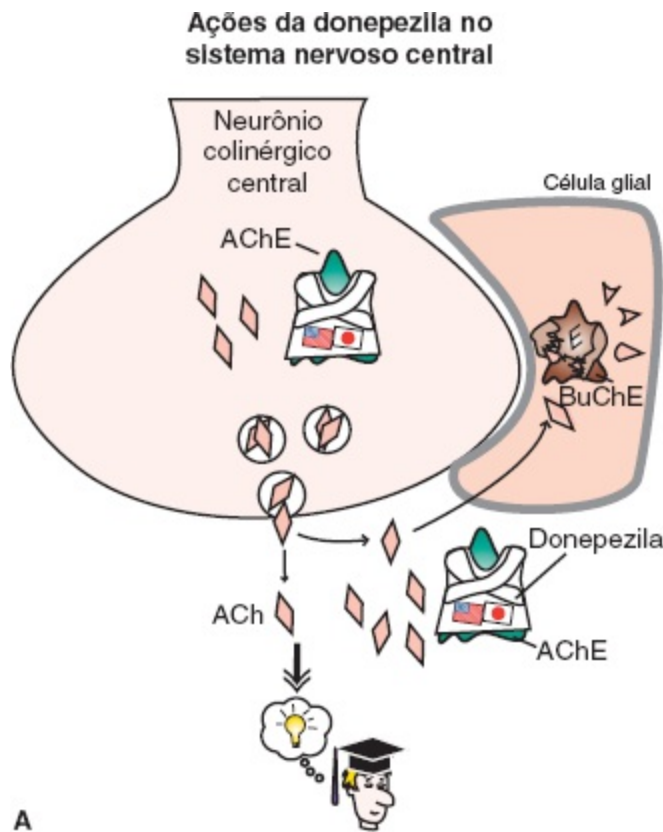
## Inibidores da colinesterase

### Considerações gerais

A abordagem mais bem-sucedida para reforçar o funcionamento colinérgico de pacientes com doença de Alzheimer e para melhorar a memória tem sido inibir a destruição da ACh por meio do bloqueio da enzima acetilcolinesterase (Figura 13.18). Esse bloqueio leva ao acúmulo de ACh, visto que ela não pode ser mais destruída pela acetilcolinesterase. Como os agentes colinérgicos necessitam de receptores colinérgicos pós-sinápticos para mediar os benefícios de se aumentar o estímulo colinérgico, esses fármacos podem ser mais efetivos nos estágios iniciais da doença de Alzheimer, enquanto ainda existem alvos colinérgicos pós-sinápticos. Entretanto, posteriormente na evolução da doença, a degeneração dos neurônios que têm receptores de ACh pós-sinápticos indica que o fármaco pode perder sua capacidade de produzir benefícios.

### Donepezila

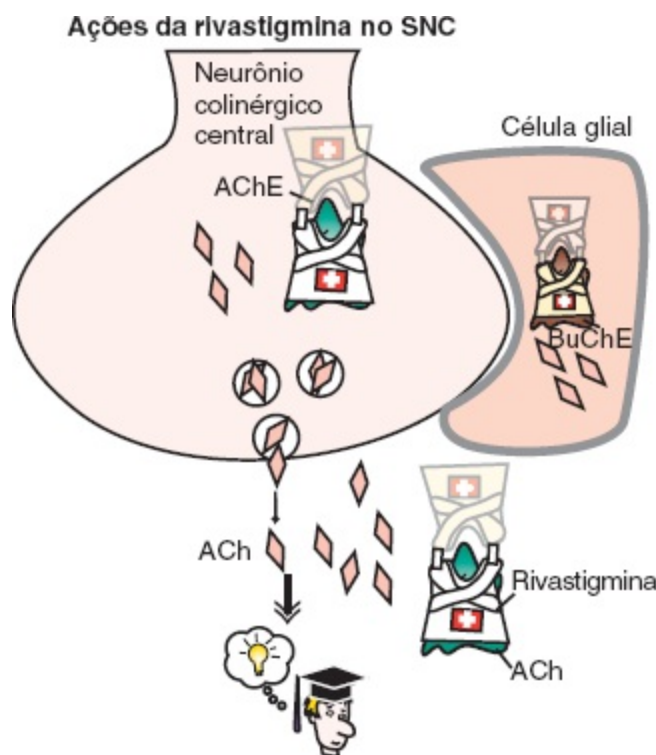
A donepezila é um inibidor seletivo reversível e de ação prolongada da acetilcolinesterase (AChE), que não causa inibição da butirilcolinesterase (BuChE) (Figura 13.25). A donepezila inibe a AChE nos neurônios colinérgicos pré e pós-sinápticos, bem como em outras áreas do SNC fora dos neurônios colinérgicos onde essa enzima é de distribuição disseminada (Figura 13.25A). Suas ações no SNC aumentam a disponibilidade de ACh nos locais remanescentes normalmente inervados por neurônios colinérgicos, mas que, no momento atual, apresentam deficiência de ACh, conforme os neurônios colinérgicos morrem (Figura 13.25A). A donepezila também inibe a AChE na periferia, onde suas ações no trato gastrointestinal (GI) podem produzir efeitos colaterais GI (Figura 13.25B). A donepezila é de fácil administração e apresenta, principalmente, efeitos colaterais gastrintestinais que, em sua maior parte, são transitórios.



**Figura 13.25 Ações da donepezila.** A donepezila inibe a enzima acetilcolinesterase (AChE), que está presente tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto na periferia. **A.** Os neurônios colinérgicos centrais são importantes para a regulação da memória; assim, no SNC, o reforço da acetilcolina produzido pelo bloqueio da AChE contribui para a melhora do funcionamento cognitivo. **B.** Os neurônios colinérgicos periféricos do intestino estão envolvidos em efeitos gastrintestinais; desse modo, o reforço da acetilcolina periférica produzido pelo bloqueio da AChE pode contribuir para os efeitos colaterais gastrintestinais. A donepezila é representada aqui por um ícone de camisa de força com as bandeiras dos Estados Unidos e do Japão (os países de seus fabricantes).

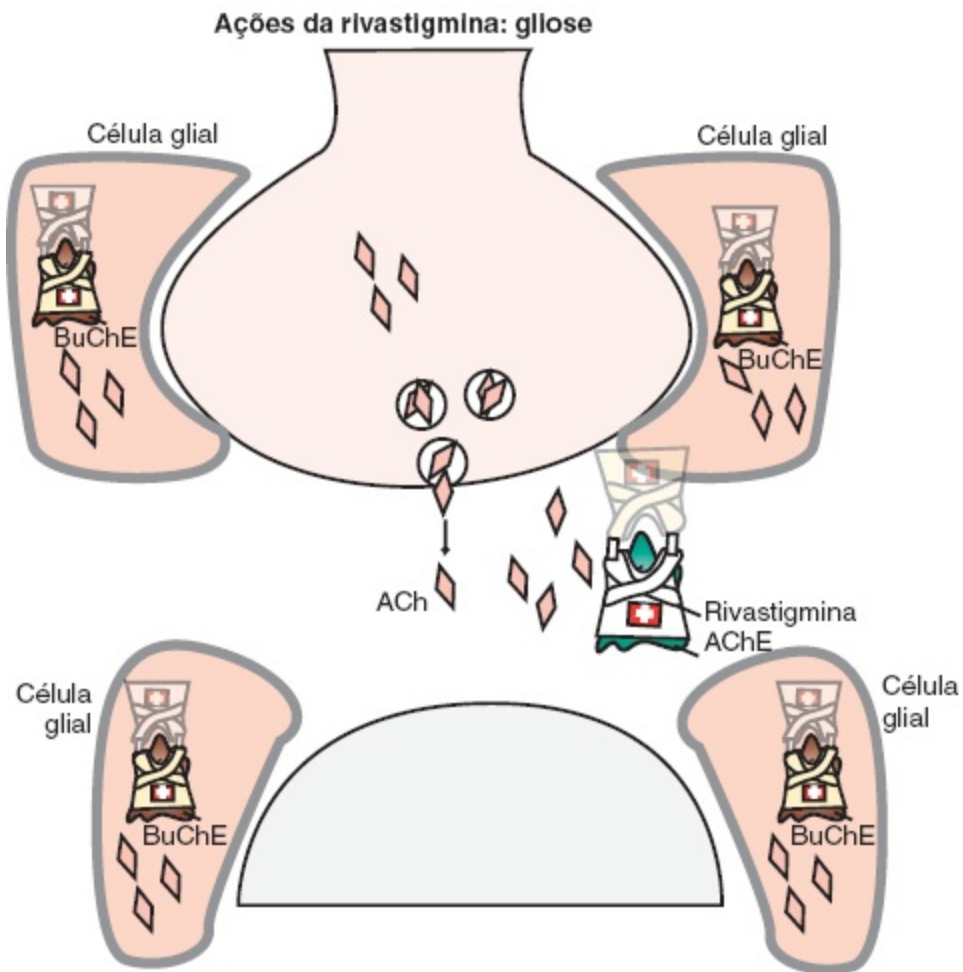
# Rivastigmina

A rivastigmina (Figura 13.26), um fármaco de ação intermediária, é “pseudoirreversível” (o que significa que ela se reverte em algumas horas) e não apenas seletivo para a AChE com relação à BuChE, mas também talvez para a AChE no córtex e no hipocampo, em comparação com a AChE presente em outras áreas do cérebro (Figura 13.26A). Além disso, a rivastigmina inibe a BuChE na glia, o que pode contribuir, até certo ponto, para o aumento dos níveis de ACh no SNC (Figura 13.26A). A inibição da BuChE na glia pode ser ainda mais importante nos pacientes com doença de Alzheimer, uma vez que desenvolvem gliose quando os neurônios corticais morrem, pois essas células gliais contêm BuChE. A inibição do aumento dessa atividade enzimática pode exercer ação favorável sobre o aumento da disponibilidade de ACh para os receptores colinérgicos por meio desse segundo mecanismo. Ademais, a rivastigmina parece ter segurança e eficácia comparáveis às da donepezila, embora exiba mais efeitos colaterais gastrintestinais quando administrada por via oral (Figura 13.26B), talvez em virtude de seu perfil farmacocinético e devido à inibição tanto da AChE quanto da BuChE na periferia (Figura 13.26C). Todavia, dispõe-se, na atualidade, de uma formulação transdérmica da rivastigmina, que reduz bastante os efeitos colaterais periféricos da formulação oral, provavelmente ao otimizar a liberação do fármaco e ao reduzir suas concentrações máximas.

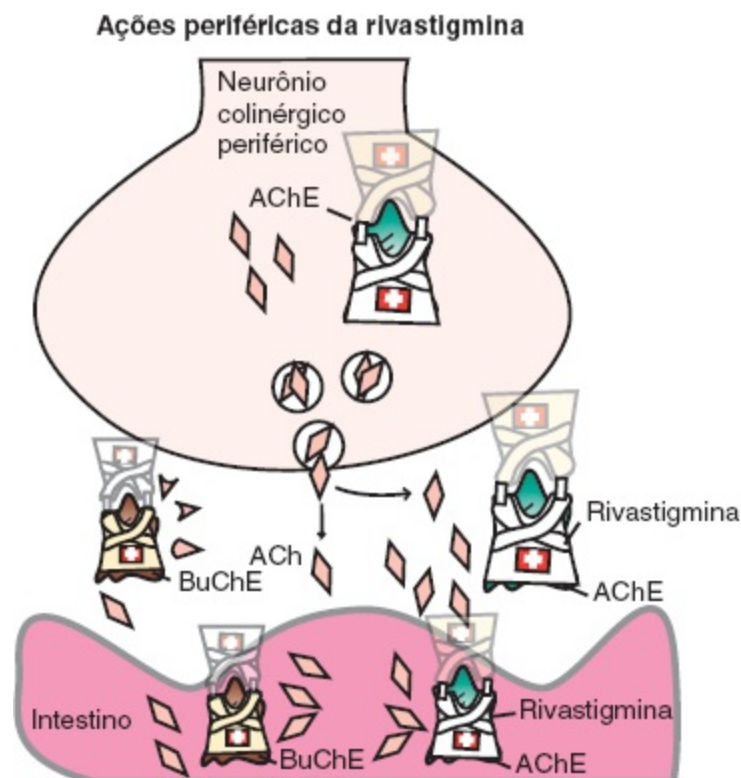


**Figura 13.26A Ações da rivastigmina, parte 1.** A rivastigmina inibe as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), presentes tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto periféricamente. Os neurônios colinérgicos centrais são importantes para a regulação da memória; desse modo, no SNC, o reforço da acetilcolina produzido pelo bloqueio da AChE contribui para a melhora do funcionamento cognitivo. Em particular, a rivastigmina parece ser um tanto seletiva para a AChE no córtex e no hipocampo – duas regiões importantes para a memória – com relação a outras áreas do cérebro. O bloqueio da BuChE pela rivastigmina também pode contribuir para o aumento dos níveis de acetilcolina. A rivastigmina está representada aqui por dois ícones de camisetas de força, uma para a acetilcolinesterase e outra para a butirilcolinesterase, com a bandeira da Suíça indicando o país de seu fabricante.





**Figura 13.26B Ações da rivastigmina, parte 2.** A rivastigmina inibe as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), presentes tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto na periferia. A inibição da BuChE pode ser mais importante nos estágios avançados da doença, pois a atividade da BuChE aumenta conforme morrem mais neurônios colinérgicos e ocorre gliose.

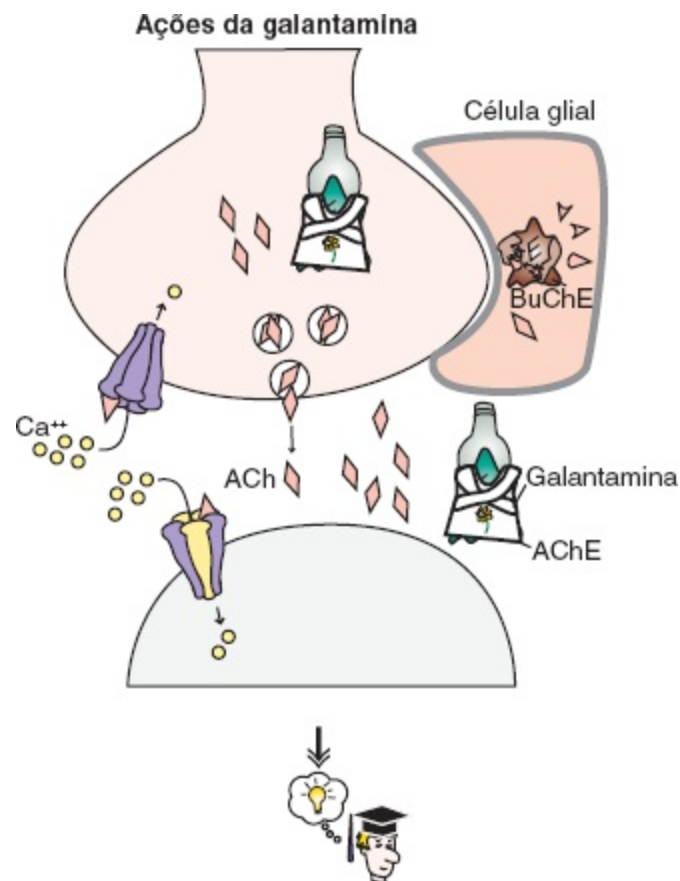




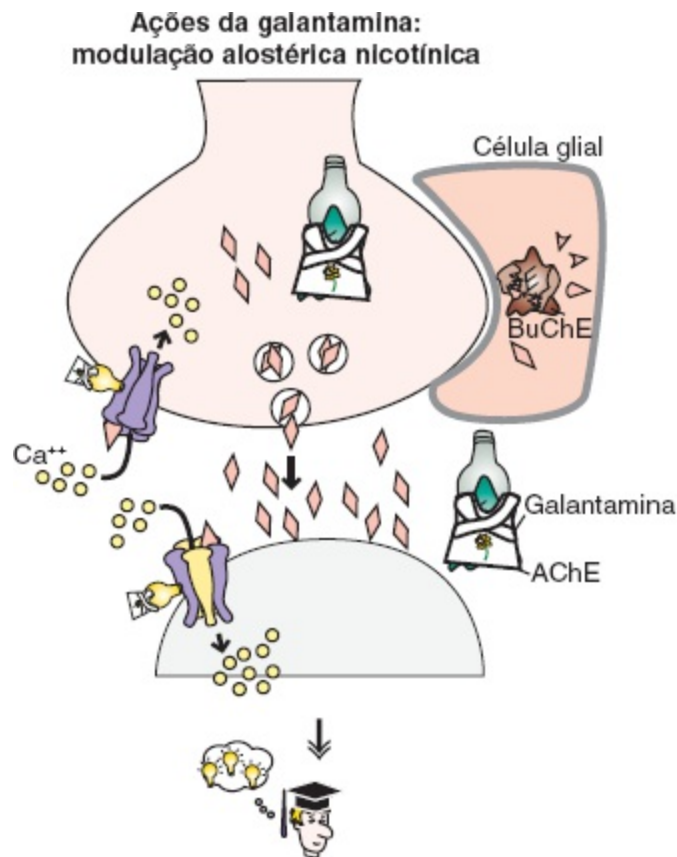
**Figura 13.26C Ações da rivastigmina, parte 3.** A rivastigmina inibe as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), presentes tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto na periferia. Os neurônios colinérgicos periféricos do intestino estão envolvidos nos efeitos gastrintestinais; assim, o reforço da acetilcolina periférica produzido pelo bloqueio da AChE e da BuChE pode contribuir para os efeitos colaterais gastrintestinais.

## Galantamina

A galantamina é um inibidor muito interessante da colinesterase, encontrado em galantos e narcisos! Apresenta duplo mecanismo de ação, associando a inibição da AChE à modulação alostérica positiva (PAM) dos receptores colinérgicos nicotínicos (Figura 13.27). Teoricamente, a inibição da AChE (Figura 13.17A) pode ser intensificada quando unida à segunda ação da galantamina sobre os receptores nicotínicos (Figura 13.27B). Assim, a elevação dos níveis de ACh nos receptores colinérgicos nicotínicos pela inibição da AChE pode ser reforçada pelas ações PAM da galantamina (Figura 13.27B). Todavia, não está comprovado que essa segunda ação teoricamente vantajosa como PAM nicotínico possa ser traduzida em benefícios clínicos.



**Figura 13.27A Ações da galantamina, parte 1.** A galantamina inibe a enzima acetilcolinesterase (AChE). Os neurônios colinérgicos centrais são importantes para a regulação da memória, e, portanto, no SNC, o reforço da acetilcolina causado pelo bloqueio da AChE contribui para a melhora do funcionamento cognitivo. *A galantamina está representada aqui por um ícone de camisa de força com uma lâmpada na parte superior. A camisa de força tem um narciso, pois a galantamina foi originalmente extraída do narciso. Já a lâmpada representa um segundo mecanismo de ação da galantamina, isto é, a modulação alostérica positiva dos receptores nicotínicos.*



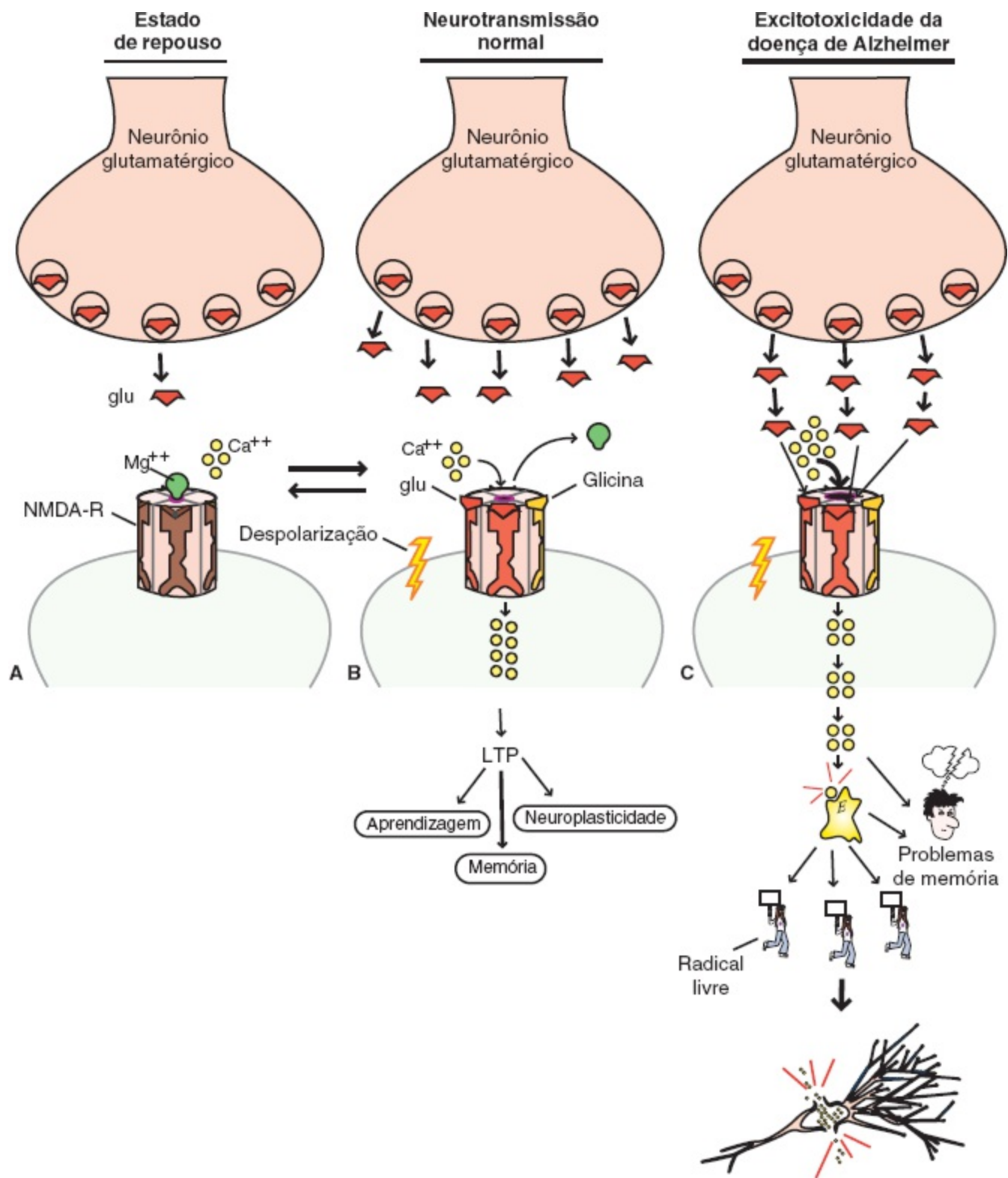
**Figura 13.27B Ações da galantamina, parte 2.** A galantamina é singular entre os inibidores da colinesterase, visto que também atua como modulador alostérico positivo (PAM) nos receptores colinérgicos nicotínicos. Isso significa que ela pode reforçar os efeitos da acetilcolina nesses receptores. Assim, uma segunda ação da galantamina como PAM nos receptores nicotínicos potencializaria sua ação primária como inibidora da colinesterase.

## Glutamato como alvo

### Hipótese do glutamato para a deficiência cognitiva na doença de Alzheimer

Foi formulada a hipótese de que o glutamato é liberado em excesso na doença de Alzheimer, talvez desencadeado, em parte, por placas de amiloide e emaranhados neurofibrilares neurotóxicos (Figura 13.28). No estado de repouso, o glutamato costuma estar “quieto” e o receptor NMDA está fisiologicamente bloqueado por íons magnésio (Figura 13.28A). Quando ocorre neurotransmissão excitatória normal, o fluxo de glutamato é liberado (Figura 13.28B). O receptor NMDA pós-sináptico é um “detector de coincidências” e possibilita o influxo de íons se três eventos ocorrerem ao mesmo tempo: despolarização neuronal, frequentemente pela ativação dos receptores AMPA vizinhos; ocupação do glutamato em seus sítios de ligação no receptor NMDA; e ocupação pelo cotransmissor glicina em seus sítios no receptor NMDA (Figura 13.28B). Quando as placas e os emaranhados provocam “vazamento” constante de glutamato, isso talvez interfira na sintonia fina da neurotransmissão glutamatérgica e, possivelmente, na memória e na aprendizagem, porém sem necessariamente causar lesão dos neurônios (Figura 13.28C). Hipoteticamente, com a evolução da doença, a liberação de glutamato pode ser aumentada até um nível que bombardeia tonicamente o receptor pós-sináptico, levando, por fim, à destruição dos dendritos e, em seguida, de neurônios

inteiros, devido à morte celular excitotóxica (Figura 13.28C).



**Figura 13.28 Placas de amiloide e excitotoxicidade glutamatergica.** **A.** No estado de repouso, o glutamato encontra-se “quieto” e os receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) estão bloqueados pelo magnésio. **B.** Durante a neurotransmissão normal, o glutamato liga-se aos receptores de NMDA e, se o receptor pós-sináptico estiver despolarizado e a glicina se ligar simultaneamente aos receptores NMDA, o canal se abre e possibilita o influxo de íons. **C.** Se os efeitos sinápticos do amiloide incluírem infrarregulação do transportador de glutamato, inibição da recaptação de glutamato ou potencialização de sua estimulação, isso pode provocar vazamento contínuo de glutamato e resultar em influxo excessivo de cálcio nos neurônios pós-sinápticos. A curto prazo, tal ocorrência causaria problemas de memória e, a longo prazo, acúmulo de radicais livres e, portanto, destruição dos neurônios.

## Memantina

O fundamento lógico para o uso da memantina, um tipo de antagonista de NMDA, consiste em reduzir a ativação anormal da neurotransmissão glutamatérgica, e, portanto, interferir na fisiopatologia da doença de Alzheimer, melhorar a função cognitiva e retardar a taxa de declínio ao longo do tempo. O bloqueio crônico dos receptores de NMDA deve interferir na formação da memória e na neuroplasticidade. Assim, o que se pode fazer para diminuir o nível excessivo e duradouro, porém baixo, de ativação excitotóxica dos receptores de NMDA, sem interferir na aprendizagem, na memória e na neuroplasticidade e sem induzir um estado semelhante à esquizofrenia?

A resposta parece ser a possibilidade de interferir na neurotransmissão glutamatérgica mediada pelo NMDA com um antagonista de NMDA fraco (de baixa afinidade), que atue no mesmo local, tampando o canal iônico no local onde o íon magnésio normalmente o bloqueia em repouso. Isto é, a memantina é um antagonista não competitivo dos canais abertos dos receptores de NMDA, com afinidade baixa a moderada, dependente de voltagem, e cinética de bloqueio e desbloqueio rápida. Esta é uma maneira elegante de dizer que ela bloqueia apenas o canal iônico do receptor de NMDA quando este se encontra aberto. É por isso que ela é denominada antagonista de canais abertos, e esta também é a razão pela qual é dependente de voltagem, ou seja, seu propósito é abrir o canal. Esta é também uma maneira elegante de dizer que a memantina bloqueia rapidamente o canal aberto, porém é pronta e rapidamente reversível se houver uma barreira de glutamato proveniente da neurotransmissão normal.

Esse conceito está ilustrado na Figura 13.29. Em primeiro lugar, a Figura 13.29A mostra o estado hipotético do neurônio glutamatérgico durante a excitotoxicidade na doença de Alzheimer. Aqui, são liberadas continuamente quantidades constantes, tônicas e excessivas de glutamato, de modo a interferir no estado de repouso normal do neurônio glutamatérgico (Figura 13.28A) e nas funções da memória estabelecidas, em novas aprendizagens e na plasticidade neuronal normal. Eventualmente, isto leva à ativação de enzimas intracelulares que produzem radicais livres tóxicos, os quais provocam lesão das membranas dos dendritos pós-sinápticos e, por fim, destroem todo o neurônio (Figura 13.29A). A memantina, quando administrada, bloqueia os efeitos corrente abaixo dessa liberação tônica de glutamato, fazendo com que o neurônio glutamatérgico retorne a um novo estado de repouso, apesar da liberação contínua de glutamato (Figura 13.29B). Hipoteticamente, isso impede que o excesso de glutamato interfira na atividade fisiológica do neurônio glutamatérgico em repouso, melhorando, assim, a memória. Impede também, hipoteticamente, que o excesso de glutamato provoque neurotoxicidade, retardando, assim, a taxa de morte neuronal, bem como o declínio cognitivo associado que isto provoca na doença de Alzheimer (Figura 13.29B).

Todavia, ao mesmo tempo, a memantina não é um bloqueador tão poderoso dos receptores de NMDA a ponto de interromper toda a neurotransmissão nas sinapses glutamatérgicas (Figura 13.29C). Isto é, quando uma descarga fásica de glutamato é transitoriamente liberada durante a

neurotransmissão glutamatérgica normal, isso provoca despolarização. Ela é capaz de reverter o bloqueio da memantina até que a despolarização se dissipe (Figura 13.29C). Por esse motivo, a memantina não exerce as ações psicotomiméticas de outros antagonistas de NMDA mais potentes, como PCP (fenciclidina) e cetamina, tampouco suspende a nova aprendizagem ou a capacidade de ocorrer neurotransmissão normal, quando necessária (Figura 13.29C). O bloqueio dos receptores de NMDA pela memantina pode ser visto como um tipo de “magnésio artificial”, mais efetivo do que o bloqueio fisiológico do magnésio, que é sobrepujado pela liberação excitotóxica de glutamato, porém menos efetivo do que PCP ou cetamina – assim, o sistema glutamatérgico não fica totalmente paralisado. Trata-se de algo semelhante como conseguir o bolo e ser capaz de comê-lo.

Além disso, a memantina tem propriedades antagonistas  $\sigma$  e propriedades antagonísticas fracas de  $5HT_3$ , porém ainda não está bem claro se essas propriedades contribuem para as ações desse fármaco na doença de Alzheimer. Como seu mecanismo de ação na doença de Alzheimer é muito diferente da inibição da colinesterase, a memantina costuma ser administrada de modo concomitante com um inibidor da colinesterase, a fim de explorar o potencial de ambas as abordagens e obter resultados adicionais nos pacientes.

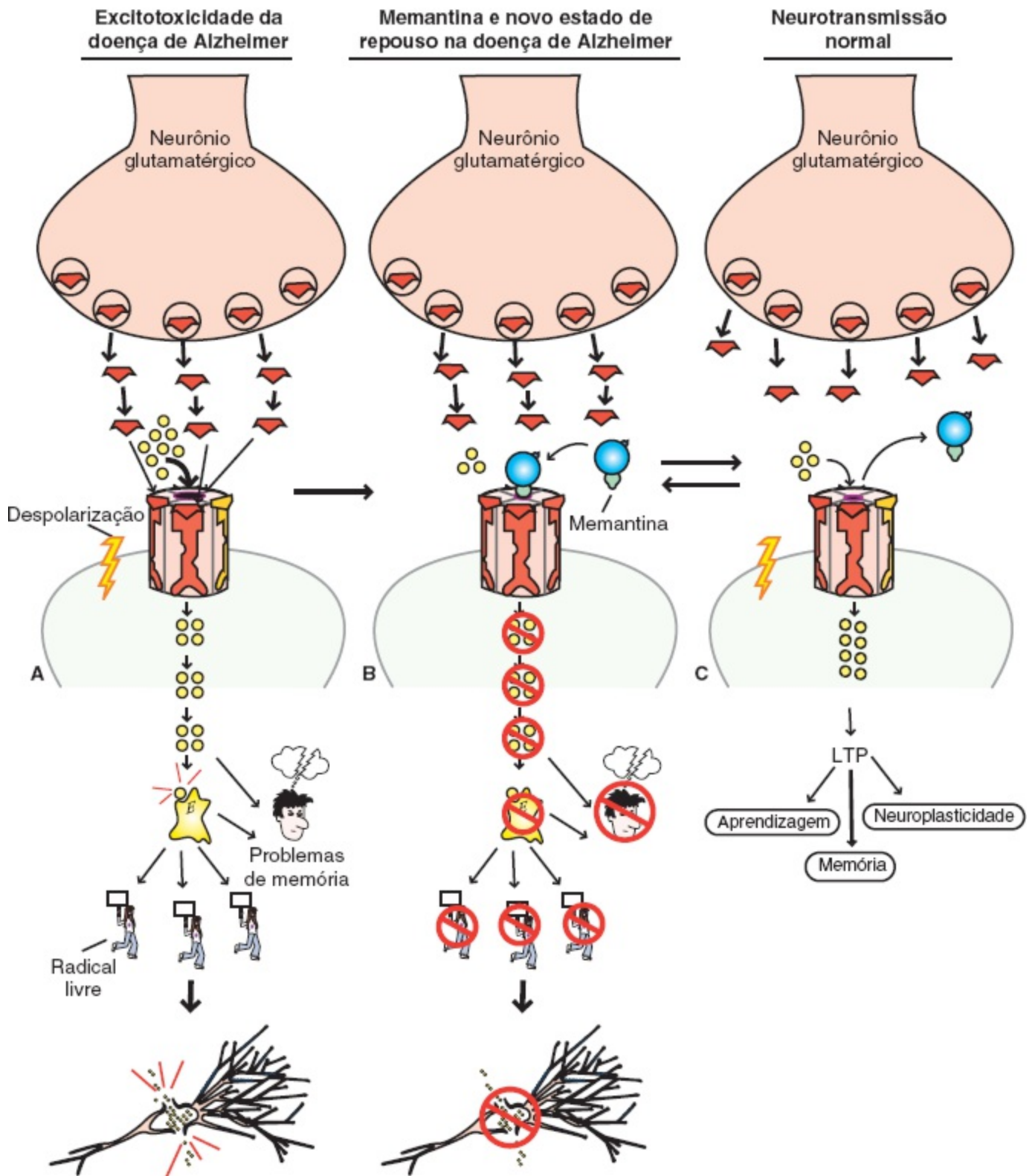
## **Tratamentos para os sintomas psiquiátricos e comportamentais na demência**

A demência não representa apenas um distúrbio de memória, visto que muitos pacientes também apresentam uma variedade de sintomas comportamentais e emocionais. O tratamento da agitação e da agressividade na demência é muito controverso, devido ao potencial de uso incorreto de antipsicóticos como “camisas de força químicas” para tranquilizar em excesso os pacientes, além de suscitar preocupações quanto à segurança com relação a eventos cardiovasculares e morte provocados por esses fármacos. Assim, os antipsicóticos não são recomendados para uso no tratamento da agitação e dos sintomas comportamentais da doença de Alzheimer, visto que os ensaios clínicos controlados forneceram poucas evidências de sua eficácia, e também devido a preocupações demonstradas quanto à segurança dos antipsicóticos, em virtude do aumento dos eventos cardiovasculares e da mortalidade em pacientes idosos com demência. Até o momento, nenhum antipsicótico foi aprovado pela FDA para esse uso, e todos trazem avisos acerca do risco de eventos cardiovasculares e aumento da mortalidade nessa população. Como, no mundo real, há também riscos de não tratamento, como institucionalização precoce e perigos de comportamentos agitados e psicóticos para os pacientes e para as pessoas em volta deles, alguns indivíduos, ainda assim, necessitam de tratamento com um antipsicótico atípico. Neste caso, a risperidona constitui, com frequência, o fármaco preferido em doses muito baixas. Os médicos devem ser alertados quanto à necessidade de diferenciar a doença de Alzheimer da demência com corpúsculos de Lewy antes de prescrever um antipsicótico. Os pacientes portadores de demência com corpúsculos de Lewy podem ter aparência psicótica, com sintomas comportamentais proeminentes, flutuações acentuadas e



alucinações visuais. No entanto, são extremamente sensíveis aos efeitos colaterais extrapiramidais, mesmo dos antipsicóticos atípicos, o que pode resultar em reações muito graves e potencialmente fatais a esses fármacos. Um agente aprovado para o tratamento dos sintomas comportamentais da demência seria uma solução bem-vinda para esta imensa necessidade ainda não suprida com relação a esses pacientes.

#### Mecanismo de ação da memantina



**Figura 13.29 Ações da memantina.** A memantina é um antagonista não competitivo de baixa afinidade pelo receptor de *N*-



metil-D-aspartato (NMDA), que se liga ao sítio do magnésio quando o canal está aberto. **A.** Se os efeitos sinápticos do amiloide levarem ao vazamento constante (tônico) de glutamato e provocarem influxo excessivo de cálcio nos neurônios pós-sinápticos, isso pode causar problemas de memória e, a longo prazo, acúmulo de radicais livres e, portanto, destruição dos neurônios. **B.** A memantina bloqueia os efeitos corrente abaixo da liberação tônica de glutamato, “tampando” o canal iônico de NMDA, e, dessa maneira, pode melhorar a memória e impedir o processo de neurodegeneração. **C.** Como a memantina tem baixa afinidade, quando há descarga fásica de glutamato e ocorre despolarização, isso basta para remover a memantina do canal iônico, o que possibilita, assim, a neurotransmissão normal.

Antes de usar medicações, os precipitantes reversíveis da agitação na demência devem ser controlados, incluindo dor, abstinência de nicotina, efeitos colaterais dos medicamentos, doenças clínicas e neurológicas não diagnosticadas e ambientes provocativos, como excesso de estimulação ou estimulação insuficiente. Quando se faz necessário o uso de medicações, os inibidores da colinesterase podem ser efetivos em alguns pacientes e constituem os agentes de primeira linha considerados na doença de Alzheimer, embora atuem melhor na prevenção desses sintomas do que em seu tratamento, uma vez surgidos. Além disso, é mais provável que os pacientes com demência frontotemporal se beneficiem dos ISRS (p. ex., citalopram ou escitalopram) ou dos IRSN. De modo geral, o tratamento de primeira linha para a agitação e a agressividade na demência envolve os ISRS/IRSN. Os tratamentos de segunda linha que podem ajudar a evitar o uso de antipsicóticos atípicos são betabloqueadores, valproato, gabapentina, pregabalina e selegilina. Outros pacientes podem responder à carbamazepina, à oxcarbazepina, aos benzodiazepínicos, à buspirona ou à trazodona.

## Outros alvos propostos para a demência

Diversos agentes psicofarmacológicos foram testados como tratamentos potenciais na doença de Alzheimer, porém nenhum deles ainda demonstrou ser efetivo. Esses agentes consistem em vários antioxidantes, agentes anti-inflamatórios, estatinas, vitamina E, estrogênio, o inibidor da MAO selegilina, o antidiabético rosiglitazona e outros agonistas do receptor gama ativado por proliferador peroxissômico (PPAR $\gamma$ ), lítio e outros inibidores da glicogênio sintase cinase (GSK), fármacos que tentam bloquear a fosforilação tau e inibidores da fosfodiesterase.

Muitos dos mesmos fármacos propostos como agentes pró-cognitivos no TDAH e discutidos no Capítulo 12, assim como os pró-cognitivos na esquizofrenia e discutidos no Capítulo 5, também foram estudados na doença de Alzheimer como tratamentos sintomáticos potenciais, como os antagonistas de histamina H<sub>3</sub>, as AMPAquininas, os agonistas colinérgicos nicotínicos, os antagonistas de 5HT<sub>6</sub>, os inibidores da fosfodiesterase, os agentes que atuam sobre os receptores metabotrópicos de glutamato e outros. No entanto, não há nenhuma promessa sólida até o momento.

## Resumo

A demência mais comum é a doença de Alzheimer, e a principal teoria para sua etiologia é hipótese

da cascata amiloide. Outras demências também são discutidas de modo sucinto, assim como suas diferentes patologias. Atualmente, novos critérios diagnósticos propõem a existência de três estágios da doença de Alzheimer. O primeiro estágio é pré-clínico e assintomático, com acúmulo de amiloide. O segundo estágio consiste em comprometimento cognitivo leve, com acúmulo de amiloide e evidências de neurodegeneração por biomarcadores, na presença de problemas de memória; e o terceiro estágio é a demência. Pesquisadores têm empenhado grandes esforços para encontrar tratamentos modificadores da doença, capazes de deter ou mesmo reverter sua evolução ao interferir no acúmulo de amiloide no cérebro. Os principais tratamentos da doença de Alzheimer no momento são os inibidores da colinesterase, fundamentados na hipótese colinérgica da amnésia, e a memantina, um antagonista dos receptores de NMDA, com base na hipótese glutamatérgica do declínio cognitivo.

# Impulsividade, Compulsividade e Adição

**Visão geral dos transtornos impulsivo-compulsivos****Neurocircuitos e transtornos impulsivo-compulsivos**

Circuito dopaminérgico mesolímbico como via final comum de recompensa

**Adições a substâncias**

Estimulantes

Nicotina

Álcool

Sedativo-hipnóticos

Opioides

Maconha

Alucinógenos

Substâncias recreativas e outras substâncias

**Obesidade como transtorno impulsivo-compulsivo****Transtornos impulsivo-compulsivos do comportamento**

Transtorno obsessivo-compulsivo

**Resumo**

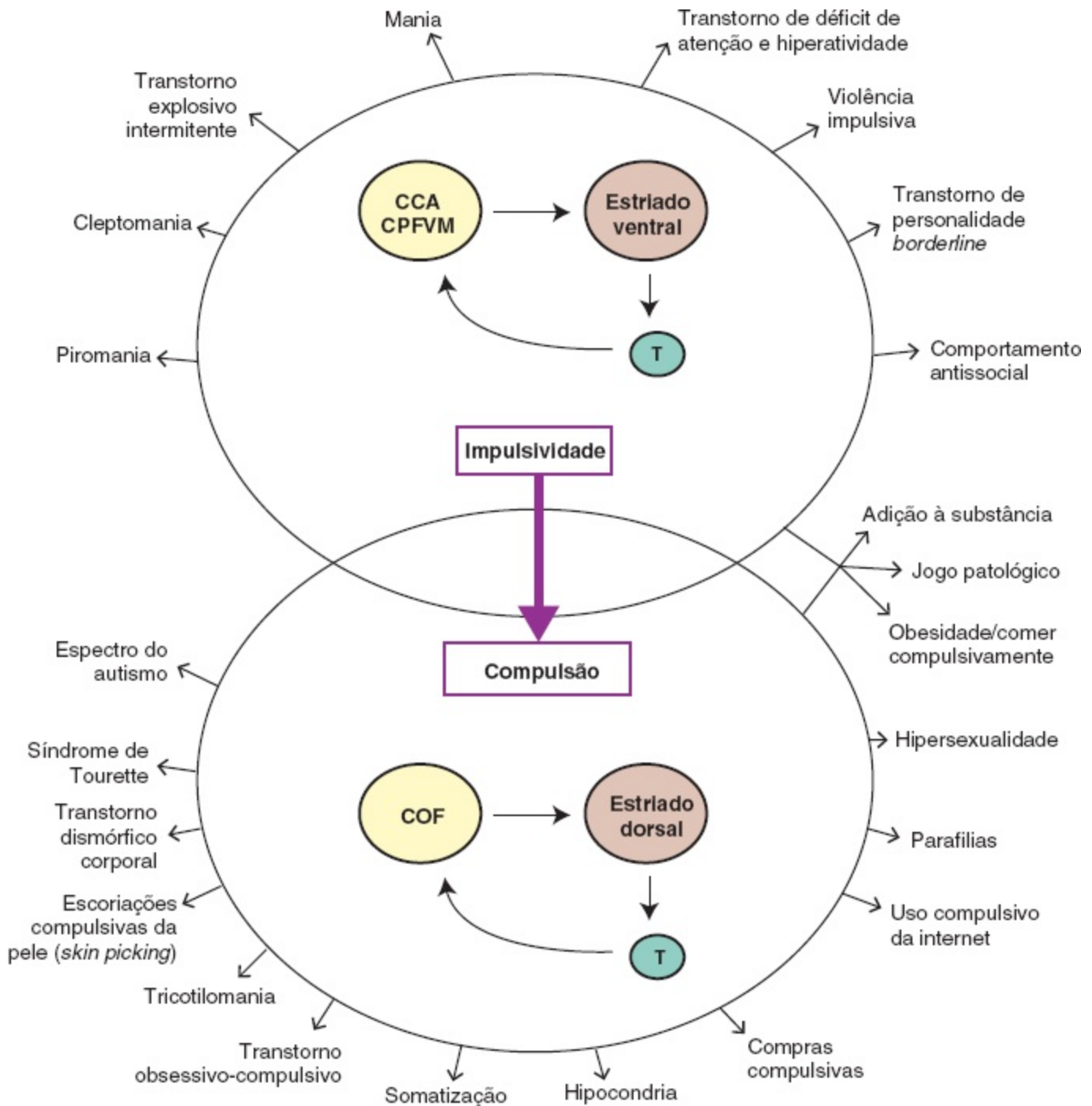
Avanços recentes na compreensão dos neurocircuitos da impulsividade e da compulsividade levaram à noção de que muitos transtornos psiquiátricos compartilham essas duas dimensões da psicofarmacologia. Neste capítulo, iremos contemplar não apenas a adição a substâncias, a área mais conhecida dentro do tema, mas também considerar de modo sucinto “outros transtornos impulsivo-compulsivos”, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), tricotilomania, jogo patológico, agressividade, obesidade e outros transtornos que, possivelmente, estejam relacionados, em parte, com o processamento ineficiente de informações nos circuitos do córtex pré-frontal/estriado (Figura 14.1 e Tabela 14.1). Capítulos anteriores já mencionaram a impulsividade no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), discutido no Capítulo 12, e a mania bipolar (discutida nos Capítulos 6 e 7). Desse modo, a discussão, neste capítulo, também focaliza a impulsividade observada nesses transtornos.

Neste capítulo, iremos rever a neurobiologia hipotética compartilhada dos transtornos impulsivo-

compulsivos e discutir os tratamentos disponíveis para alguns desses transtornos. Embora os tratamentos serotoninérgicos do TOC sejam bem conhecidos, os psicofarmacologistas geralmente se mostram relutantes em adotar uma abordagem terapêutica para o uso excessivo de substâncias, enquanto os médicos de família e os especialistas em uso abusivo de substâncias usam com mais frequência os tratamentos psicofarmacológicos disponíveis. Talvez a falta de tratamentos psicofarmacológicos altamente efetivos para muitos transtornos impulsivo-compulsivos tenha provocado certo grau de omissão terapêutica quanto às abordagens psicofarmacológicas. Entretanto, uma série de novos conhecimentos neurobiológicos com relação às dimensões sintomáticas da impulsividade e da compulsividade está agora criando condições para a descoberta de novas intervenções terapêuticas futuramente. Assim, torna-se importante compreender as atuais formulações neurobiológicas da adição, das compulsões e da impulsividade. O leitor pode encontrar descrições clínicas completas e critérios formais sobre como diagnosticar as numerosas entidades diagnósticas conhecidas consultando fontes de referência padrão.

## Visão geral dos transtornos impulsivo-compulsivos

A impulsividade e a compulsividade são tidas como *endofenótipos*, isto é, sintomas ligados a circuitos cerebrais específicos presentes na forma de dimensões transdiagnósticas da psicofarmacologia, os quais transpassam vários transtornos psiquiátricos (Tabela 14.1 e Figura 14.1). Simplificando, a impulsividade e a compulsividade são sintomas que resultam da dificuldade de o cérebro dizer “não”. Com efeito, esses dois constructos de sintomas podem ser talvez mais bem diferenciados pelo modo com que ambos deixam de controlar as respostas: a impulsividade como incapacidade de interromper a *iniciação* de ações, e a compulsividade como a de *interromper* ações em andamento. Consequentemente, tanto a impulsividade quanto a compulsividade são formas de inflexibilidade cognitiva.



**Figura 14.1 Constructo dos transtornos impulsivo-compulsivos.** A impulsividade e a compulsão são encontradas em diversos transtornos psiquiátricos. A impulsividade pode ser considerada a incapacidade de interromper a iniciação de ações e envolve um circuito cerebral cujo centro está no estriado ventral, ligado ao tálamo (T), ao córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) e ao córtex cingulado anterior (CCA). A compulsão pode ser considerada a incapacidade de interromper ações em andamento e, teoricamente, tem seu centro em um circuito cerebral diferente, envolvendo o estriado dorsal, o tálamo (T) e o córtex orbitofrontal (COF). Os atos impulsivos, tais como o uso de substâncias, o jogo compulsivo e aqueles que resultam em obesidade, podem finalmente tornar-se compulsivos, devido a alterações neuroplásticas que envolvem o sistema dorsal do hábito e, teoricamente, fazem com que os impulsos da alça ventral migrem para a alça dorsal.

Mais precisamente, define-se *impulsividade* como ação sem reflexão prévia; ausência de reflexão sobre as consequências de determinado comportamento; incapacidade de adiar recompensa, preferindo uma imediata a outra mais benéfica, porém tardia; incapacidade de inibição motora, escolhendo frequentemente comportamentos perigosos; ou (menos cientificamente), falta de força de

vontade para resistir a tentações (ver definições na Tabela 14.2).

Por outro lado, define-se *compulsividade* como a presença de ações inapropriadas à situação, mas que, entretanto, persistem e que, com frequência, resultam em consequências indesejáveis. De fato, as compulsões caracterizam-se pela incapacidade de adaptar o comportamento após retroalimentação negativa. Os *hábitos* constituem um tipo de compulsão e podem ser considerados como respostas desencadeadas por estímulos ambientais, independentemente da vontade atual das consequências dessa resposta (Tabela 14.2). Os hábitos podem ser vistos como *respostas condicionadas* (tais como busca de substância, busca de alimento, jogo patológico) a um estímulo condicionado (como estar entre pessoas ou locais associados a substâncias, alimentos ou jogo no passado) que foram reforçadas e fortalecidas por experiências passadas com recompensa (reforço positivo) ou com omissão de um evento aversivo (perda do reforço negativo derivado de abstinência ou fissura). Enquanto o comportamento dirigido a metas é mediado pelo conhecimento e pelo desejo das consequências, os hábitos, por outro lado, são controlados por estímulos externos por meio de associações estímulo-resposta gravadas em circuitos cerebrais pela repetição comportamental e formadas após treino considerável. Além disso, podem ser desencadeados automaticamente por estímulos e caracterizam-se por sua insensibilidade às consequências. Tendo em vista que as ações dirigidas a metas são, em termos cognitivos, relativamente exigentes, pode ser adaptativo, para as rotinas diárias, depender de hábitos que sejam executados com mínima percepção consciente. Entretanto, os hábitos também podem representar a perseveração gravemente não adaptativa de comportamentos (Figura 14.1, Tabela 14.1).

**Tabela 14.1** Possível categorização dos endofenótipos de impulsividade e compulsão como transtornos impulsivo-compulsivos.

Transtorno do espectro obsessivo-compulsivo	Adições a substâncias/comportamentais	Transtornos de controle dos impulsos/comportamento disruptivo	Sexuais
Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)		Piromania	
Hábito de arrancar os pelos (tricotilomania; TTM)		Cleptomania	
Escoriações compulsivas da pele ( <i>skin picking</i> )	Adição à substância	Transtorno explosivo intermitente	
Transtorno dismórfico corporal (TDC)	Jogo patológico	Violência impulsiva	
Colecionismo	Adição à internet	Transtorno de personalidade <i>borderline</i>	Hipersexualidade
Síndrome de Tourette/transtorno de tique	Adição a alimentos (compulsão alimentar, obesidade)	Automutilação/comportamento parassuicida	Parafilias
Transtorno de movimentos estereotipados	Compras compulsivas	Comportamento antissocial	
Transtorno do espectro do autismo		Transtorno de conduta	
Hipocondria		Transtorno desafiador e de oposição	
Somatização		Mania	
		TDAH	



# Neurocircuitos e transtornos impulsivo-compulsivos

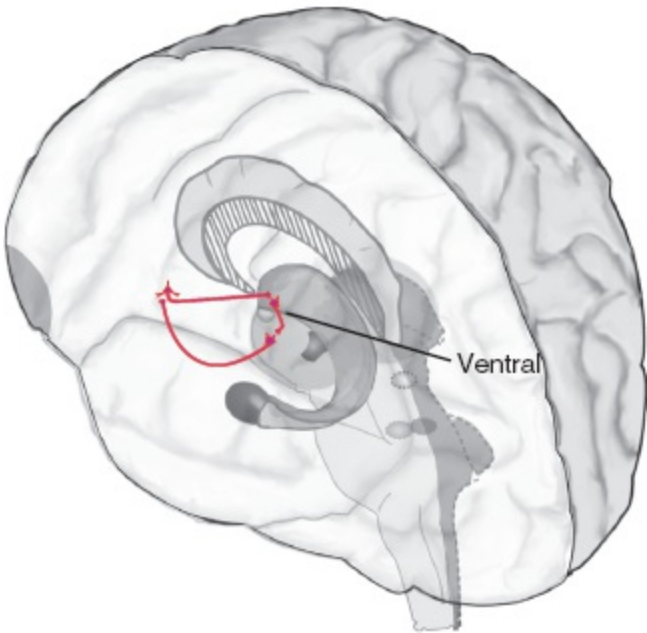
Por que os impulsos e as compulsões não conseguem ser interrompidos em diversos transtornos psiquiátricos (Tabela 14.1, Figura 14.1)? A resposta pode estar em algum problema nos circuitos corticais que normalmente suprimem esses comportamentos. Simplificando ao máximo essa noção, a impulsividade e a compulsividade seriam os impulsos neurobiológicos “de baixo para cima” em que a compulsividade vem do estriado ventral e a compulsividade, do estriado dorsal, com diferentes áreas do córtex pré-frontal atuando “de cima para baixo” para suprimir esses impulsos (Figuras 14.1 a 14.3). Consequentemente, o controle volitivo inibitório é exercido de cima para baixo por mecanismos corticais. Assim, a impulsividade e a compulsividade podem resultar do relaxamento desse controle. De acordo com essa formulação da impulsividade e da compulsividade, o impulso comportamental é, portanto, controlado pelo equilíbrio entre sistemas neurocomportamentais duais e, por vezes, competitivos. O que irá realmente acontecer depende do equilíbrio entre o que ocorre “de cima para baixo” e “de baixo para cima”, em que tanto a impulsividade quanto a compulsividade são causadas pela falha de resposta dos sistemas de inibição (*i. e.*, controle cognitivo de cima para baixo inadequado: Figuras 14.1 a 14.3), ou resultam da pressão excessiva de baixo para cima, proveniente do estriado ventral para a impulsividade (Figura 14.2) ou do estriado dorsal para a compulsividade (Figura 14.3).

**Tabela 14.2** Definições de termos-chave.

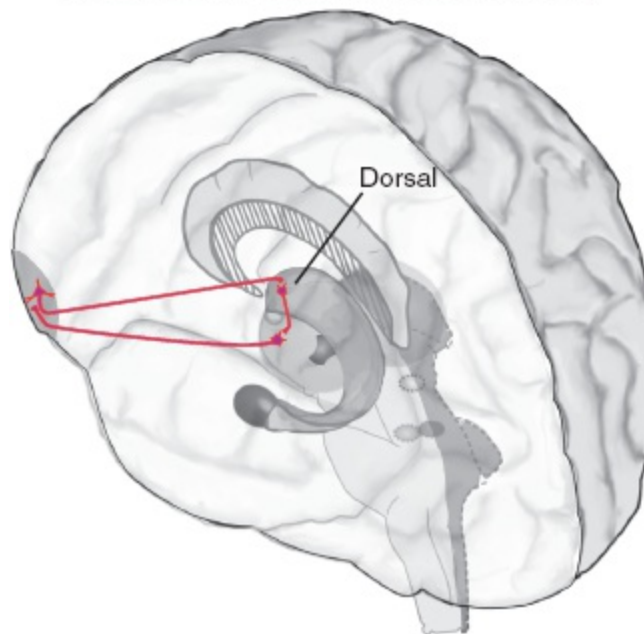
Abstinência	Reações psicológicas e fisiológicas à interrupção abrupta de uma substância produtora de dependência.
Adição	Padrão comportamental de uso abusivo de substância(s), caracterizado por envolvimento extremo com o uso dessa(s) (uso compulsivo) e com a obtenção de seu suprimento, bem como alta tendência à recaída após interrupção do uso.
Compulsão	Ações repetitivas inadequadas para a situação que persistem, as quais não guardam qualquer relação evidente com a meta global e que, com frequência, resultam em consequências indesejáveis; comportamento resultando em perseveração de respostas diante de consequências adversas; perseveração de respostas incorretas em situações de escolha; ou repetição persistente de atos habituais.
Dependência	Estado fisiológico de adaptação produzido pela administração repetida de determinadas substâncias, como álcool, heroína e benzodiazepínicos, quando são abruptamente interrompidas. Tais substâncias estão associadas à abstinência física, distinta das alterações que motivam a abstinência aguda e a abstinência protraída, na adição.
Hábito	Respostas desencadeadas por estímulos ambientais, independentemente das consequências atuais desejáveis. Essa resposta condicionada a um estímulo foi reforçada e fortalecida por experiências passadas de recompensa (reforço positivo) ou pela omissão de um evento aversivo (reforço negativo).
Impulsividade	Tendência a atuar prematuramente sem previsão; ações pouco concebidas, prematuramente expressas, indevidamente perigosas ou inadequadas à situação e que resultam frequentemente em consequências indesejáveis; predisposição a respostas rápidas, não planejadas, a estímulos internos e externos, sem considerar as consequências negativas dessas reações para a própria pessoa ou para outros. A impulsividade costuma ser medida em dois domínios: a escolha de uma pequena

	recompensa imediata com relação a uma recompensa maior, porém tardia, ou a incapacidade de inibir o comportamento para mudar o curso da ação ou interromper a resposta uma vez iniciada.
Rebote	Expressão exagerada da condição original às vezes apresentada por pacientes imediatamente após a interrupção de um tratamento efetivo.
Recaída	Recorrência, com a interrupção de um tratamento clínico efetivo, da condição original apresentada pelo paciente.
Reforço	Tendência de uma substância que produz prazer a resultar em autoadministração repetida.
Tolerância	Ocorre tolerância quando, após administração repetida, determinada dose de uma substância produz menos efeito ou, ao contrário, quando doses progressivamente maiores precisam ser administradas para se obterem os efeitos observados com o uso inicial da substância.
Tolerância e dependência cruzadas	Capacidade de uma substância de suprimir as manifestações de dependência física produzida por outra substância e de manter o estado de dependência física.
Uso abusivo	Autoadministração de qualquer substância não aprovada culturalmente, que cause consequências adversas.

### Impulsividade e recompensa



**Figura 14.2 Circuito da impulsividade e da recompensa.** O circuito “de baixo para cima” (*bottom-up*) que estimula a impulsividade (mostrado em rosa) é uma alça com projeções do estriado ventral para o tálamo, do tálamo para o córtex pré-frontal ventromedial (CPFVM) e do CPFVM de volta ao estriado ventral. Este circuito costuma ser modulado “de cima para baixo” (*top-down*), a partir do córtex pré-frontal (CPF). Se este sistema de inibição de resposta de cima para baixo for inadequado ou se for superado pela atividade de baixo para cima do estriado ventral, podem ocorrer comportamentos impulsivos.

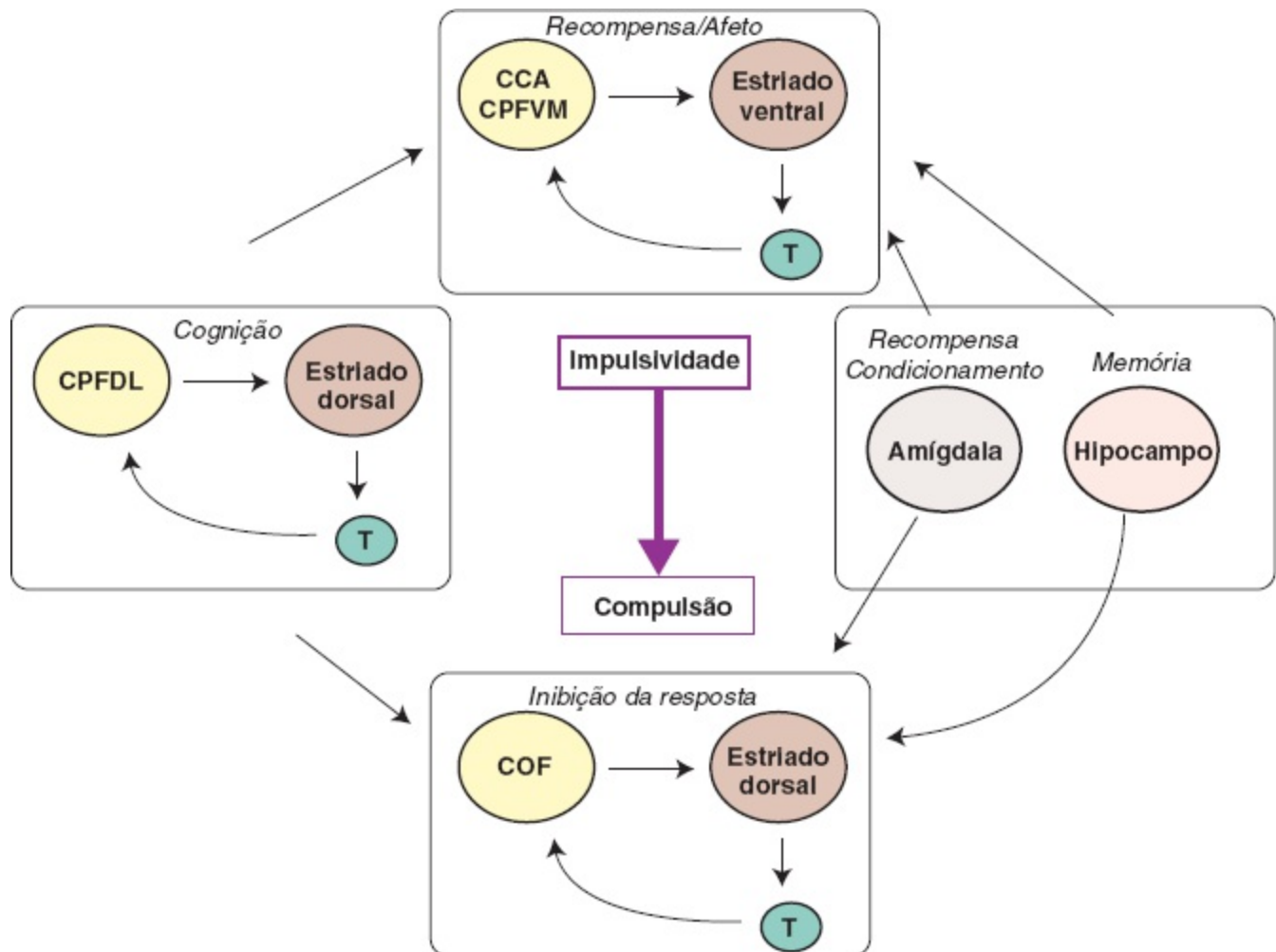


**Figura 14.3 Circuito de compulsividade e inibição da resposta motora.** O circuito “de baixo para cima” que estimula a compulsão (mostrado em rosa) é uma alça com projeções do estriado dorsal para o tálamo, do tálamo para o córtex orbitofrontal (COF) e do COF de volta para o estriado dorsal. Este circuito do hábito pode ser modulado “de cima para baixo” a partir do COF, porém, se este sistema de inibição de resposta de cima para baixo for inadequado ou se for superado pela atividade do estriado dorsal de baixo para cima, podem ocorrer comportamentos compulsivos.

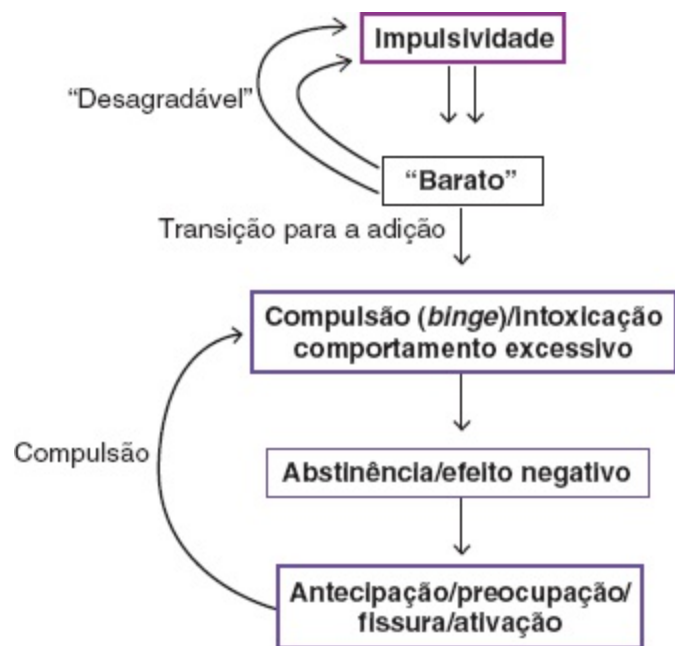
Do ponto de vista neuroanatômico, a impulsividade e a compulsividade envolvem alças neuronais diferentes: a impulsividade, como ação-desfecho de um sistema de aprendizagem ventralmente dependente (Figura 14.2), e a compulsividade, como sistema de hábito dorsal (Figura 14.3). Muitos comportamentos começam como impulsos na alça ventral de recompensa e motivação (Figura 14.2). Entretanto, com o passar do tempo, alguns desses comportamentos sofrem migração dorsal (Figura 14.3), devido a uma série de neuroadaptações e neuroplasticidades, as quais envolvem o sistema do hábito. Por meio deste, um hábito impulsivo acaba se tornando compulsivo (Figura 14.1). Essas espirais de informações de uma alça neuronal para outra também parecem envolver impulsos reguladores que chegam do hipotálamo e da amígdala e de outras áreas do córtex pré-frontal (Figura 14.4).

Um exemplo bem conhecido de migração ventral para dorsal é a adição a substâncias. Embora se acredite que o uso inicial de substâncias seja voluntário e ligado ao traço de impulsividade, os indivíduos que fazem uso abusivo delas perdem gradualmente o controle sobre o comportamento de busca e utilização, tornando isso algo compulsivo (Figura 14.5). Os impulsos para o uso de substâncias ou a realização de determinados comportamentos produzem, inicialmente, um “barato” ou, pelo menos, grande prazer e satisfação (Figura 14.5). Se isso ocorre com pouca frequência, *não* desencadeando cascatas neuroplásticas da área ventral para a dorsal, o comportamento permanece sob relativo controle, e o usuário pode ser visto como ocasionalmente “malcriado” (Figura 14.5). Entretanto, o uso impulsivo de substâncias ou os comportamentos impulsivos repetidos com demasiada frequência podem evoluir para o uso compulsivo, impulsionado pelo desejo de reduzir os

sintomas incômodos de abstinência que se desenvolvem com o passar do tempo, conforme o uso de substância/comportamento é repetido inúmeras vezes (Figura 14.5). Os indivíduos com adições a substâncias ou comportamentos sentem tensão e ativação antecipadamente à realização do comportamento, porém apresentam humor disfórico (mas sem abstinência fisiológica) quando impedidos de executar o comportamento ou de usar a substância. Entretanto, o prazer e a gratificação inicialmente produzidos pela substância/comportamento diminuem com o passar do tempo, exigindo, talvez, doses crescentes (p. ex., quantias maiores de dinheiro no jogo patológico, maiores quantidades ou maior frequência de uso de substância) para obter os mesmos efeitos (comparável à tolerância) (Figura 14.5).



**Figura 14.4 Circuitos de impulsividade e compulsão em espiral.** A progressão do uso impulsivo e ocasional de substância para o uso compulsivo e a adição envolve tanto a desregulação do circuito de recompensa de baixo para cima quanto a inibição insuficiente de cima para baixo desses circuitos. A amígdala e o hipocampo também fornecem o impulso regulador para esse sistema. CCA, córtex cingulado anterior; CPFDL, córtex pré-frontal dorsolateral; COF, córtex orbitofrontal; T, tálamo; CPFVM, córtex pré-frontal ventromedial.



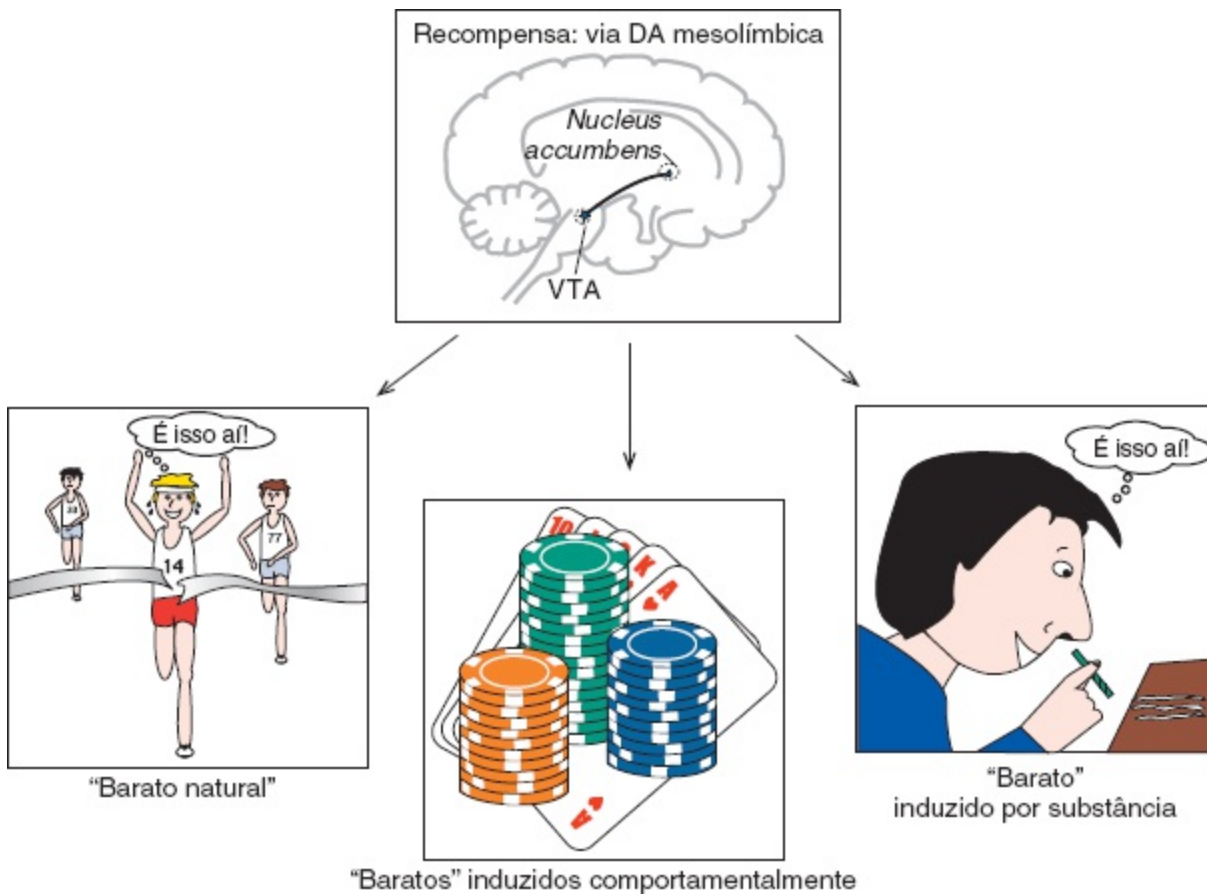
**Figura 14.5 Migração da impulsividade para a compulsão.** A adição a substâncias psicoativas oferece um bom exemplo da mudança da impulsividade para a compulsão que ocorre com a migração dos circuitos ventrais para os dorsais. O impulso para usar a substância leva, inicialmente, a grande prazer e satisfação (“barato”). Quando isso acontece com pouca frequência, o comportamento pode ser desagradável, porém não irá necessariamente evoluir para a compulsão. Com o uso crônico da substância, pode surgir compulsão, conforme o impulso do indivíduo passa da busca do prazer para a de alívio dos sintomas desagradáveis da abstinência e antecipa a obtenção da substância.

Talvez a primeira dose de qualquer substância sempre seja a mais reforçadora, sem qualquer penalidade. Entretanto, as pessoas não costumam tomar apenas uma dose nem realizam comportamentos satisfatórios uma única vez. A alta impulsividade predispõe ao desenvolvimento de compulsões, que é preditiva de dependência excessiva da aprendizagem do hábito. A formação acelerada do hábito pode estar subjacente à transição da alta impulsividade no indivíduo para compulsões e hábitos. A compulsividade é, claramente, uma perseveração desadaptativa do comportamento. Não se trata tanto de ser malcomportado e cair em tentação (Figura 14.5), mas sim ser algo parecido com os cães de Pavlov. Assim, há resposta compulsiva condicionada involuntária e inconsequente, em que a força de vontade é totalmente inadequada para interromper a perseveração completamente destrutiva do comportamento, uma vez adquiridos os hábitos compulsivos (Tabela 14.2 e Figura 14.5).

## Circuito dopaminérgico mesolímbico como via final comum de recompensa

Todas as substâncias que podem levar à adição aumentam a dopamina (DA) no estriado ventral, também denominado *nucleus accumbens*. Essa região do cérebro é conhecida dos leitores, visto que é a mesma área discutida no Capítulo 4 sobre psicose e também chamada via dopaminérgica mesolímbica que, hipoteticamente, está demasiado ativa na psicose e que medeia os sintomas positivos da esquizofrenia (ver Figuras 4.12, 4.13, 4.30, 4.31). A via final comum de reforço e recompensa no cérebro também é, hipoteticamente, essa mesma via dopaminérgica mesolímbica

(Figura 14.6). Alguns autores até consideram que esta seja “o centro do prazer hedônico” do cérebro, e que a dopamina seja “o neurotransmissor do prazer hedônico”. Existem muitas maneiras naturais de desencadear os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos para liberar dopamina, desde realizações intelectuais até o orgasmo, passando pelas conquistas atléticas e pela apreciação de uma boa sinfonia. Essas experiências são chamadas “baratos naturais” (Figura 14.6). Os impulsos que chegam à via mesolímbica e que medeiam esses baratos naturais têm a mais incrível “farmácia” de substâncias de ocorrência natural, como se fossem a “morfina/heroína (endorfinas) do próprio cérebro”, a “própria maconha” (anandamida) e a “nicotina” (acetilcolina), bem como a “cocaína e a anfetamina do cérebro” (dopamina) (Figura 14.7).



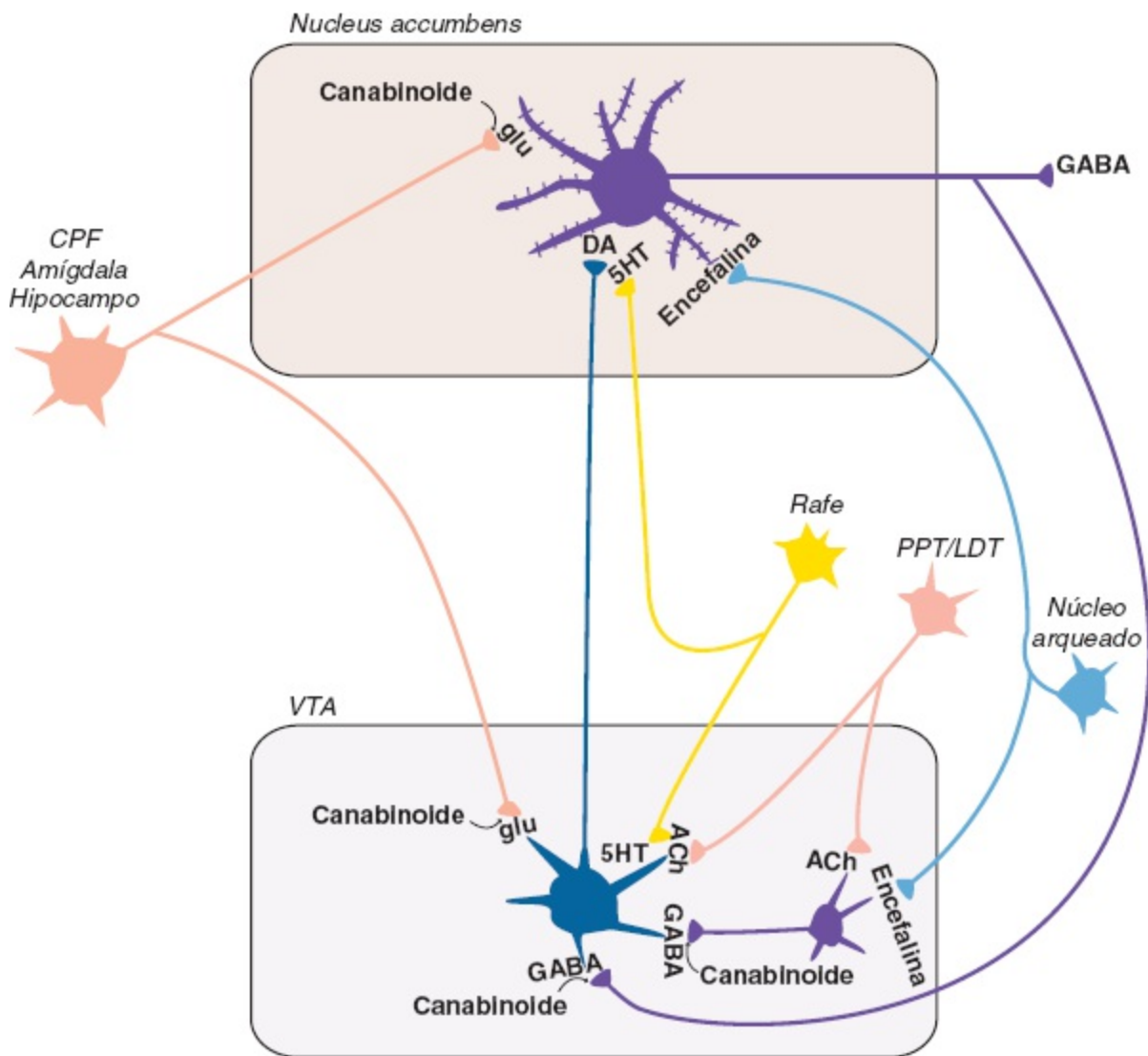
**Figura 14.6 Dopamina é essencial para a recompensa.** Sabe-se, há muito tempo, que a dopamina (DA) desempenha importante papel na regulação do reforço e da recompensa. Especificamente, a via mesolímbica que vai da área tegmental ventral (VTA) ao *nucleus accumbens* parece ser fundamental para a recompensa. As atividades naturalmente gratificantes, como grandes conquistas ou saborear uma boa refeição, podem causar aumentos rápidos e substanciais da DA na via mesolímbica. As substâncias causadoras de uso abusivo também provocam a liberação de DA na via mesolímbica. Na verdade, as substâncias que causam uso abusivo costumam aumentar a dopamina de maneira mais explosiva e mais prazerosa do que ocorre naturalmente. Infelizmente, diferentemente do “barato” natural, o estímulo provocado por substâncias causadoras de uso abusivo pode provocar alterações no circuito de recompensa, que estão associadas a um ciclo vicioso de busca da substância, fissura, adição, dependência e abstinência. Esta conceituação tem semelhanças com muitos transtornos impulsivo-compulsivos, a exemplo do jogo patológico. Isto é, indivíduos com esses transtornos experimentam tensão e ativação na antecipação do comportamento e humor disfórico (mas não abstinência fisiológica) quando impedidos de realizar o comportamento em questão. Além disso, o prazer e a gratificação inicialmente experimentados quando o comportamento é realizado parecem diminuir com o decorrer do tempo, o que exige, talvez, aumento da “dose” (p. ex., apostas mais altas no jogo patológico) para obter os mesmos efeitos (processo semelhante à



tolerância).

As diversas substâncias psicotrópicas de uso abusivo também têm uma via final comum, que consiste em provocar liberação de dopamina pela via mesolímbica, frequentemente de maneira mais explosiva e mais prazerosa do que aquela ocorrida naturalmente. Além disso, atualmente, parece que comportamentos potencialmente desadaptativos e substâncias podem levar à liberação de dopamina, a qual, por sua vez, estimula o sistema de recompensa (Figura 14.7). Eles figuram entre os transtornos impulsivo-compulsivos (Figura 14.1) e consistem em certos comportamentos, como jogo patológico, uso da internet, compras e, até mesmo, comer em demasia. As substâncias superam os próprios neurotransmissores do cérebro e estimulam diretamente os próprios receptores dessas substâncias, causando a liberação de dopamina. Como o cérebro já utiliza neurotransmissores que se assemelham a substâncias de uso abusivo, não é necessário ganhar a recompensa naturalmente, visto que é possível consegui-la de maneira muito mais intensa a curto prazo e com encomenda de uma substância de uso abusivo do que aquela obtida de um “barato natural” com o próprio sistema natural do cérebro. Todavia, diferentemente do “barato natural”, a recompensa obtida com a substância psicoativa pode dar início a uma cascata de neuroadaptação na alça do estriado ventral, que migra para a alça do estriado dorsal (Figura 14.1). Desse modo, o “barato” inicial produzido pelo primeiro uso impulsivo de uma substância leva a abstinência, fissura e preocupação em obter a substância. Assim, inicia-se um ciclo vicioso de uso abusivo, adição, dependência e abstinência (Figura 14.5).

## Regulação da recompensa mesolímbica pelos neurotransmissores



**Figura 14.7 Regulação da recompensa mesolímbica por meio de neurotransmissores.** Teoricamente, a via final comum de recompensa no cérebro é a via dopaminérgica mesolímbica. Esta via é modulada por muitas substâncias de ocorrência natural no cérebro, a fim de proporcionar um reforço normal dos comportamentos adaptativos (como comer, beber, fazer sexo) e, portanto, produzir “baratos naturais”, como sentimentos de alegria e realização. Esses impulsos dos neurotransmissores para o sistema de recompensa têm a ver com a “morfina/heroina do próprio cérebro” (*i. e.*, endorfinas, como a encefalina); a *Cannabis*, “maconha do próprio cérebro” (*i. e.*, anandamida); a “nicotina do próprio cérebro” (*i. e.*, acetilcolina); e a “cocaína/anfetamina do próprio cérebro” (*i. e.*, dopamina), entre outras. As várias substâncias psicotrópicas de uso abusivo que ocorrem na natureza desviam-se dos neurotransmissores do próprio cérebro e estimulam diretamente os receptores cerebrais no sistema de recompensa, causando a liberação de dopamina e consequente “barato artificial”. Assim, o álcool, os opioides, os estimulantes, a maconha, os benzodiazepínicos, os sedativos-hipnóticos, os alucinógenos e a nicotina afetam o sistema dopaminérgico mesolímbico. CPF, córtex pré-frontal; PPT/LDT, núcleos pedunculopontino tegmental e laterodorsal tegmental.

## Adições a substâncias

Nem todas as pessoas que fazem uso de substâncias tornam-se adictas a elas. Por quê? Por um lado, algumas substâncias parecem ser intrinsecamente mais causadoras de adição do que outras (Tabela 14.3). Por outro lado, alguns indivíduos podem ser de natureza mais impulsiva ou podem ter um sistema de recompensa geneticamente disfuncional. Parece que os traços compulsivos e a disfunção

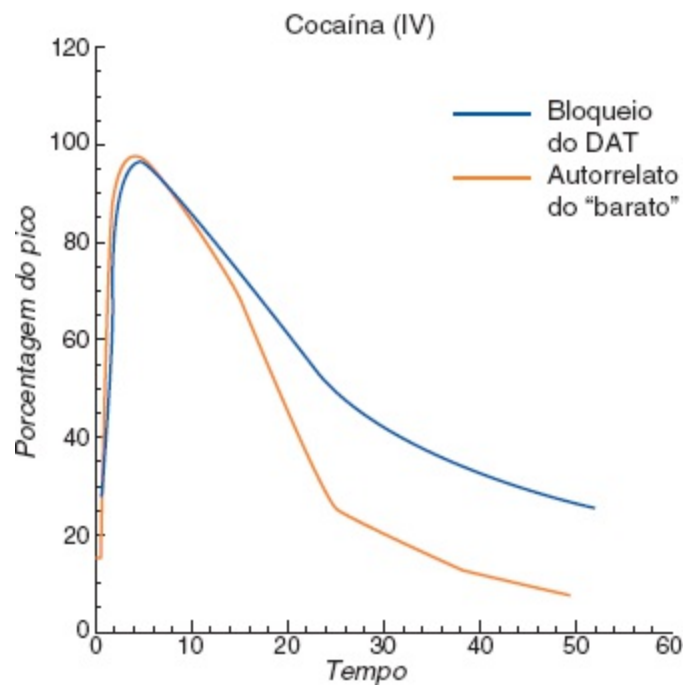
do sistema de recompensa podem conferir propensão ao uso e ao uso abusivo de substâncias e, quando estas são usadas com frequência, o uso impulsivo recruta o sistema de hábito, talvez mais facilmente em alguns indivíduos do que em outros, o que desencadeia o processo de neuroplasticidade no circuito da compulsividade; este costuma ser o modo pelo qual o uso de substâncias acaba se tornando compulsivo em alguns indivíduos (Figuras 14.1 e 14.5).

**Tabela 14.3** Qual o grau de adição a diferentes substâncias?

Probabilidade de desenvolver dependência quando o indivíduo experimenta a substância, pelo menos, uma vez	
Tabaco	32%
Heroína	23%
Cocaína	17%
Álcool	15%
Estimulantes	11%
Ansiolíticos	9%
<i>Cannabis</i>	9%
Analgésicos	8%
Inalantes	4%

## Estimulantes

A velocidade com que uma substância entra no cérebro determina o grau de “barato” subjetivo (Figura 14.8). Esta pode ser a razão pela qual as substâncias inaladas, cheiradas ou injetadas, entrando de maneira súbita e explosiva no cérebro, costumam ser muito mais reforçadoras do que as mesmas tomadas por via oral. Isso porque a velocidade de entrada no cérebro é consideravelmente alentecida pelo processo da absorção gastrointestinal. A cocaína tampouco é ativada por via oral – desse modo, os usuários aprenderam, ao longo dos anos, a usá-la por via intranasal – por meio da qual a substância entra no cérebro diretamente, sem passar pelo fígado, e, assim, pode haver início mais rápido de ação do que quando administrada intravenosamente. A maneira mais rápida e potente de fazer com que a substância alcance o cérebro é fumar aquela que seja compatível com essa via de administração. Isso evita o metabolismo de primeira passagem do fígado e assemelha-se um tanto à administração, em *bolus*, por via intra-arterial/intracarotídea, com absorção imediata pela área de superfície maciça dos pulmões. Quanto mais rápida a entrada da substância no cérebro, mais fortes os efeitos de reforço, provavelmente porque essa forma de liberação da substância deflagra a descarga DA fásica, isto é, o tipo associado a recompensa e saliência (ver Capítulo 12 para discussão e Figuras 12.10, 12.29 e 12.31).



**Figura 14.8 Dopamina, farmacocinética e efeitos reforçadores.** O uso agudo de substância provoca liberação de dopamina (DA) no estriado. Entretanto, os efeitos reforçadores da substância são determinados, em grande parte, não apenas pela presença da DA, mas também pelo aumento de sua taxa no cérebro. Esta taxa, por sua vez, é estabelecida pela velocidade de entrada e de saída da substância do cérebro, neste caso tendo como alvo o transportador de dopamina (DAT). Um aumento abrupto e pronunciado de DA (como aquele causado por substâncias de uso abusivo que bloqueiam o DAT) imita a descarga DA fásica associada ao aporte de informação sobre recompensa e saliência. A taxa de captação da substância depende da via de administração. Assim, a via intravenosa e a inalação produzem a captação mais rápida, seguidas da substância cheirada. Além disso, diferentes substâncias causadoras de uso abusivo apresentam diferentes “valores de recompensa” (*i. e.*, diferentes taxas de aumento de DA), com base em seu mecanismo específico de ação.

Por outro lado, alguns desses mesmos estimulantes administrados por via oral em baixas doses (particularmente em formulações de liberação controlada que minimizam a absorção máxima, retardam a taxa de absorção e prolongam a duração de exposição à substância) não são reforçadores, porém são usados como agentes terapêuticos no tratamento do TDAH, conforme discutido no Capítulo 12 e ilustrado nas Figuras 12.29 e 12.30. Conforme foi descrito no Capítulo 12, os estimulantes administrados em formulações de liberação lenta atuam “sintonizando” circuitos cerebrais ineficientes ao serem direcionados para o córtex pré-frontal, o que aumenta a descarga dopaminérgica tônica da motivação e da atenção e reduz a impulsividade e a hiperatividade ao possibilitarem uma descarga dopaminérgica fásica suficiente para o processo de aprendizagem e facilitação de comportamentos apropriados dirigidos a metas/recompensas (Figuras 12.10 a 12.31). Embora se acredite que as ações *terapêuticas* dos estimulantes sejam direcionadas ao córtex pré-frontal, a fim de potencializar a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica (Figuras 12.13 a 12.18; Figura 12.31), acredita-se que os *efeitos reforçadores* e o *uso abusivo* de estimulantes sejam direcionados aos circuitos de recompensa, particularmente à liberação de dopamina dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos no *nucleus accumbens* (Figura 12.31).

Acontece que, com o passar do tempo, não é mais a recompensa, e sim a antecipação da

recompensa, que está associada à busca da substância, do alimento ou de vários outros tipos de situações envolvidas na série de transtornos impulsivo-compulsivos (Tabela 14.1). Os neurónios dopaminérgicos deixam de responder ao reforçador primário (*i. e.*, a substância, o alimento, o jogo) e, em vez disso, começam a responder ao estímulo condicionado (*i. e.*, ver a substância, a porta da geladeira, o cassino). As respostas condicionadas estão subjacentes à fissura e ao uso compulsivo, e, em quantidades maiores, a dopamina migra para o estriado dorsal (Figuras 14.1 e 14.4). Inicialmente, as substâncias e os comportamentos podem levar ao aumento da dopamina no estriado ventral e à recompensa (Figuras 14.1, 14.2, 14.4, 14.6, 14.7). Todavia, com a administração repetida, ocorre desenvolvimento do hábito e o aumento da dopamina passa da substância/comportamento para a resposta condicionada/deflagrador ambiental, conforme os aumentos de dopamina migram do estriado ventral/*nucleus accumbens* (Figura 14.2) para o estriado dorsal (Figura 14.3).

A dopamina está associada à motivação, e a motivação para buscar a substância constitui a característica básica da adição. A busca e o uso da substância passam a constituir o principal impulso motivacional do adicto e, portanto, o indivíduo fica estimulado e motivado quando busca obter a substância, porém retraído e apático quando exposto a atividades que não estejam relacionadas com ela (Figuras 14.5 e 14.8). O que começa com o aumento da liberação de DA, resultando em aumento da atividade do estriado ventral e do córtex cingulado anterior (CCA), e que traz a recompensa, pode terminar em um impulso compulsivo com aumentos em escalada das doses, na tentativa de obter maior estimulação da recompensa a fim de restaurar a deficiência resultante de DA. A discrepância entre a expectativa dos efeitos da substância e os efeitos atenuados da DA mantém o uso da substância na tentativa de obter a recompensa esperada. Altas doses de estimulantes podem provocar tremor, labilidade emocional, inquietação, irritabilidade, pânico e comportamento estereotipado repetitivo. Com doses repetidas ainda mais altas, os estimulantes podem induzir paranoia e alucinações, com hipertensão, taquicardia, irritabilidade ventricular, hipertermia e depressão respiratória. Em superdosagem, os estimulantes podem causar insuficiência cardíaca aguda, acidente vascular encefálico e convulsões.

Tanto o metilfenidato e as anfetaminas quanto a cocaína são inibidores do transportador de dopamina (DAT) e do transportador de noradrenalina (NAT) (ver discussão no Capítulo 12 e Figuras 12.25 e 12.28). A cocaína também inibe o transportador de serotonina (SERT) e atua igualmente como anestésico local, propriedade que o próprio Freud explorou a fim de ajudar a amortecer a dor de seu câncer de mandíbula e boca. Ele também pode ter explorado a segunda propriedade da substância, que consiste em produzir euforia, diminuir a fadiga e criar uma sensação de acuidade mental, devido à inibição da dopamina pelo seu transportador, pelo menos durante certo tempo, até que a recompensa induzida pela substância seja então substituída pela compulsão.

Embora não exista tratamento aprovado para adição a estimulantes, pode haver, futuramente, uma vacina para cocaína capaz de remover a substância antes de ela alcançar o cérebro, de modo que não

ocorram os efeitos reforçadores que acompanham seu uso. Teoricamente, é também possível administrar por via intravenosa uma forma da enzima cocaína-esterase, de ação longa. Ela é capaz de destruir a cocaína antes que ela possa exercer os efeitos reforçadores, conforme demonstrado em modelos animais. A naltrexona, um antagonista opioide  $\mu$  aprovado para o tratamento da adição a opioides e ao álcool, também está sendo investigada para pacientes com adição a estimulantes, particularmente os poliusuários, com dependência de heroína e do estimulante anfetamina. A buprenorfina, opioide sintético usado no tratamento da dor e na adição a opioides, estimula, como agonista parcial, os receptores opioides tanto  $\mu$  quanto  $\kappa$  e pode diminuir o uso da cocaína nos adictos de opioides. Esse fármaco também está sendo estudado em associação à naltrexona para adictos de cocaína que não apresentam adição a opioides. A associação resulta em estimulação apenas dos receptores opioides  $\kappa$ , e não dos receptores opioides  $\mu$ , e pode diminuir a autoadministração compulsiva de cocaína em animais sem produzir a adição a opioides. Isso sugere que, pelo menos neste caso, três substâncias possam ser melhores do que uma!

## Nicotina

Quão comum é o fumo na prática de psicofarmacologia clínica? Algumas estimativas são de que mais da metade de todos os cigarros seja consumida por pacientes com transtorno psiquiátrico concomitante, e que o tabagismo constitua a comorbidade mais comum entre os pacientes com doenças mentais graves. Nos EUA, estima-se que cerca de 20% da população geral fumam; cerca de 30% das pessoas que consultam regularmente clínicos gerais fumam; acima de 40 a 50% dos pacientes em ambulatorios de psicofarmacologia também fumam (60 a 85% dos pacientes portadores de TDAH, esquizofrenia e transtorno bipolar). Infelizmente, muitas vezes a história do tabagismo atual não é cuidadosamente obtida nem registrada como um dos diagnósticos em fumantes nas práticas de saúde mental, e apenas cerca de 10% dos fumantes relatam a oferta pró-ativa de tratamento por parte dos psicofarmacologistas e outros clínicos.

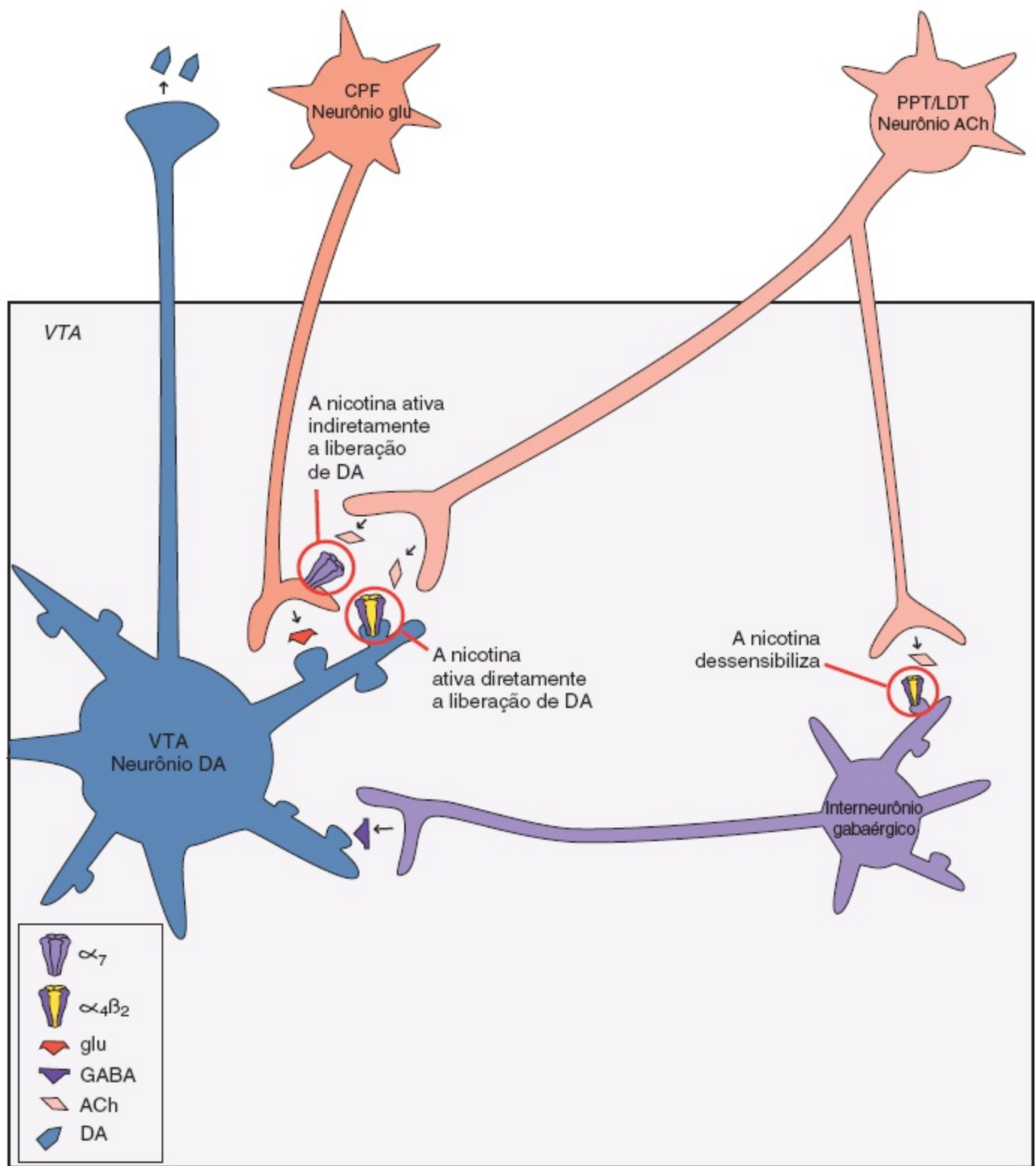
A nicotina atua diretamente sobre os receptores colinérgicos nicotínicos dos circuitos de recompensa (Figura 14.7). Os neurónios colinérgicos e o neurotransmissor acetilcolina são discutidos no Capítulo 13 e estão ilustrados nas Figuras 13.17 a 13.24. Os receptores nicotínicos estão ilustrados nas Figuras 13.20 a 13.22. Existem dois subtipos principais de receptores nicotínicos que se encontram comprovadamente no cérebro: o subtipo  $\alpha_4\beta_2$  e o subtipo  $\alpha_7$  (discutidos no Capítulo 13 e ilustrados na Figura 13.20). As ações da nicotina na área tegmental ventral são aquelas teoricamente associadas à adição, isto é, nos receptores nicotínicos  $\alpha_4\beta_2$  pós-sinápticos dos neurónios dopaminérgicos, que levam à liberação de dopamina no *nucleus accumbens*, e receptores pré-sinápticos nicotínicos  $\alpha_7$  dos neurónios glutamatérgicos, os quais provocam a liberação de glutamato e, por sua vez, a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (Figura 14.9). As ações promotoras de liberação dos receptores  $\alpha_7$ -nicotínicos pré-sinápticos sobre os neurónios



glutamatérgicos são discutidas no Capítulo 13 e estão ilustradas na Figura 13.20. A nicotina também parece dessensibilizar os receptores pós-sinápticos  $\alpha_4\beta_2$  nos interneurónios gabaérgicos inibitórios na VTA (Figura 14.9). Isso também leva à liberação de DA no *nucleus accumbens* ao desinibir os neurónios dopaminérgicos mesolímbicos. As ações da nicotina sobre os receptores  $\alpha_7$ -nicotínicos pós-sinápticos no córtex pré-frontal podem estar ligadas às ações pró-cognitivas e de alerta mental da nicotina, mas não às ações adictivas.

Os receptores  $\alpha_4\beta_2$ -nicotínicos adaptam-se à liberação pulsátil intermitente crônica de nicotina, de modo a provocar adição (Figura 14.10). Isto é, inicialmente esses receptores no estado de repouso são abertos pelo aporte de nicotina, o que, por sua vez, leva à liberação de dopamina e ao reforço, ao prazer e à recompensa (Figura 14.10A). Quando o cigarro termina, esses receptores são dessensibilizados, de maneira que eles deixam de funcionar temporariamente e, portanto, não podem reagir à acetilcolina ou à nicotina (Figura 14.10A). Em termos da obtenção de qualquer recompensa adicional, seria possível parar de fumar nesse momento. Uma pergunta interessante a ser feita é: quanto tempo é necessário para que ocorra a dessensibilização dos receptores nicotínicos? A resposta parece ser: aproximadamente o tempo que se leva para inalar todas as baforadas de um cigarro até sua ponta. Assim, provavelmente não seja por acaso que os cigarros tenham o comprimento que têm. Encurtá-los não irá maximizar o prazer. Alongá-los seria um desperdício, visto que, a essa altura, os receptores já estão todos dessensibilizados (Figura 14.10A).

O problema do fumante é que, quando os receptores se sensibilizam novamente a seu estado de repouso, isso desencadeia a fissura e a abstinência, devido à falta de liberação de mais dopamina (Figura 14.10A). Outra pergunta interessante é: quanto tempo é necessário para sensibilizar novamente os receptores nicotínicos? A resposta parece ser aproximadamente o tempo que os fumantes levam entre um cigarro e outro. Para o fumante médio de um maço por dia, acordado durante 16 h, esse tempo seria de cerca de 45 min, o que explica, possivelmente, por que existem 20 cigarros em um maço (*i. e.*, o suficiente para um fumante médio manter seus receptores nicotínicos totalmente dessensibilizados durante o dia inteiro).

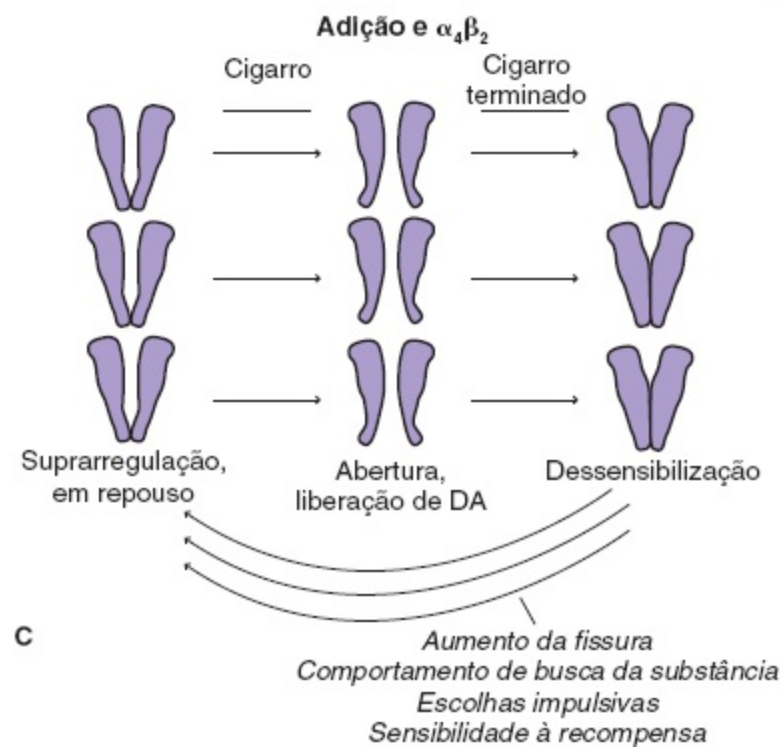
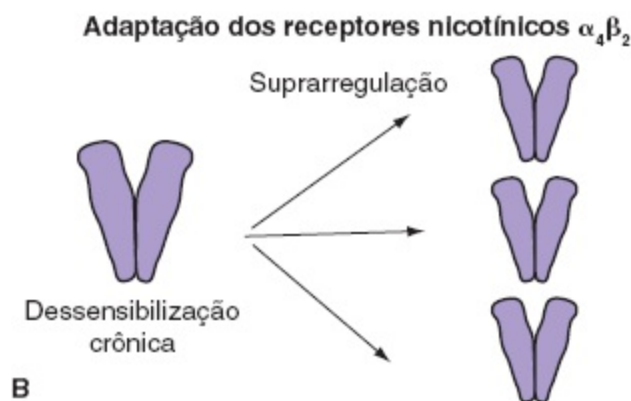
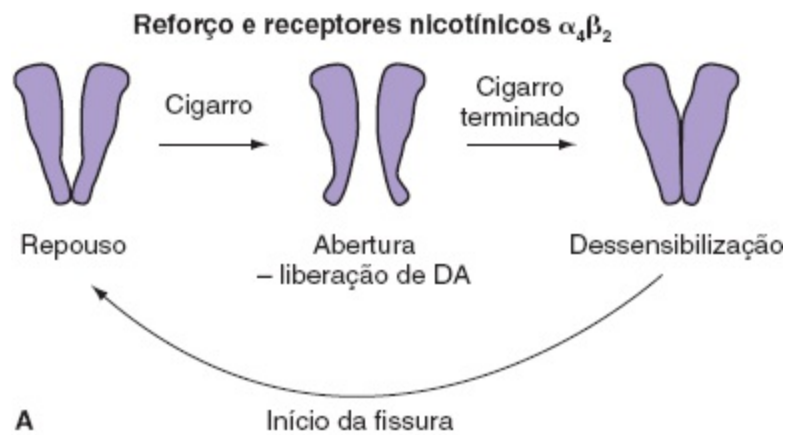


**Figura 14.9 Ações da nicotina.** A nicotina provoca diretamente a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* por meio de sua ligação aos receptores  $\alpha_4\beta_2$ -nicotínicos pós-sinápticos dos neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral. Além disso, a nicotina liga-se aos receptores  $\alpha_7$ -nicotínicos pré-sinápticos dos neurônios glutamatérgicos na VTA, o que, por sua vez, leva à liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. A nicotina também parece dessensibilizar os receptores  $\alpha_4\beta_2$  pós-sinápticos nos interneurônios gabaérgicos da VTA. A redução da neurotransmissão gabaérgica desinibe os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos e constitui, portanto, um terceiro mecanismo para potencializar a liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. CPF, córtex pré-frontal; PPT/LDT, núcleos pedunculopontino tegmental e laterodorsal tegmental.

Tornar os receptores nicotínicos inativos por meio de sua dessensibilização faz com que os

neurónios procurem superar essa ausência de receptores funcionantes, ao suprarregular o número de receptores (Figura 14.10B). Entretanto, essa solução é inútil, já que a nicotina dessensibiliza todos eles com o próximo cigarro (Figura 14.10C). Além disso, essa suprarregulação é frustrante, pois serve para aumentar a fissura que ocorre quando receptores extras são novamente sensibilizados de volta a seu estado de repouso (Figura 14.10C).

Do ponto de vista dos receptores, fumar tem por objetivo dessensibilizar todos os receptores nicotínicos  $\alpha_4\beta_2$ , obter o máximo de liberação de dopamina a princípio e, por fim, impedir, sobretudo, a fissura. A tomografia por emissão de pósitrons (PET) dos receptores  $\alpha_4\beta_2$ -nicotínicos em fumantes confirma que os receptores nicotínicos são expostos à quantidade exata de nicotina pelo tempo suficiente com cada cigarro para este propósito. A fissura parece começar ao primeiro sinal de ressensibilização dos receptores nicotínicos. Desse modo, o ruim da ressensibilização dos receptores é a fissura. Do ponto de vista do fumante, o bom é que, tão logo sejam ressensibilizados, os receptores tornam-se disponíveis para a liberação de mais dopamina e para proporcionar prazer ou suprimir novamente a fissura e a abstinência.



**Figura 14.10 Reforço e receptores nicotínicos  $\alpha_4\beta_2$ .** **A.** No estado de repouso, os receptores nicotínicos  $\alpha_4\beta_2$  estão fechados (à esquerda). A administração de nicotina, como quando se fuma um cigarro, provoca a abertura do receptor, o que leva, por sua vez, à liberação de dopamina (ao centro). A estimulação desses receptores a longo prazo leva à dessensibilização, de maneira que eles não podem mais reagir temporariamente à nicotina (ou à acetilcolina). Isso ocorre aproximadamente no mesmo tempo necessário para terminar um único cigarro (à direita). Com sua ressensibilização, os receptores iniciam a fissura e a abstinência, devido à ausência de liberação de mais dopamina. **B.** Com a dessensibilização crônica, os receptores  $\alpha_4\beta_2$  suprarregulam-se para compensar. **C.** Entretanto, se o indivíduo continuar fumando, a administração repetida de nicotina continua a produzir dessensibilização de todos esses receptores  $\alpha_4\beta_2$ , e, portanto, a suprarregulação não é benéfica. Na verdade, a suprarregulação pode levar à amplificação da fissura quando os

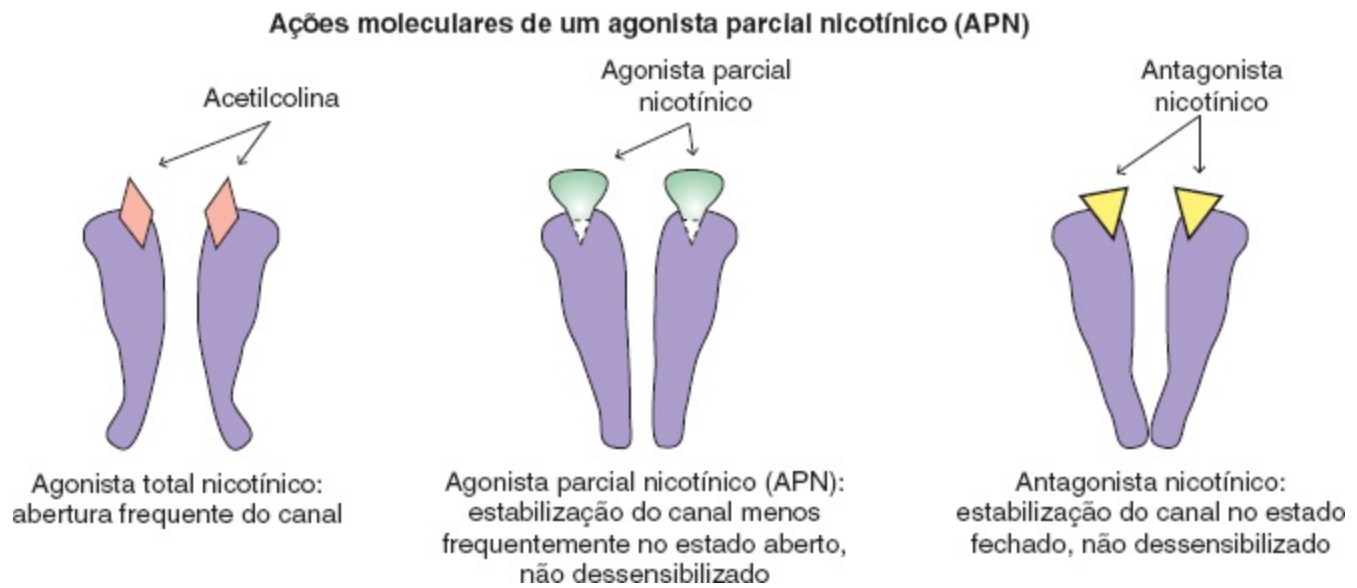
receptores extras se sensibilizam de volta a seu estado de repouso.

O tratamento da dependência de nicotina não é fácil. Há evidências de que a adição à nicotina comece com o primeiro cigarro, e que a primeira dose mostre sinais de duração de 1 mês em animais de laboratório (p. ex., ativação do córtex cingulado anterior durante esse período após uma única dose). A fissura começa em 1 mês de administração repetida. Talvez ainda mais problemático seja o achado de que a “aprendizagem diabólica”, que ocorre com o uso abusivo de substâncias de todos os tipos, inclusive a nicotina, pode ter duração extremamente longa, uma vez interrompida a exposição à nicotina. Algumas evidências sugerem que essas alterações podem durar até mesmo a vida inteira, como uma forma de “memória molecular” da nicotina, mesmo nos ex-fumantes em abstinência a longo prazo. Um dos primeiros agentes bem-sucedidos de comprovada eficácia é a própria nicotina, porém com uma via de administração diferente: goma de mascar, pastilhas, aerossóis nasais, inaladores e adesivos transdérmicos. A liberação de nicotina por essas outras vias não alcança níveis elevados nem os incrementos pulsáteis que alcançam o cérebro após fumar, de modo que não produz muito reforço. Todavia, essas formas alternativas de administração de nicotina podem ajudar a reduzir a fissura, devido ao aporte de uma quantidade constante de nicotina, que, presumivelmente, dessensibiliza um número importante de receptores nicotínicos em processo de ressensibilização e fissura.

Outro tratamento para a dependência de nicotina é a vareniclina, um agonista parcial seletivo dos receptores  $\alpha_4\beta_2$ -nicotínicos de acetilcolina (Figuras 14.11 e 14.12). A Figura 14.11 compara os efeitos dos agonistas parciais nicotínicos (APN) com os agonistas totais e os antagonistas nicotínicos sobre os canais de cátions associados aos receptores colinérgicos nicotínicos. Os agonistas nicotínicos totais são a acetilcolina (agonista total de ação curta) e a nicotina (agonista total de ação longa). Esses agentes abrem o canal totalmente e com frequência (Figura 14.11, à esquerda). Em contrapartida, os antagonistas nicotínicos estabilizam o canal no estado fechado, porém não dessensibilizam esses receptores (Figura 14.11, à direita). Os APN estabilizam os receptores nicotínicos no estado intermediário, que não é dessensibilizado, e no qual o canal se abre com menos frequência do que com o agonista total, porém mais frequentemente do que com um antagonista (Figura 14.11, ao centro).

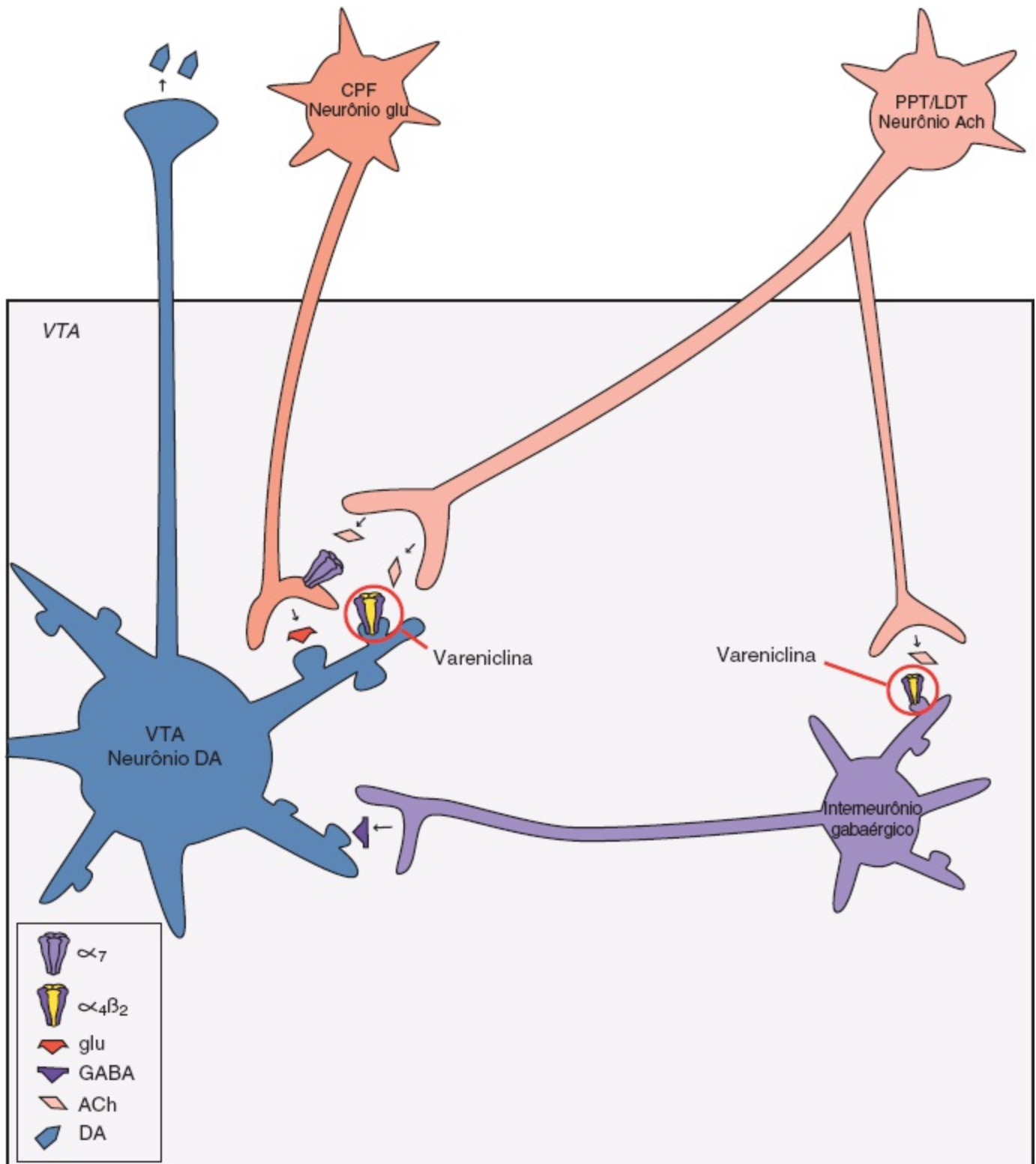
Quão causador de adição é o tabaco, e de que maneira os APN atuam no sentido de obter a cessação do tabagismo? Cerca de dois terços dos fumantes desejam parar de fumar e um terço tenta fazer isso, porém apenas 2 a 3% conseguem o feito. De todas as substâncias de uso abusivo, alguns levantamentos mostram que o tabaco tem a maior probabilidade de causar dependência, depois de experimentar a substância, pelo menos, uma vez (Tabela 14.3). Consequentemente, pode-se argumentar que a nicotina é a substância mais causadora de adição conhecida. A boa notícia é que o APN vareniclina triplica ou quadriplica a frequência de abandono dentro de 1 mês, 6 meses e 1 ano em comparação com o placebo. A má notícia é que isso significa que apenas cerca de 10% dos

fumantes que tomam vareniclina continuam abstinentes após 1 ano. Muitos desses pacientes recebem a prescrição de vareniclina por apenas 12 semanas, o que pode representar um período curto demais para obter a eficiência máxima.



**Figura 14.11 Ações moleculares dos agonistas parciais nicotínicos (APN).** Os agonistas totais nos receptores  $\alpha_4\beta_2$ , como a nicotina e a acetilcolina, causam abertura frequente dos canais (à esquerda). Em contrapartida, os antagonistas os estabilizam no estado fechado, de modo que os receptores não se dessensibilizam (à direita). Os agonistas parciais nicotínicos (APN) estabilizam os canais em um estado intermediário, ocasionando sua abertura menos frequentemente do que o agonista completo, porém com mais frequência do que o antagonista (ao centro).

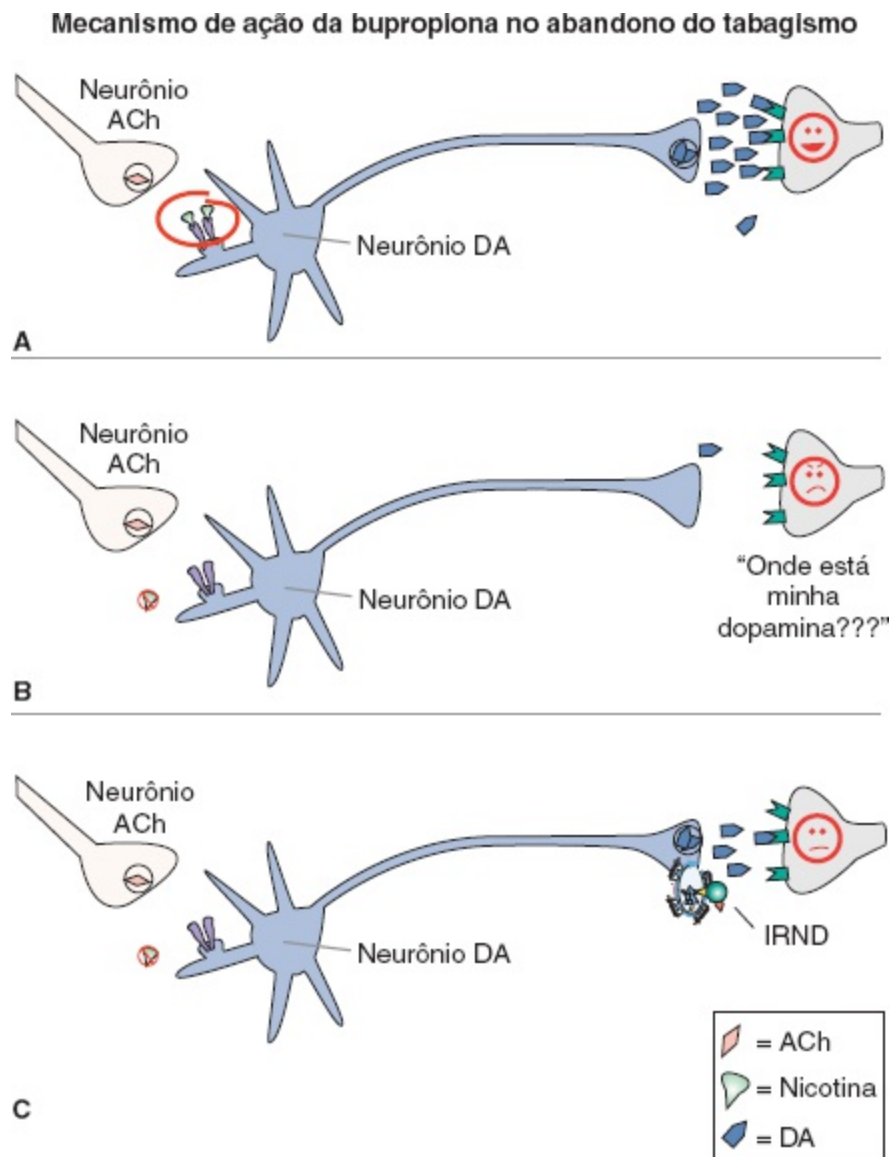




**Figura 14.12 Ações da vareniclina sobre os circuitos de recompensa.** A vareniclina é um agonista parcial nicotínico (APN) seletivo para o subtipo de receptor  $\alpha_4\beta_2$ . São mostradas suas ações sobre os receptores nicotínicos  $\alpha_4\beta_2$ , localizados nos neurônios dopaminérgicos e nos interneurônios gabaérgicos da VTA. CPF, córtex pré-frontal; PPT/LDT, núcleos pedunculopontino tegmental e laterodorsal tegmental.

Outra abordagem na cessação do tabagismo é a tentativa de reduzir a fissura que ocorre durante a abstinência do cigarro, reforçando a dopamina com o inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND), a bupropiona (ver Capítulo 7 e Figuras 7.35 a 7.37). A ideia é devolver parte da dopamina corrente abaixo aos receptores  $D_2$  pós-sinápticos em fissura no *nucleus accumbens*,

enquanto eles se ajustam novamente à falha em obter a “dose fixa” de dopamina com a retirada recente da nicotina (Figura 14.13). Assim, enquanto o indivíduo fuma, a dopamina é “alegremente” liberada no *nucleus accumbens*, devido às ações da nicotina sobre os receptores  $\alpha_4\beta_2$  no neurônio dopaminérgico da VTA (Figura 14.13A). Durante o processo de cessação do tabagismo, os receptores nicotínicos dessensibilizados que não recebem mais nicotina estão em estado de fissura, devido à ausência de liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (“onde está a minha dopamina?” – Figura 14.13B). Quando se administra o IRND bupropiona, teoricamente ocorre um pouco de liberação de dopamina no *nucleus accumbens*, o que diminui a fissura, porém, geralmente, sem eliminá-la (Figura 14.13C). Quão eficiente é a bupropiona na cessação do tabagismo? As taxas de abandono com a bupropiona são cerca da metade daquelas obtidas com o APN, a vareniclina. As taxas de abandono com nicotina nas vias alternativas de administração, como adesivos transdérmicos, são semelhantes àsquelas da bupropiona. Novas abordagens no tratamento da adição à nicotina envolvem a investigação de vacinas contra nicotina e outros agentes colinérgicos nicotínicos de ação direta.



**Figura 14.13** Mecanismo de ação da bupropiona na cessação do tabagismo. **A.** Um fumante regular fornece um aporte

confiável de nicotina (círculo), liberando dopamina na área límbica a intervalos frequentes, o que é gratificante para os receptores de dopamina D<sub>2</sub> límbicos à direita. **B.** Todavia, durante tentativas de abandono do tabagismo, a dopamina é interrompida quando a nicotina não a libera mais dos neurônios mesolímbicos. Isso perturba os receptores D<sub>2</sub> pós-sinápticos límbicos e leva à fissura e ao que alguns denominam “crise de nicotina”. **C.** Uma abordagem terapêutica para diminuir a fissura durante os estágios iniciais do abandono do tabagismo consiste em fornecer certa quantidade da própria dopamina por meio do bloqueio da recaptação da dopamina diretamente no terminal nervoso com o uso de bupropiona. Embora não seja tão potente quanto a nicotina, a bupropiona assume o controle e pode tornar a abstinência mais tolerável.

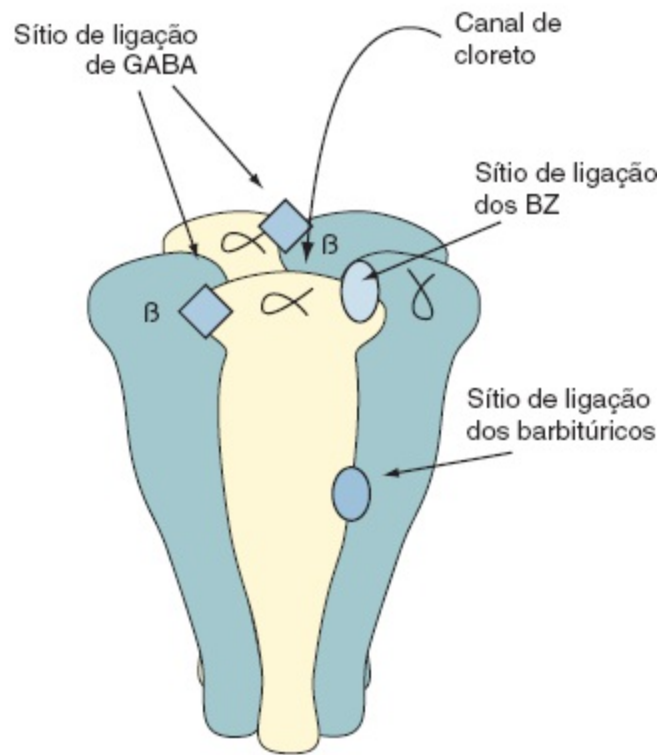
## Álcool

Há relatos de que o famoso artista Vincent van Gogh bebia excessivamente, e alguns autores especulam que, dessa maneira, ele se automedicava para seu transtorno bipolar, uma ideia reforçada pela explicação que ele próprio dava: “Se a tempestade dentro de mim se torna muito barulhenta, eu tomo um copo a mais para me acalmar.” O álcool pode acalmar, porém não trata transtornos psiquiátricos de modo adaptativo a longo prazo. Infelizmente, muitos alcoolistas que apresentam transtornos psiquiátricos comórbidos continuam se automedicando com álcool, em vez de procurar tratamento para receber um agente psicofarmacológico mais apropriado. Além da comorbidade frequente com transtornos psiquiátricos, estima-se que 85% dos alcoolistas também fumem.

Uma visão muito simplificada do mecanismo de ação do álcool é que ele aumenta a inibição nas sinapses gabaérgicas e diminui a excitação nas sinapses glutamatérgicas. As ações do álcool nas sinapses gabaérgicas potencializam a liberação de GABA ao bloquearem os receptores GABA<sub>B</sub> pré-sinápticos e também estimulam diretamente os receptores GABA<sub>A</sub> pós-sinápticos, particularmente os do subtipo  $\delta$ , que respondem à modulação neuroesteroide, mas não à modulação benzodiazepínica, seja por meio de ações diretas, seja pela liberação de neuroesteroides (Figura 14.14). Os receptores GABA<sub>A</sub> do subtipo  $\delta$  são discutidos no Capítulo 9 e estão ilustrados na Figura 9.21. O álcool também atua nos receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR) pré-sinápticos e nos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) pré-sinápticos, inibindo a liberação de glutamato (Figura 14.15). Os mGluR são apresentados no Capítulo 4 e estão ilustrados nas Figuras 4.22 e 4.23. Os VSCC e seu papel na liberação de glutamato são apresentados no Capítulo 3 e estão ilustrados nas Figuras 3.22 a 3.24. O álcool também pode ter alguns efeitos diretos ou indiretos na redução das ações do glutamato sobre os receptores NMDA pós-sinápticos e sobre os receptores mGluR pós-sinápticos (Figura 14.15). Os efeitos de reforço do álcool são, teoricamente, mediados não apenas por seus efeitos nas sinapses gabaérgicas e glutamatérgicas, mas também por ações nas sinapses opioides do circuito mesolímbico de recompensa (Figura 14.15). Os neurônios opioides originam-se no núcleo arqueado e projetam-se para a VTA, fazendo sinapse tanto nos neurônios glutamatérgicos quanto nos gabaérgicos. Acredita-se que o resultado final das ações do álcool nas sinapses opioides seja a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* (Figura 14.15). O álcool pode fazer isso ao atuar diretamente sobre os receptores opioides  $\mu$  ou ao liberar opioides endógenos, como a

encefalina. Essas ações do álcool criam a base lógica para o bloqueio dos receptores opioides  $\mu$  com antagonistas como a naltrexona (Figura 14.16). A Figura 14.7 também mostra a presença de receptores canabinoides pré-sinápticos nas sinapses glutamatérgicas e gabaérgicas, onde o álcool pode exercer algumas ações. Os antagonistas canabinoides, como o rimonaban-to, que bloqueia os receptores CB<sub>1</sub>, podem reduzir o consumo de álcool e diminuir a fissura em dependentes de álcool.

## Locais de ligação dos sedativo-hipnóticos

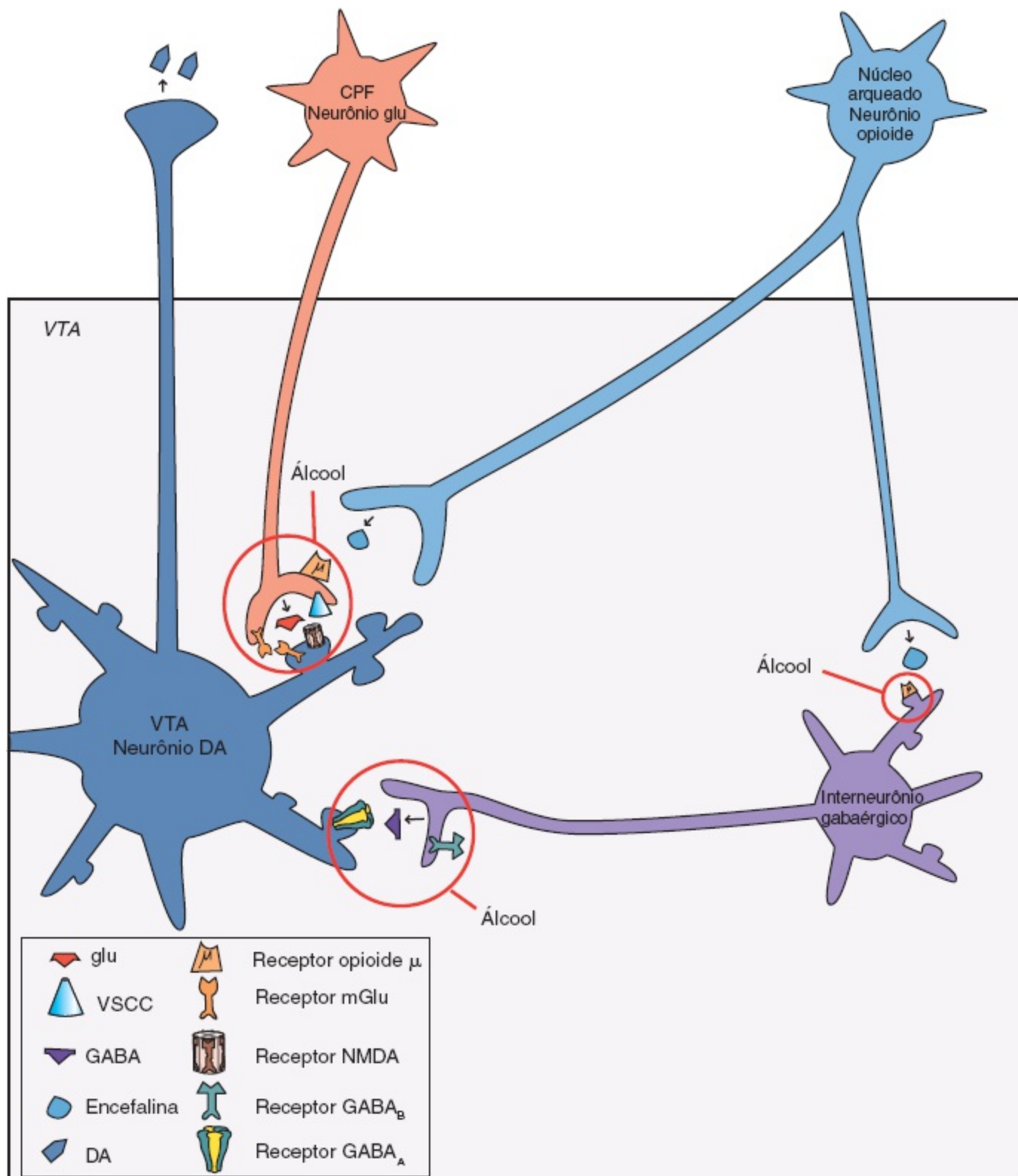


**A** Receptores de benzodiazepínicos: subtipos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$



**B** Receptores de benzodiazepínicos: subtipos  $\delta$  ( $\alpha_4$ ,  $\alpha_6$ )

**Figura 14.14 Locais de ligação dos sedativo-hipnóticos.** **A** Os benzodiazepínicos (BZ) e os barbitúricos atuam nos receptores GABA<sub>A</sub>, porém em diferentes sítios de ligação. Os benzodiazepínicos não atuam em todos os receptores GABA<sub>A</sub>. Com efeito, são seletivos para os subtipos de receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  e  $\alpha_5$ , que também contêm subunidades  $\gamma$ , mas não  $\delta$ . **B** Os anestésicos gerais, o álcool e os neuroesteroides podem ligar-se a outros tipos de receptores GABA<sub>A</sub>, particularmente aos que contêm subunidades  $\delta$ .



**Figura 14.15 Ações do álcool na área tegmental ventral (VTA).** Os neurônios opióides fazem sinapse na VTA com interneurônios gabaérgicos e com terminais nervosos pré-sinápticos dos neurônios glutamatérgicos. As ações inibitórias dos opióides nos receptores opióides  $\mu$  provocam desinibição da liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. O álcool atua diretamente sobre os receptores  $\mu$  ou provoca a liberação de opióides endógenos, como a encefalina. O álcool também atua nos receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR) pré-sinápticos e nos canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC) pré-sinápticos, inibindo a liberação de glutamato. Por fim, o álcool potencializa a liberação de GABA ao bloquear os receptores GABA<sub>B</sub> pré-sinápticos e por meio de ações diretas ou indiretas nos receptores GABA<sub>A</sub>.

Vários agentes terapêuticos exploram a farmacologia conhecida do álcool e já estão aprovados



para o tratamento da dependência deste. Um deles, a naltrexona, bloqueia os receptores opioides  $\mu$  (Figura 14.16). À semelhança do uso abusivo de opioides, os receptores opioides  $\mu$  teoricamente contribuem também para a euforia e o “barato” do consumo excessivo de álcool. Consequentemente, não surpreende que um antagonista dos receptores opioides  $\mu$  possa bloquear o prazer de beber e aumentar a abstinência por meio de suas ações sobre os circuitos de recompensa (Figura 14.16). Essa teoria é sustentada por ensaios clínicos mostrando que a naltrexona não apenas aumenta a probabilidade de alcançar a abstinência completa do álcool, mas também reduz o “consumo excessivo” deste (definido como cinco ou mais drinques por dia para os homens e quatro ou mais para as mulheres).

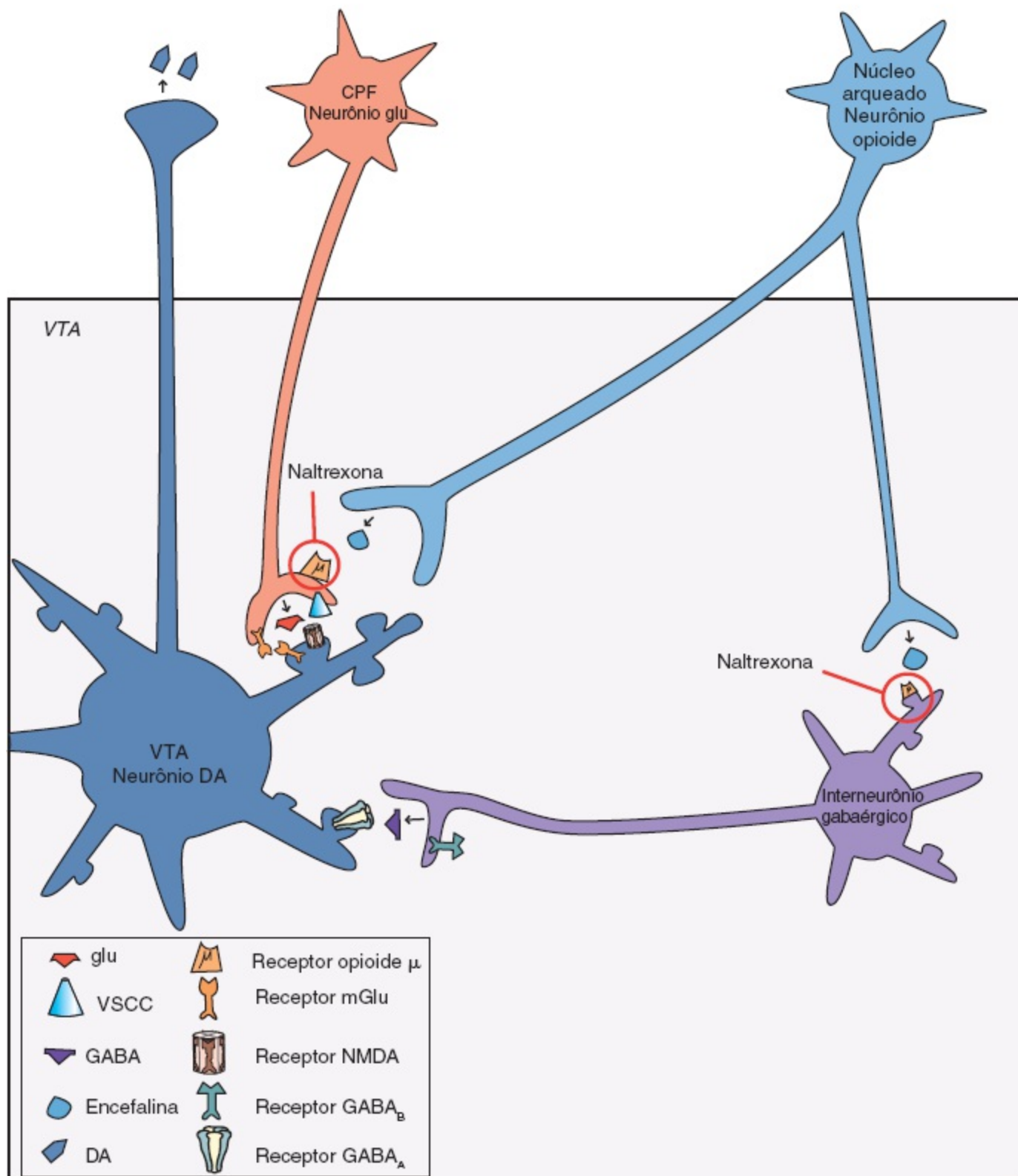
Os desfechos para pacientes com dependência de álcool em uso de naltrexona podem ser favoráveis quando o fármaco é administrado uma vez por mês por injeção intramuscular em uma formulação denominada naltrexona-XR. Isso pode se dever ao fato de este método de administração do fármaco forçar a adesão ao tratamento durante, pelo menos, 1 mês. Sua administração mensal, em lugar da administração diária, pode ser exatamente o que o circuito de recompensa precisa para alguém com problema de uso abusivo de substância. Conforme discutido anteriormente neste capítulo, os pacientes com adição a várias substâncias perdem a capacidade de tomar decisões racionais e, em vez disso, respondem imediatamente e de modo impulsivo ao desejo de buscar substâncias e apresentam enorme capacidade de negar a natureza desagradável de suas decisões compulsivas. É muito difícil fazer com que o paciente com transtorno de uso abusivo de substância inicie o tratamento ou use medicações, quanto mais fazer essa pessoa decidir-se diariamente a não apenas permanecer abstinente, mas também utilizar fármacos. Sendo a adição e a natureza humana o que são, não surpreende que os pacientes frequentemente abandonem o tratamento e voltem ao uso abusivo da substância. Se o indivíduo bebe enquanto toma naltrexona, os opioides liberados não produzem prazer. Então, por que se dar ao trabalho de beber? Naturalmente, alguns pacientes também podem querer saber: por que se dar ao trabalho de tomar naltrexona? – e recair na bebida. Entretanto, se o paciente tiver recebido uma injeção com duração de ação de 1 mês, tiver um impulso irresistível para beber, apresentar um “lapso” e retomar a bebida, não será capaz de suspender a naltrexona. Assim, se “beber por cima” da naltrexona, poderá descobrir que não consegue o torpor nem o prazer da intoxicação e, portanto, poderá parar depois de alguns drinques. Pode até mesmo se abster de beber durante vários dias.

O acamprosato é um derivado do aminoácido taurina, que interage tanto com o sistema glutamatérgico, inibindo-o, quanto com o sistema gabaérgico, estimulando-o. Aassemelha-se um pouco ao “álcool artificial” (comparar a Figura 14.15 com a Figura 14.17). Assim, quando o álcool é consumido de modo crônico e, em seguida, suspenso, as alterações adaptativas que provoca nos sistemas glutamatérgico e gabaérgico criam um estado de superexcitação glutamatérgica e, até mesmo, de excitotoxicidade, bem como uma deficiência de GABA. O glutamato em excesso pode causar lesão neuronal, conforme discutido no Capítulo 13 e ilustrado nas Figuras 13.28 e 13.29. Na

medida em que o acamprosato pode substituir o álcool durante a abstinência, suas ações aliviam a hiperatividade glutamatérgica e a deficiência de GABA (Figura 14.17). Isso ocorre porque o acamprosato parece exercer ações bloqueadoras diretas sobre determinados receptores de glutamato, particularmente dos receptores mGlu (especificamente mGluR5 e, talvez, mGluR2). De uma maneira ou de outra, o acamprosato aparentemente diminui a liberação de glutamato associada à retirada do álcool (Figura 14.17). As ações nos receptores NMDA, se houver, podem ser indiretas, assim como as ações nos sistemas gabaérgicos, constituindo efeitos secundários correntes abaixo das ações do acamprosato sobre os receptores mGlu (Figura 14.17).

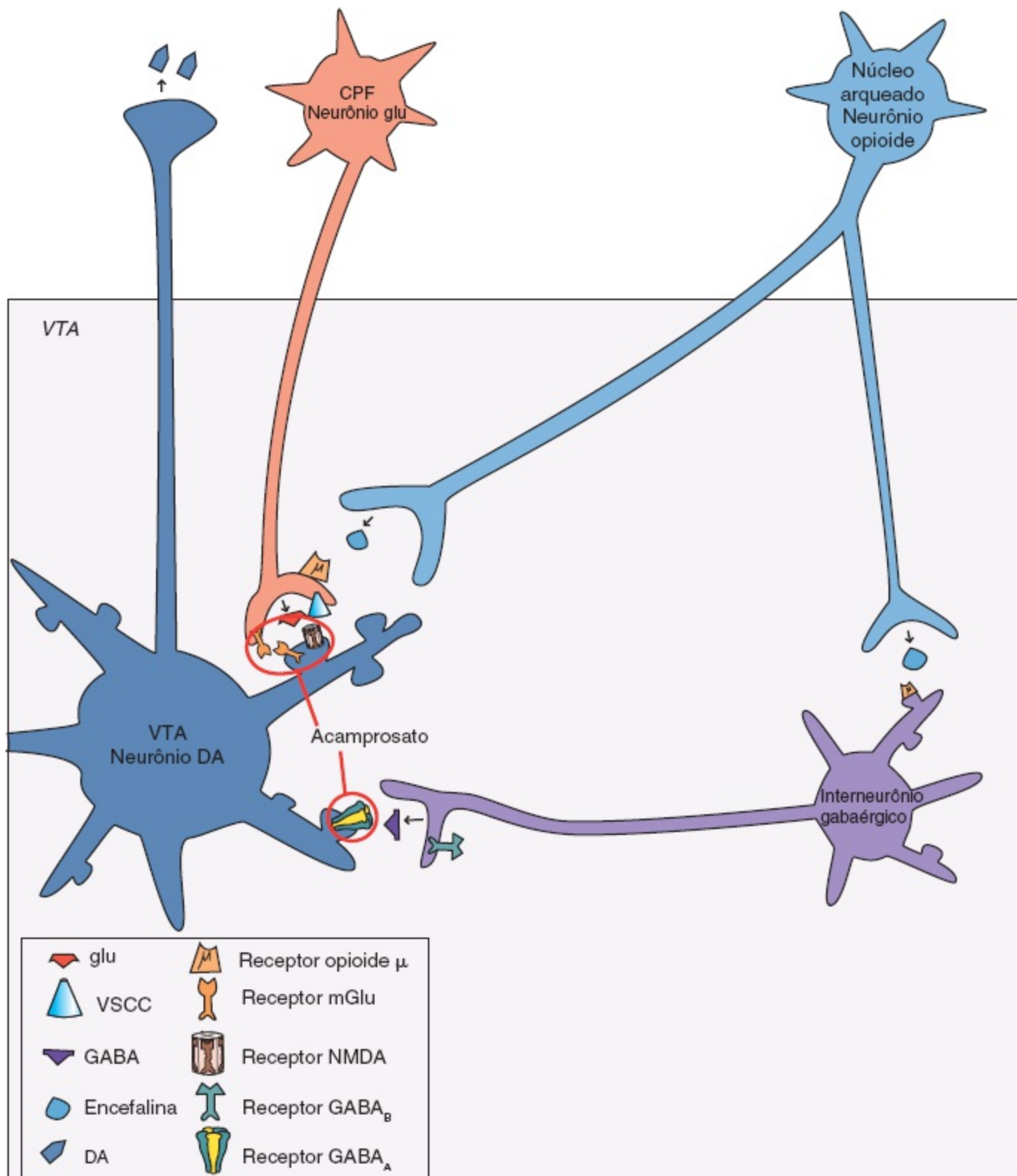
O dissulfiram é o fármaco de escolha no tratamento do alcoolismo. Trata-se de um inibidor irreversível da aldeído desidrogenase. Quando o álcool é ingerido, esse fármaco resulta em acúmulo de níveis tóxicos de acetaldeído. Isso provoca uma experiência aversiva com rubor, náuseas, vômitos e hipotensão, condicionando o paciente ao que se espera ser uma resposta mais negativa do que positiva ao consumo de álcool. Evidentemente, a adesão a esse agente constitui um problema, e suas reações aversivas são, em certas ocasiões, perigosas.

Os agentes experimentais que demonstram ser promissores no tratamento da dependência de álcool são o anticonvulsivante topiramato (discutido de modo mais detalhado na seção sobre obesidade), os antagonistas de 5HT<sub>3</sub> (cujo mecanismo é discutido no Capítulo 7 e está ilustrado na Figura 7.46) e os antagonistas do receptor canabinoide CB<sub>1</sub>. Novos antagonistas opioides, como o nalmefeno, também estão em fase avançada de testes clínicos. O tema que envolve como tratar o uso abusivo e a dependência de álcool é evidentemente complexo, e os tratamentos psicofarmacológicos são mais efetivos quando integrados com terapias estruturadas, como o programa de 12 passos, um tópico que está além do alcance deste texto. Espera-se que os clínicos aprendam como alavancar melhor os diversos tratamentos atualmente disponíveis para o alcoolismo e determinem se eles podem ser usados para tratar essa doença devastadora, de modo a obter resultados bem superiores aos observados quando nenhum tratamento é oferecido, aceito ou mantido.



**Figura 14.16 Ações da naltrexona na área tegmental ventral (VTA).** Os neurônios opióides fazem sinapses na VTA com interneurônios GABAérgicos e com terminais nervosos pré-sinápticos de neurônios glutamatérgicos. O álcool atua diretamente sobre os receptores  $\mu$  ou provoca a liberação de opióides endógenos, como a encefalina. Em ambos os casos, os resultados consistem em aumento da liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. A naltrexona é um antagonista dos receptores opióides  $\mu$ ; consequentemente, bloqueia os efeitos prazerosos do álcool mediados pelos receptores opióides  $\mu$ .

**Ações do acamprosato na VTA:**  
redução da liberação excessiva do glutamato para aliviar a abstinência



**Figura 14.17 Ações do acamprosato na área tegmental ventral (VTA).** O acamprosato parece bloquear os receptores de glutamato, particularmente os receptores glutamatérgicos metabotrópicos (mGluR) e, talvez também, os receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Quando o álcool é consumido de modo crônico e, em seguida, suspenso, as alterações adaptativas que ele provoca tanto no sistema glutamatérgico quanto no sistema gabaérgico causam um estado de hiperexcitação glutamatérgica, bem como deficiência de GABA. Ao bloquear os receptores de glutamato, o acamprosato pode, assim, aliviar a hiperexcitabilidade glutamatérgica durante a abstinência alcoólica.

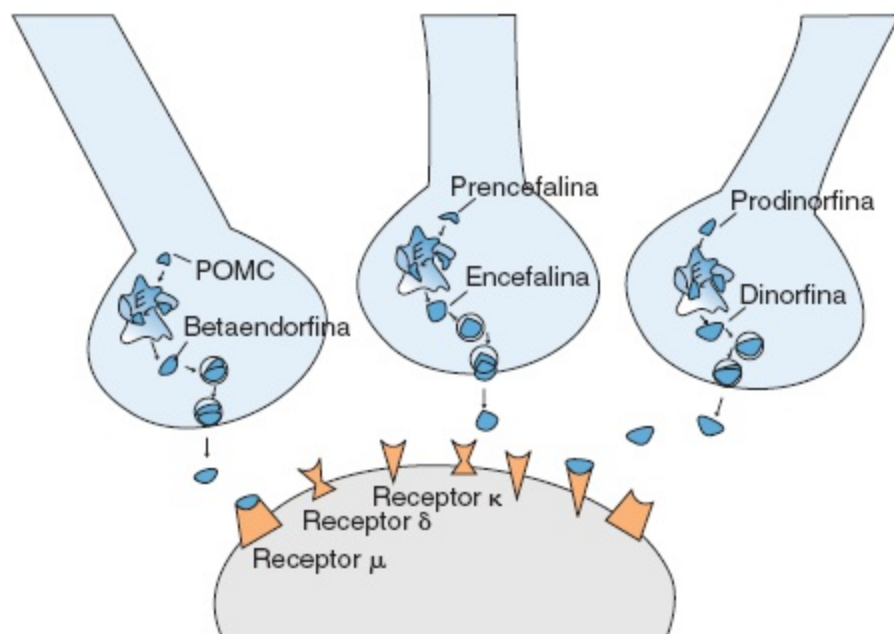
## Sedativo-hipnóticos

Os sedativo-hipnóticos são os barbitúricos e fármacos relacionados, como o etclorvinol, o etinamato, o hidrato de cloral e derivados, bem como os derivados da piperidinodiona, como a glutetimida e a metiprilona. Com frequência, os especialistas também incluem nessa classe o álcool, os benzodiazepínicos (discutidos no Capítulo 9) e os hipnóticos Z (discutidos no Capítulo 11). O mecanismo de ação dos sedativo-hipnóticos é basicamente o mesmo daquele descrito no Capítulo 9 e ilustrado na Figura 9.23 para a ação dos benzodiazepínicos: isto é, são moduladores alostéricos positivos (PAM) dos receptores de GABA<sub>A</sub>. As ações dos sedativo-hipnóticos são exercidas nos sítios receptores de GABA<sub>A</sub> dos circuitos de recompensa (Figura 14.7). As ações moleculares de todos os sedativo-hipnóticos são semelhantes, porém os benzodiazepínicos e os barbitúricos parecem atuar em locais diferentes uns dos outros e também em apenas alguns subtipos de receptores GABA<sub>A</sub>, isto é, aqueles com subunidades  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$  ou  $\alpha_5$  (Figura 14.14). Os barbitúricos são muito menos seguros em superdosagem do que os benzodiazepínicos, causam dependência com mais frequência, costumam ser mais usados de modo abusivo e provocam reações de abstinência muito mais perigosas. Aparentemente, o sítio receptor nos receptores de GABA<sub>A</sub> que medeia as ações farmacológicas dos barbitúricos é ainda mais prontamente dessensibilizado, com consequências ainda mais perigosas do que os receptores de benzodiazepínicos (Figura 14.14). O sítio dos barbitúricos também deve mediar euforia mais intensa e sensação de tranquilidade mais desejável do que o sítio receptor dos benzodiazepínicos. Como os benzodiazepínicos constituem, em geral, uma alternativa adequada aos barbitúricos, os psicofarmacologistas podem ajudar a reduzir ao mínimo o uso abusivo de barbitúricos, prescrevendo-os raramente ou nunca. No caso de reações de abstinência, a reinstituição e, em seguida, a redução gradativa do barbitúrico envolvido, sob rigorosa supervisão clínica, podem ajudar no processo de desintoxicação.

## Opioides

Os opioides atuam como neurotransmissores liberados por neurônios que se originam no núcleo arqueado e se projetam para a VTA e para o *nucleus accumbens* e liberam encefalina (Figura 14.18). Os opioides endógenos de ocorrência natural atuam sobre uma variedade de subtipos de receptores. Os três subtipos de receptores mais importantes são os receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  (Figura 14.18). O cérebro produz uma variedade de substâncias endógenas próprias semelhantes aos opioides, designadas “morfina do próprio cérebro”. Todas essas substâncias são peptídios derivados de proteínas precursoras, denominadas pró-opiomelanocortina (POMC), proencefalina e prodinorfina (Figura 14.18). Partes dessas proteínas precursoras são clivadas para formar endorfinas, encefalinas ou dinorfinas, armazenadas nos neurônios opioides e, presumivelmente, liberadas durante a neurotransmissão para mediar ações semelhantes aos opioides endógenos, exercendo, inclusive, um papel na mediação do reforço e do prazer nos circuitos de recompensa (Figura 14.7).

### Neurotransmissores opioides endógenos



**Figura 14.18 Neurotransmissores opioides endógenos.** Os opioides atuam sobre uma variedade de receptores, denominados receptores opioides, entre os quais os mais importantes são os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$ . As substâncias endógenas semelhantes aos opioides são peptídeos derivados de proteínas precursoras, denominadas POMC (pró-opiomelanocortina), proencefalina e prodinorfina. Partes dessas proteínas precursoras são clivadas para formar endorfinas, encefalinas ou dinorfinas, as quais são então armazenadas nos neurônios opioides e liberadas, presumivelmente, durante a neurotransmissão para medir o reforço e o prazer.

Acredita-se que os opioides exógenos na forma de medicamentos para alívio da dor (como oxicodona, hidrocodona e muitos outros) ou substâncias de uso abusivo (como a heroína) atuem como agonistas nos receptores de opioides  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  particularmente nos sítios  $\mu$ . Em doses para alívio da dor e mais elevadas, os opioides induzem euforia, que constitui a principal propriedade de reforço dessas substâncias. Os opioides também podem induzir euforia muito intensa, porém breve, às vezes denominada *rush*, seguida de sensação de tranquilidade profunda, que pode durar várias horas, e, depois, de sonolência, flutuações do humor, embotamento mental, apatia e lentidão dos movimentos motores. Em superdosagem, esses mesmos agentes atuam como depressores da respiração e também podem induzir coma. As ações agudas dos opioides podem ser revertidas por antagonistas de opioides sintéticos, como a naloxona e a naltrexona, que competem como antagonistas nos receptores de opioides.

Quando administrados cronicamente, os opioides produzem rapidamente tolerância e dependência. A adaptação dos receptores de opioides ocorre com muita rapidez após administração crônica desses fármacos. O primeiro sinal disso é o paciente precisar fazer uso de doses cada vez mais altas de opioides para aliviar a dor ou induzir a euforia desejada. Por fim, pode haver pouca distância entre a dose que provoca euforia e a que produz os efeitos tóxicos de superdosagem. Outro sinal de que ocorreu dependência, e que os receptores opioides se adaptaram, com redução de sua sensibilidade às ações agonistas, consiste na produção de uma síndrome de abstinência após dissipação do opioide administrado cronicamente. Os antagonistas opioides, como a naloxona,



podem precipitar uma síndrome de abstinência nos indivíduos dependentes de opioides. Essa síndrome de abstinência de opioides caracteriza-se por sentimentos de disforia, fissura por outra dose de opioide, irritabilidade e sinais de hiperatividade autonômica, como taquicardia, tremor e sudorese. A piloereção (“arrepios”) costuma estar associada à abstinência de opioides, particularmente quando a substância é interrompida subitamente (*cold turkey* – sintomas de abstinência). Isso é tão desagradável que o usuário de opioides frequentemente para de fazer qualquer coisa para obter outra dose de opioide e aliviar os sintomas de abstinência. Assim, o que pode ter começado como uma busca de euforia pode terminar na busca de como evitar a abstinência. A clonidina, um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, pode reduzir os sinais de hiperatividade autonômica durante a abstinência e ajudar no processo de desintoxicação.

Os receptores opioides podem readaptar-se à normalidade se tiverem a chance de fazer isso na ausência de consumo adicional de opioide. Isso pode ser muito difícil de se tolerar, de modo que a reinstalação de outro opioide, como a metadona, (que pode ser tomada por via oral e, em seguida, ter a dose gradualmente reduzida) pode ajudar no processo de desintoxicação. Um agonista opioide  $\mu$  parcial, a buprenorfina, atualmente disponível em uma formulação para administração sublingual em associação à naloxona, também pode substituir os agonistas opioides totais mais fortes e, em seguida, ter a dose reduzida de modo gradual. É associada ao antagonista opioide, a naloxona, que não é absorvida por via oral nem sublingual, mas que impede o uso abusivo intravenoso, visto que a injeção da associação de buprenorfina e naloxona não resulta em “barato” e pode até precipitar abstinência. Os tratamentos de substituição com agonistas são mais usados no contexto de um programa de tratamento de manutenção estruturado em que haja triagem da substância em urina coletada ao acaso e serviços psicológicos, médicos e vocacionais intensivos. Para os indivíduos que conseguem interromper o uso de opioides durante, pelo menos, 7 a 10 dias, sem sintomas graves de abstinência, a naltrexona injetável de ação prolongada pode constituir uma terapia altamente efetiva para os adictos de opioides, já que esse fármaco bloqueia qualquer “trapaça” durante 1 mês e impede as ações farmacológicas dos opioides de uso abusivo no sítio opioide  $\mu$ . Isso possibilita o processo de desintoxicação, mesmo se o paciente tentar fazer uso do opioide. Trata-se do mesmo fármaco usado na mesma formulação já discutida e aprovado para o tratamento do uso abusivo de álcool.

Nem todos os que abusam de opioides são os adictos estereotipados que fumam ou injetam drogas, vivem na rua e sustentam-se com crimes. Existe também uma epidemia atual séria de uso abusivo oral de opioides de prescrição por pessoas que trabalham ou estudantes e que obtêm essas substâncias de profissionais que as prescrevem ou de traficantes que as adquirem de prescritores, em farmácias ou via internet.

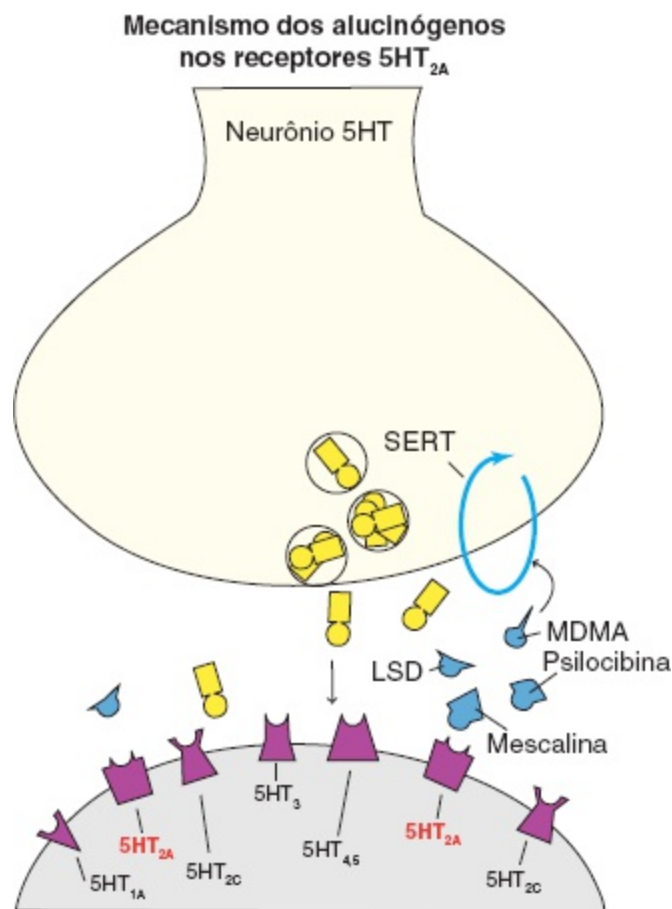
Pode-se ficar “chapado” sem inalar! As ações da maconha e de seu gradiente ativo, o  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol (THC), sobre os circuitos de recompensa são exercidas nos receptores canabinoides, mostrados na Figura 14.7. Estes consistem nos locais onde os canabinoides endógenos são utilizados naturalmente como neurotransmissores retrógrados. As preparações de *Cannabis* são fumadas para liberar canabinoides, que interagem com os próprios receptores canabinoides do cérebro, o que deflagra a liberação de dopamina pelo sistema mesolímbico de recompensa (Figura 14.7). Existem dois receptores de canabinoides conhecidos, o CB<sub>1</sub> (no cérebro, acoplado por meio de proteínas G e que modula a adenilato ciclase e canais iônicos) e o CB<sub>2</sub> (predominantemente no sistema imune). Os receptores CB<sub>1</sub> podem mediar não apenas as propriedades de reforço da maconha, mas também as do álcool e, até certo ponto, as de outras substâncias psicoativas (inclusive, possivelmente, alguns alimentos). A anandamida é um dos endocanabinoides e pertence a uma classe química de neurotransmissores que não é monoamina nem aminoácido ou peptídeo: trata-se de um lipídio especificamente de uma família de etanolamidas de ácidos graxos. A anandamida compartilha a maioria das propriedades farmacológicas do THC, mas nem todas elas, pois suas ações nos receptores de canabinoides do cérebro são imitadas não apenas pelo THC, mas também antagonizadas, em parte, pelo antagonista seletivo dos receptores de canabinoides cerebrais CB<sub>1</sub>, o rimonabanto.

Em doses intoxicantes habituais, a maconha produz sensação de bem-estar, relaxamento, sensação de amistosidade, perda da consciência temporal, como confusão entre passado e presente, alentecimento dos processos de pensamento, comprometimento da memória a curto prazo e sensação de ter *insights* especiais. Em doses altas, a maconha pode provocar pânico, delírio tóxico e, raramente, psicose. Uma complicação do uso prolongado é a “síndrome amotivacional” em usuários frequentes. Observa-se essa síndrome predominantemente em usuários diários de quantidades maciças, a qual se caracteriza pela diminuição da motivação e da ambição – daí, a palavra “amotivacional”. Essa síndrome também está associada a outros sintomas de prejuízo social e ocupacional, como redução da amplitude de atenção, comprometimento do julgamento, distração fácil, comprometimento das habilidades de comunicação, introversão e redução da eficiência nas situações interpessoais. Os hábitos pessoais podem deteriorar-se, e talvez ocorra perda de discernimento e mesmo sensações de despersonalização. Outro aspecto adverso da maconha é que seu uso, em indivíduos vulneráveis à esquizofrenia, pode precipitar a doença, antecipar seu início ou exacerbar a doença estabelecida nos casos de uso abusivo, isso ocorrendo em maior grau do que com qualquer outra substância passível de uso abusivo.

## Alucinógenos

Os alucinógenos formam um grupo de agentes que atuam nas sinapses serotoninérgicas do sistema de recompensa (Figura 14.19). Produzem intoxicação, denominada “viagem”, associada a alterações das

experiências sensoriais, como ilusões e alucinações visuais, aumento da percepção de estímulos externos e consciência ampliada dos pensamentos e estímulos internos. Essas alucinações ocorrem com clareza de consciência e sem confusão mental e podem ser *psicodélicas* e *psicotomiméticas*. O termo *psicodélico* refere-se à experiência subjetiva de que, devido à consciência sensorial ampliada, a própria mente esteja sendo expandida ou encontre-se em união com a humanidade e o universo, apresentando algum tipo de experiência religiosa. O termo *psicotomimético* refere-se à experiência que imita um estado de psicose, porém a semelhança entre a viagem e a psicose é, na melhor das hipóteses, superficial. Os estimulantes cocaína e anfetamina, além da droga recreativa fenciclidina (PCP), imitam muito mais fielmente a psicose (ver discussão no Capítulo 4). A intoxicação por alucinógenos consiste em ilusões visuais; “trilhas” visuais, em que a imagem fica borrada e se transforma em faixas conforme passa por uma “trilha” visual; macropsia e micropsia; labilidade emocional e afetiva; alentecimento subjetivo do tempo; sensação de que as cores são ouvidas e de que os sons são vistos; intensificação da percepção dos sons; despersonalização e desrealização – porém, com manutenção do estado de vigília e lucidez totais. Podem ocorrer outras alterações, como comprometimento do julgamento, medo de enlouquecer, ansiedade, náuseas, taquicardia, elevação da pressão arterial e aumento da temperatura corporal. De modo não surpreendente, a intoxicação por alucinógenos pode causar o que é percebido como ataque de pânico, frequentemente designado como “viagem ruim”. Com o aumento da intoxicação, pode-se passar para um estado confusional agudo, denominado *delirium*, no qual o indivíduo fica desorientado e agitado. Este estado pode evoluir para psicose franca, com delírios e paranoia.



**Figura 14.19 Mecanismo dos alucinógenos nos receptores 5HT<sub>2A</sub>.** Esta figura mostra a principal ação dos alucinógenos, como LSD, mescalina, psilocibina e MDMA: isto é, o agonismo dos receptores 5HT<sub>2A</sub>. Os alucinógenos podem exercer outras ações em outros receptores serotoninérgicos (particularmente 5HT<sub>1A</sub> e 5HT<sub>2C</sub>), bem como em outros sistemas de neurotransmissores. Além disso, o MDMA, em particular, também bloqueia o transportador de serotonina (SERT).

Os alucinógenos comuns dividem-se em duas classes principais de agentes. A primeira é constituída por substâncias que se assemelham à serotonina (indol-alquilaminas) e inclui os alucinógenos clássicos, dietilamida do ácido D-lisérgico (LSD), psilocibina e dimetiltryptamina (DMT) (Figura 14.19). A segunda classe de substâncias assemelha-se à noradrenalina e à dopamina e também está relacionada com as anfetaminas (fenilalquilaminas). Essas substâncias são a mescalina e a 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), entre outras. Mais recentemente, químicos especializados em síntese produziram algumas novas “drogas planejadas”, como a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) e a “Foxy” (5-metoxi-di-isopropiltryptamina). Essas substâncias são estimulantes ou alucinógenas e produzem um complexo estado subjetivo, conhecido como *ecstasy*, que é também como os indivíduos que fazem uso abusivo denominam a própria MDMA. A MDMA provoca euforia, desorientação, confusão mental, aumento da sociabilidade e sensação de maior empatia e *insight* pessoal.

Os alucinógenos apresentam interações bastante complexas nos sistemas de neurotransmissores, porém uma das mais proeminentes é a ação comum como agonistas nos sítios receptores 5HT<sub>2A</sub> (Figura 14.19). Certamente, os alucinógenos exercem outros efeitos em outros receptores 5HT (em especial autorreceptores somatodendríticos 5HT<sub>1A</sub> e receptores pós-sinápticos 5HT<sub>2C</sub>), bem como em outros sistemas de neurotransmissores, particularmente noradrenérgico e dopaminérgico. Todavia, a importância relativa dessas outras ações não é tão bem conhecida. A MDMA também parece ser um poderoso inibidor do transportador de serotonina (SERT) e induz igualmente a liberação de serotonina. A MDMA e várias outras substâncias estruturalmente relacionadas podem até destruir os terminais axônicos serotoninérgicos. Todavia, a ação que parece explicar um mecanismo comum para a maioria dos alucinógenos consiste na estimulação dos receptores 5HT<sub>2A</sub>.

Os alucinógenos podem produzir incrível tolerância, às vezes depois de uma única dose. Foi formulada a hipótese de que a dessensibilização dos receptores 5HT<sub>2A</sub> está subjacente a essa rápida tolerância clínica e farmacológica. Outra dimensão única do uso abusivo de alucinógenos é a produção de *flashbacks*, isto é, a recorrência espontânea de alguns dos sintomas de intoxicação, com poucos segundos a várias horas de duração, porém na ausência de administração recente do alucinógeno. Isso ocorre dias a meses após a última experiência com a droga e, aparentemente, pode ser precipitado por vários estímulos ambientais. O mecanismo psicofarmacológico subjacente aos *flashbacks* não é conhecido, porém sua fenomenologia sugere a possibilidade de uma adaptação neuroquímica do sistema serotoninérgico e seus receptores relacionada com tolerância reversa, com duração incrivelmente longa. Por outro lado, os *flashbacks* poderiam ser um modo de

condicionamento emocional ancorado na amígdala e, então, desencadeado quando uma experiência emocional posterior, quando não se está fazendo uso de alucinógeno, faz recordar experiências ocorridas durante a intoxicação. Isso poderia precipitar toda uma série de sensações que ocorreram durante a intoxicação por alucinógeno. Esse fenômeno é análogo aos tipos de *flashbacks* de revivência que ocorrem na ausência de substâncias em pacientes que apresentam transtorno de estresse pós-traumático.

## Substâncias recreativas e outras substâncias

Tanto a *fenciclidina* (PCP) quanto a *cetamina* exercem ações nas sinapses glutamatérgicas do sistema de recompensa (Figura 14.7 e Figura 7.91). Ambas atuam como antagonistas nos receptores NMDA, ligando-se a um sítio no canal de cálcio (ver discussão no Capítulo 4 e na Figura 4.28). Ambas foram originalmente desenvolvidas como anestésicos. A PCP demonstrou ser inaceitável para esse uso, visto que provoca experiências psicotomiméticas/alucinatórias peculiares, muito semelhantes às da esquizofrenia. A hipoatividade dos receptores NMDA causada pela PCP tornou-se um modelo para as mesmas anormalidades dos neurotransmissores, as quais estariam subjacentes à esquizofrenia (ver discussão no Capítulo 4 e Figura 4.28). A PCP causa analgesia intensa, amnésia, delírio, ações tanto estimulantes quanto depressoras, marcha cambaleante, fala arrastada e uma forma singular de nistagmo (*i. e.*, nistagmo vertical). Graus maiores de intoxicação podem provocar catatonia (excitação que se alterna com torpor e catalepsia), alucinações, delírios, paranoia, desorientação e perda do juízo crítico. Os efeitos da superdosagem podem ser coma, temperatura extremamente elevada, convulsões e ruptura dos músculos (rabdomiólise).

A cetamina, um análogo relacionado com a PCP tanto do ponto de vista estrutural quanto de seu mecanismo, é ainda usada como anestésico, porém provoca experiências psicotomiméticas/alucinatórias bem menores. Todavia, algumas pessoas apresentam uso abusivo de cetamina, uma das “substâncias recreativas”, conhecida como *Special K*. É interessante assinalar que infusões de cetamina em doses subanestésicas demonstraram repetidamente reduzir os sintomas na depressão unipolar resistente e na depressão bipolar, além de diminuir os pensamentos suicidas (ver discussão no Capítulo 7 e Figuras 7.90 e 7.93).

O *gama-hidroxibutirato* (GHB) é discutido no Capítulo 11 como tratamento da narcolepsia/cataplexia. Às vezes, é também usado de maneira abusiva por indivíduos que desejam ter um “barato” ou por “predadores” para intoxicar pessoas em encontros (o GHB é uma das substâncias do chamado “estupro marcado” ou *date rape*). O mecanismo de ação do GHB envolve agonismo de seus próprios receptores e dos receptores GABA<sub>B</sub> (ilustrados na Figura 11.27).

Acredita-se que os *inalantes*, como o tolueno, provoquem liberação direta de dopamina no *nucleus accumbens*. Os “*sais de banho*” são estimulantes sintéticos que costumam ter o ingrediente

ativo metilenodioxipirovalerona (MDPV), mas que também podem conter mefedrona ou metilona. São também denominados “alimentos vegetais” e, como outros estimulantes, podem exercer efeitos de reforço, mas também causam agitação, paranoia, alucinações, tendências suicidas e dor torácica.

## Obesidade como transtorno impulsivo-compulsivo

É possível se tornar adicto de alimentos? Circuitos cerebrais podem induzir o indivíduo a comer? Embora a adição a alimentos ainda não seja aceita como diagnóstico formal, parece efetivamente que, quando estímulos externos são deflagradores de hábitos alimentares desadaptativos realizados apesar da saciedade aparente e consequências adversas para a saúde, isso de fato define compulsão e hábito, com formação de comportamentos alimentares anormais que se assemelham à adição a substâncias (Tabela 14.4). O comer compulsivo na obesidade e no transtorno de compulsão alimentar periódica, assim como na bulimia pode se contrapor à rejeição compulsiva de alimento que ocorre na anorexia nervosa. Este capítulo não oferece explicação abrangente dos transtornos alimentares, porém considera apenas os aspectos da obesidade que, em alguns casos, podem se encaixar no constructo de transtorno impulsivo-compulsivo e como alguns dos novos tratamentos para a obesidade podem ajudar nesses casos.

**Tabela 14.4** Adição a alimentos: a obesidade é um transtorno impulsivo-compulsivo?

Obesidade, apetite, ingestão de alimento e as dimensões da impulsividade/compulsão.
Recompensa intensificada do alimento/aumento da motivação e impulso de consumir alimentos.
Quantidades crescentes de alimento para manter a saciedade, tolerância.
Falta de controle sobre a ingestão de alimento – incapacidade de parar.
Muito tempo gasto no ato de comer.
Condicionamento e hábitos a alimentos e pistas de alimento.
Sofrimento e disforia quando faz dieta.
Comer com muita rapidez ou em quantidade excessiva sem estar com fome, a ponto de se sentir desconfortavelmente empachado.
Continuar comendo excessivamente apesar de saber as consequências físicas e psicológicas adversas causadas pelo consumo excessivo de alimentos.
Comer sozinho, sentir-se aborrecido, culpado ou deprimido.
A compulsão alimentar pode ocorrer com ou sem purgação.
A bulimia nervosa é uma compulsão alimentar com sentimento de vergonha e com purgação, o que leva a tentativas de evitar o ganho de peso por meio de exercícios excessivos, vômito induzido, uso abusivo de laxantes, enemas ou diuréticos.

Quando a maneira de comer é uma escolha de estilo de vida e quando é um transtorno impulsivo-compulsivo? A obesidade é definida pelo índice de massa corporal ( $IMC \geq 30$ ), e não por quaisquer comportamentos associados. Nem toda pessoa com obesidade tem compulsão alimentar, já que ela também está relacionada com fatores genéticos e estilo de vida, como atividade física, ingestão



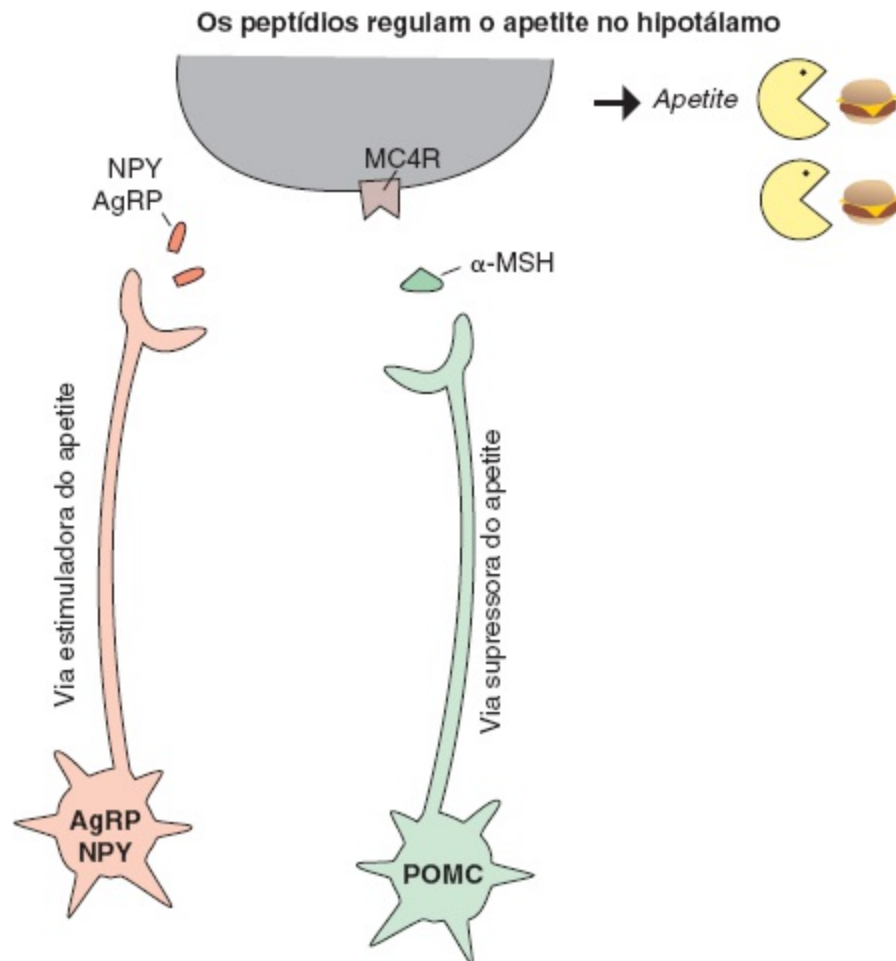
calórica e tipos de alimentos ingeridos, bem como seu conteúdo específico (gorduras, carboidratos, vitaminas e outros componentes). Somente as formas de obesidade impulsionadas, aparentemente, por um estímulo motivacional excessivo dirigido a alimentos e mediadas pelo circuito de recompensa é que poderiam ser consideradas como transtornos impulsivo-compulsivos (Tabela 14.4). Quando expostos a pistas alimentares, os indivíduos obesos exibem maior ativação cerebral (em comparação com indivíduos magros) em áreas anatômicas que processam a palatabilidade e a diminuição da ativação dos circuitos de recompensa durante o consumo efetivo de alimento, de modo análogo ao que ocorre na adição a substâncias.

O apetite/motivação para comer e a quantidade efetiva de alimento consumido podem ser influenciados por agentes psicofarmacológicos de ação central em muitos indivíduos. Por exemplo, várias substâncias conhecidas de uso abusivo reduzem o apetite, particularmente estimulantes e nicotina. Foi observado, sem comprovação científica, que a bupropiona, a naltrexona, o topiramato e a zonisamida causam perda de peso em pacientes que fazem uso desses fármacos por outras razões. Por outro lado, a maconha e alguns antipsicóticos atípicos (ver Capítulo 5 e Figura 5.41) estimulam efetivamente o apetite e causam ganho de peso. A base neurobiológica do impulso para comer e do apetite está claramente ligada ao hipotálamo (Figuras 14.20A a 14.20G) e às conexões que os circuitos hipotalâmicos refazem com as vias de recompensa (Figuras 14.2 a 14.4). As pesquisas atuais estão procurando esclarecer o papel de vários reguladores hipotalâmicos essenciais no controle do consumo de alimentos: a orexina (que também regula o sono e é discutida no Capítulo 11 e está ilustrada nas Figuras 11.21 a 11.23), o hormônio a-melanócito-estimulante ( $\alpha$ -MSH), o neuropeptídeo Y, o peptídeo relacionado com a cutia (*agouti*) (todos ilustrados nas Figuras 14.20A a 14.20G) e muitos outros, como leptina, grelina, adiponectina, hormônio de concentração da melanina, colecistocinina, insulina, glucagon, citocinas, peptídeos transcritos regulados por cocaína e anfetamina (CART), galanina e outros.

Consequentemente, o hipotálamo atua como centro cerebral que controla o apetite, utilizando um conjunto complexo de circuitos e reguladores. Uma formulação de como o hipotálamo exerce esse efeito é a noção de que existe uma importante *via estimuladora do apetite*, cujas ações são mediadas por dois peptídeos (neuropeptídeo Y e proteína relacionada com *agouti*) (Figura 14.20A). Em oposição a essa via, existe uma importante *via supressora do apetite*, cujas ações são mediadas por neurônios de pró-opiomelanocortina (POMC), que produzem o peptídeo POMC. A POMC pode ser clivada em  $\beta$ -endorfina ou hormônio a-melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH). O  $\alpha$ -MSH interage com os receptores de melanócitos 4 (MC4R) para suprimir o apetite (Figura 14.20A). Pode ocorrer ganho de peso por atividade excessiva da via estimuladora do apetite, pela atividade deficiente da via supressora do apetite ou por ambas.

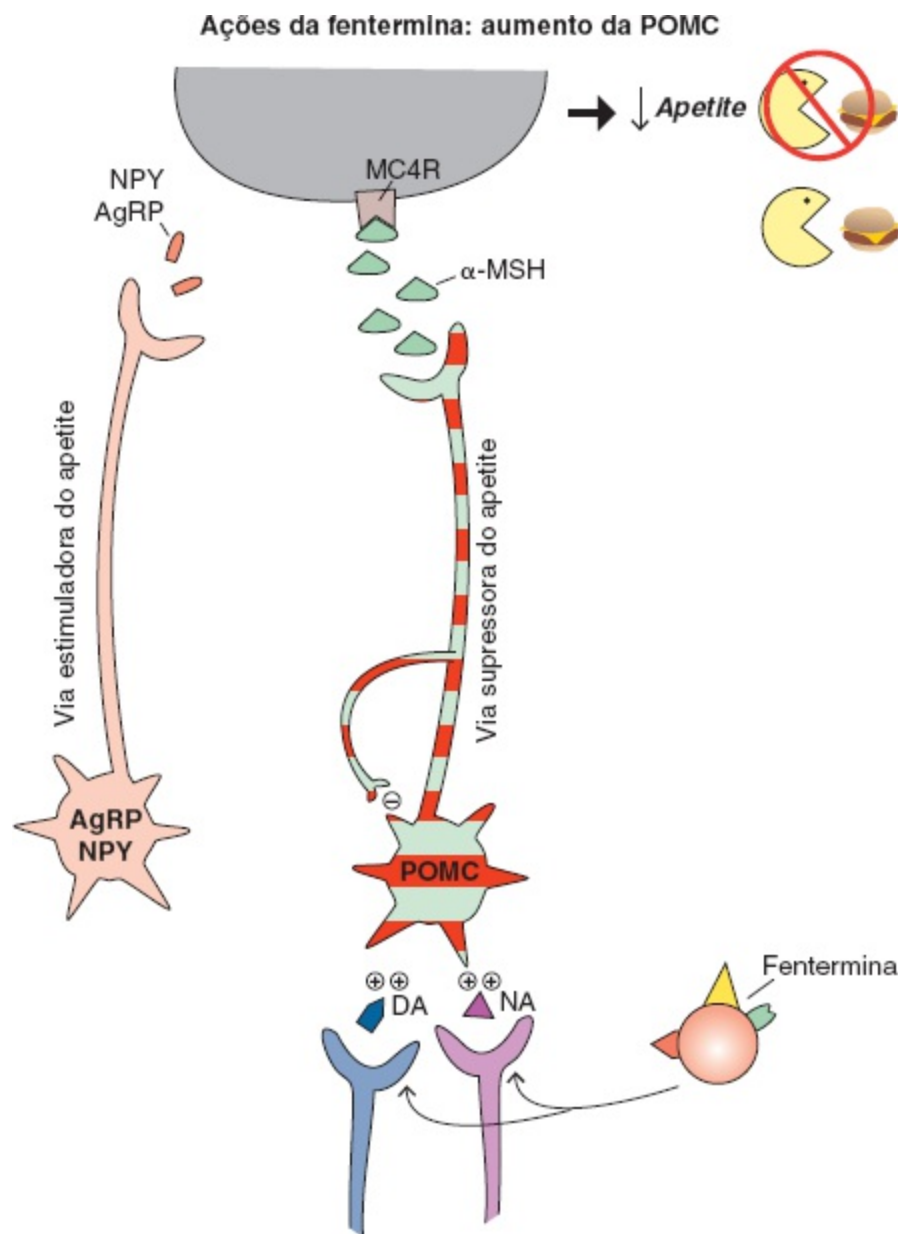
Atualmente, vários tratamentos novos para a obesidade, definida por um IMC  $\geq 30$  (ou por sobrepeso, com IMC  $\geq 27$ , junto com diabetes, hipertensão ou dislipidemia) e não definida pelos

comportamentos compulsivos/aditivos, estão aprovados ou encontram-se em estágio final de testes clínicos. Um novo tratamento para a obesidade que tem como alvo múltiplos sítios dentro dessas vias hipotalâmicas do apetite consiste na combinação do estimulante fentermina, já aprovado como monoterapia para o tratamento da obesidade, com o anticonvulsivante topiramato (*fentermina/topiramato ER* ou *Qsymia*). A fentermina atua de modo muito semelhante à anfetamina, bloqueando tanto o transportador de dopamina (DAT) quanto o transportador de noradrenalina (NAT) e, em doses altas, o transportador vesicular de monoaminas (VMAT) (ver discussão sobre o mecanismo de ação da anfetamina no Capítulo 12, ilustrado nas Figuras 12.28 a 12.31). Quando estimulantes como a fentermina aumentam a dopamina e a noradrenalina no hipotálamo, reduzem o apetite e causam perda de peso. Uma hipótese é a de que eles exercem essa ação ao estimular os neurônios POMC a liberar  $\alpha$ -MSH no hipotálamo (Figura 14.20B). Entretanto, quando administrada por si só em doses adequadas para suprimir o apetite (Figura 14.20B), a fentermina tem limitações. Por exemplo, é comum haver desenvolvimento de tolerância com o passar do tempo. Assim, o peso costuma retornar. Além disso, a fentermina tem como alvo simultâneo a dopamina nos circuitos de recompensa e pode causar uso abusivo ou adição. Outros efeitos noradrenérgicos da fentermina relacionados com a dose podem ser aumento da frequência cardíaca e elevação da pressão arterial, causando complicações cardiovasculares, particularmente em pacientes obesos vulneráveis com doença cardiovascular.



**Figura 14.20A** Os peptídeos regulam o apetite no hipotálamo. O apetite é regulado pelo equilíbrio entre a via de

*estimulação do apetite* (à esquerda), que libera o peptídeo relacionado com *agouti* (AgRP) e o neuropeptídeo Y (NPY), e a *via supressora do apetite* (à direita), que libera o hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH). Os neurônios supressores do apetite produzem o precursor pró-opiomelanocortina (POMC), que é decomposto em  $\alpha$ -MSH, o qual, por sua vez, liga-se a receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir o apetite. A figura aponta a ausência de ocupação do MC4R pelo  $\alpha$ -MSH e, portanto, a estimulação do apetite.

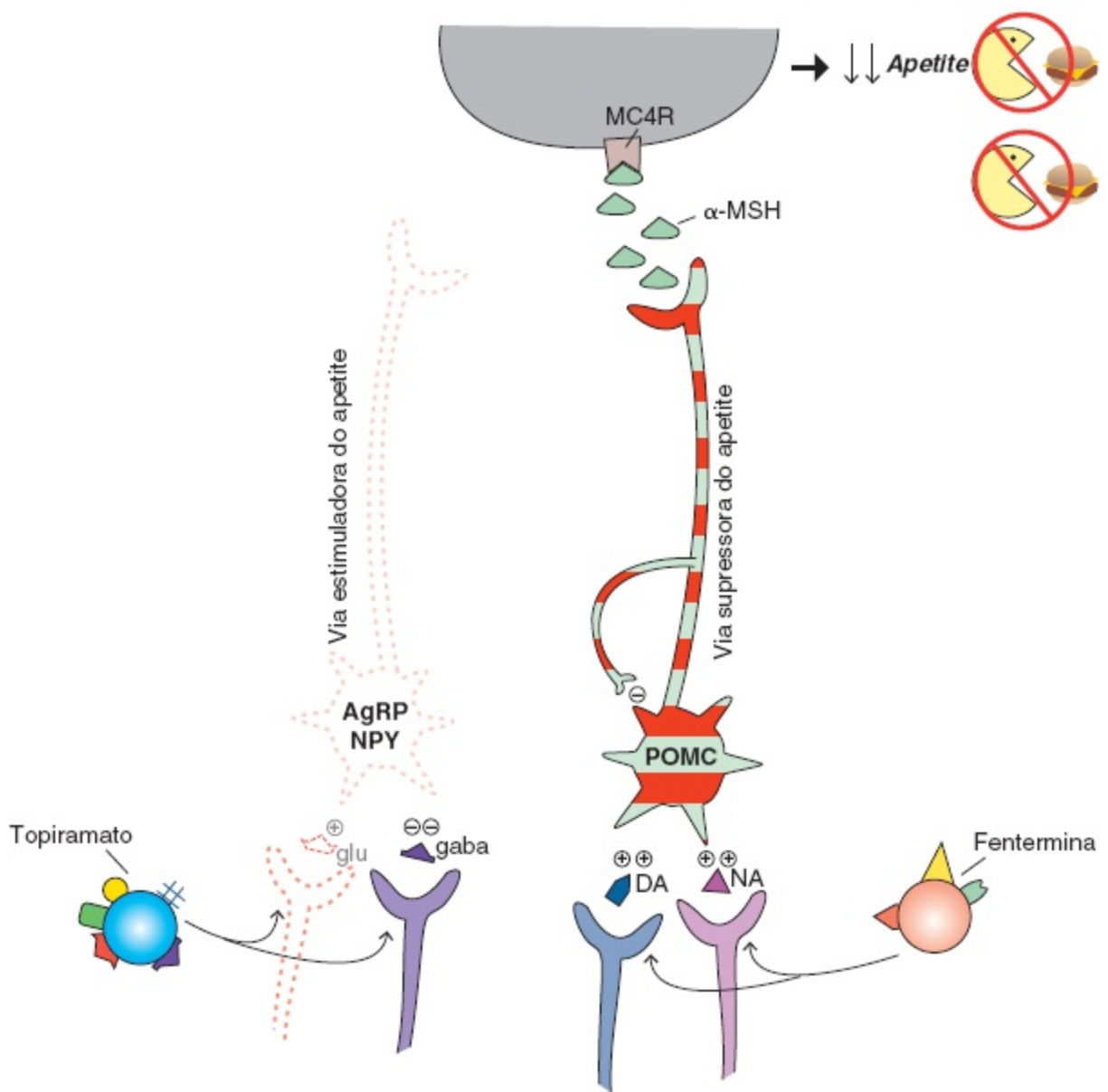


**Figura 14.20B Ações da fentermina.** A fentermina aumenta a dopamina (DA) e a noradrenalina (NA) no hipotálamo, ao bloquear ambos os transportadores de recaptação da noradrenalina e da dopamina (NAT e DAT, respectivamente). O estímulo maior da DA e da NA nos neurônios de pró-opiomelanocortina (POMC) da *via supressora do apetite* ativa parcialmente os neurônios POMC (em cor hachurada à direita), causando aumento da liberação de hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH), que se liga aos receptores de melanocortina 4 (MC4R) para suprimir parcialmente o apetite.

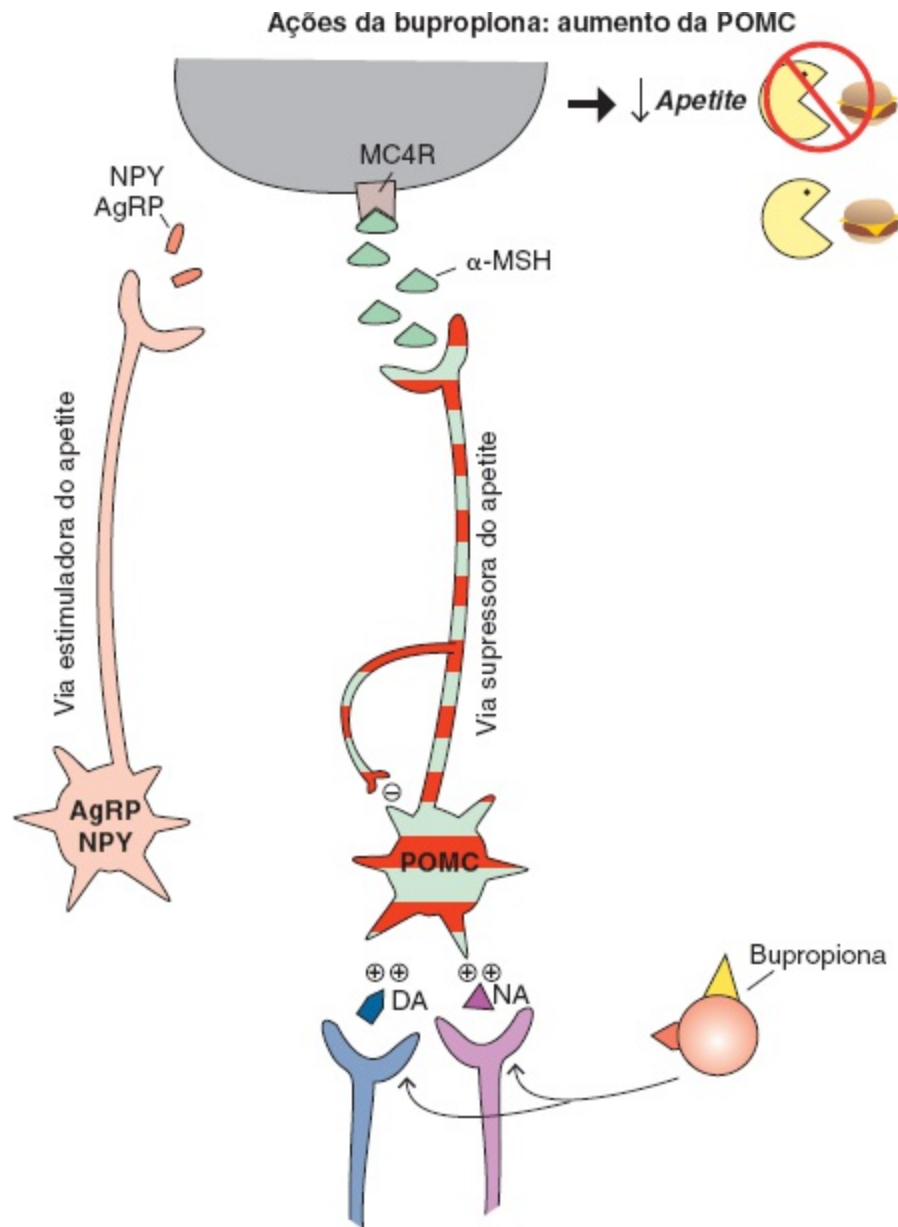
Uma solução para essas limitações da monoterapia com fentermina tem sido reduzir a dose, porém aumentando suas ações pelo acréscimo do topiramato. No produto da associação, fentermina/topiramato ER, a dose de fentermina é de apenas cerca de um quarto a metade daquela habitualmente prescrita quando o fármaco é administrado como monoterapia no tratamento da obesidade. Isso reduz os efeitos colaterais cardiovasculares e reforçadores potenciais. Ao associá-la ao topiramato, não há perda de eficácia da fentermina em dose baixa, e, na verdade, a eficácia é

potencializada devido ao sinergismo com os mecanismos de ação do topiramato (Figura 14.20C). O topiramato, que reduz o peso como “efeito colateral” quando prescrito no tratamento aprovado da epilepsia ou da enxaqueca, tem esse efeito devido a mecanismos ainda pouco elucidados, provavelmente relacionados com reforço das ações inibitórias do GABA e redução das ações excitatórias do glutamato por meio de ações mais diretas sobre vários canais iônicos controlados por voltagem (Figura 14.20C). O topiramato também inibe a enzima anidrase carbônica, embora não se saiba ao certo em que isso contribua para as ações terapêuticas do fármaco na obesidade. Teoricamente, o topiramato atua ao reduzir a estimulação glutamatérgica e potencializar a inibição gabaérgica na via estimuladora do apetite (Figura 14.20C), o que resulta em *inibição* efetiva dessa via. Essa ação deve ser sinérgica com a *ativação* simultânea da via supressora do apetite pela fentermina (Figuras 14.20B e 14.20C), o que produz resultado mais sólido e de longa duração sobre a via supressora do apetite do que ambos os fármacos isoladamente. Até o momento, este parece ser o caso. Além disso, a tolerabilidade do topiramato é maior ao se reduzir sua dose abaixo daquela usada para a epilepsia ou a enxaqueca ou mesmo para uso sem indicação na bula como monoterapia para a perda de peso. Além disso, administra-se o topiramato em formulação de liberação controlada, com consequente redução dos níveis plasmáticos máximos do fármaco e, portanto, da sedação.

# O topiramato potencializa a fentermina



**Figura 14.20C O topiramato potencializa as ações da fentermina.** O topiramato inibe hipoteticamente a via estimuladora do apetite à esquerda ao reduzir o impulso glutamatérgico excitatório e ao aumentar o impulso gabaérgico inibitório (mostrado como neurônios “desbotados” à esquerda). A combinação desse efeito com as ações da fentermina à direita, que estimulam a *via supressora do apetite* (mostrada em cor hachurada, bem como na Figura 14.20B), resulta em efeito sinérgico e potencializado sobre o apetite e a perda de peso, possibilitando o uso de doses mais baixas e toleráveis de fentermina e de topiramato.



**Figura 14.20D Ações da bupropiona.** Acredita-se que a bupropiona, antidepressivo e auxiliar no abandono do tabagismo, também tenha efeitos no centro de apetite do hipotálamo. A bupropiona aumenta a dopamina (DA) e a noradrenalina (NA) no hipotálamo ao bloquear os transportadores de recaptção destas, DAT e NAT, respectivamente, conforme ilustrado na Figura 14.20B, porém talvez menos solidamente. O impulso maior de DA e de NA nos neurônios de pró-opiomelanocortina (POMC) da *via supressora do apetite* ativa parcialmente os neurônios POMC (em cor hachurada à direita), provocando aumento da liberação do hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH), que se liga aos receptores de melanocortina 4 (MC4R), e suprimindo parcialmente o apetite (comparar com a Figura 14.20B). Entretanto, as ações da bupropiona sobre a via supressora do apetite são reduzidas, já que a estimulação dos neurônios POMC também ativa uma alça de retroalimentação negativa mediada por endorfina/opioides endógenos (também com fentermina e ilustrada na Figura 14.20B).

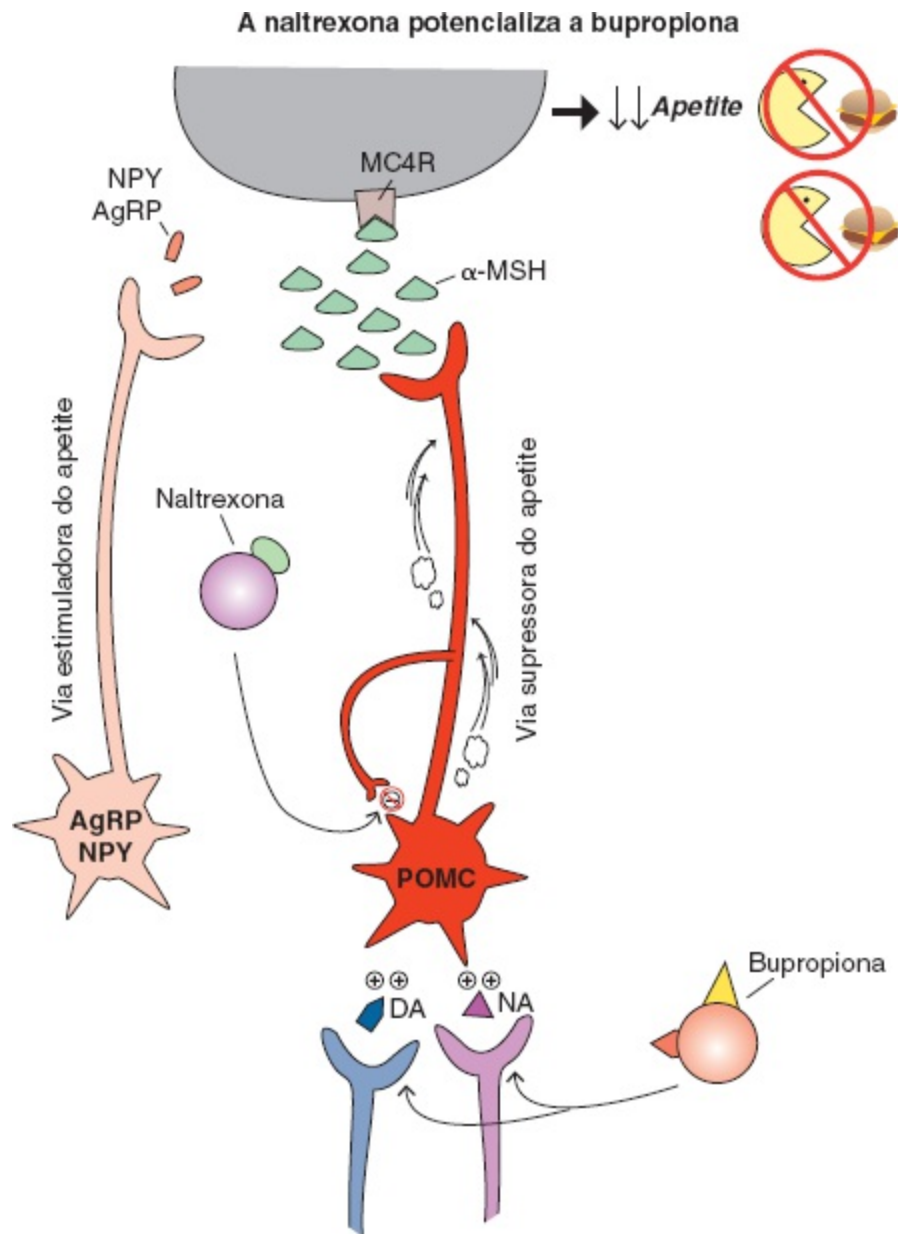
Os ensaios clínicos da associação fentermina/topiramato ER mostraram perda de peso relacionada com a dose, de 6 a 9% em comparação com o placebo, com perda de, pelo menos, 5% do peso em cerca de dois terços dos pacientes obesos (apenas 20% dos pacientes obesos perderam essa quantidade no grupo placebo) em 12 semanas. Naturalmente, alguns pacientes não respondem. A perda de peso pode ser modesta, e os resultados a longo prazo não são conhecidos. Além disso, o topiramato é potencialmente teratogênico em mulheres grávidas. Todavia, essa associação promete



ser de grande utilidade no tratamento da obesidade.

Outra associação que tem como alvo múltiplos mecanismos psicofarmacológicos simultâneos para a obesidade é a *bupropiona/naltrexona* (*Contrave*), que está em fase final de teste clínico. Há muito tempo, foi observado de modo informal que a bupropiona isoladamente provoca perda de peso em alguns pacientes (Figura 14.20D). A bupropiona não é apenas um antidepressivo de ação comprovada (ver Capítulo 7 e Figuras 7.35 a 7.37), mas também está aprovada como tratamento para abandono do tabagismo (ver discussão anteriormente neste capítulo e Figura 14.13, sugerindo que as ações terapêuticas do fármaco ocorram, pelo menos em parte, nas vias de recompensa). Consequentemente, não surpreende que a bupropiona possa exercer ações terapêuticas em transtornos relacionados com a adição à nicotina, como obesidade e adição a alimentos.

A bupropiona atua como inibidora da recaptação de noradrenalina e de dopamina (IRND, Capítulo 7, Figuras 7.35 a 7.37). Esse mecanismo de ação é semelhante, porém menos sólido, em comparação com a anfetamina (Capítulo 12, Figuras 12.28 a 12.31; bem como Figura 14.20D) ou a fentermina. Quando essas ações da bupropiona como IRND são exercidas no hipotálamo, teoricamente isso potencializa a supressão do apetite mediada por neurônios de POMC. Todavia, ativa também uma via de retroalimentação negativa mediada por  $\beta$ -endorfina/opioides endógenos, que atenua o grau no qual a bupropiona pode ativar os neurônios do POMC (Figura 14.20D).



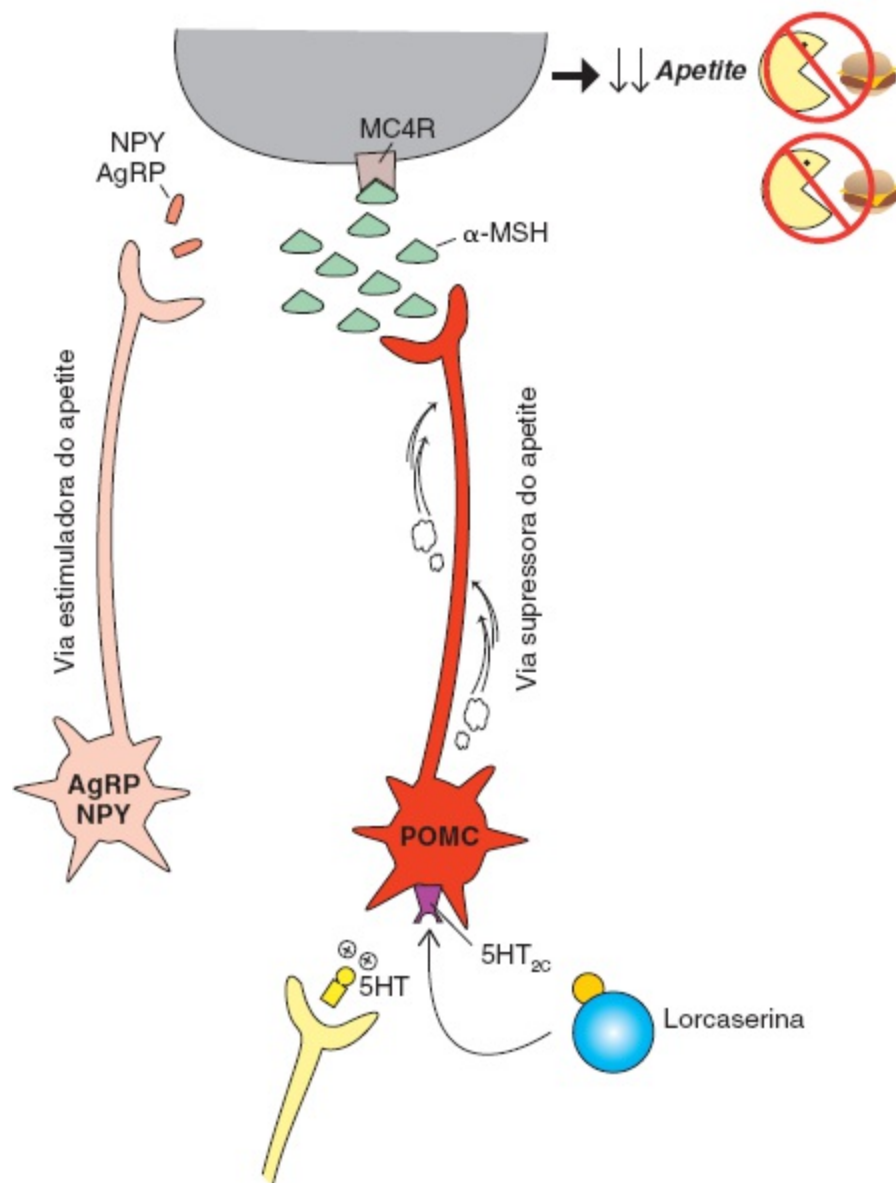
**Figura 14.20E A naltrexona potencializa as ações da bupropiona.** Tanto a naltrexona quanto a bupropiona isoladamente podem resultar em alguma perda de peso. Entretanto, a associação da naltrexona com a bupropiona tem efeito sinérgico sobre a perda de peso que supera a monoterapia com ambos os agentes por meio de ações farmacológicas duplas sobre a *via supressora do apetite*. Isto é, a naltrexona bloqueia a alça de retroalimentação negativa mediada por endorfina-opioides endógenos que normalmente limita a ativação dos neurônios de pró-opiomelanocortina (POMC) na via supressora do apetite (mostrada na Figura 14.20D, com apenas um neurônio hachurado à direita). Com essa retroalimentação negativa removida pela administração de naltrexona, a bupropiona pode aumentar mais prontamente a descarga dos neurônios POMC (mostrados aqui como neurônio vermelho à direita), resultando em níveis bem elevados do hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH), que se liga mais firmemente aos receptores de melanocortina 4 (MC4R), suprimindo de modo mais potente o apetite e resultando em perda de peso.

Estudos pré-clínicos mostram que o acréscimo de naltrexona talvez remova essa retroalimentação negativa mediada por opioide e potencialize a capacidade da bupropiona de aumentar a descarga dos neurônios da POMC. Essas observações fornecem a explicação racional para as ações farmacológicas sinérgicas sobre a supressão do apetite e a perda de peso observadas tanto em animais quanto em estudos clínicos de obesidade quando a naltrexona é associada à bupropiona (Figura 14.20E). A naltrexona isoladamente produz pequena perda de peso em pacientes que a usam

para adição ao álcool e aos opioides. Todavia, quando uma dose de naltrexona mais baixa que aquela em geral usada no tratamento da adição do álcool ou de opioides é associada a uma dose de bupropiona na faixa habitualmente usada para tratar a depressão ou o abandono do tabagismo, o tratamento produz maior perda de peso do que ambas as monoterapias isoladamente. Curiosamente, os indivíduos tratados com essa associação parecem exibir perda de peso contínua até a 24ª semana, diferentemente do platô observado mais precocemente em pacientes tratados apenas com bupropiona. Existem outras pesquisas em andamento sobre a segurança dessa associação, com a possibilidade de que seja logo aprovada para o tratamento da obesidade.

Outro tratamento recém-aprovado para a obesidade é a *lorcaserina* (*Belviq*), agonista dos receptores de serotonina 5HT<sub>2C</sub> (Figuras 14.20F e 14.21). Os receptores 5HT<sub>2C</sub> são relacionados, há muito tempo, com o apetite, a ingestão de alimento e o peso, e os antagonistas dos receptores 5HT<sub>2C</sub> estão associados a ganho de peso, em especial quando administrados simultaneamente com anti-histamínicos H<sub>1</sub> (caso de muitos antipsicóticos atípicos e de alguns antidepressivos) (Figura 14.21; ver também discussão no Capítulo 5 sobre antipsicóticos e Figuras 5.29, 5.39, 5.41 a 5.43, e como discussão no Capítulo 7 sobre antidepressivos e Figuras 7.45, 7.66, 7.67). Em consonância com a formulação de que o bloqueio dos receptores 5HT<sub>2C</sub> esteja associado a ganho de peso, foi constatado que animais de laboratório cujos receptores 5HT<sub>2C</sub> foram “nocauteados” (*knocked out*) também são obesos. Pode-se deduzir que a ação oposta sobre os receptores 5HT<sub>2C</sub>, isto é, sua estimulação com um agonista, estaria associada a redução do apetite, diminuição do consumo de alimentos e perda de peso. Os ISRS, que aumentam a serotonina em todos os seus receptores, como o 5HT<sub>2C</sub>, podem estar associados a perda de peso e ser efetivos na bulimia nervosa. A lorcaserina, agonista seletivo e bem caracterizado de 5HT<sub>2C</sub>, pode atuar por meio da ativação da via supressora do apetite da POMC (Figuras 14.20F e 14.21B). A lorcaserina apresenta ações substanciais de redução do peso em ensaios clínicos, com estudos a longo prazo de até 2 anos de duração. A perda de peso média dos pacientes obesos em uso de lorcaserina foi de 3 a 4%, em comparação com os do grupo placebo. Nos pacientes obesos sem diabetes tipo 2, cerca da metade perdeu, pelo menos, 5% do peso corporal, em comparação com cerca de um quarto daqueles tratados com placebo.

# Ações da lorcaserina: aumento da POMC

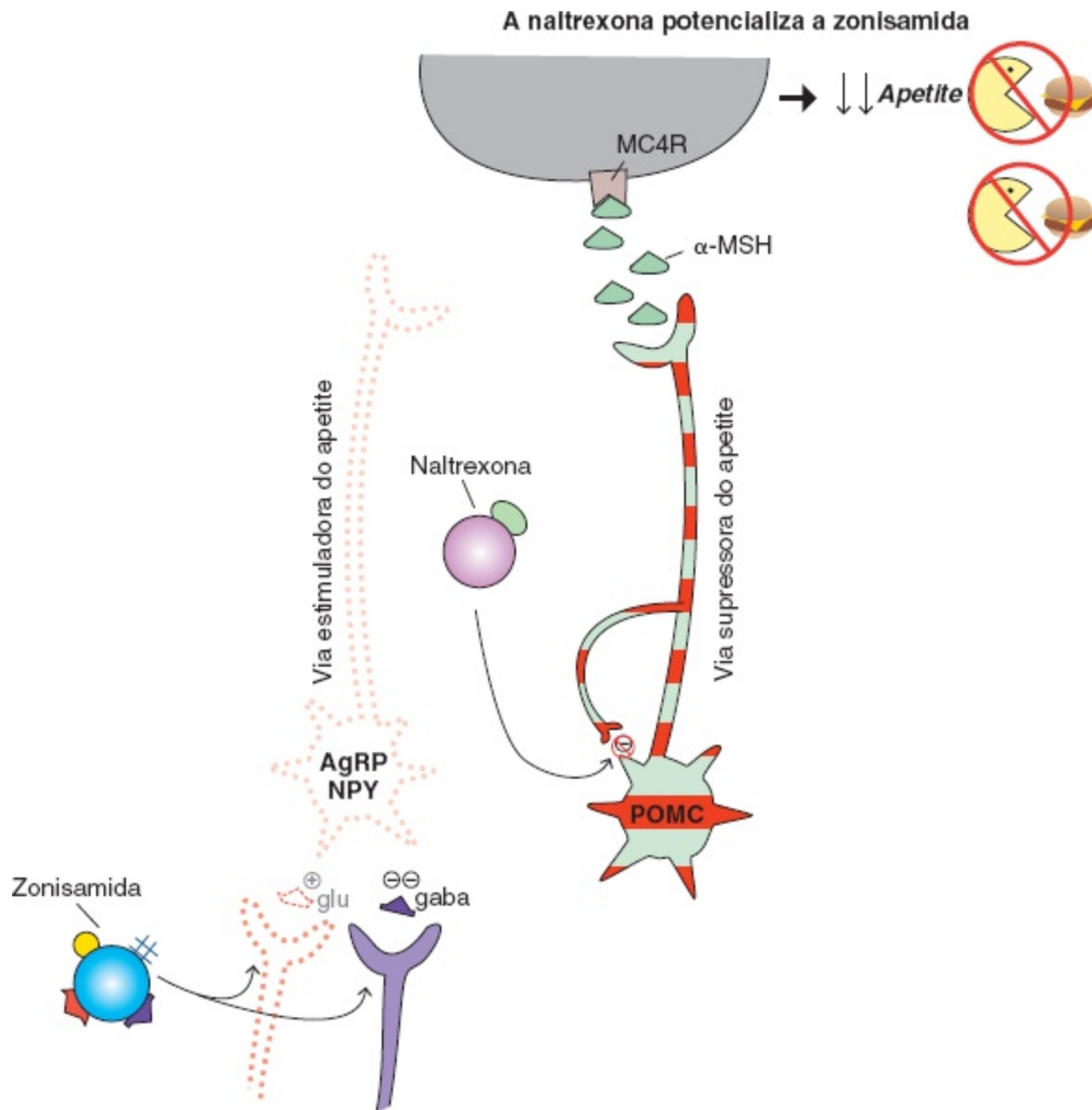


**Figura 14.20F Ações da lorcaserina.** A lorcaserina, agonista do receptor de serotonina 5HT<sub>2C</sub>, foi recentemente aprovada para o tratamento da obesidade. Teoricamente, a lorcaserina liga-se aos receptores 5HT<sub>2C</sub> dos neurônios de pró-opiomelanocortina (POMC) na *via supressora do apetite*, ativando os neurônios POMC e resultando na liberação do hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH), que se liga aos receptores de melanocortina 4 (MC4R), suprimindo fortemente o apetite.

Os tratamentos futuros da obesidade e dos transtornos alimentares impulsivo-compulsivos poderão incluir outra associação, isto é, o anticonvulsivante zonisamida com naltrexona (Figura 14.20G), que combina alguns dos mecanismos já discutidos, já que a zonisamida tem algumas das mesmas propriedades farmacológicas do topiramato. Os agonistas do MC4R de ação direta (Figura 14.20) também estão em fase de testes para a obesidade, porém podem estar associados a efeitos colaterais relacionados com o hipotálamo. Assim, a eficácia dessa abordagem de mecanismo único, à semelhança de alguns outros mecanismos isolados para o tratamento da obesidade, pode não ser sólida o suficiente. Os inibidores tríplices de recaptação da serotonina, noradrenalina e dopamina, como a tasofensina, estão associados a perda de peso e em fase de testes clínicos para a obesidade. Algumas medicações aprovadas para o diabetes são promissoras no tratamento da obesidade, como a

metformina.

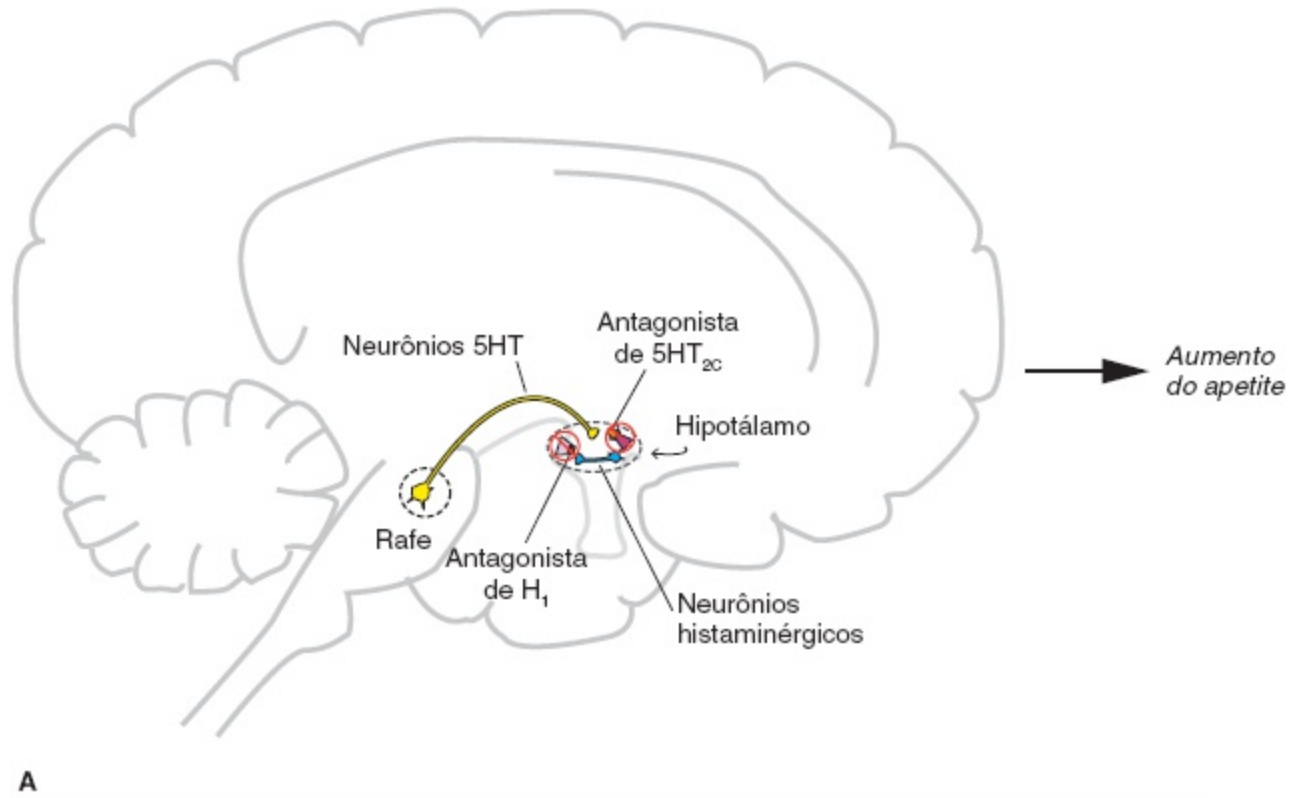
Um tratamento disponível para a obesidade – o orlistate – atua na área periférica, inibindo a absorção de gordura, mas não no circuito de recompensa, exceto pelo fato de causar resposta aversiva ao consumo de alimentos gordurosos (diarreia e flatulência). Entretanto, o orlistate não é muito utilizado, nem muito palatável para muitos pacientes. Vários tipos de cirurgia bariátrica também são eficazes, particularmente para a obesidade mórbida, e essa cirurgia está sendo cada vez mais utilizada na obesidade em geral, porém é perigosa e de alto custo. Vários outros tratamentos para a obesidade foram retirados do mercado na Europa e nos EUA, como diversos estimulantes, como a efedrina (por causar hipertensão e acidente vascular encefálico), e o derivado da anfetamina halogenado, a fenfluramina (e dexfenfluramina).\* A fenfluramina foi originalmente usada como monoterapia com prescrição e, em seguida, posteriormente associada a fentermina e largamente usada por certo tempo na associação conhecida como *phen-fen*. Entretanto, a fenfluramina foi retirada do mercado após a descoberta de toxicidade valvar cardíaca e pulmonar. A sibutramina (um IRSN em doses baixas e inibidor triplo da recaptação em altas doses) também foi retirada do mercado\*, devido à ocorrência de hipertensão e problemas cardíacos. Alguns estimulantes ainda estão disponíveis como substâncias controladas (fentermina, die-tilpropiona), porém não estão associados a perda de peso duradoura na maioria dos indivíduos quando usados como monoterapia. Além disso, apresentam efeitos colaterais, desde hipertensão até potencial de uso abusivo, se usados em monoterapia.



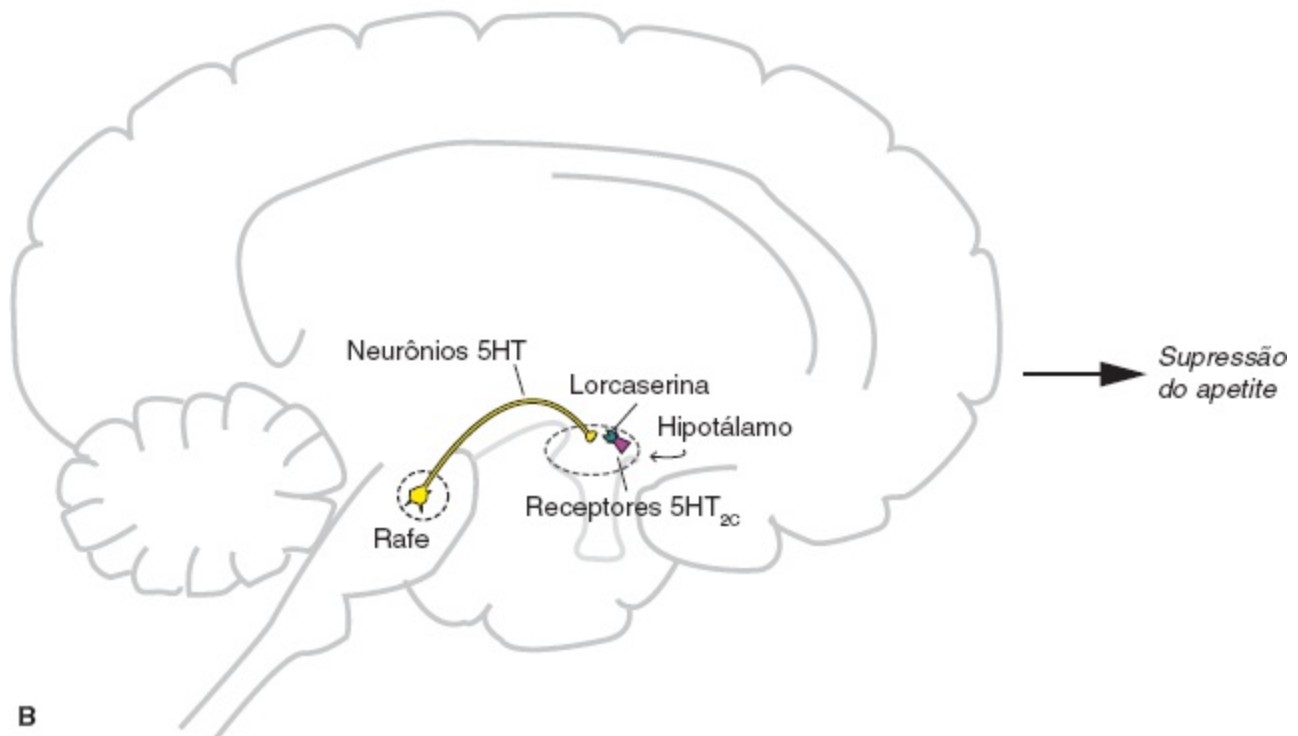
**Figura 14.20G A naltrexona potencializa as ações da zonisamida.** O anticonvulsivante zonisamida tem ações sobre o centro do apetite do hipotálamo que se assemelham àsquelas do topiramato (Figura 14.20C). Hipoteticamente, a zonisamida reduz o impulso glutamatérgico excitatório e aumenta o impulso gabaérgico inibitório nos neurônios da *via estimuladora do apetite*, o que resulta em menor liberação do neuropeptídeo Y (NPY), bem como do peptídeo relacionado com *agouti* (AgRP), e diminuição da estimulação do apetite. A naltrexona remove a retroalimentação negativa mediada por endorfina/opioides endógenos que limita a ativação dos neurônios da pró-opiomelanocortina (POMC) na *via supressora do apetite* (Figura 14.20E). Uma vez removida essa retroalimentação negativa, os níveis de hormônio  $\alpha$ -melanócito estimulante ( $\alpha$ -MSH) aumentam (*i. e.*, são desinibidos), o que resulta em supressão do apetite. A associação da naltrexona à zonisamida está atualmente em fase de investigação como tratamento potencial da obesidade e dos transtornos alimentares impulsivo-compulsivos.



O antagonismo dos receptores de histamina  $H_1$  associado ao antagonismo dos receptores de serotonina  $2C$  estimula o apetite



A lorcaserina, agonista dos receptores de serotonina  $2C$ , suprime o apetite



**Figura 14.21 Receptores de serotonina  $5HT_{2C}$  e apetite.** A combinação de antagonismo dos receptores de histamina  $H_1$  e antagonismo dos receptores de serotonina  $5HT_{2C}$  (A) (presentes em muitos antipsicóticos atípicos) pode levar ao aumento do apetite, com consequente ganho de peso. Por outro lado, as ações de um agonista de  $5HT_{2C}$ , como a lorcaserina (B), resulta em supressão do apetite e perda de peso.

# Transtornos impulsivo-compulsivos do comportamento

A conceituação atual de impulsividade e de compulsividade como dimensões da psicopatologia comuns a muitos transtornos psiquiátricos sugere que os próprios comportamentos podem ser reforçadores e aditivos. Os comportamentos de recompensa e as adições a determinados comportamentos talvez compartilhem o mesmo circuito subjacente da adição a substâncias (Figuras 14.1 a 14.7). A impulsividade e a compulsividade não podem explicar todos os aspectos dessas diversas e variadas condições. Além disso, discutir como isso pode ser aplicado a cada uma delas corre o risco de simplificar excessivamente alguns transtornos muito complexos e diferentes (Tabela 14.1; Tabelas 14.4 a 14.8). Do mesmo modo, a discussão neste capítulo não contempla os diversos outros aspectos específicos desses transtornos, os critérios diagnósticos atuais, as discussões contínuas sobre as mudanças dos critérios diagnósticos ou mesmo se alguns deles são, de fato, transtornos propriamente ditos. O foco aqui é dirigido aos transtornos psiquiátricos que exibem comportamentos impulsivos (o que significa que são difíceis de prevenir, visto que a recompensa a curto prazo é escolhida com relação ao ganho a longo prazo) ou compulsivos (o que significa que um comportamento originalmente gratificante transforma-se em hábito, cuja interrupção é difícil, já que ele reduz a tensão e os efeitos da abstinência).

Muitos impulsos podem evoluir para um transtorno impulsivo-compulsivo quando realizados em excesso, e vários deles estão listados na Tabela 14.5. Alguns especialistas acreditam que o *jogo patológico* deveria ser classificado junto com a adição a substâncias, sendo o único transtorno não relacionado com substância incluído nesta categoria. O jogo patológico caracteriza-se por esforços repetidos e fracassados no sentido de parar de jogar, apesar de consequências adversas, tolerância (necessidade de apostar quantias de dinheiro cada vez maiores), abstinência patológica quando não está jogando e alívio quando volta a jogar. A *adição à internet*, a *piromania* e a *cleptomania* não são consideradas transtornos verdadeiros por muitas autoridades, mas podem envolver incapacidade de interromper o comportamento em questão (*i. e.*, tempo gasto na internet, provocação de incêndio, roubo sob impulso). Caracterizam-se pelo desenvolvimento de tolerância e abstinência e demonstram alívio quando o comportamento é reiniciado. As *parafilias*, consideradas transtornos psiquiátricos, e o *transtorno hipersexual*, que está sendo discutido como transtorno psiquiátrico, apresentam essas mesmas características de transição de impulsividade para a compulsão, como vários comportamentos sexuais.

**Tabela 14.5** Quando um impulso transforma-se em transtorno impulsivo-compulsivo?

Jogo patológico
Adição à internet
Piromania
Cleptomania

Muitos transtornos considerados de neurodesenvolvimento têm impulsividade e compulsão como dimensões dos sintomas. Entre esses transtornos, destaca-se notavelmente o *TDAH*, discutido de modo pormenorizado no Capítulo 12 (ver circuitos associados à impulsividade nas Figuras 12.2, 12.5, 12.7, 12.8 e 14.1, 14.2, 14.4). O TDAH é um transtorno impulsivo-compulsivo, cujo tratamento pode ser efetivo para a impulsividade. Enquanto o aumento da dopamina no *nucleus accumbens* do estriado ventral com a administração rápida de estimulantes em altas doses *potencializa* a ação impulsiva, o aumento da dopamina no córtex orbitofrontal (COF) com estimulantes em doses baixas ou de liberação prolongada pode *diminuir* a impulsividade e aumentar a capacidade do indivíduo de dizer não a uma tentação impulsiva. A impulsividade também pode ocorrer na *mania*, e seu tratamento é particularmente difícil quando acompanha o TDAH, particularmente em crianças. O *autismo* e os transtornos relacionados do espectro podem estar associados à impulsividade, mas também a comportamentos compulsivos e estereotipados. A *síndrome de Tourette* e os *transtornos de tique* com ela relacionados, assim como os *transtornos de movimentos estereotipados* podem ser formas, principalmente, de compulsão (Tabela 14.6).

**Tabela 14.6** Existem transtornos impulsivo-compulsivos ligados ao neurodesenvolvimento?

Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)
Transtornos do espectro do autismo
Síndrome de Tourette e transtornos de tique
Transtornos de movimentos estereotipados

*Agressão e violência* têm sido, há muito tempo, questões controversas em psiquiatria (Tabela 14.7). Quando a violência é premeditada, desumana e calculada, pode ser criminosa, psicopática e predatória – e esse tipo de violência não seria nem impulsivo nem compulsivo. Entretanto, a agressão e a violência, tanto com relação a outros quanto voltadas para si mesmo, estão associadas a muitos transtornos psiquiátricos (Tabela 14.7), e, particularmente quando a agressão e a violência são impulsivas, provocadas prontamente e de modo inapropriado, esses comportamentos são cada vez mais considerados como dimensão impulsiva da psicopatologia. A violência impulsiva pode ocorrer em muitos tipos de *transtornos psicóticos*, como *psicose induzida por substância*, *esquizofrenia* e *mania bipolar*, bem como *transtorno de personalidade borderline*. O tratamento do transtorno subjacente, frequentemente com antipsicóticos, pode ser útil. Nesses transtornos, agressão e violência podem ser consideradas um desequilíbrio entre os sinais “pare” de cima para baixo e os impulsos e sinais “siga” de baixo para cima, exatamente como em outros transtornos impulsivo-compulsivos (Figuras 14.1 a 14.3). Às vezes, a agressão torna-se progressivamente mais compulsiva,

em vez de manipulativa e planejada, como em alguns casos de automutilação repetida no transtorno de personalidade *borderline*, particularmente em contextos institucionais. Existe um renovado interesse pelo denominado *transtorno explosivo intermitente* como sendo um transtorno impulsivo-compulsivo de agressão. Pode ser descrito como reações repetidas à frustração, com irritabilidade, ataques de cólera e comportamento destrutivo não premeditado e tampouco realizado para alcançar um objetivo tangível (p. ex., dinheiro, poder, intimidação), na ausência de outro transtorno psiquiátrico passível de explicar a agressão impulsiva. Como todos os indivíduos com *transtorno de personalidade antissocial*, *transtorno de personalidade dissocial*, *traços psicopáticos* e *transtorno de conduta* podem exibir uma mistura de agressão manipulativa planejada, bem como agressão impulsiva, pode ser muito difícil estabelecer a causa de determinado episódio de violência. O *transtorno desafiador e de oposição* em crianças costuma estar associado a atos impulsivos, como verbalizações impulsivas e de oposição.

**Tabela 14.7** A violência pode ser um transtorno impulsivo-compulsivo?

Transtorno explosivo intermitente
Violência impulsiva na psicose, mania e transtorno de personalidade <i>borderline</i>
Comportamentos de automutilação e parassuicidas/violência contra si mesmo
Transtorno desafiador e de oposição
Transtorno de conduta
Transtorno de personalidade dissocial
Transtorno de personalidade antissocial
Psicopatia

## Transtorno obsessivo-compulsivo

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) constitui, em muitos aspectos, o protótipo dos transtornos impulsivo-compulsivos, embora tenha sido frequentemente considerado um transtorno de ansiedade (Tabela 14.8). No TOC, muitos pacientes têm intensa necessidade de executar atos ritualísticos estereotipados, embora tenham plena consciência de esses comportamentos serem excessivos e destituídos de sentido e não demonstrem qualquer desejo real quanto às consequências dessas ações. Os tipos mais comuns de compulsões são as de verificar e limpar. No TOC, uma propensão geral ao hábito pode ser expressa apenas como esquiva, em decorrência da ansiedade comórbida que esses pacientes relatam. Em alto grau de ansiedade, as respostas de esquiva supersticiosas podem proporcionar alívio, reforçando, assim, o comportamento. O estresse e a ansiedade podem intensificar a formação de hábitos, sejam eles motivados de modo positivo ou negativo. Entretanto, conforme o hábito se torna progressivamente compulsivo, a experiência de alívio pode não ser mais

a força propulsora, e, em vez disso, o comportamento passa a estar sob controle externo, como resposta condicionada.

Com frequência, acredita-se que os comportamentos inflexíveis excessivos sejam executados para neutralizar a ansiedade e o sofrimento provocados por determinadas obsessões. Paradoxalmente, embora pacientes com TOC se sintam compelidos a realizar esses comportamentos, eles costumam ter consciência de que são mais disruptivos do que úteis. Dessa maneira, por que eles os realizam? Em vez de conceituar os comportamentos compulsivos como direcionados para metas a fim de reduzir a ansiedade, esses rituais poderiam ser mais bem entendidos como hábitos provocados irracionalmente por um estímulo no ambiente.

**Tabela 14.8** TOC ou TIC? Os transtornos do espectro obsessivo-compulsivo são transtornos impulsivo-compulsivos?

Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)
Transtorno dismórfico corporal (TDC)
Colecionismo
Tricotilomania (TTM)
Escoriações da pele ( <i>skin picking</i> )
Compras compulsivas
Hipocondria
Somatização

Essa aprendizagem hipotética do hábito pode ser reduzida ou revertida com exposição e prevenção da resposta, envolvendo exposição gradativa a estímulos/situações que provoquem ansiedade e prevenção das compulsões de esquiva associadas. Acredita-se que esse tipo de terapia cognitivo-comportamental tenha efeitos terapêuticos ao interromper o padrão de esquiva compulsiva que confere controle dominante ao ambiente externo (p. ex., a visão de uma porta provoca o comportamento de verificação) e também mantém a ansiedade inadequada. Em lugar de considerar as compulsões como reações comportamentais a obsessões anormais, o inverso pode ser verdadeiro: as obsessões no TOC podem ser, de fato, racionalizações *post hoc* de ímpetos compulsivos inexplicáveis nos demais aspectos. Pacientes com TOC têm demonstrado falta de processamento eficiente de informações no COF e carecem de flexibilidade cognitiva. Consequentemente, não conseguem inibir as respostas e os hábitos compulsivos.

O tratamento de primeira linha do TOC consiste, especificamente, em um dos ISRS. Embora tratamentos de segunda linha com os antidepressivos tricíclicos que apresentam propriedades serotoninérgicas (como a clomipramina), com os IRSN ou com os inibidores da MAO sejam considerados apropriados, a melhor opção para o paciente que não respondeu a vários ISRS consiste frequentemente em considerar o uso de doses muito altas destes ou sua potencialização com um

antipsicótico atípico. Os mecanismos de ação de todos esses fármacos são descritos detalhadamente no Capítulo 7. Pode-se considerar, também, a potencialização de um ISRS com benzodiazepínico, lítio ou buspirona. Um tratamento experimental para o TOC consiste em estimulação cerebral profunda, discutida no Capítulo 7 para a depressão e ilustrada na Figura 7.76.

Muitos transtornos relacionados com o TOC estão listados na Tabela 14.8. Estão entre eles o *colecionismo* e a *compra compulsiva* (não necessariamente considerada um transtorno). A *tricotilomania* (*compulsão em arrancar os cabelos*) e as *escoriações compulsivas de pele* (*skin picking*) são transtornos muito mais compulsivos do que impulsivos. O *transtorno dismórfico corporal* é a preocupação com defeito(s) percebido(s) na aparência que causa(m) comportamentos repetitivos, como olhar-se no espelho, cuidados com a aparência e busca de tranquilização. Mesmo as preocupações com a saúde, com o funcionamento do corpo e com a dor, como as que ocorrem na *hipocondria* e na *somatização*, podem ser consideradas tipos de obsessões.

## Resumo

Foi discutida a conceituação atual da impulsividade e da compulsão como dimensões da psicopatologia que atravessam muitos transtornos psiquiátricos. Os comportamentos de recompensa e a adição a substâncias ou comportamentos compartilhariam os mesmos circuitos subjacentes, nos quais a impulsividade (definida como comportamento difícil de impedir, visto que a recompensa a curto prazo é escolhida com relação ao ganho a longo prazo) é mapeada no circuito de recompensa do estriado ventral pré-frontal, e a compulsão (definida como comportamento originalmente gratificante que se transforma em hábito e cuja interrupção é difícil, já que reduz a tensão e os efeitos de abstinência) é mapeada em um circuito de inibição da resposta motora dorsal pré-frontal. Hipoteticamente, a falta de equilíbrio entre a inibição de cima para baixo e os impulsos de baixo para cima constituem o mecanismo neurobiológico subjacente comum da impulsividade e da compulsão.

Tanto substâncias quanto comportamentos podem estar associados à impulsividade e à compulsão e constituem dimensões da psicopatologia para uma série de adições de substâncias e transtornos psiquiátricos. O capítulo discute a psicofarmacologia da recompensa e o circuito cerebral que a regula. Procuramos explicar os mecanismos psicofarmacológicos das ações de várias substâncias de uso abusivo, da nicotina às drogas recreativas, passando por álcool, opioides, estimulantes, sedativohipnóticos, maconha e alucinógenos. No caso da nicotina e do álcool, são discutidos vários novos tratamentos psicofarmacológicos, como a vareniclina, um agonista parcial nicotínico (APN) seletivo  $\alpha_4\beta_2$ , para o abandono do tabagismo; a naltrexona, para a adição a opioides e ao álcool; e o acamprosato, para a adição ao álcool. A obesidade e sua relação com a adição de alimentos e transtornos impulsivo-compulsivos é discutida, junto com numerosos tratamentos novos, como lorcaserina, fentermina/topiramato ER, e bupropiona/naltrexona. Por fim, são discutidos diversos



transtornos de comportamento, como os transtornos impulsivo-compulsivos potenciais ou mesmo as adições comportamentais, como jogo patológico, TDAH, violência impulsiva, transtorno de personalidade *borderline*, transtorno obsessivo-compulsivo e muitos outros.

---

\*N.T.: No Brasil, esses medicamentos estão sujeitos a controle especial.

# Leitura Sugerida e Referências Seleccionadas

## Referências básicas | Livros-texto

Brunton LL (ed) (2011) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edn. New York, NY: McGraw-Hill Medical.

Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds.) (2009) *Textbook of Psychopharmacology*, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

## Referências básicas | Livros-texto da série Essential Psychopharmacology

Beyer CE, Stahl SM (eds.) (2010) *Next Generation Antidepressants*. Cambridge: Cambridge University Press.

Kalali A, Preskorn S, Kwentus J, Stahl SM (eds.) (2012) *Essential CNS Drug Development*. Cambridge: Cambridge University Press.

Silberstein SD, Marmura MJ, Stahl SM (2010) *Essential Neuropsychopharmacology: the Prescriber's Guide*. Cambridge: Cambridge University Press.

Smith H, Pappagallo M, Stahl SM (2012) *Essential Pain Pharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM (2009) *Stahl's Illustrated Antidepressants*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM (2009) *Stahl's Illustrated Chronic Pain and Fibromyalgia*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM (2009) *Stahl's Illustrated Mood Stabilizers*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM (2011) *Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM (2011) *Essential Psychopharmacology: the Prescriber's Guide*, 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM (2012) *Stahl's Self-Assessment Examination in Psychiatry: Multiple Choice Questions for Clinicians*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM, Davis RL (2011) *Best Practices in Medical Teaching*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM, Grady MM (2010) *Stahl's Illustrated Anxiety, Stress, and PTSD*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM, Grady MM (2012) *Stahl's Illustrated Substance Use and Impulsive Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM, Mignon L (2009) *Stahl's Illustrated Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stahl SM, Mignon L (2010) *Stahl's Illustrated Antipsychotics: Treating Psychosis, Mania and Depression*. Cambridge: Cambridge University Press.

Stein DJ, Lerer B, Stahl SM (eds.) (2012) *Essential Evidence-Based Psychopharmacology*, 2nd edn. Cambridge: Cambridge University Press.

## Capítulos 1 a 3 (neurociência básica) | Livros-texto

Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH (2009) *Introduction to Neuropsychopharmacology*. New York, NY: Oxford University Press.

Meyer JS, Quenzer LF (2005) *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (2009) *Molecular Neuropsychopharmacology: a Foundation for Clinical Neuroscience*, 2nd edn. New York, NY: McGraw-Hill Medical.

Shepherd GM (ed) (2004) *The Synaptic Organization of the Brain*, 5th edn. New York, NY: Oxford University Press.

Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, *et al.* (eds.) (2003) *Fundamental Neuroscience*, 2nd edn. San Diego, CA: Academic Press.

## Capítulos 4 (psicose e esquizofrenia) e 5 (agentes antipsicóticos), incluindo glutamato

Alphs LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ (1989) The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* **25**: 159–163.

Benes FM (2010) Amygdalocortical Circuitry in Schizophrenia: From Circuits to Molecules. (2010) *Neuropsychopharmacology* **35**: 239–257.

Citrome L (2009) Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *International Journal of Clinical Practice* **63**: 1762–1784.

Citrome L, Meng X, Hochfeld M, Stahl SM (2012) Efficacy of iloperidone in the short-term treatment of schizophrenia: a *post hoc* analysis of pooled patient data from four phase III, placebo- and active-controlled trials. *Human Psychopharmacology* **27**: 24–32.

Conn PJ, Lindsley CW, Jones CK (2009) Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends in Pharmacological Science* **30**: 25–31.

Cruz DA, Weaver CL, Lovallo EM, Melchitzky DS, Lewis DA (2009) Selective alterations in postsynaptic markers of chandelier cell inputs to cortical pyramidal neurons in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **34**: 2112–2124.

Curley AA, Arion D, Volk DW, *et al.* (2011) Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: clinical, protein, and cell type-specific features. *American Journal of Psychiatry* **158**: 921–929.

Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, *et al.* (2012) Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **125**: 45–53.

D’Souza DC, Singh N, Elander J, *et al.* (2012) Glycine transporter inhibitor attenuates the psychotomimetic effects of ketamine in healthy males: preliminary evidence. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1036–1046.

Eisenberg DP, Berman KF (2010) Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **35**: 258–277.

Enomoto T, Tse MT, Floresco SB (2011) Reducing prefrontal gamma-aminobutyric acid activity induces cognitive, behavioral, and dopaminergic abnormalities that resemble schizophrenia. *Biological Psychiatry* **69**: 432–441.

Fleischhacker WW, Gopal S, Lane R, *et al.* (2012) A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 107–118.

Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ (2010) Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. *American Journal of Psychiatry* **167**: 987–993.

Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, *et al.* (2012) Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry* **69**: 220–229.

Hall J, Whalley HC, McKirdy JW, *et al.* (2008) Overactivation of fear systems to neutral faces in schizophrenia. *Biological Psychiatry* **64**: 70–73.

Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, *et al.* (2009) Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **66**: 13–20.

Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG, *et al.* (2008) N-Desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT<sub>1A</sub> agonist, as a putative mediator of quetiapine’s antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* **33**: 2303–2312.

- Kane JM, Sanches R, Perry PP, *et al.* (2012) Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**: 617–624.
- Karlsgodt KH, Robleto K, Trantham-Davidson H, *et al.* (2011) Reduced dysbindin expression mediates N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction and impaired working memory performance. *Biological Psychiatry* **69**: 28–34.
- Kegeles LS, Mao X, Stanford AD, *et al.* (2012) Elevated prefrontal cortex  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate/glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* **69**: 449–459.
- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O (2011) Cannabis use and earlier onset of psychosis. *Archives of General Psychiatry* **68**: 555–561.
- Lewis DA, Gonzalez-Burgos G (2008) Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **33**: 141–165.
- Lodge DJ, Grace AA (2011) Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends in Pharmacological Science* **32**: 507–513.
- Mechelli A, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM, *et al.* (2011) Neuroanatomical abnormalities that pre-date the onset of psychosis. *Archives of General Psychiatry* **68**: 489–495.
- Meltzer HY, Cucchiaro J, Silva R, *et al.* (2011) Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *American Journal of Psychiatry* **168**: 957–967.
- Meyer JM, Stahl SM (2009) The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **119**: 4–14.
- Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, *et al.* (2010) Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Archives of General Psychiatry* **67**: 991–1001.
- Patil ST, Zhang L, Martenyi F, *et al.* (2007) Activation of mGlu 2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* **13**: 1102–1107.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA (2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* **162**: 1785–1804.
- Pinkham AE, Loughhead J, Ruparel K, *et al.* (2011) Abnormal modulation of amygdala activity in schizophrenia in response to direct- and averted-gaze threat-related facial expressions. *American Journal of Psychiatry* **168**: 293–301.
- Ragland JD, Laird AR, Ranganath C, *et al.* (2009) Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **166**: 863–874.
- Rasetti R, Mattay VS, Wiedholz LM, *et al.* (2009) Evidence that altered amygdala activity in schizophrenia is related to clinical state and not genetic risk. *American Journal of Psychiatry* **166**: 216–225.
- Roffman JL, Gollub RL, Calhoun VD, *et al.* (2008) MTHFR 677C→T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158 VA → Met. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **105**: 17573–17578.
- Roth BL. K<sub>i</sub> determinations, receptor binding profiles, agonist and/or antagonist functional data, HERG data, MDR1 data, etc. as appropriate was generously provided by the National Institute of Mental Health's Psychoactive Drug Screening Program, Contract # HHSN-271-2008-00025-C (NIMH PDSP). The NIMH PDSP is directed by Bryan L. Roth MD, PhD at the University of North Carolina at Chapel Hill and Project Officer Jamie Driscoll at NIMH, Bethesda MD, USA. For experimental details please refer to the PDSP website <http://pdsp.med.unc.edu>.
- Satterthwaite TD, Wolf DH, Loughhead J, *et al.* (2010) Association of enhanced limbic response to threat with decreased cortical facial recognition memory response in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **167**: 418–426.
- Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF (2009) Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *Journal of Psychopharmacology* **23**: 65–73.
- Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D (2011) A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biological Psychiatry* **70**: 1179–1187.

- Stahl SM (2010) The serotonin-7 receptor as a novel therapeutic target. *Journal of Clinical Psychiatry* **71**: 1414–1415.
- Stahl SM, Mignon L, Meyer JM (2009) What comes first: atypical antipsychotic or the metabolic syndrome? *Acta Psychiatrica Scandinavica* **119**: 171–179.
- Tamminga CA, Stan AD, Wagner AD (2010) The hippocampal formation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **167**: 1178–1193.
- Tan HY, Chen Q, Sust S, *et al.* (2007) Epistasis between catechol-O-methyltransferase and type II metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **104**: 12536–12541.
- Umbricht D, Yoo K, Youssef E, *et al.* (2010) Investigational glycine transporter type 1 (GlyT1) inhibitor RG1678: results of the proof-of-concept study for the treatment of negative symptoms in schizophrenia. Abstract from the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) 49th Annual Meeting, Miami Beach, Florida, December 5–9, 2010.
- Ursu S, Kring AM, Gard MG, *et al.* (2011) Prefrontal cortical deficits and impaired cognition-emotion interactions in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **168**: 276–285.
- Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P (2011) A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry* **168**: 472–485.

## Capítulos 6 (transtornos do humor), 7 (antidepressivos) e 8 (estabilizadores do humor)

- aan het Rot, M, Collins KA, Murrough JW, *et al.* (2010) Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* **67**: 139–145.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F (2012) A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 589–600.
- BALANCE investigators and collaborators; Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, *et al.* (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (Balance): a randomized open-label trial. *Lancet* **375**: 385–395.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, *et al.* (2011) Discovery of 1-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (LuAA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Medicinal Chemistry* **54**: 3206–3221.
- Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JSP, *et al.* (2012) Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. *American Journal of Psychiatry* **169**: 609–616.
- Bogdan R, Williamson DE, an Hariri AR (2012) Mineralocorticoid receptor Iso/Val (rs5522) genotype moderates the association between previous childhood emotional neglect and amygdala reactivity. *American Journal of Psychiatry* **169**: 515–522.
- Chiu CT, Chuan DM (2010) Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics* **128**: 281–304.
- Chowdhury GMI, Behar KL, Cho W, *et al.* (2012) <sup>1</sup>H-[<sup>13</sup>C]-nuclear magnetic resonance spectroscopy measures of ketamine's effect on amino acid neurotransmitter metabolism. *Biological Psychiatry* **71**: 1022–1025.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR (2005) Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *American Journal of Psychiatry* **162**: 1805–1819.
- DiazGranados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, *et al.* (2010) Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **71**: 1605–1611.
- Duman RS, Voleti B (2012) Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends in Neurosciences* **35**: 47–56.



- Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, *et al.* (2010) Childhood stress, serotonin transporter gene and brain structures in major depression. *Neuropsychopharmacology* **35**: 1383–1390.
- Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, *et al.* (2009) Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *American Journal of Psychiatry* **166**: 173–181.
- Grady M, Stahl SM (2012) Practical guide for prescribing MAOI: debunking myths and removing barriers. *CNS Spectrums* **17**: 2–10.
- Ibrahim L, DiazGranados N, Franco-Chaves J, *et al.* (2012) Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1526–1533.
- Leon AC, Solomon DA, Li C, *et al.* (2012) Antiepileptic drugs for bipolar disorder and the risk of suicidal behavior: a 30-year observational study. *American Journal of Psychiatry* **169**: 285–291.
- Mork A, Pehrson A, Brennum LT, *et al.* (2012) Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **340**: 666–675.
- Pasquali L, Busceti CL, Fulceri F, Paparelli A, Fornai F (2010) Intracellular pathways underlying the effects of lithium. *Behavioral Pharmacology* **21**: 473–492.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, *et al.* (2010) Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* **35**: 2545–2552.
- Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* **35**: 192–216.
- Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ (2009) Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* **66**: 522–526.
- Rao U, Chen LA, Bidesi AS, *et al.* (2010) Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. *Biological Psychiatry* **67**: 357–364.
- Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ (2012) Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology* **37**: 117–136.
- Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch MA (2010) Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology* **35**: 1674–1683.
- Salvadore G, Cornwell BR, Sambataro F, *et al.* (2010) Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. *Neuropsychopharmacology* **35**: 1415–1422.
- Schwartz TL, Siddiqui US, Stahl SM (2011) Vilazodone: a brief pharmacologic and clinical review of the novel SPARI (serotonin partial agonist and reuptake inhibitor). *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* **1**: 81–87.
- Stahl SM (2010) Psychiatric stress testing: novel strategy for translational psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* **35**: 1413–1414.
- Stahl SM, Fava M, Trivedi M, *et al.* (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8 week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* **71**: 616–626.
- Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, *et al.* (2012) Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *Journal of Affective Disorders* **139**: 89–93.
- Yatham LN, Liddle PF, Sossi V, *et al.* (2012) Positron emission tomography study of the effects of tryptophan depletion on brain serotonin<sub>2</sub> receptors in subjects recently remitted from major depression. *Archives of General Psychiatry* **69**: 601–609.
- Zajacka J, Schatzberg A, Stahl SM, *et al.* (2010) Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **30**: 135–144.
- Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, *et al.* (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biological Psychiatry* **71**: 939–946.

# Capítulo 9 (ansiedade)

- Anderson KC, Insel TR (2006) The promise of extinction research for the prevention and treatment of anxiety disorders. *Biological Psychiatry* **60**: 319–321.
- Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, *et al.* (2012) Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* **69**: 360–371.
- Barad M, Gean PW, Lutz B (2006) The role of the amygdala in the extinction of conditioned fear. *Biological Psychiatry* **60**: 322–328.
- Batelaan NM, Van Balkom AJLM, Stein DJ (2010) Evidence-based pharmacotherapy of panic disorder: an update. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 403–415.
- Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, *et al.* (2008) Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **69**: 1087–1091.
- De Kleine RA, Hendriks GJ, Kusters WJC, Broekman TG, van Minnen A (2012) A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* **71**: 962–968.
- Hermans D, Craske MG, Mineka S, Lovibond PF (2006) Extinction in human fear conditioning. *Biological Psychiatry* **60**: 361–368.
- Ipser JC, Stein DJ (2012) Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 825–840.
- Jovanovic T, Ressler KJ (2010) How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *American Journal of Psychiatry* **167**: 648–662.
- Linnman C, Zeidan MA, Furtak SC, *et al.* (2012) Resting amygdala and medial prefrontal metabolism predicts functional activation of the fear extinction circuit. *American Journal of Psychiatry* **169**: 415–423.
- Mercer KB, Orcutt HK, Quinn JF, *et al.* (2012) Acute and posttraumatic stress symptoms in a prospective gene X environment study of a university campus shooting. *Archives of General Psychiatry* **69**: 89–97.
- Monk S, Nelson EE, McClure EB, *et al.* (2006) Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* **163**: 1091–1097.
- Myers KM, Carlezon WA (2012) D-cycloserine effects on extinction of conditioned responses to drug-related cues. *Biological Psychiatry* **71**: 947–955.
- Onur OA, Schlaepfer TE, Kukulja J, I. (2010) The N-methyl-D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans. *Biological Psychiatry* **67**: 1205–1211.
- Orr SP, Milad MR, Metzger LJ, *et al.* (2006) Effects of beta blockade, PTSD diagnosis, and explicit threat on the extinction and retention of an aversively conditioned response. *Biological Psychology* **73**: 262–271.
- Otto MW, Basden SL, Leyro TM, McHugh K, Hofmann SG (2007) Clinical perspectives on the combination of D-cycloserine and cognitive behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. *CNS Spectrums* **12**: 51–56, 59–61.
- Otto MW, Tolin DF, Simon NM, *et al.* (2010) Efficacy of D-cycloserine for enhancing response to cognitive-behavior therapy for panic disorder. *Biological Psychiatry* **67**: 365–370.
- Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, *et al.* (2007) A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* **61**: 928–934.
- Rauch SL, Shin LM, Phelps EA (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research – past, present and future. *Biological Psychiatry* **60**: 376–382.
- Sandweiss DA, Slymen DJ, Leardmann CA, *et al.*; Millennium Cohort Study Team (2011) Preinjury psychiatric status, injury severity, and postdeployment posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry* **68**: 496–504.
- Sauve W, Stahl SM (2011) Psychopharmacological treatment. In Moore BA, Penk WE (eds.) *Treating PTSD in Military Personnel: a*

- Shin LM, Bush G, Milad MR, *et al.* (2011) Exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference: a monozygotic twin study of posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry* **168**: 979–985.
- Stein MB, McAllister TW (2009) Exploring the convergence of posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury. *American Journal of Psychiatry* **166**: 768–776.
- Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, *et al.* (2003) Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological Psychiatry* **54**: 947–949.
- van Zuiden M, Geuze E, Willems HLDM, *et al.* (2011) Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *American Journal of Psychiatry* **168**: 89–96.

## Capítulo 10 (dor)

- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, *et al.* (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience* **24**: 10410–10415.
- Bar KJ, Wagner G, Koschke M, *et al.* (2007) Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biological Psychiatry* **62**: 1281–1287.
- Benarroch EE (2007) Sodium channels and pain. *Neurology* **68**: 233–236.
- Brandt MR, Beyer CE, Stahl SM (2012) TRPV1 antagonists and chronic pain: beyond thermal perception. *Pharmaceuticals*, special issue “Emerging pain targets and therapy” **5**: 114–132.
- Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, *et al.* (2007) Functional biology of the alpha 2 beta subunits of voltage gated calcium channels. *Trends in Pharmacological Sciences* **28**: 220–228.
- Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D (2007) Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha_2\delta$  ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends in Pharmacological Sciences* **28**: 75–82.
- Farrar JT (2006) Ion channels as therapeutic targets in neuropathic pain. *Journal of Pain* **7** (1, Supplement 1).
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* **46**: 1222–1343.
- McLean SA, Williams DA, Stein PK, *et al.* (2006) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacology* **31**: 2776–2782.
- Miljanich GP (2004) Ziconotide: neuronal calcium channel blocker for treating severe chronic pain. *Current Medicinal Chemistry* **11**: 3029–3040.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihofner C (2012) Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology* **22**: 81–91.
- Norman E, Potvin S, Gaumond I, *et al.* (2011) Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **72**: 219–224.
- Stahl SM (2009) Fibromyalgia: pathways and neurotransmitters. *Human Psychopharmacology* **24**: S11–S17.
- Wall PD, Melzack R (eds.) (1999) *Textbook of Pain*, 4th edn. London: Harcourt.
- Williams DA, Gracely RH (2006) Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy* **8**: 224–232.

## Capítulo 11 (sono/vigília)

- Abadie P, Rioux P, Scatton B, *et al.* (1996) Central benzodiazepine receptor occupancy by zolpidem in the human brain as assessed by positron emission tomography. *Science* **295**: 35–44.
- Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D (2004) Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *Journal of the International Neuropsychological Society* **10**: 772–785.
- Bettica P, Squassante L, Groeger JA, *et al.* (2012) Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1224–1233.
- Cao M, Guilleminault C (2011) Hypocretin and its emerging role as a target for treatment of sleep disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports* **11**: 227–234.
- Cauter EV, Plat L, Scharf MB, *et al.* (1997) Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men. *Journal of Clinical Investigation* **100**: 745–753.
- Chahine LM, Chemali ZN (2006) Restless legs syndrome: a review. *CNS Spectrums* **11**: 511–520.
- Coleman PJ, Schreier JD, Cox CD, *et al.* (2012) Discovery of [(2R,5R)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl] [5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl) phenyl]methanone (MK-6096): a dual orexin receptor antagonist with potent sleep-promoting properties. *ChemMedChem* **7**: 415–424.
- Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, *et al.* (2005) Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *New England Journal of Medicine* **353**: 476–486.
- Dawson GR, Collinson N, Atack JR (2005) Development of subtype selective GABA<sub>A</sub> modulators. *CNS Spectrums* **10**: 21–27.
- DiFabio R, Pellacani A, Faedo S, *et al.* (2011) Discovery process and pharmacological characterization of a novel dual orexin 1 and orexin 2 receptor antagonist useful for treatment of sleep disorders. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **21**: 5562–5567.
- Dinges DF, Weaver TE (2003) Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with CPAP. *Sleep Medicine* **4**: 393–402.
- Drover DR (2004) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotosedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics* **43**: 227–238.
- Durmer JS, Dinges DF (2005) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology* **25**: 117–129.
- Ellis CM, Monk C, Simmons A, *et al.* (1999) Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome: actions of modafinil. *Journal of Sleep Research* **8**: 85–93.
- Fava M, McCall WV, Krystal A, *et al.* (2006) Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biological Psychiatry* **59**: 1052–1060.
- Hart CL, Haney M, Vosburg SK, *et al.* (2006) Modafinil attenuates disruptions in cognitive performance during simulated night-shift work. *Neuropsychopharmacology* **31**: 1526–1536.
- Hening W, Walters AS, Allen RP, *et al.* (2004) Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) primary care study. *Sleep Medicine* **5**: 237–246.
- Krystal AD, Walsh JK, Laska E, *et al.* (2003) Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* **26**: 793–799.
- Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, *et al.* (2004) Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *New England Journal of Medicine* **351**: 1838–1848.
- Madras BK, Xie Z, Lin Z, *et al.* (2006) Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **319**: 561–569.
- Makris AP, Rush CR, Frederich RC, Kelly TH (2004) Wake-promoting agents with different mechanisms of action: comparison of effects of modafinil and amphetamine on food intake and cardiovascular activity. *Appetite* **42**: 185–195.

- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, *et al.* (2004) Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *American Journal of Psychiatry* **161**: 2126–2129.
- Nutt D, Stahl SM (2010) Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABA<sub>A</sub> receptor modulators as hypnotics. *Journal of Psychopharmacology* **24**: 1601–1612.
- Sakurai T, Mieda M (2011) Connectomics of orexin-producing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. *Trends in Pharmacological Sciences* **32**: 451–462.
- Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J (2005) The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends in Neurosciences* **3**: 152–157.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* **437**: 1257–1263.
- Scammell TE, Winrow CJ (2011) Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **51**: 243–266.
- Schwartz JRL, Nelson MT, Schwartz ER, Hughes RJ (2004) Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness. *Clinical Neuropharmacology* **27**: 74–79.
- Steiner MA, Lecourt H, Strasser DS, Brisbare-Roch C, Jenck F (2011) Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABA<sub>A</sub>- $\alpha$ 1 receptor modulator zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat. *Neuropsychopharmacology* **36**: 848–856.
- Thomas RJ, Kwong K (2006) Modafinil activates cortical and subcortical sites in the sleep-deprived state. *Sleep* **29**: 1471–1481.
- Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK (2005) Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology* **98**: 2226–2234.
- U.S. Xyrem Multicenter Study Group (2003) A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. *Sleep* **26**: 31–35.
- Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, *et al.* (2003) Distinct narcolepsy syndromes in *orexin receptor-2* and *orexin* null mice: molecular genetic dissection of non-rem and rem sleep regulatory processes. *Neuron* **38**: 715–730.
- Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, *et al.* (2012) Pharmacological characterization of MK-6096 – a dual orexin receptor antagonist for insomnia. *Neuropharmacology* **62**: 978–987.
- Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, *et al.* (2006) Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep. *Neuropsychopharmacology* **31**: 2783–2792.
- Zeitzer JM, Morales-Villagran A, Maidment NT, *et al.* (2006) Extracellular adenosine in the human brain during sleep and sleep deprivation: an in vivo microdialysis study. *Sleep* **29**: 455–461.

## Capítulo 12 (transtorno de déficit de atenção e hiperatividade)

- Arnsten AFT (2006) Fundamentals of attention deficit/hyperactivity disorder: circuits and pathways. *Journal of Clinical Psychiatry* **67** (Suppl 8): 7–12.
- Arnsten AFT (2006) Stimulants: therapeutic actions in ADHD. *Neuropsychopharmacology* **31**: 2376–2383. Arnsten AFT (2009) Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience* **10**: 410–422.
- Arnsten AFT, Li BM (2005) Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biological Psychiatry* **57**: 1377–1384.
- Avery RA, Franowicz JS, Phil M, *et al.* (2000) The alpha 2A adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. *Neuropsychopharmacology* **23**: 240–249.
- Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, *et al.* (2006) Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biological Psychiatry* **60**: 1111–1120.

- Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, *et al.* (2012) Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -receptors. *Biological Psychiatry* **71**: 467–473.
- Biederman J (2004) Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **65** (Suppl 3): 3–7.
- Biederman J, Petty CR, Fried R, *et al.* (2007) Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **116**: 129–136.
- Clerkin SM, Schulz KP, Halperin JM, *et al.* (2009) Guanfacine potentiates the activation of prefrontal cortex evoked by warning signals. *Biological Psychiatry* **66**: 307–312.
- Easton N, Shah YB, Marshall FH, Fone KC, Marsden CA (2006) Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by pHMRI BOLD contrast. *Psychopharmacology* **189**: 369–385.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T, *et al.* (2006) Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *American Journal of Psychiatry* **163**: 1720–1729.
- Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U (2012) Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* **169**: 264–272.
- Grady M, Stahl SM (2012) A horse of a different color: how formulation influences medication effects. *CNS Spectrums* **17**: 63–69.
- Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, *et al.* (2010) Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biological Psychiatry* **68**: 854–860.
- Jakala P, Riekkinen M, Sirvio J, *et al.* (1999) Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans. *Neuropsychopharmacology* **20**: 460–470.
- Kessler RC, Adler L, Barkley R, *et al.* (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry* **163**: 716–723.
- Kessler RC, Green JG, Adler LA, *et al.* (2010) Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry* **67**: 1168–1178.
- Kollins SH, McClernon JM, Fuemmeler BF (2005) Association between smoking and attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in a population-based sample of young adults. *Archives of General Psychiatry* **62**: 1142–1147.
- Madras BK, Miller GM, Fischman AJ (2005) The dopamine transporter and attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* **57**: 1397–1409.
- Pingault JB, Tremblay RE, Vitaro F, *et al.* (2011) Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study. *American Journal of Psychiatry* **168**: 1164–1170.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, *et al.* (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry* **60**: 1071–1080.
- Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, *et al.* (2005) In vivo neuroreceptor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biological Psychiatry* **57**: 1293–1300.
- Spencer TJ, Bonab AA, Dougherty DD, *et al.* (2012) Understanding the central pharmacokinetics of spheroidal oral drug absorption system (SODAS) dexamethylphenidate: a positron emission tomography study of dopamine transporter receptor occupancy measured with C-11 altropine. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**: 346–352.
- Stahl SM (2009) Norepinephrine and dopamine regulate signals and noise in the prefrontal cortex. *Journal of Clinical Psychiatry* **70**: 617–618.
- Stahl SM (2009) The prefrontal cortex is out of tune in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **70**: 950–951.
- Stahl SM (2010) Mechanism of action of stimulants in attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **71**: 12–



- Stahl SM (2010) Mechanism of action of  $\alpha$ 2A-adrenergic agonists in attention-deficit/hyperactivity disorder with or without oppositional symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* **71**: 223–224.
- Steere JC, Arnsten AFT (1997) The alpha 2A noradrenergic receptor agonist guanfacine improves visual object discrimination reversal performance in aged rhesus monkeys. *Behavioral Neuroscience* **111**: 883–891.
- Surman CBH, Biederman J, Spencer T, *et al.* (2011) Deficient emotional self regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *American Journal of Psychiatry* **168**: 617–623.
- Swanson J, Baler RD, Volkow ND (2011) Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. *Neuropsychopharmacology* **36**: 207–226.
- Turgay A, Goodman DW, Asherson P, *et al.*; for the ADHD Transition Phase Model Working Group (2012) Lifespan persistence of ADHD: the life transition model and its application. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**: 192–201.
- Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ (2004) Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* **55**: 1031–1040.
- Turner DC, Robbins TW, Clark L, *et al.* (2003) Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology* **165**: 260–269.
- Vaughan BS, March JS, Kratochvil CJ (2012) The evidence-based pharmacological treatment of pediatric ADHD. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 27–39.
- Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, *et al.* (2007)  $\alpha$ 2A-Adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* **129**: 397–410.
- Wigal T, Brams M, Gasior M, *et al.*; 316 Study Group (2010) Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. *Behavioral and Brain Functions* **6**: 34–48.
- Wilens TE (2007) Lisdexamfetamine for ADHD. *Current Psychiatry* **6**: 96–98, 105.
- Yang L, Cao Q, Shuai L, *et al.* (2012) Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in adhd: a randomized controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 15–16.
- Zang YF, Jin Z, Weng XC, *et al.* (2005) Functional MRI in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. *Brain and Development* **27**: 544–550.
- Zuvekas SH, Vitiello B (2012) Stimulant medication use in children: a 12-year perspective. *American Journal of Psychiatry* **169**: 160–166.

## Capítulo 13 (demência)

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, *et al.* (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia* **7**: 270–279.
- Alexopoulos GS (2003) Role of executive function in late life depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **64** (Suppl 14): 18–23.
- Bacher I, Rabin R, Woznica A, Sacvco KA, George TP (2010) Nicotinic receptor mechanisms in neuropsychiatric disorders: therapeutic implications. *Primary Psychiatry* **17**: 35–41.
- Ballard C, Ziabreva I, Perry R, *et al.* (2006) Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy CODY dementia spectrum. *Neurology* **67**: 1931–1934.
- Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, *et al.* (2012) Midlife VS late-life depressive symptoms and risk of dementia. *Archives of General*

- Buccafusco JJ (2009) Emerging cognitive enhancing drugs. *Expert Opinion on Emerging Drugs* **14**: 577–589.
- Buchman AS, Boyle PA, Yu L, *et al.* (2012) Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* **78**: 1323–1329.
- Chetelat G, Villemagne VL, Villain N, *et al.* (2012) Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high  $\beta$ -amyloid deposition. *Neurology* **78**: 477–484.
- Citron M (2004)  $\beta$ -Secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease: promise and challenge. *Trends in Pharmacological Sciences* **25**: 92–97.
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, *et al.*; AV45-A07 study group (2011) Use of florbetapir-PET for imaging  $\beta$ -amyloid pathology. *JAMA* **305**: 275–283.
- Cummings JL (2011) Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimer's & Dementia* **7**: e13–e44.
- Deutsch SI, Rosse RB, Deutsch LH (2006) Faulty regulation of tau phosphorylation by the reelin signal transduction pathway is a potential mechanism of pathogenesis and therapeutic target in Alzheimer's disease. *European Neuropsychopharmacology* **16**: 547–551.
- Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, *et al.* (2011) Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology* **76**: 1395–1402.
- Ercoli L, Siddarth P, Huang SC, *et al.* (2006) Perceived loss of memory ability and cerebral metabolic decline in persons with the apolipoprotein E-IV genetic risk for Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry* **63**: 442–448.
- Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H (2011) Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends in Neuroscience* **34**: 430–442.
- Fleisher AS, Chen K, Liu X, *et al.* (2011) Using positron emission tomography and florbetapir F 18 to image amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Archives of Neurology* **68**: 1404–1411.
- Forster S, Grimmer T, Miederer I, *et al.* (2012) Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay. *Biological Psychiatry* **71**: 792–797.
- Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**: 796–801.
- Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, Davies P, Goldbert TE; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011) Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Archives of General Psychiatry* **68**: 961–969.
- Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, *et al.* (2010) Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 genotype in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* **68**: 879–884.
- Grothe M, Heinsen H, Teipel SF (2012) Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early states of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* **71**: 805–813.
- Hasselmo ME, Sarter M (2011) Nodes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. *Neuropsychopharmacology* **36**: 52–73.
- Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL (2011) Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease. *Drugs* **71**: 2031–2065.
- Huey ED, Putnam KT, Grafman J (2006) A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* **66**: 17–22.
- Jack CR, Albert MS, Knopman DS, *et al.* (2011) Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* **7**: 257–262.

- Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, *et al.*; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* **132**: 1355–1365.
- Kales HC, Kim HM, Zivin K, *et al.* (2012) Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *American Journal of Psychiatry* **169**: 71–79.
- Lane RM, Potkin SG, Enz A (2006) Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **9**: 101–124.
- Lee GJ, Lu PH, Hua X, *et al.*; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012) Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease-related regions. *Biological Psychiatry* **71**: 814–821.
- Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, *et al.* (2010) Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease. *Neurology* **75**: 764–770.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia* **7**: 263–269.
- Pomara N, Bruno D, Sarreal AS, *et al.* (2012) Lower CSF amyloid beta peptides and higher F-2 isoprostanes in cognitively intact elderly individuals with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry* **169**: 523–530.
- Purandare N, Burns A, Morris J, *et al.* (2012) Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia. *American Journal of Psychiatry* **169**: 300–308.
- Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, *et al.* (2011) Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLT. *Neurology* **77**: 2034–2042.
- Reisberg B, Doody R, Stöffler A, *et al.* (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* **348**: 1333–1341.
- Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD, *et al.* (2012) B-amyloid burden in healthy aging. regional distribution and cognitive consequences. *Neurology* **78**: 387–395.
- Scheinin NM, Aalto S, Kaprio J, *et al.* (2011) Early detection of Alzheimer disease. *Neurology* **77**: 453–460.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P (2005) Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. *JAMA* **294**: 1935–1943.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K (2005) Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* **293**: 596–608.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, *et al.* (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia* **7**: 280–292.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, *et al.* (2004) Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. *JAMA* **291**: 317–324.
- Tartaglia MC, Rosen JH, Miller BL (2011) Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics* **8**: 82–92.
- Townsend M (2011) When will Alzheimer's disease be cured? A pharmaceutical perspective. *Journal of Alzheimer's Disease* **24**: 43–52.
- Valenzuela MJ, Matthews FE, Brayne C, *et al.*; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (2012) Multiple biological pathways link cognitive lifestyle to protection from dementia. *Biological Psychiatry* **71**: 783–791.
- Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, *et al.* (2011) Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *American Journal of Psychiatry* **168**: 831–839.
- Wagner M, Wolf S, Reischies FM, *et al.* (2012) Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. *Neurology* **78**: 379–386.
- Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE (2006) Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs

Alzheimer's disease. *Neurology* **67**: 1935–1941.

Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW, *et al.* (2006) Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE ε4 allele. *Neurology* **67**: 1221–1224.

Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, *et al.* (2011) Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Archives of Neurology* **68**: 1398–1403.

## Capítulo 14 (transtornos da recompensa, uso abusivo de substâncias e seus tratamentos)

Adan RAH, Vanderschuren LJMJ, la Fleur SE (2008) Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Trends in Pharmacological Sciences* **29**: 208–217.

Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, *et al.* (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association* **295**: 2003–2017.

Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, *et al.* (2012) Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biological Psychiatry* **71**: 749–757.

Bauman MH, Ayestas MA, Partilla JS, *et al.* (2012) The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1192–1203.

Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD (2005) Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry* **162**: 2360–2373.

Bradberry CW (2002) Dose-dependent effect of ethanol on extracellular dopamine in mesolimbic striatum of awake rhesus monkeys: comparison with cocaine across individuals. *Psychopharmacology* **165**: 67–76.

Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, *et al.* (2012) Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**: 2138–2143.

Chamberlain SR, del Campo N, Dowson J, *et al.* (2007) Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* **62**: 977–984.

Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, *et al.* (2008) Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive–compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* **321**: 421–422.

Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, *et al.* (2006) Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science* **311**: 861–863.

Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, *et al.* (2011) Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery. *Biological Psychiatry* **69**: 1192–1203.

Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ (2006) Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biological Psychiatry* **60**: 515–522.

Collins GT, Narasimhan D, Cunningham AR, *et al.* (2012) Long-lasting effects of a PEGylated mutant cocaine esterase (CocE) on the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rats. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1092–1103.

Crunelle CL, Miller ML, Booij J, van den Brink W (2010) The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: a review. *European Neuropsychopharmacology* **20**: 69–79.

Culbertson CS, Bramen J, Cohen MS, *et al.* (2011) Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers. *Archives of General Psychiatry* **68**: 505–515.

Dahchour A, DeWitte P (2003) Effects of acamprosate on excitatory amino acids during multiple ethanol withdrawal periods. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* **3**: 465–470.

Dalley JW, Everitt BJ (2009) Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. *Seminars in Celi and*

- Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2011) Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* **69**: 680–694.
- Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW (2008) Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **90**: 250–260.
- DeWitte P (2004) Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol. *Addictive Behaviors* **29**: 1325–1339.
- DeWitte P, Littleton J, Parot P, Koob G (2005) Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* **6**: 517–537.
- DiIorio CR, Watkins TJ, Dietrich MS, *et al.* (2012) Evidence for chronically altered serotonin function in the cerebral cortex of female 3, 4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users. *Archives of General Psychiatry* **69**: 399–409.
- Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, *et al.* (2011) In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin<sub>2A</sub> receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or “ecstasy”) and hallucinogen users. *Archives of General Psychiatry* **68**: 562–576.
- Ersche KD, Bullmore ET, Craig KJ, *et al.* (2010) Influence of compulsivity of drug abuse on dopaminergic modulation of attentional bias in stimulant dependence. *Archives of General Psychiatry* **67**: 632–644.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, *et al.* (2012) Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science* **335**: 601–604.
- Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW (2010) Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry* **68**: 770–773.
- Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, *et al.* (2008) A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **28**: 660–666.
- Ferris MJ, Calipari ES, Mateo Y, *et al.* (2012) Cocaine self-administration produces pharmacodynamic tolerance: differential effects on the potency of dopamine transporter blockers, releasers, and methylphenidate. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1708–1716.
- Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, *et al.* (2010) Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* **35**: 591–604.
- Flament MF, Bissada H, Spettigue W (2012) Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 189–207.
- Franklin T, Wang Z, Suh JJ, *et al.* (2011) Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses. *Archives of General Psychiatry* **68**: 516–526.
- Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, *et al.* (2011) Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **377**: 1341–1352.
- Gadde KM, Francis DM, Wagner HR, Krishnan KR (2003) Zonisamide for weight loss in obese adults. *JAMA* **289**: 1820–1825.
- Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, Wagner HR (2007) Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *Journal of Clinical Psychiatry* **68**: 1226–1229.
- Garbutt JC, Kranzler HR, O’Malley SS, *et al.* (2005) Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association* **293**: 1617–1625.
- Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, *et al.* (2011) Neural correlates of food addiction. *Archives of General Psychiatry* **68**: 808–816.
- Gillan CM, Papmeyer M, Morein-Zamir S, *et al.* (2011) Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive–compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* **168**: 719–726.
- Grant JE, Kim SW, Hartman BK (2008) A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *Journal of Clinical Psychiatry* **69**: 783–789.

- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, *et al.* (2006) Three year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive–compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* **31**: 2384–2393.
- Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN (2010) Invasive circuitry-based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. *Neuropsychopharmacology* **35**: 317–336.
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, *et al.* (2008) Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity* **17**: 30–39.
- Greeven A, van Balkom AJLM, van Rood YR, van Oppen P, Spinhoven P (2006) The boundary between hypochondriasis and obsessive–compulsive disorder: a cross-sectional study from the Netherlands. *Journal of Clinical Psychiatry* **67**: 1682–1689.
- Haber SN, Knutson B (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* **35**: 4–26.
- Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE (2012) Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review. *Neuropsychopharmacology* **37**: 586–608.
- Hay PJ, Claudino AM (2012) Clinical psychopharmacology of eating disorders: a research update. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 209–222.
- Heinz A, Reimold M, Wrase J, *et al.* (2005) Correlation of stable elevations in striatal  $\mu$ -opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Archives of General Psychiatry* **62**: 57–64.
- Higgins GA, Silenieux LB, Rossmann A, *et al.* (2012) The 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist lorcaserin reduces nicotine self-administration, discrimination, and reinstatement: relationship to feeding behavior and impulse control. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1177–1191.
- Jastreboff AM, Potenza MN, Lacadie C, *et al.* (2011) Body mass index, metabolic factors, and striatal activation during stressful and neutral-relaxing states: a fMRI study. *Neuropsychopharmacology* **36**: 627–637.
- Jonkman S, Pelloux Y, Everitt BJ (2012) Drug intake is sufficient, but conditioning is not necessary for the emergence of compulsive cocaine seeking after extended self-administration. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1612–1619.
- Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, *et al.* (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism. *Archives of General Psychiatry* **60**: 92–99.
- Kiefer F, Wiedemann K (2004) Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol and Alcoholism* **39**: 542–547.
- King DP, Paciga S, Pickering E, *et al.* (2012) Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. *Neuropsychopharmacology* **37**: 641–650.
- King PJ (2005) The hypothalamus and obesity. *Current Drug Targets* **6**: 225–240.
- Koob GF, Le Moal M (2008) Addiction and the brain antireward system. *Annual Review of Psychology* **59**: 29–53.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* **35**: 217–238.
- Kovacs FE, Knop T, Urbanski MJ, *et al.* (2012) Exogenous and endogenous cannabinoids suppress inhibitory neurotransmission in the human neocortex. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1104–1114.
- Kuczenski R, Segal DS (2005) Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. *Biological Psychiatry* **57**: 1391–1396.
- Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L (2009) Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology* **207**: 163–172.
- Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, *et al.* (2002) Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[<sup>11</sup>C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* **27**: 1027–1035.
- Lindsey KP, Wilcox KM, Votaw JR, *et al.* (2004) Effect of dopamine transporter inhibitors on cocaine self-administration in rhesus monkeys: relationship to transporter occupancy determined by positron emission tomography neuroimaging. *Journal of*



- Little KY, Krolewski DM, Zhang L, Cassin BJ (2003) Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. *American Journal of Psychiatry* **160**: 47–55.
- Lobo DSS, Kennedy JL (2006) The genetics of gambling and behavioral addictions. *CNS Spectr* **11**: 931–939.
- Lodge DJ, Grace AA (2006) The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology* **31**: 1356–1361.
- Lotipour S, Mandelkern M, Alvarez-Estrada M, Brody AL (2012) A single administration of low-dose varenicline saturates  $\alpha 4\beta 2^*$  nicotinic acetylcholine receptors in the human brain. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1738–1748.
- Mandyam CD, Koob GF (2012) The addicted brain craves new neurons: putative role for adult-born progenitors in promoting recovery. *Trends in Neurosciences* **35**: 250–260.
- Martinez D, Gil R, Slifstein M, *et al.* (2005) Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biological Psychiatry* **58**: 779–786.
- Martinez D, Narendran R, Foltin RW, *et al.* (2007) Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *American Journal of Psychiatry* **164**: 622–629.
- Mason BJ (2003) Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk-benefits assessment. *European NeuroPsychopharmacology* **13**: 469–475.
- Mason BJ (2005) Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **6**: 2103–2115.
- Mason BJ, Crean R, Goodell V, *et al.* (2012) A proof-of-concept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1689–1698.
- Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Leher P (2006) Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebo-controlled trial: the role of patient motivation. *Journal of Psychiatric Research* **40**: 382–392.
- McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, *et al.* (2007) Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biological Psychiatry* **61**: 1039–1048.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, *et al.* (2008) Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **32**: 525–549.
- Miedl SF, Peters J, Buchel C (2012) Altered neural reward representations in pathological gamblers revealed by delay and probability discounting. *Archives of General Psychiatry* **69**: 177–186.
- Milad MR, Rauch SL (2012) Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences* **16**: 43–51.
- Narendran R, Lopresti BJ, Martinez D, *et al.* (2012) In vivo evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers. *American Journal of Psychiatry* **169**: 55–63.
- Nathan PJ, O'Neill BV, Mogg K, *et al.* (2012) The effects of the dopamine  $d_3$  receptor antagonist GSK598809 on attentional bias to palatable food cues in overweight and obese subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**: 149–161.
- Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience* **11**: 1445–1449.
- Netzeband JG, Gruol DL (1995) Modulatory effects of acute ethanol on metabotropic glutamate responses in cultured purkinje neurons. *Brain Research* **688**: 105–113.
- Overtom CCE, Bekker EM, van der Molen MW, *et al.* (2009) Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* **65**: 614–619.
- Peng, XO, Xi ZX, Li X, *et al.* (2010) Is slow-onset long-acting monoamine transport blockade to cocaine as methadone is to heroin? implication for anti-addiction medications. *Neuropsychopharmacology* **35**: 2564–2578.

- Petrakis IL, Poling J, Levinson C, *et al.*; VA New England VISN I MIRECC Study Group (2005) Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid Psychiatric disorders. *Biological Psychiatry* **57**: 1128–1137.
- Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, *et al.* (2006) The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **26**: 610–625.
- Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, *et al.* (2012) Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder.
- Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD (2012) Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci* **16**: 81–91.
- Roozen HG, deWaart R, van der Windt DAW, *et al.* (2005) A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology* **16**: 311–323.
- Salamone JD, Correa M, Mingote S, Weber SM (2002) Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **305**: 1–8
- Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, *et al.* (2012) Bariatric surgery versus intensive Medical therapy in obese patients with diabetes. *New England Journal of Medicine* **366**: 1567–1576.
- Schneider S, Peters J, Bromberg U, *et al.*; IMAGEN Consortium (2012) Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. *American Journal of Psychiatry* **169**: 39–46.
- Selzer J (2006) Buprenorphine: reflections of an addictions psychiatrist. *American Society of Clinical Psychopharmacology* **9**: 1466–1467.
- Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, *et al.* (2011) Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry* **168**: 143–151.
- Smith BM, Thomsen WJ, Grottick AJ (2006) The potential use of selective 5-HT<sub>2C</sub> agonists in treating obesity. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **15**: 257–266.
- Solinas M, Goldberg SR (2005) Motivational effects of cannabinoids and opioids on food reinforcement depend on simultaneous activation of cannabinoid and opioid systems. *Neuropsychopharmacology* **30**: 2035–2045.
- Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, *et al.* (2006) PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. *American Journal of Psychiatry* **163**: 387–395.
- Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, *et al.* (2009) Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* **150**: 447–454.
- Sugam JA, Day JJ, Wightman RM, Carelki RM (2012) Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior. *Biological Psychiatry* **71**: 199–205.
- Thomsen WJ, Grottick AJ, Menzaghi F, *et al.* (2008) Lorcaserin, a novel selective human 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> agonist: in vitro and in vivo pharmacological characterization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **325**: 577–587.
- Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, *et al.* (2012) Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry* **169**: 531–536.
- Urban NBL, Girgis RR, Talbot PS, *et al.* (2012) Sustained recreational use of ecstasy is associated with altered pre and postsynaptic markers of serotonin transmission in neocortical areas: a PET study with [<sup>11</sup>C]DASB and [<sup>11</sup>C]MDL 100907. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1465–1473.
- Van de Giessen E, de Bruin K, la Fleur SE, van den Brink W, Booij J (2012) Triple monoamine inhibitor tesofensine decreases food intake, body weight, and striatal dopamine D2/D3 receptor availability in diet-induced obese rats. *European Neuropsychopharmacology* **22**: 290–299.

- Van Holst RJ, Veltman DJ, Buchel C, van den Brink W, Goudriaan AE (2012) Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biological Psychiatry* **71**: 741–748.
- Volkow ND (2006) Stimulant medications: how to minimize their reinforcing effects? *American Journal of Psychiatry* **163**: 359–361.
- Volkow ND, O’Brien CP (2007) Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? *American Journal of Psychiatry* **164**: 708–710.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, *et al.* (2004) Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *American Journal of Psychiatry* **161**: 1173–1180.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F (2011) Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**: 15037–15042.
- Weathers JD, Stringaris AR, Deveney CM, *et al.* (2012) A development study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* **169**: 633–641.
- Wee S, Hicks MJ, De BP, *et al.* (2012) Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects. *Neuropsychopharmacology* **37**: 1083–1091.
- Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A, Vercruysse F, Fitchet M (2004) A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *International Journal of Obesity* **28**: 1399–1410.
- Zack M, Poulos CX (2007) A D1 antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. *Neuropsychopharmacology* **32**: 1678–1686.