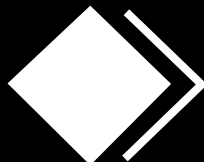
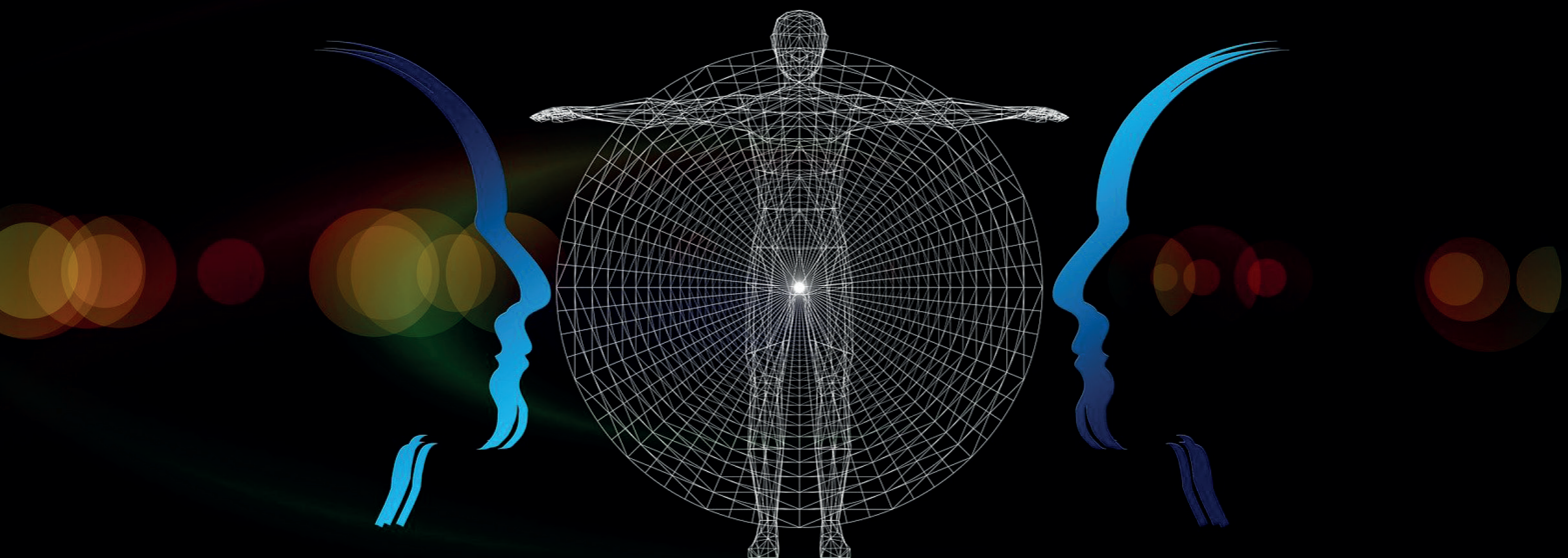


ARILTON MARTINS FONSECA

INTRODUÇÃO À

PSICOFARMACOLOGIA

E NOÇÕES DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



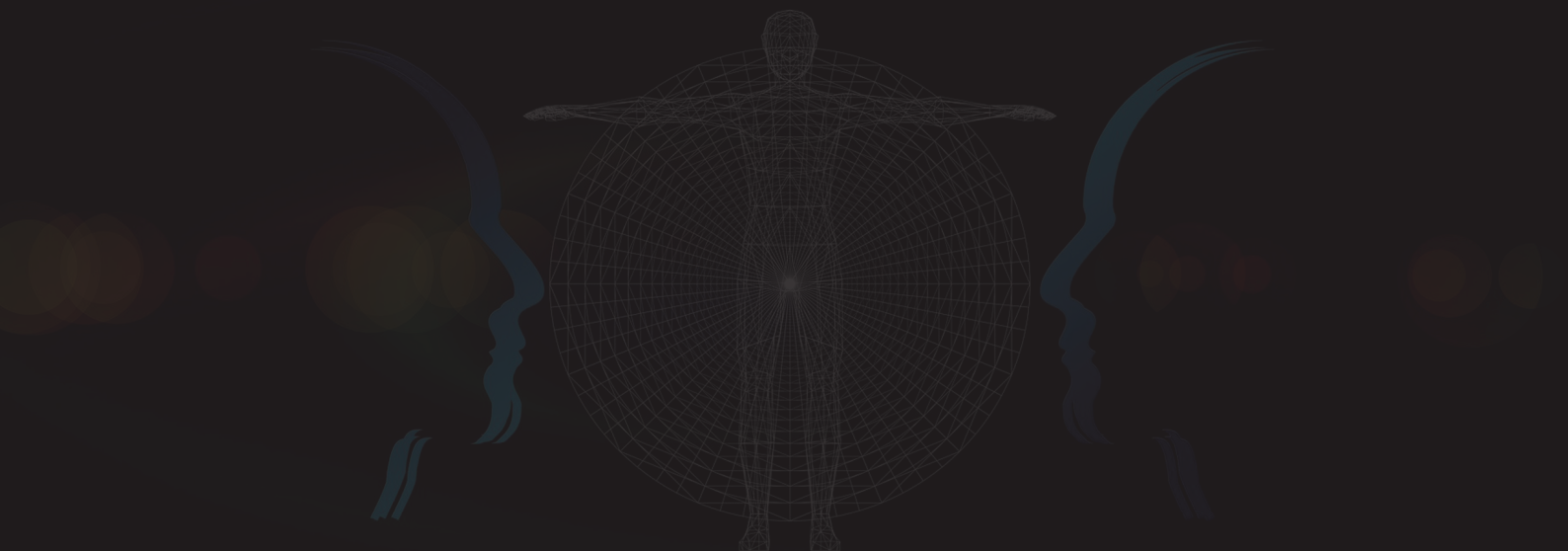
editora científica

ARILTON MARTINS FONSECA

INTRODUÇÃO À

PSICOFARMACOLOGIA

E NOÇÕES DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO



1ª EDIÇÃO
2021



editora científica

Copyright© 2021 por Editora Científica Digital

Copyright da Edição © 2021 Editora Científica Digital

Copyright do Texto © 2021 O Autor



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

F676i Fonseca, Arilton Martins.
Introdução à psicofarmacologia e noções de tratamento farmacológico [livro eletrônico] / Arilton Martins Fonseca. – Guarujá, SP: Científica Digital, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-87196-77-0

DOI 10.37885/978-65-87196-77-0

1. Psicofarmacologia. 2. Farmacologia. I. Título.

CDD 616.8

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo deste livro e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva do autor. Permitido o download e compartilhamento desde que os créditos sejam atribuídos ao autor, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.



editora científica

EDITORA CIENTÍFICA DIGITAL LTDA

Guarujá - São Paulo - Brasil

www.editoracientifica.org - contato@editoracientifica.org

BREVE CURRÍCULO

Arilton Martins Fonseca é graduado em Psicologia, doutorado em andamento no Programa de Pós-graduação em Biologia Química da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Mestrado em Ciência pelo Departamento de Psicobiologia da UNIFESP (2008); Especialização em Neuropsicologia pelo Instituto Neurológico de São Paulo (INESP) da Beneficência Portuguesa, São Paulo – SP (2018); Especialização em Acupuntura pelo Centro de Estudos de Terapias Naturais (CETN) São Paulo – SP (2013). Atualmente é colaborador do Centro de Estudos Etnobotânicos e Etnofarmacológicos (CEE) da UNIFESP – Departamento de Ciências Ambientais.

Palavras-chave: Psicofarmacologia, Ansiedade, Depressão, Esquizofrenia

PREFÁCIO

Desejo compartilhar com o leitor como surgiu o interesse pela Psicofarmacologia e, conseqüentemente, a motivação para escrever este livro.

O interesse pelo tema substâncias psicoativas surgiu em 2001, quando ingressei no Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), dirigido pelo Prof. Dr. E. A. Carlini, para participar do I levantamento Domiciliar Sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil (2001-2002). Nesse período, o CEBRID estava alocado nas dependências do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O Prof. Carlini mantinha dois grupos de estudos sobre drogas psicotrópicas, Epidemiologia e Plantas Medicinais. Participei do grupo de “epidemiologia”,

assim chamado, carinhosamente, pelos seus componentes, grupo este que tinha duas vertentes principais de atividades: uma, voltada para a divulgação de informações científicas e, a outra, para a produção de informações científicas por meio de pesquisas. Já o grupo de plantas medicinais se concentrava principalmente em três diretrizes de trabalho: etnofarmacologia, fitoquímica e farmacologia/toxicologia.

Participei, como pesquisador assistente, de outros projetos realizados pelo CEBRID, como: o Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas entre Crianças e Adolescentes em Situação de Rua nas 27 Capitais Brasileiras (2003-2004); V Levantamento Nacional Sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas Entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio da Rede Pública de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras (2004-2005); e II Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil: Estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país (2005-2007).

O trabalho de pesquisa realizado no mestrado foi o precursor sobre violência doméstica associada ao uso de álcool no Brasil, concluído em 2008, pelo Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), dissertação intitulada “Retrato epidemiológico da violência domiciliar associada ao uso de álcool: um levantamento nas 108 maiores cidades brasileiras”. O doutorado está em andamento pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Química da Universidade Federal de São Paulo

(UNIFESP), tese intitulada “A influência do consumo da Ayahuasca em contexto ritual na cognição, temperamento e religiosidade: uma comparação entre usuários experientes e iniciantes do Centro Luz Divina, Piedade – SP”.

Integrei o quadro de docentes da Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Departamento da Saúde, Curso de Psicologia (2009-2019), no qual fui professor de Psicofarmacologia e desenvolvi atividades acadêmicas, tanto nos cursos de graduação (Biomedicina, Farmácia, Medicina, Odontologia, Psicologia, Radiologia) quanto na pós-graduação (Programa de Residência Multiprofissional em Saúde – áreas de Atenção básica e saúde mental).

A ideia deste livro é proporcionar ao leitor conhecimentos básicos sobre a Psicofarmacologia, reunindo conceitos fundamentais sobre neurotransmissão, conceitos estes que auxiliam na compreensão das ações das drogas sobre o Sistema Nervoso Central e suas consequências no comportamento humano (capítulo 1); em seguida, serão apresentados os fundamentos biológicos e o tratamento farmacológico da depressão (capítulo 2), da ansiedade (capítulo 3) e, por último, da esquizofrenia (capítulo 4).

ARILTON MARTINS FONSECA

Maringá – Paraná



“

A ideia deste livro é proporcionar ao leitor conhecimentos básicos sobre a Psicofarmacologia, reunindo conceitos fundamentais sobre neurotransmissão



SUMÁRIO

PREFÁCIO	5
CAPÍTULO 1	14
1.1 Breve histórico da Psicofarmacologia	14
1.2 Fundamentos da neurotransmissão	17
1.2.1 Neurônio	17
1.2.2 Corpo celular	19
1.2.3 Dendritos	19
1.2.4 Axônio	20
1.2.5 Atividade elétrica na membrana do neurônio	21
1.3 Células da glia	25
1.3.1 Astrócitos	25
1.3.2 Oligodendrócitos	26
1.3.3 Microglíocitos	26
1.4 Sinapse	27
1.4.1 Comunicação entre os neurônios	28
1.5 Os neurotransmissores podem gerar sinais rápidos ou lentos	29
1.5.1 Sinais de início rápido	29
1.5.2 Sinais de início lento	30
1.6 Ações farmacológicas das drogas no SNC	31
1.6.1 Farmacocinética e farmacodinâmica	32
1.7 Principais neurotransmissores do SNC	33

SUMÁRIO

1.7.1 Dopamina	34
1.7.2 Noradrenalina	38
1.7.3 Serotonina	41
1.7.4 Acetilcolina	45
1.7.5 Glutamato	49
1.7.6 GABA	52
 CAPÍTULO 2	56
2.1 Fundamento biológico da depressão	58
2.2 Breve histórico dos antidepressivos	59
2.3 Hipótese monoaminérgica da depressão	61
2.4 Hipótese dos receptores de neurotransmissores monoaminérgicos	62
2.5 Teoria sobre a ação das medicações antidepressivas	64
2.6 Antidepressivos clássicos	66
2.6.1 Princípios gerais da ação dos antidepressivos inibidores da MAO	66
2.6.1.1 Subtipos de enzima MAO	67
2.6.1.2 Reações provocadas pela tiramina e observações dietéticas	70
2.6.2 Princípios gerais da ação dos antidepressivos tricíclicos	73
2.7 Princípios gerais da ação dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)	77
2.8 Princípios gerais da ação dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN)	80
2.9 Princípios gerais da ação dos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN)	82
2.10 Princípios gerais da ação dos antidepressivos inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND)	86

SUMÁRIO

2.11 Evolução do episódio depressivo nas diferentes fases do tratamento	88
CAPÍTULO 3	92
3.1 Ansiedade	92
3.2 Critérios diagnósticos dos transtornos de ansiedade	93
3.3 Tipos de ansiedade	93
3.3.1 Ansiedade normal.....	93
3.3.2 Ansiedade é diferente do medo	94
3.3.3 Ansiedade estado e ansiedade traço	94
3.4 Neurobiologia da ansiedade	95
3.4.1 <i>Locus coeruleus</i>	95
3.4.2 Amígdala.....	96
3.4.3 Hipocampo	97
3.4.4 GABA.....	98
3.4.4.1 Receptor GABA-A.....	98
3.4.5 Serotonina e ansiedade	99
3.4.6 Noradrenalina e ansiedade	99
3.4.7 Estresse e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal	100
3.5 Medicamento do tipo benzodiazepínico	101
3.6 Tratamento farmacológico da ansiedade.....	103
CAPÍTULO 4	106
4.1 Breve histórico sobre a esquizofrenia	106
4.2 Esquizofrenia é caracterizada por episódios psicóticos.....	107
4.3 Critérios diagnósticos da esquizofrenia.....	108
4.4 Neurobiologia da esquizofrenia	109
4.4.1 Hipótese da dopamina.....	109

SUMÁRIO

4.4.1.1 Via mesolímbica dopaminérgica	109
4.4.1.2 Via mesocortical dopaminérgica	110
4.4.1.2.1 Via mesolímbica versus via mesocortical	112
4.4.1.3 Via dopaminérgica nigroestriatal	113
4.4.1.4 Via dopaminérgica tuberoinfundibular	114
4.4.1.5 Via dopaminérgica talâmica	115
4.4.2 Glutamato e esquizofrenia	115
4.4.2.1 Vias glutamatérgicas e esquizofrenia	116
4.4.3 GABA e esquizofrenia	118
4.4.4 Acetilcolina e esquizofrenia	119
4.5 Teorias neurodegenerativas da esquizofrenia	120
4.6 Tratamento da esquizofrenia com drogas antipsicóticas	121
4.6.1 Drogas antipsicóticas convencionais	122
4.6.2 Drogas antipsicóticas atípicas	125
REFERÊNCIAS	128

CAPÍTULO 1

Neste capítulo, apresenta-se um breve histórico da Psicofarmacologia, os fundamentos da neurotransmissão neuronal do Sistema Nervoso Central (SNC) (neurônios, células da glia, sinapse), ações farmacológicas das drogas no SNC (farmacocinética e farmacodinâmica), os principais neurotransmissores (dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina, glutamato e o GABA – ácido gama-aminobutírico) e suas principais projeções no SNC.

1.1 BREVE HISTÓRICO DA PSICOFARMACOLOGIA

A palavra “psicofarmacologia” foi usada pela primeira vez em 1920, por David Macht, um farmacologista americano que descre-

veu os efeitos dos antipiréticos ou antitérmicos da quinina¹ e do ácido acetilsalicílico², em testes de coordenação neuromuscular (BAN, 2015, p. 42).

O marco da psicofarmacologia moderna ocorreu, em 1951, com a síntese da clorpromazina (medicação antipsicótica). Ao longo dos 50 anos seguintes, a compreensão psiquiátrica e o tratamento das doenças mentais mudaram radicalmente, sendo considerado um avanço no tratamento da psicose (BRASLOW; MARDER, 2019).

Paul Charpentier foi quem sintetizou a clorpromazina, em 1951, na empresa farmacêutica francesa Rhône-Poulenc, a qual foi, posteriormente, liberada para investigação clínica em 1952 (CHARPENTIER *et al*, 1952).

O uso potencial do clorpromazina foi reconhecido pela primeira vez na psiquiatria por Henri Laborit, em 1952, um cirurgião e fisiologista do exército francês. Ele descobriu que a clorpromazina produzia desinteresse, sem perda de consciência, e leve sonolên-

1 É um [alcaloide](#) com atividade contra a malária, extraído da árvore de *Cinchona*, que tem cerca de 20 m de altura, pertence à família das Rubiáceas, originárias da América do Sul. Os europeus, em homenagem à condessa Chinchón, esposa do vice-rei espanhol no Peru, classificaram o gênero como *Cinchona*, do qual as espécies mais importantes são: *Cinchona ledgeriana*, *C. officinalis*, *C. calisaya* e *C. pubescens* (DE OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009). No início da década de 1950, uma molécula sintética, análoga à quinina, a cloroquina, dominaria o combate à malária no cenário brasileiro e internacional (SÁ, 2011). A cloroquina e a hidroxicloroquina, embora não haja consenso, estão sendo utilizadas para o tratamento do SARS-CoV-2, agente etiológico da pandemia do Covid-19 (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2020).

2 A história da Aspirina® começou há mais de 3.500 anos, quando a casca do salgueiro era usada como analgésico e antipirético. Na época da descoberta, em 1897, a empresa farmacêutica Bayer® estava produzindo um grande número de novos medicamentos e nenhum indivíduo foi especificamente creditado com essa descoberta. Isso mudou em 1934, quando Albrecht Schmidt escreveu a história da descoberta da Aspirina®, após verificar arquivos da Bayer®, nos quais encontrou registros realizados por Felix Hoffman, em seu livro de laboratório (DESBOROUGH; KEELING, 2017).

cia. Seu primeiro artigo sobre a clorpromazina foi publicado na *La Presse Médicale*, em 1952, intitulado “Um novo estabilizador vegetativo (autônomo)” (LABORIT; HUGUENARD; ALLUAUME, 1952).

Em Paris, as investigações clínicas com a clorpromazina ocorreram no Hospital Saint-Anne, conduzidas pelos psiquiatras Jean Delay e Pierre Deniker, em 1952 (BRASLOW; MARDER, 2019). Os primeiros resultados do uso da clorpromazina, em Saint-Anne, foram apresentados durante a reunião do centenário da *Société Médico-Psychologique*, em 1952 (DELAY; DENIKER; HARL, 1952).

O termo **neuroléptico** foi introduzido na literatura em 1955, por Delay e Deniker, para enfatizar os “fenômenos motores extrapiramidais” causados pela clorpromazina, comercializada como Largactil® (que significa “de grande ação”), bem como pela reserpina³, que apresentavam: ataraxia, efeito sedativo, redução de transtornos psicóticos, produção de síndrome extrapiramidal (ou parkinsoniana), e ações em estruturas subcorticais cerebrais (DELAY; DENIKER, 1955). Em uma tradução livre do grego, **léptico** significa “que toma”, “que agarra” o nervo, enquanto **neuro** se refere ao cérebro ou “tendo uma ação neurológica”. Delay e Deniker (1955) acreditavam que uma ação crucial da clorpromazina era produzir

3 A reserpina é um **alcaloide** proveniente do arbusto *Rauwolfia serpentina* L., da família das *Apocynaceae*. Mais de 100 espécies estão incluídas no gênero *Rauwolfia* e são nativas de regiões tropicais e subtropicais do mundo, incluindo Europa, África, Ásia, Austrália e nas Américas Central e do Sul. A *R. serpentina* foi usada na medicina popular na Índia durante séculos para tratar uma ampla variedade de doenças, incluindo picadas de cobras e insetos, condições febris, malária, dor abdominal e diarreia. Também era usada como estimulante uterino, febrífugo e cura para a insanidade. Essa planta foi mencionada em manuscritos indianos 1000 a.C. (LOBAY, 2015).

um estado de “indiferença psicomotora” especialmente eficaz em reprimir a agitação psicótica e que essa “calma terapêutica” era produzida pelo mesmo mecanismo que levou aos efeitos colaterais motores extrapiramidais.

Em 1954, nos Estados Unidos da América (EUA), o fármaco clorpromazina foi comercializado como Thorazine®, pela empresa farmacêutica americana Smith, Kline & French (SKF), demarcando o início da psicofarmacologia moderna (BRASLOW; MARDER, 2019).

1.2 FUNDAMENTOS DA NEUROTRANSMISSÃO

Para compreender as ações que as drogas promovem sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), entender o impacto dos transtornos mentais sobre o SNC e elucidar as consequências comportamentais dos medicamentos psiquiátricos é importante dominar a linguagem e os princípios da neurotransmissão química (STAHL, 2002, p. 1). Logo, é de suma importância conhecer as células que constituem o sistema nervoso, especificamente o neurônio.

O sistema nervoso é composto por duas classes principais de células: neurônios e células da glia (astrócitos, oligodendrócitos e microgliaócitos) (KANDEL; BARRES; HUDSPETH, 2014, p. 20).

1.2.1 NEURÔNIO

Neurônios são células de comunicação eletroquímica, considerados unidade sinalizadora do sistema nervoso, os quais se comunicam por meio de sinapses. Os neurônios dispõem de di-

ferentes tamanhos e formas que definem suas funções, as quais dependem da localização no sistema nervoso (KANDEL; BARRES; HUDSPETH, 2014, p. 21). Sintomas comportamentais podem suceder quando os neurônios manifestam disfunções (STAHL, 2013, p. 1). Substâncias ou drogas psicoativas são agentes químicos capazes de modificar processos biológicos, função neuronal, induzindo alterações comportamentais (GUIMARÃES, 2005, p. 1), de acordo com a classificação dessas substâncias (SEIBEL, 2010, p. 6).

Geralmente, na estrutura morfológica de um neurônio é possível reconhecer três regiões: corpo celular, dendritos (do grego *déndron* = árvore) e axônio (do grego *áxon* = eixo) (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 19), conforme esquematizado na Figura 1.

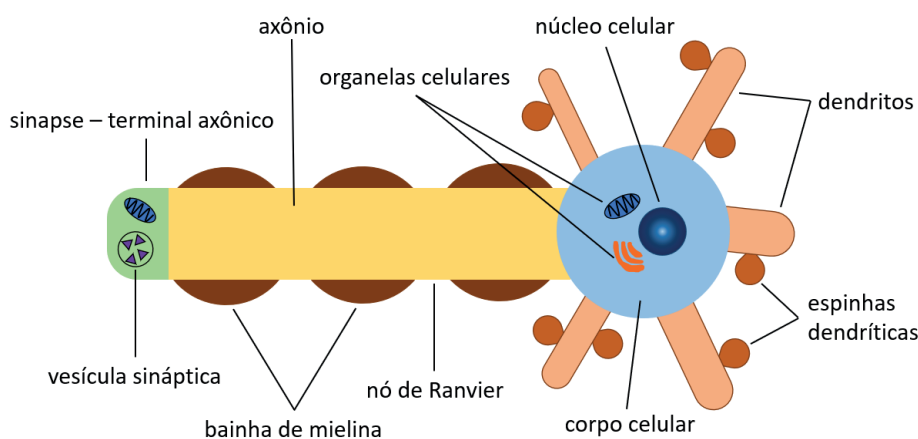


Figura 1 – Esquema de um neurônio, em que se mostram as áreas anatômicas e suas funções específicas. O corpo celular e os dendritos constituem a área somatodendrítica, cuja função é receber grande variedade de sinais de outros neurônios. A área somática, corpo celular, age como integradora química das informações recebidas, como sinais recebidos de dendritos pós-sinápticos, decodificados pelo genoma (núcleo da célula), que codifica os sinais químicos destinados à

comunicação interna ou externa. O axônio é revestido pela bainha de mielina, deixando livres os denominados nós de Ranvier, os quais propagam os sinais elétricos que percorrem a membrana do axônio. A área pré-sináptica, localizada ao final do axônio, contém estruturas específicas que convertem sinais químicos e elétricos na liberação de sinal (neurotransmissores). Em suma, os neurônios têm a capacidade de receber, integrar e transmitir informações sob a forma de sinais eletroquímicos, o que os torna essenciais para o funcionamento do sistema nervoso.

1.2.2 CORPO CELULAR

O corpo celular do neurônio contém núcleo e citoplasma, com organelas citoplasmáticas, comumente encontradas em outras células animais. O corpo celular é o centro metabólico do neurônio, responsável pela síntese de todas as proteínas neuronais, assim como pela maioria dos processos de degradação e renovação de constituintes celulares, inclusive de membranas. Do corpo celular partem prolongamentos, são eles: dendritos e axônio. O corpo celular é local de recepção de estímulos, por meio de sinapses, assim como os dendritos (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 20).

1.2.3 DENDRITOS

Os dendritos, geralmente, ramificam-se numerosamente, como galhos de árvores, originando dendritos de menor diâmetro. São especializados em receber estímulos, traduzindo-os em alterações do potencial de repouso da membrana que se propagam em direção ao corpo do neurônio e, deste, em direção ao axônio. Na estrutura dos dendritos, merecem destaque as espinhas dendríticas, que são numerosas em muitos neurônios e, atualmente, é objeto de diversas pesquisas. Cada espinha é formada por um

componente distal globoso, ligado à superfície do dendrito por uma haste. A parte globosa está conectada a um ou dois terminais axônicos, formando com eles sinapses axodendríticas. Verificou-se, em alguns experimentos, que o número de espinhas dendríticas, em algumas áreas do cérebro, aumenta quando ratos são mantidos em gaiolas enriquecidas com objetos de cores e formas diferentes e elementos móveis que ativam a sensibilidade. Estudos de neurônios *in vitro* indicaram o aparecimento ou desaparecimento de espinhas dendríticas e, logo, das sinapses que ali existiam. Esses resultados apontam que as sinapses do SNC podem ser modificadas pelo ambiente, confirmando sua plasticidade, que pode estar relacionada à aprendizagem e à memória (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 20).

1.2.4 AXÔNIO

O axônio é um prolongamento longo que se origina do corpo celular do neurônio, o seu comprimento pode ser bastante variável, dependendo do tipo de neurônio, podendo medir, nos humanos, de alguns milímetros a mais de um metro (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 22). A mielina é uma membrana biológica rica em lipídeos que envolve os axônios, isolando-os eletricamente e facilitando a condução rápida do impulso nervoso. Assim, a mielina permite: (a) condução mais rápida (saltatória) do impulso nervoso ao longo da fibra nervosa; (b) diminuição dos custos metabólicos

associados à atividade neuronal; (c) diminuição do espaço necessário para acomodar o tecido nervoso e, por último, (d) promove a proteção neuronal (FARIA *et al.* 2017, p. 60).

É importante ressaltar que a mielina, material isolante que permite a rápida condução de sinais elétricos ao longo do axônio, é fornecida por dois tipos de células diferentes: oligodendrócitos e células de Schwann. A mielina do SNC é produzida pelos oligodendrócitos, já no sistema nervoso periférico (SNP) a mielina é produzida pelas células de Schwann. Uma célula de Schwann produz a bainha de mielina para um segmento de um único axônio, enquanto um oligodendrócito produz bainha de mielina para segmentos de até 30 axônios (SCHWARTZ; BARRES; GOLDMAN, 2014, p. 78).

1.2.5 ATIVIDADE ELÉTRICA NA MEMBRANA DO NEURÔNIO

A atividade elétrica dos neurônios, potencial de membrana, ocorre na membrana celular que separa dois ambientes que apresentam composições iônicas particulares: o meio intracelular, denominado citoplasma, no qual há predomínio de íons orgânicos com cargas negativas e potássio (K^+); e o meio extracelular, em que há predomínio de sódio (Na^+) e cloro (Cl^-). Essas cargas elétricas que ocorrem dentro e fora da célula são responsáveis pelo estabelecimento de um potencial elétrico de membrana, de modo que, na maior parte dos neurônios, o potencial de membrana em

repouso está por volta de -60mV a -70mV (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 22).

Os dendritos, ao receber estímulos, traduzem-nos em alterações do potencial de repouso da membrana, pois são especializados nesse processo, que envolve entrada ou saída de determinados íons e pode se expressar por pequenas despolarizações ou hiperpolarizações (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 22).

A membrana plasmática do neurônio é constituída por uma bicamada fosfolipídica impermeável aos íons, como ocorre em outras células, no entanto possuem proteínas que funcionam como canais ou bombas iônicas. O potencial de membrana em repouso se deve especialmente à diferença de concentração dos íons de sódio (Na^+) e potássio (K^+) no exterior e interior do neurônio. Essa diferença é mantida pelo funcionamento dos canais e das bombas de sódio e potássio, que bombeiam Na^+ para o meio externo e K^+ para o meio interno da célula neuronal (MOREIRA, 2013). A bomba de sódio (Na^+) e potássio (K^+) (ver FIGURA 2), responsável pelo transporte dos íons Na^+ e K^+ , transporta três Na^+ para cada dois K^+ , a quantidade de íons de K^+ que sai da célula (por transporte passivo) é superior à quantidade de íons de Na^+ que entra na célula, criando-se um déficit de cargas positivas no exterior da membrana celular. Os canais que existem na membrana celular possibilitam a passagem de Na^+ e K^+ de forma passiva. Quando o neurônio está em repouso, os canais estão fechados,

mas eles se abrem quando a célula é estimulada, permitindo uma rápida entrada de Na^+ , e uma alteração do potencial de membrana de -70mV para $+35\text{mV}$, denominado despolarização (ver FIGURA 3). A rápida alteração do potencial elétrico que ocorre durante a despolarização chama-se de potencial de ação e é da ordem dos 105mV . Quando o potencial de ação atinge o seu máximo durante a despolarização, aumenta a permeabilidade da membrana ao K^+ , e a permeabilidade dos canais de Na^+ . A volta às condições de repouso, no que diz respeito às concentrações iônicas dentro e fora do neurônio, ocorre pela ação da bomba de sódio e potássio (ver FIGURA 2) (MOREIRA, 2013).

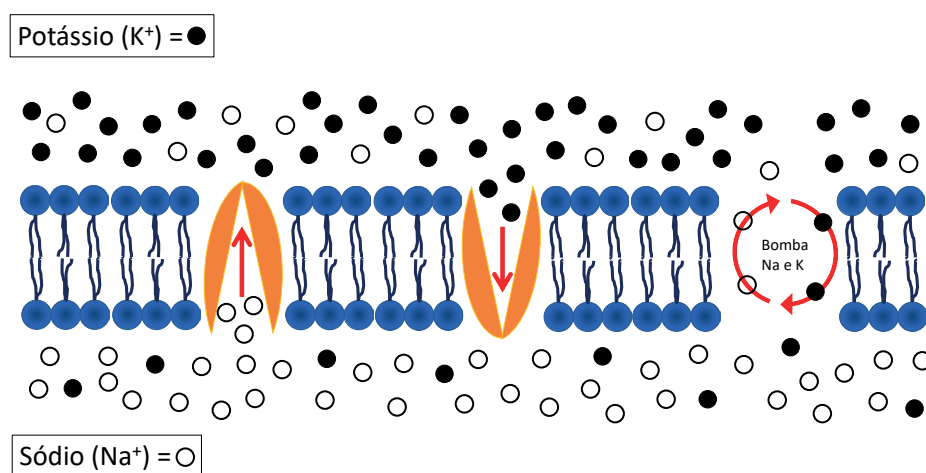


Figura 2 – Esquema da membrana plasmática do axônio neuronal (na cor azul) em que se apresentam os canais de sódio e de potássio (na cor laranja), e a bomba de sódio e potássio (na cor vermelho – com setas). Os círculos cheios representam íons de potássio e os vazios, íons de sódio.

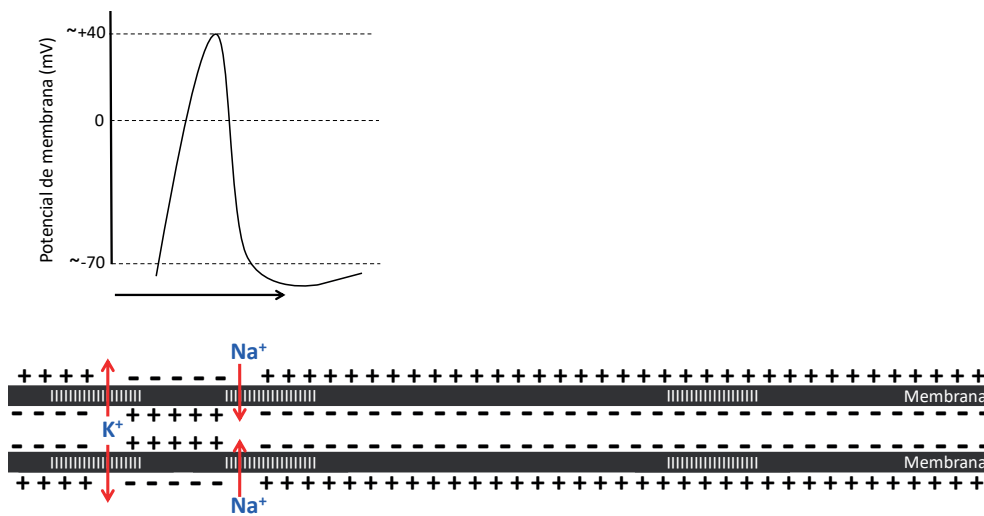


Figura 3 – Esquema de um segmento axônico das membranas plasmáticas (linhas paralelas), ricas em canais de sódio e potássio, sensíveis à voltagem. Nos locais indicados pelas setas, acontece a despolarização maior que 100mV, seguida de repolarização, como mostra o potencial de ação representado no canto superior esquerdo.

A transmissão de um impulso nervoso é um tipo de resposta “tudo ou nada”, ou seja, o estímulo deve ter determinada intensidade para gerar um potencial de ação. O estímulo mínimo necessário para desencadear um potencial de ação é o estímulo limiar e, uma vez atingido esse limiar, o aumento de intensidade não produz um potencial de ação mais forte, mas sim, um maior número de impulsos por segundo. O potencial de ação gerado na membrana estimulada propaga-se à área vizinha, conduzindo à sua despolarização, e assim por diante. Essas sucessivas despolarizações e repolarizações ao longo da membrana do neurônio constituem o impulso nervoso, cuja propagação se faz em um único sentido, dos dendritos para o axônio (MOREIRA, 2013).

1.3 CÉLULAS DA GLIA

As células da glia, também chamadas gliócitos ou neurógia, estão presentes tanto no SNC como no SNP. Atualmente, sabe-se que o número de células da glia e de neurônios é equivalente, por volta de 86 bilhões de neurônios e 85 bilhões de células da glia, no entanto, no passado, acreditava-se que as células gliais eram mais numerosas que os neurônios (LENT, 2010, p. 19; MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 28).

As células da glia que estão presentes no SNC são: astrócitos, oligodendrócitos e microgliaócitos. Os astrócitos e oligodendrócitos são chamados de macróglia, já os microgliócitos, de micróglia.

1.3.1 ASTRÓCITOS

A nomenclatura da célula deriva da sua forma parecida com uma estrela. São reconhecidos dois tipos: astrócitos protoplasmáticos (substância cinzenta) e astrócitos fibrosos (substância branca). Ambos os tipos de astrócitos apresentam funções de sustentação e isolamento de neurônios, têm papel importante para a função neuronal, pois participam do controle dos níveis de potássio extraneuronal, captando esse íon (K^+); também contribuem para a recaptação de neurotransmissores, especialmente o glutamato, que pode ser tóxico para os neurônios. Nos casos de lesão do tecido neuronal, os astrócitos entram em ação, por mitose, e ocupam áreas lesadas (formando

uma espécie de cicatriz). Em caso de degeneração do axônio, os astrócitos assumem a função de fagocitar botões sinápticos em degeneração. Por um lado, os astrócitos secretam fatores neurotróficos essenciais para a sobrevivência e a manutenção de neurônios, assim como na plasticidade sináptica, como a alteração do número ou o tamanho de sinapses (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 29).

1.3.2 OLIGODENDRÓCITOS

Os oligodendrócitos são menores que os astrócitos e possuem poucos prolongamentos. De acordo com sua localização, diferenciam-se em dois tipos: oligodendrócitos satélite ou perineuronal, encontrado junto ao pericário e dendritos; e oligodendrócito fascicular, situado junto às fibras nervosas. Os oligodendrócitos fasciculares são encarregados da formação da bainha de mielina em axônios do SNC (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 29).

1.3.3 MICROGLÍOCITOS

Os microglíócitos são pequenas células alongadas, com núcleo denso, também alongado, e de contorno irregular; possuem poucos prolongamentos que saem das suas extremidades. São encontrados tanto na substância branca quanto na cinzenta e têm funções fagocíticas (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 29).

1.4 SINAPSE

As sinapses são estruturas celulares especializadas que permitem a comunicação altamente específica entre neurônios que compõem o SNC, elas podem ser elétricas e químicas (GUIMARÃES, 2005, p. 60). As sinapses elétricas constituem parte muito pequena das sinapses nos vertebrados e são exclusivamente interneuronais (MACHADO; HAERTEL, 2014, p. 24). Logo, neste texto, será abordada apenas a sinapse química.

A fenda sináptica é o espaço entre o neurônio pré-sináptico e o neurônio pós-sináptico, local onde ocorre a comunicação química, que envolve liberação de substâncias químicas, denominadas neurotransmissores (STAHL, 2013, p. 26), sendo essa transmissão unidirecional (GUIMARÃES, 2005, p. 61).

A Figura 4 apresenta um esquema sináptico que foi ampliado conceitualmente, no qual estão demonstradas as estruturas especializadas que viabilizam a ocorrência da neurotransmissão química. O neurônio pré-sináptico, particularmente, envia terminais axônicos para formar sinapses com o neurônio pós-sináptico. A energia dispendida para a neurotransmissão, a partir do neurônio pré-sináptico, é disponibilizada por mitocôndrias ali situadas. Os neurotransmissores químicos estão armazenados em pequenas vesículas, e estão prontos para a liberação quando ocorre a descarga do neurônio pré-sináptico (STAHL, 2013, p. 26).

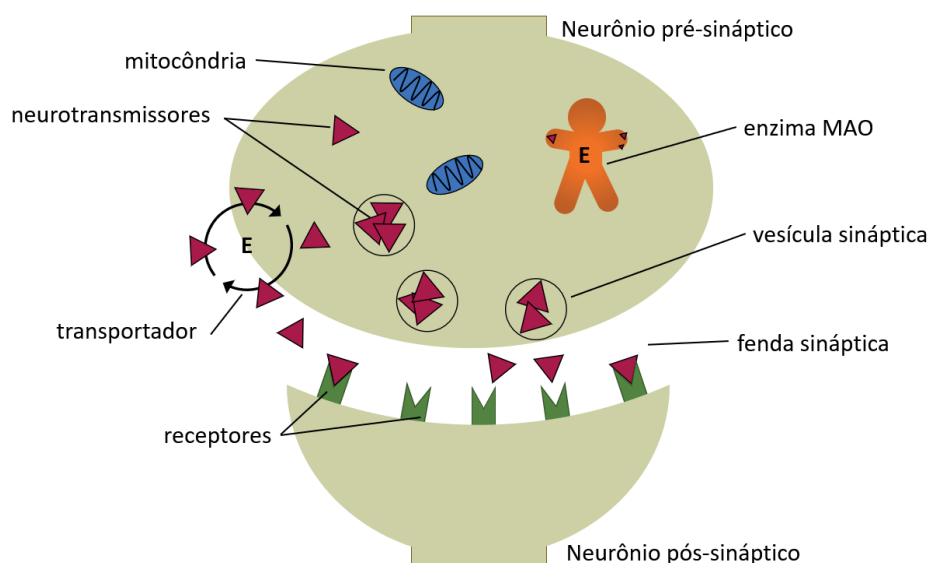


Figura 4 – Esquema de uma sinapse química e seus componentes.

1.4.1 COMUNICAÇÃO ENTRE OS NEURÔNIOS

Os neurônios enviam impulsos elétricos de uma parte à outra da mesma célula, por intermédio de seus axônios, mas esses impulsos elétricos não saltam diretamente de um neurônio para outro. Os neurônios se comunicam por meio da liberação do mensageiro químico, ou neurotransmissores, para os receptores do segundo neurônio (pós-sináptico). Portanto, a comunicação entre os neurônios é química e não elétrica, ou seja, o impulso elétrico que ocorre no primeiro neurônio (pré-sináptico) é convertido em sinal químico na sinapse existente entre ele e o segundo neurônio (pós-sináptico), em um processo denominado neurotransmissão química (STAHL, 2013, p. 39).

Os neurotransmissores ficam armazenados em vesículas sinápticas nos neurônios pré-sinápticos (ver FIGURA 4). Ao atingir

os terminais sinápticos, os impulsos nervosos promovem a fusão de algumas vesículas com a membrana pré-sináptica, esvaziando seu conteúdo na fenda sináptica, assim, após a liberação dos neurotransmissores, eles têm acesso aos sítios receptores, situados na membrana pós-sináptica. Os receptores são estruturas especializadas que lhes permitem reconhecer especificamente um neurotransmissor, de modo similar à união entre a fechadura e a sua chave (STAHL, 2002, p. 4).

1.5 OS NEUROTRANSMISORES PODEM GERAR SINAIS RÁPIDOS OU LENTOS

1.5.1 SINAIS DE INÍCIO RÁPIDO

Alguns sinais de neurotransmissores são de início muito rápido, começando milissegundos após os receptores serem ocupados pelo neurotransmissor. Esses neurotransmissores rápidos alteram a conformação dos receptores, abrindo canais iônicos específicos, são eles: cloro (Cl^-), sódio (Na^+) e potássio (K^+), sendo denominados ionotrópicos. Dois excelentes exemplos dos sinais de início rápido são aqueles gerados pelos neurotransmissores glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA) (ver FIGURA 5). O glutamato é um neurotransmissor que estimula de forma universal praticamente qualquer neurônio, ao passo que o GABA é um mensageiro que inibe de forma universal praticamente qualquer neurônio. Assim, ambos os neurotransmissores podem causar

início rápido da sinalização química, o que altera rapidamente o fluxo de íons, modificando, em milissegundos, a excitabilidade do neurônio (STAHL, 2002, p. 6). Assim, a ativação de receptores pós-sinápticos “ionotrópicos”, por meio dos neurotransmissores glutamato e GABA, abre diretamente canais iônicos, que fazem parte da macromolécula receptora em si, através dos quais os íons, citados anteriormente, chegam ao interior do neurônio pós-sináptico (SIEGELBAUM; CLAPHAM; SCHWARTZ, 2014, p. 209).

1.5.2 SINAIS DE INÍCIO LENTO

De outra forma, os sinais de outros neurotransmissores podem ser mais lentos, podendo demorar de muitos milissegundos até vários segundos completos para ocorrer. Os neurotransmissores de início lento são denominados neuromoduladores. Esses neuromoduladores, apesar do início lento, possuem ação prolongada, por exemplo, as monoaminas noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT) e a acetilcolina (ACh), assim como vários neuropeptídeos (ver FIGURA 5). Ainda que seus sinais possam demorar vários segundos para se desenvolver, as cascatas bioquímicas que desencadeiam podem durar dias (STAHL, 2002, p. 6). Quando esses neurotransmissores se ligam aos receptores pós-sinápticos denominados “metabotrópicos” ocorre uma cascata de eventos neuroquímicos no interior do neurônio pós-sináptico (ativando proteínas que, por sua vez, ativam enzimas efetoras que

frequentemente produzem moléculas que atuam como segundos mensageiros). Inicia-se, assim, uma ação local que pode se espalhar para uma região mais ampla da célula nervosa (SIEGELBAUM; CLAPHAM; SCHWARTZ, 2014, p. 209).

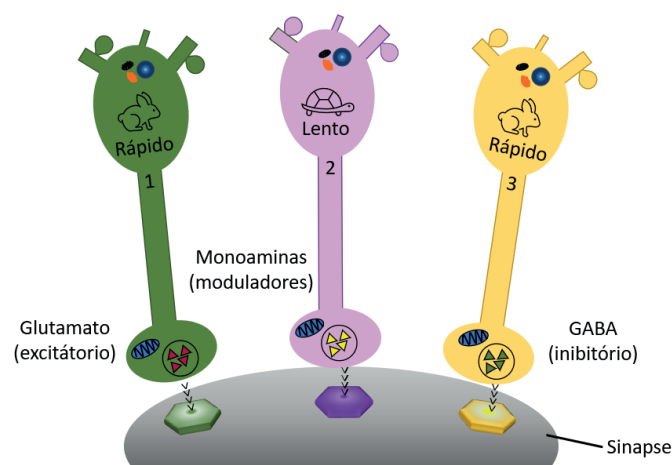


Figura 5 – Apresenta um esquema de alguns dos neurotransmissores que podem gerar sinais rápidos ou lentos. Alguns sinais dos neurotransmissores têm início rápido (neurônios com a figura de uma lebre – 1 e 3), enquanto outros sinais de transmissão têm início lento (neurônio com a figura de uma tartaruga – 2). O neurotransmissor glutamato (neurônio 1) tem início rápido e é excitatório (+) do SNC, enquanto o neurotransmissor GABA (neurônio 3) tem início rápido e é inibitório (-) do SNC. De maneira oposta aos rápidos do glutamato e GABA, a neurotransmissão proporcionada por neurotransmissores monoaminérgicos ou neuropeptídeos tende a ser de início lento (neurônio 2), sendo excitatório (+) ou inibitório (-). É importante esclarecer que o termo rápido, nesse contexto, equivale a alguns milissegundos, enquanto lento se refere a muitos milissegundos ou vários segundos completos.

1.6 AÇÕES FARMACOLÓGICAS DAS DROGAS NO SNC

Neurotransmissores naturais estimulam receptores e são denominados agonistas, porém o rol de opções de substâncias/drogas é muito superior do que apenas a estimulação de receptores,

sabe-se que existe uma ampla gama de possibilidades, denominada espectro agonista. Algumas substâncias/drogas estimulam os receptores da mesma maneira que os neurotransmissores naturais (endógenos) e, conseqüentemente, são agonistas (STAHL, 2002, p. 76). Agonistas são substâncias/drogas que possuem capacidade/afinidade de se ligar de forma específica e reversível aos receptores, desencadeando uma série de eventos (DELUCIA; PLANETA; OLIVERIA FILHO, 2014, p. 45).

Outras substâncias/drogas bloqueiam as ações do neurotransmissor natural em seu receptor e são denominadas antagonistas. Antagonistas verdadeiros exercem sua ação apenas na presença do agonista, ou seja, não possuem atividade intrínseca própria na ausência do agonista (STAHL, 2002, p. 77).

1.6.1 FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

Os principais determinantes dos efeitos clínicos de uma medicação em uma pessoa são definidos por suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

A farmacocinética é a análise quantitativa dos processos de absorção dos fármacos (drogas) e sua passagem pelo organismo por meio de modelos matemáticos. São entendidos como fenômenos farmacocinéticos: absorção, distribuição, excreção e biotransformação, os quais compreendem diversas passagens do fármaco (droga) por intermédio das membranas celulares e barreiras bioló-

gicas, nas quais o transporte de fármaco se processa de diferentes maneiras; ilustra, em outras palavras, o que o organismo faz com a medicação (DELUCIA; PLANETA; OLIVERIA FILHO, 2014, p. 13).

A farmacodinâmica tem como objetivo essencial o estudo dos efeitos bioquímicos, comportamentais e fisiológicos dos fármacos (drogas), bem como do mecanismo de ação sobre as células no SNC e em outros tecidos do corpo, ou seja, ela expressa o que a medicação faz ao organismo (DELUCIA; PLANETA; OLIVERIA FILHO, 2014, p. 13).

1.7 PRINCIPAIS NEUROTRANSMISSORES DO SNC

Atualmente, é reconhecido um grande número de neurotransmissores no cérebro humano. Com base em considerações teóricas sobre a quantidade de material genético presente nos neurônios, pode haver vários milhares de compostos químicos cerebrais singulares (STAHL, 2013, p. 36), porém, neste texto, enfatizar-se-ão apenas alguns neurotransmissores específicos, levando-se em consideração que as drogas psicoativas utilizadas na prática clínica atuam principalmente sobre a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA), a dopamina (DA), a acetilcolina (ACh), o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA). Esses são considerados neurotransmissores clássicos, porque foram os primeiros a serem descobertos, além disso, ocorreram avanços que os tornaram alvo em relação às drogas psicoativas. É importante ressaltar que a

interação dos neurotransmissores com os receptores em geral é transitória, durando de milissegundos a minutos (SCHWARTZ; JAVITCH, 2014, p. 257).

1.7.1 DOPAMINA

A anatomia da dopamina (DA) no SNC apresenta uma organização bastante complexa em relação aos outros neurotransmissores. A DA está presente em diversas áreas cerebrais e os neurônios dopaminérgicos se originam em locais distintos do SNC (SALGADO; CAVADAS 2017, p. 163).

Os neurônios dopaminérgicos utilizam o neurotransmissor DA e sua produção ocorre a partir do aminoácido precursor tirosina, que é captada pelo neurônio dopaminérgico no espaço extracelular e na corrente sanguínea por uma bomba transportadora de tirosina. Uma vez no interior do neurônio dopaminérgico, a tirosina é convertida em DA pela enzima limitante da velocidade de reação tirosina hidroxilase, em seguida, pela enzima dopa descarboxilase. Após esse processo, o neurotransmissor de DA é captado pelas vesículas sinápticas e fica armazenado até ser utilizado durante a neurotransmissão (STAHL, 2013, p. 180).

O neurotransmissor DA pode ser transportado da fenda sináptica para dentro do neurônio pré-sináptico por um transportador de dopamina (ou bomba de transporte), sendo armazenado em vesícula para uso futuro. Outra possibilidade é a degradação ou

destruição do neurotransmissor DA pela enzima catecol-O-metil-transferase (COMT) no meio extracelular (fenda sináptica). Outras enzimas que degradam a DA são a monoamino oxidase A (MAO-A) e a monoamino oxidase B (MAO-B), presentes no meio intra e extracelular (STAHL, 2013, p. 180) (ver FIGURA 6).

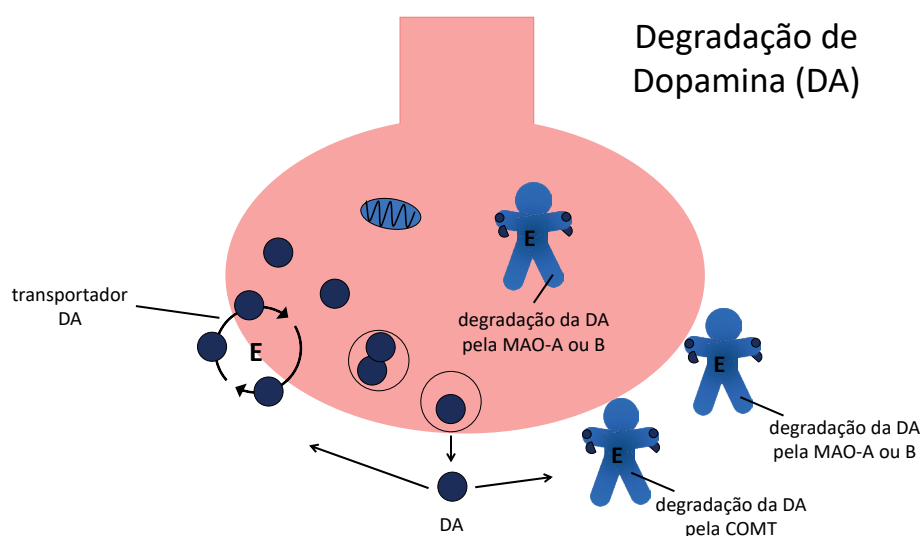


Figura 6 – Esquema de um neurônio dopaminérgico em que se mostram o transportador de DA e o processo de degradação ou destruição dos neurotransmissores DA pelas enzimas MAO-A ou B e COMT.

Os receptores de dopamina são todos do tipo metabotrópicos e se classificam em subtipos D1, D2, D3, D4 e D5, que regulam a neurotransmissão dopaminérgica. O mais conhecido dentre eles é o receptor D2, porque esse é o local primário de ligação de praticamente todas as drogas antipsicóticas ou neurolépticas, assim como dos agonistas dopaminérgicos usados para tratar a doença de Parkinson (SALGADO; CAVADAS 2017, p. 163; STAHL, 2013, p. 181).

As principais vias dopaminérgicas do SNC estão representadas na Figura 7, são quatro as vias bem delimitadas de DA: mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberinfundibular. Recentemente, foi descoberta uma quinta via que inerva o tálamo (STAHL, 2013, p. 182).

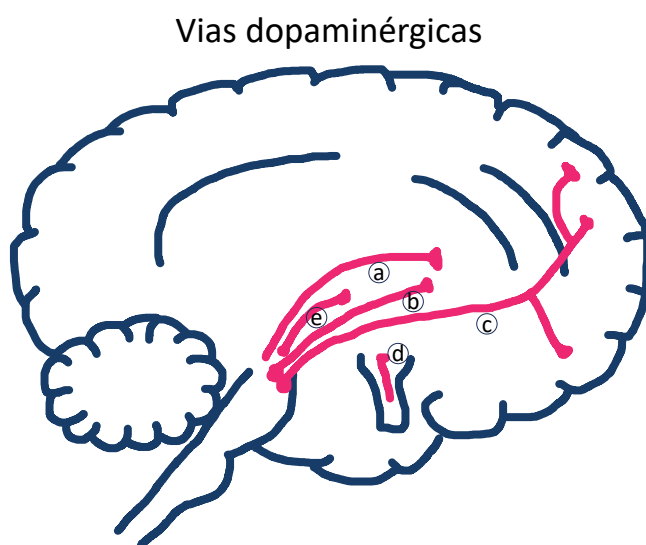


Figura 7 – Esquema das cinco vias dopaminérgicas no SNC: (a) via dopaminérgica nigroestriatal; (b) via dopaminérgica mesolímbica; (c) via dopaminérgica mesocortical; (d) via dopaminérgica tuberinfundibular; e (e) quinta via dopaminérgica.

A via dopaminérgica nigroestriatal se projeta da substância negra aos gânglios da base. Essa neurotransmissão dopaminérgica desempenha papel importante em muitos aspectos do controle motor (extrapiramidal), cognitivo e emocional. A doença de Parkinson acarreta perda de neurônios dessa via, resultando em alterações motoras características dessa patologia (bradicinesia, rigidez e tremores) (SALGADO; CAVADAS 2017, p.163; STAHL, 2013, p.

183).

A via dopaminérgica mesolímbica se projeta da área tegumentar ventral do mesencéfalo para o *nucleus accumbens*. Essa via faz parte do sistema límbico do cérebro, a qual se acredita estar envolvida em muitos comportamentos, como, sensações prazerosas, a poderosa euforia das drogas de abuso (via do reforço ou do prazer), os delírios e as alucinações da psicose (sintomas positivos da esquizofrenia) (STAHL, 2013, p. 183).

A via dopaminérgica mesocortical também se projeta da área tegumentar ventral do mesencéfalo, contudo envia seus axônios para áreas do córtex pré-frontal. Essa via está envolvida em diversas funções cognitivas (córtex pré-frontal dorsolateral), respostas emocionais e motivação, também pode contribuir na mediação dos sintomas afetivos (córtex pré-frontal ventromedial) relacionados aos sintomas da esquizofrenia (SALGADO; CAVADAS 2017, p. 165; STAHL, 2013, p. 183).

A via dopaminérgica tuberoinfundibular ou diencefálica se projeta dos núcleos arqueado e periventricular do hipotálamo (região tuberal), enviando axônios para a camada externa da eminência média (região infundibular). Nessa região, a DA exerce controle da secreção de prolactina da glândula hipófise anterior (SALGADO; CAVADAS 2017, p. 165).

A quinta via dopaminérgica se origina de múltiplas regiões cerebrais, incluindo substância cinzenta periaquedutal, mesencé-

falo ventral, núcleos hipotalâmicos e núcleo parabraquial lateral, e se projeta para o tálamo, sendo sua função ainda pouco conhecida (STAHL, 2013, p. 183).

De acordo com a hipótese monoaminérgica da depressão, caso a DA, de algum modo, fique depletada, pode levar o indivíduo à depressão (STAHL, 2013, p. 342).

1.7.2 NORADRENALINA

A noradrenalina (NA) é produzida por neurônios que se localizam em diversos núcleos do tronco encefálico e medula espinal no entanto grande parte da produção da NA ocorre no *locus coeruleus*, um núcleo localizado na ponte rostral e que contém mais da metade dos neurônios noradrenérgicos existentes no SNC (SALGADO; CAVADAS 2017, p. 163).

O neurônio noradrenérgico utiliza a NA, também conhecida como norepinefrina, como neurotransmissor. A NA é sintetizada, ou produzida, a partir do aminoácido precursor tirosina, que é transportado do sangue até o sistema nervoso por meio de uma bomba de transporte ativo. Quando no interior do neurônio noradrenérgico, a tirosina é sintetizada a partir de três etapas realizadas por três enzimas, nesta ordem: (a) tirosina hidroxilase, enzima limitadora da velocidade de reação e a mais importante enzima na regulação da síntese de NA, pois ela converte o aminoácido tirosina em dopa; (b) a segunda enzima converte dopa em dopa

descarboxilase, que converte dopa em DA. Aqui, é importante frisar que a DA é um neurotransmissor dos neurônios dopaminérgicos, conforme foi apresentado no tópico anterior. Nos neurônios noradrenérgicos, contudo, a DA é apenas um precursor de NA. Assim, (c) a terceira e última enzima de síntese de NA, a dopamina beta-hidroxilase, converte DA em NA, que são armazenadas em vesículas, até serem solicitadas e liberadas na fenda sináptica por um impulso nervoso (STAHL, 2013, p. 315).

A ação da NA é interrompida (degradação) devido ao efeito de duas enzimas destrutivas ou catabólicas principais que transformam a NA em metabólitos inativos, são elas: monoamino oxidase A (MAO-A) ou monoamino oxidase B (MAO-B) e a catecol-O-metil-transferase (COMT), ilustradas na Figura 8. O neurotransmissor NA pode ser transportado da fenda sináptica para o interior do neurônio noradrenérgicos por meio de um transportador de NA, também denominado bomba de recaptação de NA. Esse transportador se localiza no terminal axônico noradrenérgico pré-sináptico, uma imagem que se pode formar do transportador é como se ele fosse um aspirador de pó que retira o neurotransmissor NA da fenda sináptica (ver FIGURA 8). Quando o neurotransmissor de NA volta para o meio intracelular, pode ser armazenado novamente em vesículas para uma reutilização subsequente, no momento em que um novo impulso nervoso ocorrer (STAHL, 2013, p. 315).

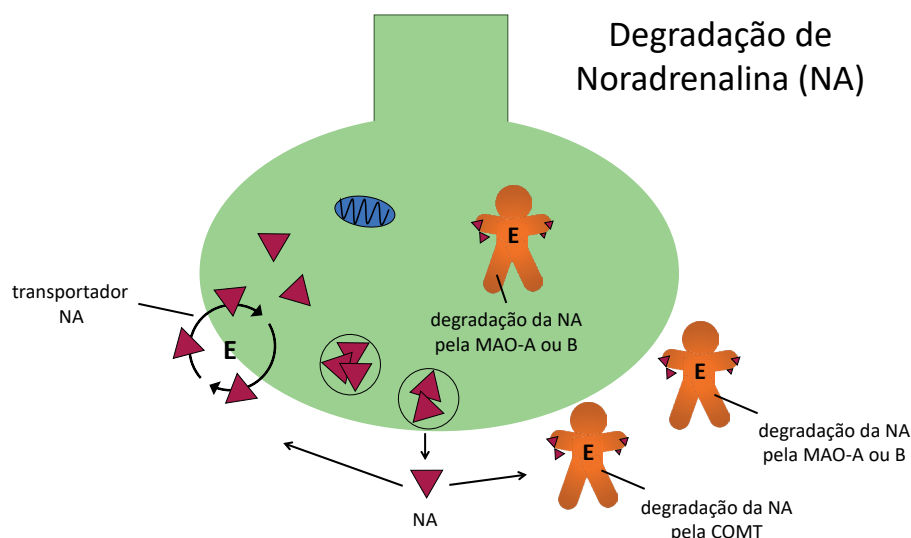


Figura 8 – Esquema de um neurônio dopaminérgico em que se mostram o transportador de NA e o processo de degradação ou destruição dos neurotransmissores NA pelas enzimas MAO-A ou B e COMT.

Os neurônios noradrenérgicos são regulados por múltiplos receptores de NA e podem ser divididos em duas classes principais, os receptores adrenérgicos do tipo α e β , com múltiplos subtipos, são eles: α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 e β_3 (HYMAN; COHEN, 2014, p. 1231).

As principais projeções da NA do SNC estão representadas na Figura 9. Essas projeções podem ser tanto ascendentes quanto descendentes. As ascendentes se originam principalmente no *locus coeruleus* do tronco encefálico, estendendo-se para múltiplas regiões cerebrais. Elas são responsáveis pela regulação do humor, pela cognição e por outras funções. As descendentes estão abaixo da medula espinal e são responsáveis por regular as vias de dor (STAHL, 2013, p. 141).

Principais projeções noradrenérgicas

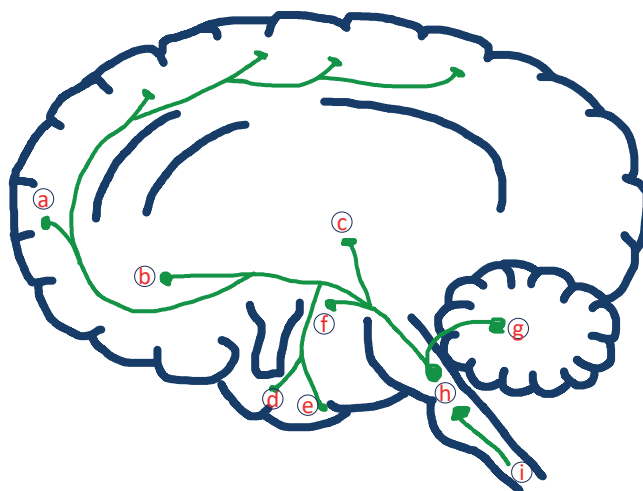


Figura 9 – Esquema das projeções noradrenérgicas no SNC: (a) córtex pré-frontal; (b) prosencéfalo basal; (c) tálamo; (d) amígdala; (e) hipocampo; (f) hipotálamo; (g) cerebelo; (h) centro de neurotransmissores do tronco encefálico (*locus coeruleus*); e (i) medula espinal.

Os neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* ativam-se a uma velocidade basal (tônica) no estado de vigília, e a velocidade de ativação diminui durante o sono, mas durante o sono REM (*Rapid Eye Movement*) não há ativação. Os axônios dos neurônios noradrenérgicos do *locus coeruleus* estão distribuídos pelo cérebro anterior (virtualmente em todo o córtex cerebral). Diversas funções têm sido atribuídas aos neurônios de NA, nomeadamente a regulação do ciclo sono-vigília, aprendizagem e memória, recompensa, apetite, depressão, estresse e ansiedade (SALGADO; CAVADAS 2017, p. 163).

1.7.3 SEROTONINA

A serotonina também é conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-

HT), tem sua síntese a partir do aminoácido triptofano, que é transportado do plasma para o cérebro como precursor de 5-HT. Duas enzimas são responsáveis por converter o triptofano em 5-HT: inicialmente, o triptofano hidroxilase converte o triptofano em 5-hidroxi-triptofano, após, a descarboxilase de aminoácidos aromáticos converte a 5-hidroxi-triptofano em 5-HT. Como as outras aminas, depois da síntese, a 5-HT é envasada em vesículas sinápticas, as quais ficam armazenadas até serem utilizadas durante a neurotransmissão (CAPELA; CARVALHO, 2017, p. 173).

A ação da 5-HT finaliza quando é degradada ou destruída pela enzima MAO e convertida em metabólito inativo (ver FIGURA 10). Os neurônios serotoninérgicos contêm MAO-B, que apresentam baixa afinidade por esse neurotransmissor, motivo pelo qual se considera que grande parte das 5-HT seja degradada pela MAO-A que fica fora do neurônio, meio extracelular, após sua liberação na fenda sináptica. O neurônio pré-sináptico serotoninérgico também tem um transportador de 5-HT, específico de 5-HT, retirando os neurotransmissores da sinapse e colocando-os de volta no interior do neurônio pré-sináptico. Esses neurotransmissores de 5-HT, armazenados em vesículas sinápticas, estão prontos para uso posterior em outra neurotransmissão (STAHL, 2013, p. 230).

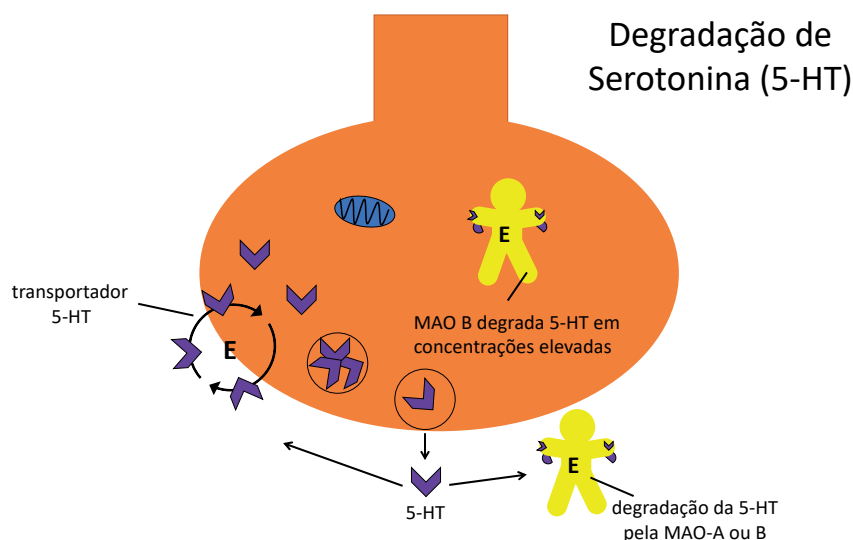


Figura 10 – Esquema de um neurônio serotoninérgico, em que se mostram o transportador de 5-HT e o processo de degradação ou destruição dos neurotransmissores 5-HT pelas enzimas MAO-A ou B.

A 5-HT possui muitos subtipos diferentes de receptores, o sistema de receptores serotoninérgicos encontra-se classificado em sete famílias que se dividem em vários subtipos, são eles: 5-HT₁ (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}), 5-HT₂ (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}), 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅ (5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}), 5-HT₆ e 5-HT₇. Com exceção do 5-HT₃, todos os demais receptores de 5-HT são metabotrópicos (CAPELA; CARVALHO, 2017, p. 177).

As principais projeções da 5-HT do SNC são mostradas na Figura 11. Assim como a NA, a 5-HT tem projeções ascendentes e descendentes. As projeções ascendentes de 5-HT se originam no tronco encefálico (núcleos da rafe) e se expandem dentre as mesmas regiões que a NA, com projeções adicionais ao estriado

e ao *nucleus accumbens*. Já as projeções descendentes se projetam para baixo no tronco encefálico e na medula espinal (STAHL, 2013, p. 142).

Principais projeções serotoninérgicas (5-HT)

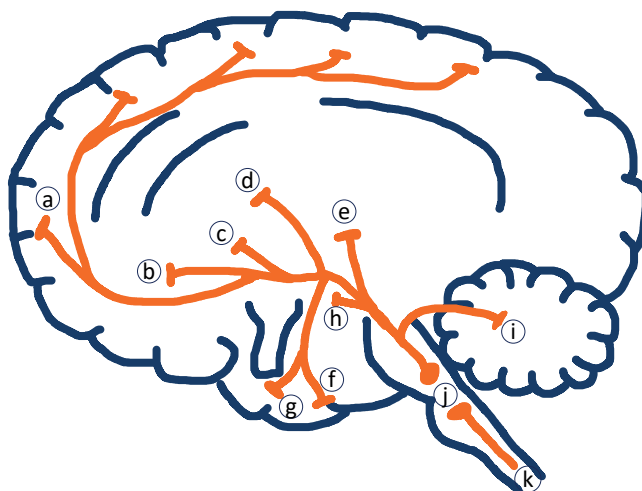


Figura 11 – Esquema das projeções serotoninérgicas no SNC: (a) córtex pré-frontal; (b) prosencéfalo basal; (c) nucleus accumbens; (d) estriado; (e) tálamo; (f) hipocampo; (g) amígdala; (h) hipotálamo; (i) cerebelo; (j) centro de neurotransmissores do tronco encefálico (núcleos da rafe); e (k) medula espinal.

As projeções serotoninérgicas do SNC podem regular processos comportamentais e neuropsicológicos modulados pela 5-HT, como: depressão, ciclo circadiano, humor, emoções, memória e aprendizagem, sistema de recompensa, apetite, comportamento sexual, ansiedade e pânico, impulsividade e compulsividade, agressividade, alguns sintomas da esquizofrenia, ação alucinatória, endocrinologia e metabolismo, mecanismos de dor e síndrome serotoninérgica, dentre outras funções (CAPELA; CARVALHO, 2017, p. 184).

Aproximadamente 95% da 5-HT estão localizados no trato gastrointestinal, e os 5% restantes, no SNC (KIM; CAMILLERI, 2000; KUYPERS, 2019). Além da 5-HT, seus receptores também estão presentes no cérebro e no intestino, embora apresentem funções diferentes nas respectivas localizações. A 5-HT periférica está localizada nas plaquetas, nos mastócitos e nas células enterocromafins, onde modula a motilidade e as funções digestivas no sistema gastrointestinal (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 39).

1.7.4 ACETILCOLINA

O neurotransmissor acetilcolina (ACh) é formado nos neurônios colinérgicos a partir de dois precursores: a colina e a acetil coenzima A. A colina deriva de fontes alimentares e intraneuronais, ao passo que a acetil coenzima A é produzida a partir da glicose nas mitocôndrias neuronais. Assim, esses dois substratos interagem com a enzima de síntese colina acetil transferase, resultando no neurotransmissor ACh (STAHL, 2013, p. 612).

A ação da ACh pode terminar pela atuação de duas enzimas diferentes: acetilcolinesterase (AChE), presente tanto intracelular quanto extracelular, e butirilcolinesterase (BuChE), especificamente presente nas células da glia (ver FIGURA 12). Ambas convertem ACh em colina, a qual é transportada pelo transportador de colina da fenda sináptica para o meio intracelular do neurônio pré-sináptico. A colina, quando no interior do neurônio pré-sináptico,

pode ser reciclada em ACh e embalada em vesículas, que ficam à disposição para serem utilizadas em outra neurotransmissão (STAHL, 2013, p. 613).

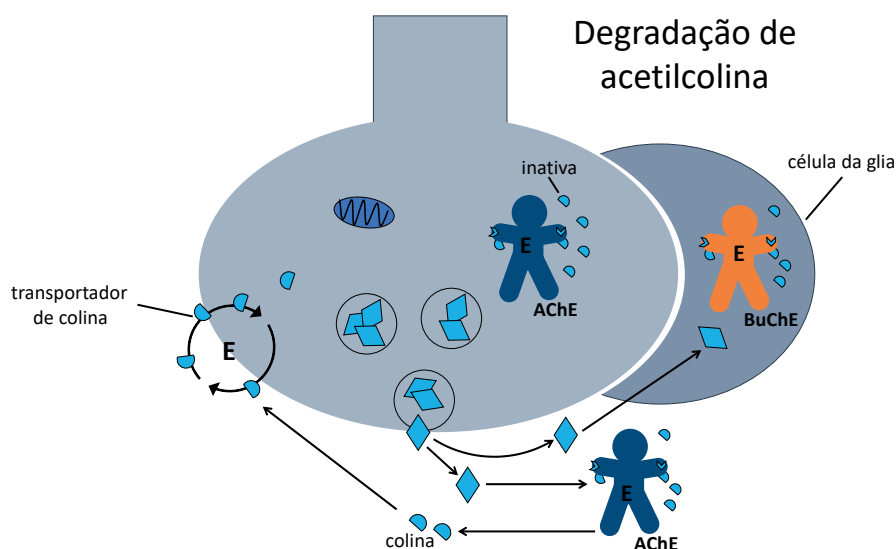


Figura 12 – Esquema de um neurônio colinérgico, em que se mostram o transportador de colina e o processo de degradação ou destruição dos neurotransmissores ACh pelas enzimas BuChE e AChE.

Os receptores de ACh são numerosos, os principais subtipos de receptores colinérgicos são os nicotínicos e os muscarínicos. Tradicionalmente, os receptores muscarínicos são estimulados pelo alcaloide de cogumelos muscarina, enquanto os receptores nicotínicos, pelo alcaloide do tabaco nicotina. Os receptores muscarínicos incluem: M1, M2, M3, M4 e M5. O mais conhecido é o M1, que parece ser a chave de regulação de algumas funções de memória da ACh, agindo em algumas sinapses colinérgicas (CORDEIRO; CORREIA-DE-SÁ, 2017, p. 136). Já os receptores nicotínicos são

subtipos diferentes que atuam fora do SNC, nos músculos esqueléticos e nos neurônios ganglionares do sistema nervoso autônomo (HORN; SWANSON, 2014, p. 924). Dois dos mais importantes desses receptores colinérgicos nicotínicos são os subtipos com todas as subunidades $\alpha 7$ e o subtipo com subunidades $\alpha 4 \beta 2$, sendo o último, pós-sináptico, a exercer papel importante na regulação da liberação de DA no *nucleus accumbens*. É considerado alvo primário da nicotina do tabaco e contribui com propriedades de reforço e de produção de dependência do uso do tabaco (STAHL, 2013, p. 613).

A Figura 13 mostra as projeções da ACh provenientes do centro de neurotransmissão do tronco encefálico, que se estendem a diversas regiões cerebrais, muito próximas aos neurônios monoaminérgicos, que são responsáveis por inervar várias áreas cerebrais.

Principais projeções da acetilcolina – tronco encefálico

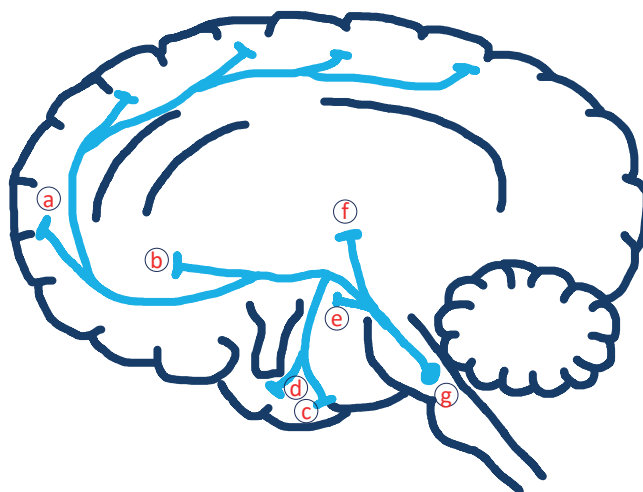


Figura 13 – Esquema das projeções colinérgicas no SNC – tronco encefálico: (a) córtex pré-frontal; (b) prosencéfalo basal; (c) hipocampo; (d) amígdala; (e) hipotálamo; (f) tálamo; e (g) centro de neurotransmissores do tronco encefálico.

As projeções colinérgicas do tronco encefálico podem regular a ativação, a cognição e diversas outras funções. Existem projeções eferentes, pequenos núcleos do tronco encefálico que se projetam para os núcleos basais do tálamo, hipotálamo e amígdala, os quais suprem a inervação colinérgica ascendente (CORDEIRO; CORREIA-DE-SÁ, 2017, p. 126; STAHL, 2013, p. 142).

Na Figura 14, representam-se as projeções da ACh oriundas do prosencéfalo basal, seguindo em direção ao córtex pré-frontal, ao hipocampo e à amígdala.

Principais projeções da acetilcolina – prosencéfalo basal

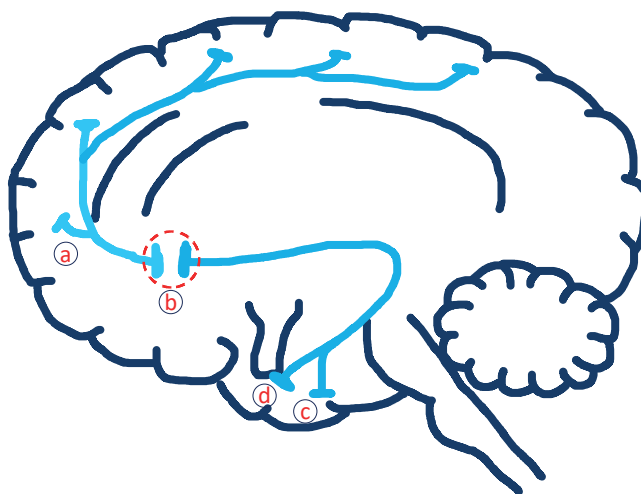


Figura 14 – Esquema das projeções colinérgicas no SNC – prosencéfalo basal (pontilhado em vermelho): (a) córtex pré-frontal; (b) prosencéfalo basal; (c) hipocampo; e (d) amígdala.

A projeções colinérgicas provenientes do prosencéfalo basal são formadas por corpos celulares de ACh, um segundo local de projeções colinérgicas, talvez o mais importante, e é constituído

pela área conhecida como núcleo basal (de Meynert), bem como o núcleo septal medial e a faixa diagonal. Acredita-se que essas projeções colinérgicas exerçam papel relevante na memória (STAHL, 2013, p. 142).

1.7.5 GLUTAMATO

O ácido glutâmico, ou glutamato, é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, considerado a “chave geral” do cérebro, pois pode excitar e ativar praticamente todos os neurônios do SNC (STAHL, 2013, p. 188). A plasticidade das sinapses glutamatérgicas tem sido amplamente pesquisada e acredita-se que estas formam a base dos processos de armazenamento de informações no cérebro (SANTOS; CARVALHO, 2017, p 86).

O neurotransmissor glutamatérgico é um aminoácido, assim, seu uso principal não é como neurotransmissor, mas como aminoácido fundamental na biossíntese das proteínas (STAHL, 2013, p. 188). Como neurotransmissor, ele é sintetizado a partir da glutamina nas células da glia, que também auxiliam na reciclagem e na regeneração de mais glutamato após a liberação deste na neurotransmissão (ver FIGURA 15). O glutamato se acumula em vesículas sinápticas do terminal pré-sináptico, é liberado e atua ao se ligar aos receptores do neurônio pós-sináptico. Quando liberado para a fenda sináptica, o glutamato é rapidamente removido pelos transportadores de aminoácidos excitatórios, existentes

tantos nos neurônios glutamatérgicos quanto nas células da glia (SANTOS; CARVALHO, 2017, p. 86). Parece que o transportador de aminoácido excitatório do neurônio pré-sináptico do sistema glutamatérgico não desempenha papel tão importante na reciclagem e na recuperação do glutamato quanto os contidos na célula da glia (STAHL, 2013, p. 188).

É importante salientar que não há degradação ou destruição dos neurotransmissores de glutamato, somente a sua reciclagem e a recuperação.

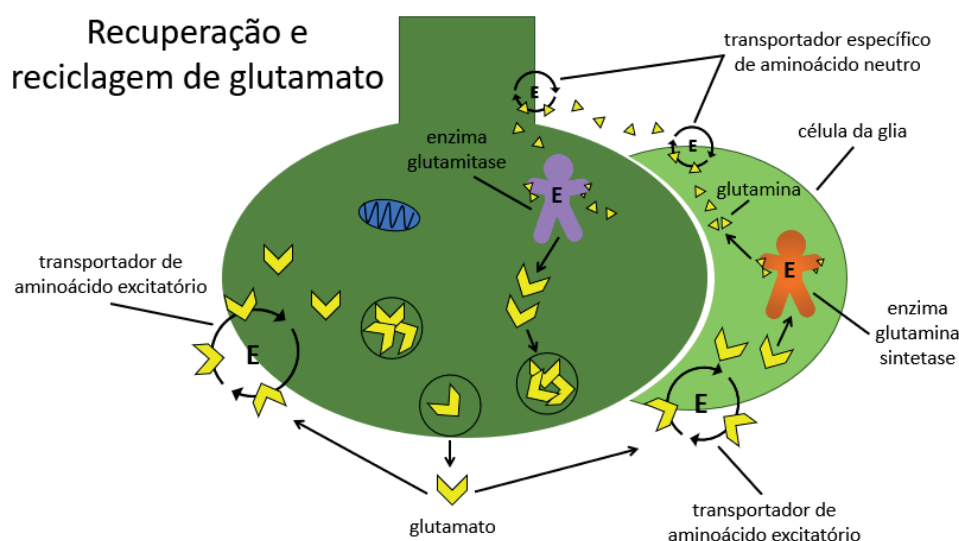


Figura 15 – Esquema de um neurônio glutamatérgico em que se apresentam os transportadores de aminoácido excitatório (neurônio pré-sináptico e célula da glia) e os transportadores de aminoácido neutro (na célula da glia e no neurônio pré-sináptico). E, também, o processo de conversão do neurotransmissor glutamato em glutamina pela enzima glutamina sintetase (interior da célula da glia) e conversão da glutamina em glutamato pela enzima glutamitase (interior do neurônio pré-sináptico).

Os receptores glutamatérgicos se dividem em duas grandes

famílias: os receptores metabotrópicos e os receptores ionotrópicos (canais iônicos controlados por ligantes e receptores ligados a canais iônicos). Os receptores metabotrópicos se dividem em três grupos: (a) grupo I (mGlu1 e mGlu5); (b) grupo II (mGlu2 e mGlu3) e (c) grupo III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 e mGlu8), enquanto os receptores ionotrópicos se dividem por classe funcional, são eles: AMPA (GluA1, GluA2, GluA3 e GluA4); Cainato (GluK1, GluK2, GluK3, GluK4 e GluK5); NMDA (GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D e GluN3A/B) (SANTOS; CARVALHO, 2017, p. 89).

O glutamato captado para o interior da célula da glia, via transportador de aminoácido excitatório, é convertido em glutamina pela enzima glutamina sintetase. Após a conversão, a glutamina é liberada pela célula da glia por meio do transportador de aminoácido neutro e é captada pelo neurônio pré-sináptico, também por um transportador de aminoácido neutro, sendo convertida em glutamato pela enzima mitocondrial glutaminase, no interior do neurônio pré-sináptico (ver FIGURA 15) (SANTOS; CARVALHO, 2017, p. 86).

De maneira geral, como dito anteriormente, o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e atua em conjunto com os receptores ionotrópicos e metabotrópicos que permitem a comunicação excitatória. Podem ocorrer alterações na conformação neuronal do glutamato, conhecidas como plasticidade sináptica, relacionadas à aprendizagem e à formação de memórias, assim como de outros comportamentos (SANTOS; CARVALHO, 2017, p.

102), por exemplo, na esquizofrenia (relacionados a neurônios piramidais de glutamato no córtex pré-frontal) (STAHL, 2013, p. 194).

1.7.6 GABA

O ácido gama-aminobutírico (GABA) está presente em altas concentrações em várias regiões do cérebro e na medula espinal, no entanto existe em baixa quantidade, ou é inexistente, em tecidos nervosos periféricos, como, nervo ciático e em outros órgãos periféricos (fígado, coração e baço). A concentração de GABA é aproximadamente mil vezes superior à de outros neurotransmissores monoaminérgicos levando-se em consideração a mesma região cerebral, o que realça a importância desse neurotransmissor no cérebro dos mamíferos (AGOSTINHO; ARAÚJO, 2017, p. 104).

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do cérebro e exerce, geralmente, um papel importante na regulação da redução da atividade de diversos neurônios, incluindo os das amígdalas e das alças corticoestriadas-talâmicas-corticais, com a finalidade de aliviar a ansiedade. O GABA é um neurotransmissor inerente relacionado à ansiedade e à ação ansiolítica de muitas drogas usadas para tratar o espectro dos transtornos ansiosos (STAHL, 2013, p. 490).

O GABA é sintetizado, ou produzido, a partir do aminoácido glutamato (ácido glutâmico) pelas ações da enzima ácido glutâmico descarboxilase. Depois de produzido nos neurônios pré-siná-

ticos, o GABA é transportado para o interior de vesículas sinápticas por transportadores vesiculares de aminoácidos inibitórios, permanecendo nessas vesículas até ser liberado no espaço sináptico durante a neurotransmissão inibitória (AGOSTINHO; ARAÚJO, 2017, p. 105). A ação do GABA pode terminar por múltiplos mecanismos, o GABA pode ser transportado da fenda sináptica para dentro do neurônio pré-sináptico, por meio do transportador de GABA, podendo ser reenvasado pelas vesículas intracelulares, novamente, para uso em nova neurotransmissão GABAérgica. Outra possibilidade é quando o GABA é reinserido no neurônio pré-sináptico e pode ser convertido em substância inativa, ou seja, degradado ou destruído pela enzima intracelular GABA transaminase (GABA-T) (STAHL, 2013, p. 490) (ver FIGURA 16).

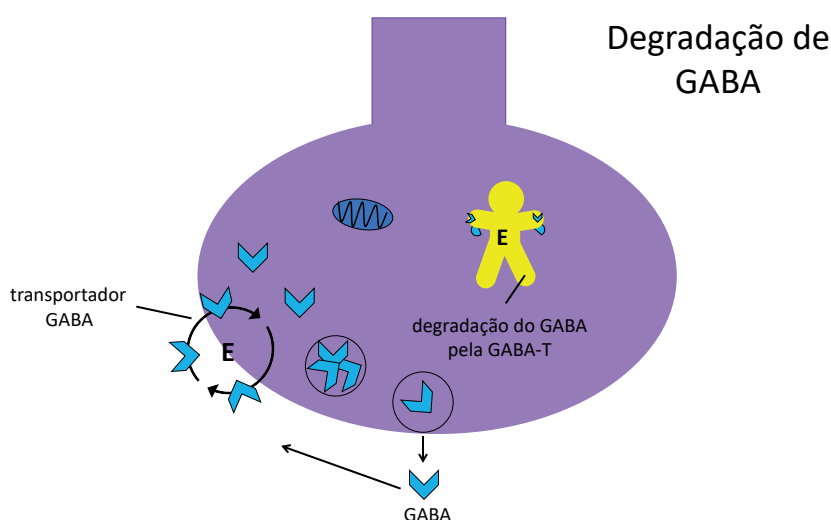


Figura 16 – Esquema de um neurônio GABA em que se mostram o transportador de GABA e o processo de degradação ou destruição dos neurotransmissores GABA pela enzima intracelular GABA-T.

Os neurotransmissores GABA atuam essencialmente em dois tipos de receptores: ionotrópico e metabotrópico. Os ionotrópicos são formados por canais permeáveis de íons de cloro (Cl^-): GABA-A e GABA-C, já os metabotrópicos são receptores do tipo GABA-B (AGOSTINHO; ARAÚJO, 2017, p. 111).

Em termos gerais e estruturais, os receptores ionotrópicos do GABA-A são constituídos por cinco subunidades organizadas em um complexo heteropentamérico (ver FIGURA 17), nos quais cada receptor possui dois locais de ligação para o GABA, e apresenta também locais de ligação para os benzodiazepínicos (BZD) e neuroesteroides (álcool e anestésicos gerais). Vale ressaltar que são alvos dos receptores GABA-A o álcool, os benzodiazepínicos e os barbitúricos (AGOSTINHO; ARAÚJO, 2017, p. 111).

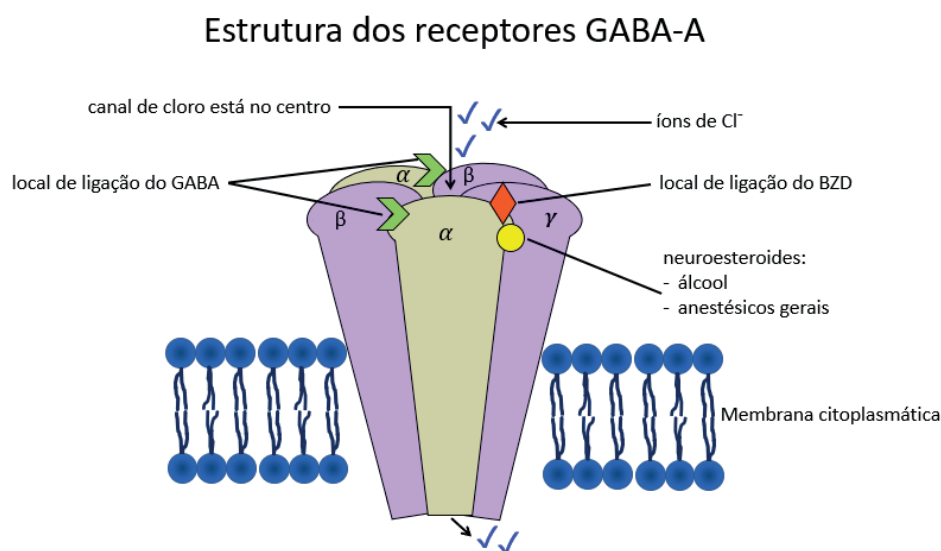


Figura 17 – Esquema das principais estruturas de receptores de GABA-A, incluindo a membrana citoplasmática neuronal. O canal de cloro (Cl^-) está no meio das cinco subunidades. Estão representadas as subunidades pelas letras gregas α , β e γ e o tipo de função de cada subtipo de receptor de GABA-A vai depender das subunidades que ele contenha.

Os receptores de GABA-A apresentam peculiaridades estruturais e funcionais características, uma delas é a modulação alostérica positiva desses receptores. Os receptores de GABA-A são sensíveis aos medicamentos do tipo BZD que apresentam locais específicos para ligação dos BZD, são considerados moduladores alostéricos positivos. O neurotransmissor GABA, ao se ligar aos seus locais no receptor GABA-A, aumenta a frequência de abertura dos canais de íons de cloro, permitindo, portanto, a passagem de mais íons de cloro. O BZD, ao se ligar ao receptor de GABA-A, na ausência do neurotransmissor GABA, não exerce qualquer efeito sobre o canal de íons de cloro, ao contrário, quando um BZD se ligar ao receptor GABA-A, na presença do neurotransmissor GABA, o modulador alostérico positivo faz o canal de cloro se abrir em frequência ainda maior do que somente na presença do neurotransmissor GABA (STAHL, 2013, p. 495).

Existe um papel importante do sistema GABAérgico no tratamento dos transtornos ansiosos, assim como o uso das medicações do tipo benzodiazepínico. Esse tipo de medicação tem sido amplamente utilizado para estimular as ações do GABA em diversas áreas cerebrais, com a finalidade de aliviar, não só a ansiedade, mas também o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), o transtorno do pânico, o transtorno do estresse pós-traumático na prática da clínica médica (STAHL, 2013, p. 490, 519). Outra

possibilidade de uso dessa medicação é como coadjuvante no tratamento de transtornos relacionados a substâncias e transtornos aditivos.



A farmacodinâmica tem como objetivo essencial o estudo dos efeitos bioquímicos, comportamentais e fisiológicos dos fármacos



CAPÍTULO 2

No decorrer deste capítulo, serão abordados os temas: fundamento biológico da depressão, um breve histórico sobre as drogas antidepressivas, hipótese monoaminérgica da depressão, hipótese dos receptores de neurotransmissores monoaminérgicos, teoria sobre a ação das medicações antidepressivas sobre o SNC, e as principais classes de medicações para o tratamento da depressão: (a) antidepressivos clássicos: inibidores da enzima monoamino oxidase (IMAO e IRMA) e tricíclicos; (b) antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN); antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN); e antidepressivos inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND).

2.1 FUNDAMENTO BIOLÓGICO DA DEPRESSÃO

O desenvolvimento das neurociências tem sido um desafio

para a compreensão das bases biológicas da mente humana (processos encefálicos), mediante as quais o ser humano expressa suas emoções, seu comportamento, sua memória e seu aprendizado. Assim, o mérito das descobertas científicas, nas últimas décadas, recai sobre as ciências biológicas, seja pelo sequenciamento dos genes seja pela possível interferência nos processos biológicos celulares (KANDEL; HUDSPETH, 2014, p. 5).

Tais avanços propiciaram elucidações de diferentes mecanismos neuronais subjacentes ao comportamento humano e ampliaram consideravelmente as possibilidades de investigação dos transtornos e síndromes psicopatológicas que contribuíram no progresso tecnológico e no desenvolvimento de drogas utilizadas na psicofarmacologia (LÓPEZ-MUÑOZ; ALAMO, 2009).

2.2 BREVE HISTÓRICO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Foi anunciado em 1957, por Kuhn (1958), durante um congresso internacional na Suíça, o tratamento para depressão com o iminodibenzil (G22355), mais tarde denominado imipramina, comercializado como Tofranil®, surgindo assim, o antidepressivo tricíclico.

No entanto, a imipramina (Tofranil®) não foi o primeiro medicamento antidepressivo a ser descoberto. Segundo Cordás (2002, p. 92), em 1951, foi comprovado o efeito da iproniazida no tratamento da tuberculose, medicação usada em grande escala para esse fim, salvando milhares de pacientes. Estudos realizados

por Zeller *et al.* (1952) detectaram que a iproniazida tinha propriedades inibidoras da enzima MAO, pois tornava inativa a adrenalina e NA, indicando estimulação sináptica. Loomer, Saunders e Kline (1957) apresentaram evidências de que a iproniazida era bastante eficiente como inibidor da MAO em pacientes psiquiátricos, uma vez que 70% dos pacientes psiquiátricos deprimidos e retraídos responderam favoravelmente à iproniazida. Sucedeu, assim, o primeiro grupo de medicamentos antidepressivos, posteriormente conhecidos como inibidores da MAO (IMAO). A literatura científica considera como antidepressivos clássicos os IMAOs e os tricíclicos.

Durante a década de 1960, surgiram as primeiras pesquisas com substâncias psicoativas inibidoras seletivas da recaptação (HEALY, 2003, p. 71). Em 1974, foi realizada a primeira publicação sobre os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), em uma edição do renomado periódico científico *Life Sciences*, nos EUA, quando se apresentou a fluoxetina (Prozac®) como o primeiro ISRS a ser sintetizado e desenvolvido pela empresa norte-americana Eli Lilly®. Assim, foi considerada a molécula prototípica dessa família de antidepressivos, tornando-se, mais tarde, o antidepressivo mais prescrito no mundo (LÓPEZ-MUÑOZ; ALAMO, 2009). No entanto esse grupo de drogas (ISRS) como recurso terapêutico ficou disponível no final dos anos 1980, quase duas décadas depois de ser discutido pela primeira vez (HEALY, 2015).

2.3 HIPÓTESE MONOAMINÉRGICA DA DEPRESSÃO

Em um artigo de revisão, Schildkraut (1965) discute as descobertas que levaram à formulação da “hipótese das catecolaminas de transtornos afetivos” (NA, DA e 5-HT), tornando-se um marco para a psiquiatria moderna. Bunney e Davis (1965), também no mesmo ano, propuseram que a depressão estava associada a um déficit das catecolaminas, principalmente a NA, reforçando a hipótese catecolaminérgica.

A hipótese monoaminérgica se mantém atualmente. A ideia é que a quantidade de neurotransmissores monoaminérgicos torna-se depletada, talvez em decorrência de processos patológicos ou do uso de substâncias psicoativas, provocando os transtornos depressivos (STAHL, 2003, p. 21). Embora a hipótese monoaminérgica seja notoriamente um conceito bastante simplificado da depressão, foi de fundamental importância para evidenciar os três sistemas de neurotransmissão monoaminérgicos (NA, DA e 5-HT). Nesse sentido, sucedeu uma melhor compreensão das funções fisiológicas, dos diversos mecanismos que esses neurotransmissores estão envolvidos e, conseqüentemente, ao conhecimento sobre as classes de medicações antidepressivas usadas para aumentar a neurotransmissão em um ou mais desses três sistemas monoaminérgicos (STAHL, 2003, p. 23).

2.4 HIPÓTESE DOS RECEPTORES DE NEUROTRANSMISORES MONOAMINÉRGICOS

A teoria sobre os receptores pressupõe que algo está errado com os receptores dos principais neurotransmissores monoaminérgicos. Segundo essa teoria, a anormalidade desses receptores provoca os transtornos depressivos; nesse sentido o desajuste desses receptores pode ser a causa da diminuição dos neurotransmissores monoaminérgicos no SNC (STAHL, 2013, p. 344).

Um conceito importante sobre o aumento de receptores, denominado suprarregulação, é causado pelo déficit de neurotransmissores na fenda sináptica, ou seja, quando acontece uma diminuição de neurotransmissores ocorre um aumento de receptores na membrana plasmática neuronal pós-sináptica. O contrário é conhecido como sub-regulação, causado pelo aumento de neurotransmissores na fenda sináptica, ou seja, quando acontece um aumento de neurotransmissores ocorre uma diminuição de receptores na membrana plasmática neuronal pós-sináptica (STAHL, 2013, p. 343).

A Figura 18 apresenta um esquema de funcionamento normal neuronal, ou seja, com quantidades normais, tanto de neurotransmissores quanto de receptores no neurônio pós-sináptico.

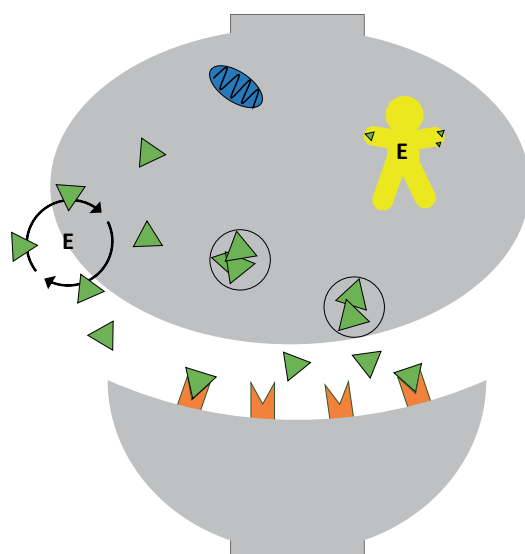


Figura 18 – Esquema do funcionamento normal neuronal, com quantidades normais tanto de neurotransmissores quanto de receptores pós-sinápticos.

Verifica-se, na Figura 19, um esquema de funcionamento neuronal, com quantidades diminuídas de neurotransmissores na fenda sináptica (destacado pelo círculo vermelho).

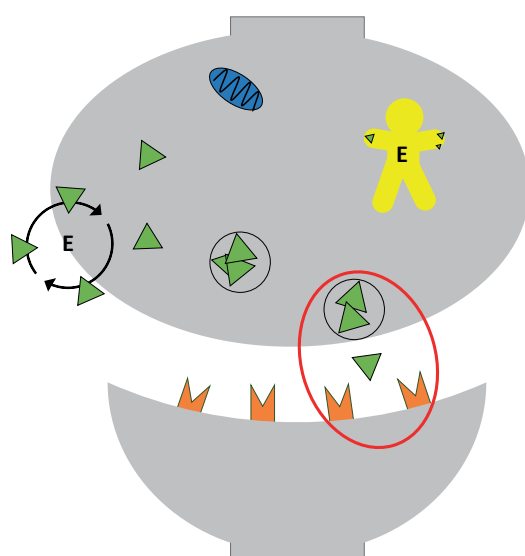


Figura 19 – Esquema do funcionamento neuronal, com quantidades diminuídas de neurotransmissores na fenda sináptica.

Observa-se, na Figura 20, um esquema de funcionamento neuronal, com quantidades aumentadas de receptores no neurônio pós-sináptico, suprarregulação (destacado pelo círculo vermelho), pois existe uma quantidade diminuída de neurotransmissores na fenda sináptica.

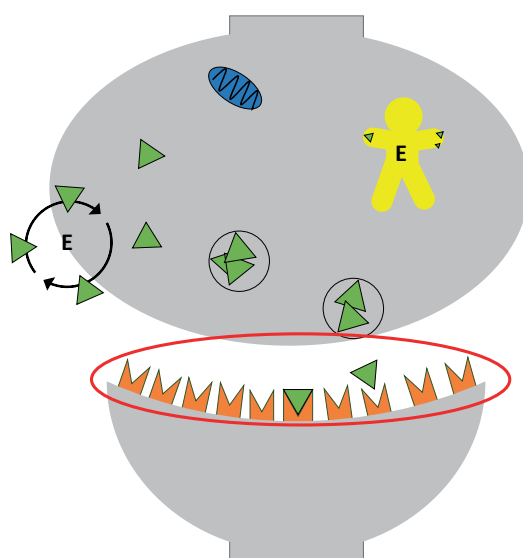


Figura 20 – Esquema do funcionamento neuronal em que se mostra o evento de suprarregulação dos receptores pós-sinápticos, pois as quantidades de neurotransmissores estão diminuídas.

2.5 TEORIA SOBRE A AÇÃO DAS MEDICAÇÕES

ANTIDEPRESSIVAS

Embora os mecanismos de ação dos antidepressivos sejam complexos, a ideia geral é, na verdade, bastante simples. Todos os antidepressivos que são eficazes reforçam a ação sináptica de uma ou mais das três monoaminas (DA, NA e 5-HT), por meio do bloqueio da enzima MAO (intra e extracelular) ou do bloqueio do

transportador pré-sináptico dessas monoaminas (STAHL, 2013, p. 342).

Acredita-se que os antidepressivos possam alterar a responsividade do cérebro a diversos estímulos cognitivos e emocionais por influenciarem, direta e indiretamente, os receptores dos neurônios (HYMAN; COHEN, 2014, p. 1229).

É importante salientar que os critérios diagnósticos para os transtornos depressivos estão disponíveis na 10ª edição da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10, da Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS, 1993) e na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2014). Segundo a OMS, a CID-11 foi adotada pela septuagésima segunda Assembleia Mundial da Saúde, em maio de 2019, e entrará em vigor em janeiro de 2022 (WHO, 2020).

A seguir, apresentam-se os princípios gerais da ação dos antidepressivos, na seguinte ordem:

- Antidepressivos clássicos
 - Inibidores da enzima monoamino oxidase (IMAO e IRMA).
 - Tricíclicos
- Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS);
- Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRN);

- Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN); e
- Antidepressivos inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND).

2.6 ANTIDEPRESSIVOS CLÁSSICOS

2.6.1 PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA MAO

Os antidepressivos inibidores da MAO (IMAO) não foram sintetizados com fins antidepressivos, conforme foi relatado, mas sim, descobertos ao acaso, a partir das medicações utilizadas para tratar a tuberculose. Os antidepressivos inibidores da MAO, embora sejam bastante conhecidos como potentes antidepressivos, também são utilizados no tratamento terapêutico dos transtornos de ansiedade, transtorno de pânico, ansiedade social (fobia social), bulimia nervosa, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), dor na angina e enxaqueca (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 188; STAHL, 2013, p. 382).

Os IMAOs são inibidores irreversíveis da enzima a que se ligam, portanto, à MAO, de forma covalente e irreversível, destruindo, assim, sua função para sempre. A atividade da enzima só retorna depois da síntese de novas enzimas pelo neurônio (núcleo celular).

Esses inibidores enzimáticos são denominados de “inibidores suicidas”, pois após esse tipo de inibidor se ligar à enzima MAO, esta praticamente comete suicídio, mas em sua função (que fique clara essa informação!), já que não pode funcionar novamente até que uma nova enzima seja sintetizada. Presentemente, os IMAOs originais que ainda estão disponíveis para uso clínico são: fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida, rasagilina, moclobemida e selegilina (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 185; STAHL, 2013, p. 383).

2.6.1.1 SUBTIPOS DE ENZIMA MAO

São dois os subtipos da enzima MAO: MAO-A e MAO-B. Existem antidepressivos IMAOs originais, que não são seletivos e bloqueiam a ação da enzima MAO de ambas as formas: MAO-A e MAO-B.

Teoricamente, caso seja bloqueada apenas a enzima MAO-A, o que acontecerá no cérebro? O subtipo MAO-A metaboliza, preferentemente, as monoaminas relacionadas à depressão. Tanto a MAO-A quanto a MAO-B metabolizam dopamina e o aminoácido tiramina. Considera-se que os neurônios de NA e os de DA contêm as duas enzimas MAO-A (intracelular) e MAO-B (extracelular), talvez com predominância da atividade da MAO-A, enquanto os neurônios de 5-HT contêm apenas a enzima MAO-B (intracelular) e as duas formas de MAO A e B (extracelular) (STAHL, 2013, p. 383). Nesse sentido, a enzima MAO-A deve ser inibida/bloqueada para que ocorra uma eficiente ação anti-

depressiva. Fazendo um raciocínio sobre os neurônios de NA e de 5-HT: (a) a NA é metabolizada pela MAO-A (intracelular e extracelular), uma vez inibida, aumentará as concentrações de NA na fenda sináptica; (b) a 5-HT é metabolizada pela MAO-A somente no meio extracelular, assim, correrá maior concentração de 5-HT na fenda sináptica. É importante recapitular que nos neurônios de 5-HT a MAO-B (intracelular) degrada o neurotransmissor 5-HT em concentrações elevadas, como ocorre com a NA (STAHL, 2013, p. 384). Mas e a DA? Aqui, é importante entender que tanto a MAO-A quanto a MAO-B metabolizam a DA, no entanto a inibição da MAO-A isolada não parece ocasionar aumentos substanciais nos níveis cerebrais de DA, pois a MAO-B ainda pode degradá-la no meio extracelular (STAHL, 2013, p. 384, 385).

E se for bloqueado apenas a MAO-B, o que acontecerá no cérebro? Relembrando, nos neurônios de 5-HT, somente a MAO-B está no meio intracelular, diferentemente dos neurônios de NA e DA em que, no meio intracelular existe a MAO-A; já no meio extracelular, para os três sistemas (NA, DA e 5-HT) existe a MAO-A e a MAO-B. Posto isso, a inibição da MAO-B não é eficaz como ação antidepressiva, porque não há efeito direto sobre o metabolismo da 5-HT ou da NA, e pouca ou nenhuma ação sobre a DA que se acumula devido à ação continuada da enzima MAO-A, conforme já apresentado. Ou seja, para depressão não existe valor terapêutico na inibição seletiva da enzima MAO-B, no entanto há valor terapêutico, quando se bloqueia a enzima MAO-B simultaneamente com o uso da medicação levodopa, para reforçar a

ação desta no tratamento da doença de Parkinson (STAHL, 2013, p. 387).

Quando bloqueadas as enzimas MAO-A e MAO-B, em inibição combinada pelos IMAOs irreversíveis (STAHL, 2013, p. 383), podem ocorrer substanciais ações antidepressivas, devido ao aumento dos neurotransmissores DA, NA e 5-HT (na fenda sináptica), ao contrário, quando se bloqueia qualquer das enzimas (MAO-A ou MAO-B) isoladamente.

A Figura 21 apresenta um esquema neuronal, no qual a enzima MAO foi bloqueada por um antidepressivo IMAO, impedindo que a enzima MAO degrade/destrua os neurotransmissores no meio intracelular e no meio extracelular (sinapse), logo as concentrações de neurotransmissores aumentarão na fenda sináptica, podendo promover consideráveis ações antidepressivas.

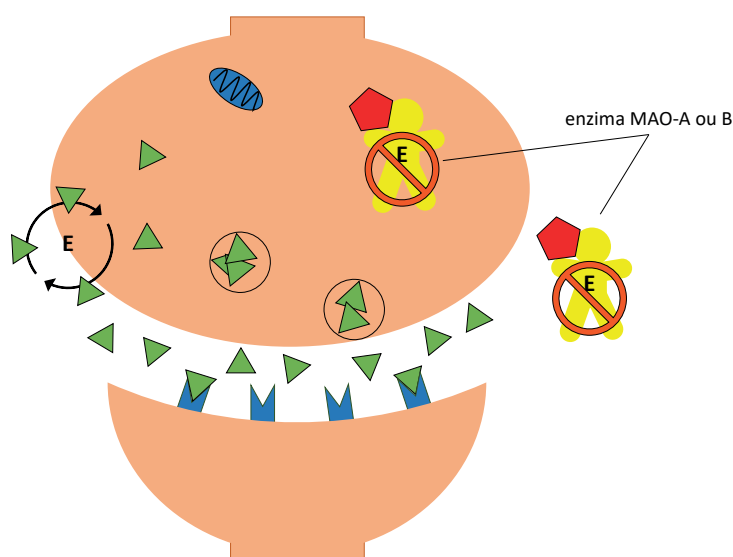


Figura 21 – Esquema do funcionamento neuronal em que se mostram as enzimas MAO-A e MAO-B bloqueadas pelo antidepressivo IMAO, impedindo a degradação dos neurotransmissores. Consequentemente, as concentrações de neurotransmissores aumentarão na fenda sináptica, podendo apresentar substanciais ações antidepressivas.

2.6.1.2 REAÇÕES PROVOCADAS PELA TIRAMINA E OBSERVAÇÕES DIETÉTICAS

Um dos problemas relacionados ao uso dos IMAOs geralmente é o risco de pacientes em uso desse tipo de antidepressivo apresentar crises hipertensivas após a ingestão de tiramina em sua dieta, também conhecida como crise do queijo. Assim, a combinação de tiramina na dieta, somada à inibição da enzima MAO-A no trato digestivo, induz à elevação perigosa da pressão arterial. Para melhor compreensão desse fenômeno, é importante saber quais são os alimentos ricos em tiramina, são eles: carne, frango e peixes secos, envelhecidos, defumados, fermentados, feijões em fava, queijos envelhecidos⁴, chope, cervejas não pasteurizadas e produtos de soja/tofu, resultando em crises de hipertensão (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 190; STAHL, 2013, p. 387).

Stahl (2013, p. 387) explica que a ação da tiramina eleva a pressão arterial por ser uma potente liberadora do neurotransmissor de NA. Normalmente, a NA não se acumula em níveis perigosos no organismo, devido, em parte, à destruição eficiente da NA pela MAO-A, após sua liberação durante a neurotransmissão. Não há, assim, vasoconstrição nem elevação da pressão arterial por não

4 Queijos do tipo *Stilton* inglês, queijos azuis que contêm veios azul-escuro, como *camembert* e o *roquefort*, e queijos mexicanos feitos com pimenta “*jalapeño*” (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 190).

haver estimulação excessiva dos receptores α_1 pós-sinápticos ou de outros receptores adrenérgicos. Ao serem ingeridos alimentos ricos em tiramina, a MAO-A que está presente na parede intestinal entra em ação, destruindo, com segurança, a tiramina, antes que esta seja absorvida, ou seja, a MAO-A intestinal destrói a tiramina absorvida e, ainda que alguma tiramina alcance os neurônios simpáticos noradrenérgicos, a MAO-A existente nesse sistema destrói qualquer NA sináptica que essa tiramina venha a liberar. O corpo tem, portanto, enorme capacidade de processar a tiramina, e o indivíduo é capaz de lidar com cerca de 400 mg de tiramina ingerida antes que a pressão arterial possa aumentar. Uma refeição rica em tiramina, ao contrário, inclui apenas cerca de 40 mg. Entretanto, quando a MAO-A é inibida (pelo antidepressivo IMAO), a capacidade de o organismo de lidar com a tiramina da dieta fica muito reduzida, e uma refeição rica em tiramina (cerca de 40 mg) é suficiente para elevar a pressão arterial quando quantidade substancial da MAO-A é inibida de maneira irreversível. Algumas elevações de pressão arterial podem ser muito grandes, súbitas e dramáticas, acarretando a crise hipertensiva que, em raras ocasiões, pode produzir hemorragias intracerebrais ou mesmo óbito (STAHL, 2013, p. 387).

A Figura 22 apresenta um esquema neuronal, no qual a enzima MAO-A está bloqueada pelo antidepressivo IMAO, tanto intra quanto extracelular. Consequentemente, o neurotransmissor de NA não será degradado por nenhuma enzima MAO-A, levando a

um acúmulo de neurotransmissores de NA, tanto no meio intracelular quanto no meio extracelular. Esse acúmulo de NA pode ocasionar estimulação excessiva dos receptores $\alpha 1$ noradrenérgicos pós-sinápticos e, assim, causar níveis perigosos de vasoconstrição e aumento na pressão arterial.

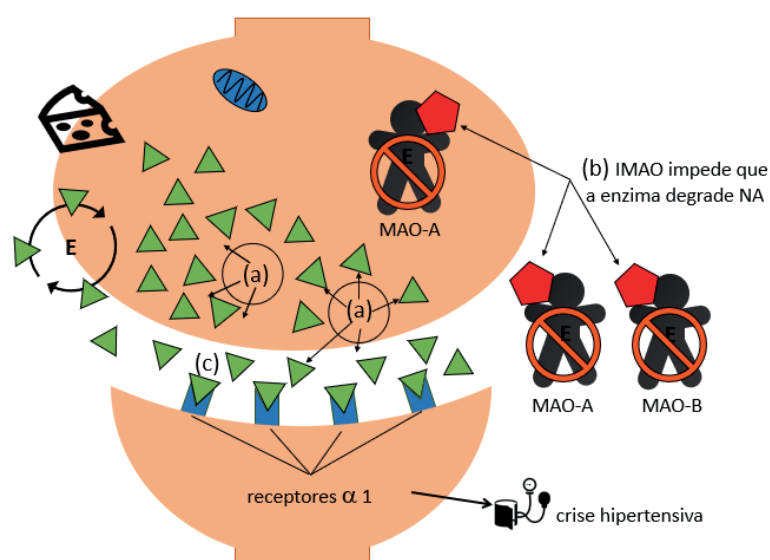


Figura 22 – Esquema do funcionamento neuronal, em que se mostram a inibição das enzimas MAO-A e MAO-B, pela ação antidepressiva do IMAO, e a presença do aminoácido tiramina (queijo): (a) a tiramina aumenta a liberação da NA, como apresentado na figura; (b) a enzima MAO-A e MAO-B está bloqueada pelo antidepressivo irreversível IMAO, ou seja, não há degradação pela enzima; (c) a combinação tiramina associada à inibição da enzima MAO provoca um grande acúmulo de NA, causando a estimulação excessiva dos receptores pós-sinápticos $\alpha 1$ e, assim, elevações perigosas nos níveis de vasoconstrição e de pressão arterial alta.

Um avanço no campo dos antidepressivos IMAOs foi a introdução do inibidor seletivo reversível da MAO-A, denominado IRMA, reduzindo o risco de crises hipertensivas que podem acontecer quando o aminoácido tiramina é ingerido (SADOCK; SADOCK;

SUSSNAM, 2015, p. 185; STAHL, 2013, p. 391).

Um esquema neuronal é mostrado na Figura 23, no qual a enzima MAO-A está inativada pelo antidepressivo IRMA. Caso haja consumo de queijo envelhecido com elevado nível de tiramina, a tiramina vai afastar (desprender) o antidepressivo IRMA da enzima MAO-A, fazendo com que a enzima MAO-A volte a trabalhar, ou seja, degradando o excesso de NA liberada pelos neurônios simpatomiméticos. Dessa forma, não acontecerá crise hipertensiva, pois a NA em excesso será degradada.

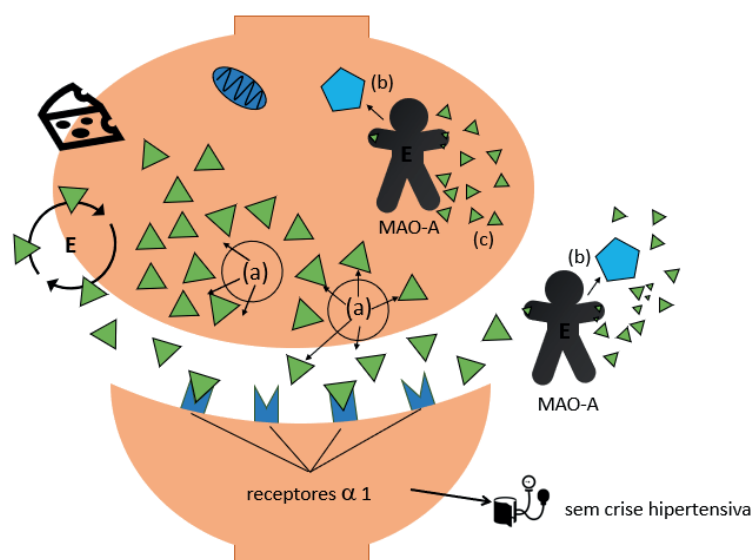


Figura 23 – Esquema do funcionamento neuronal, em que se mostra o descolamento do antidepressivo IRMA (b) pelo excesso de tiramina (a). Logo, a enzima MAO-A volta a trabalhar e degradar o excesso de NA (c), não causando crise hipertensiva.

2.6.2 PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) receberam essa nomen-

clatura porque sua estrutura química é formada por três anéis benzênico (ver FIGURA 24) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

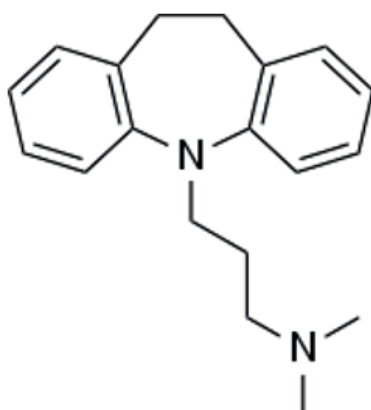


Figura 24 – Estrutura química de um antidepressivo tricíclico (ADT), contendo os três anéis benzênico.

Os ADTs apresentam estrutura química (de três anéis) como o neuroléptico clorpromazina, sintetizado no mesmo período. Os ADTs despontaram quando foram testados como antipsicóticos (medicação utilizada para tratar a esquizofrenia). Embora apresentassem três anéis benzênico em sua estrutura, não se mostraram eficazes no tratamento da esquizofrenia, por isso quase foram desconsiderados. No entanto, durante os ensaios clínicos para a esquizofrenia, foi descoberto que eles tinham propriedades antidepressivas (STAHL, 2013, p. 397).

A ação dos ADTs ocorre por meio do bloqueio dos transportadores

de NA e 5-HT (ver FIGURA 25), alguns deles apresentam mais potência na inibição do transportador de 5-HT, outros são mais seletivos para NA, em relação à 5-HT, contudo muitos deles bloqueiam a recaptação tanto de 5-HT quanto de NA, em alguma medida, causando as ações terapêuticas antidepressivas desejadas (STAHL, 2013, p. 398).

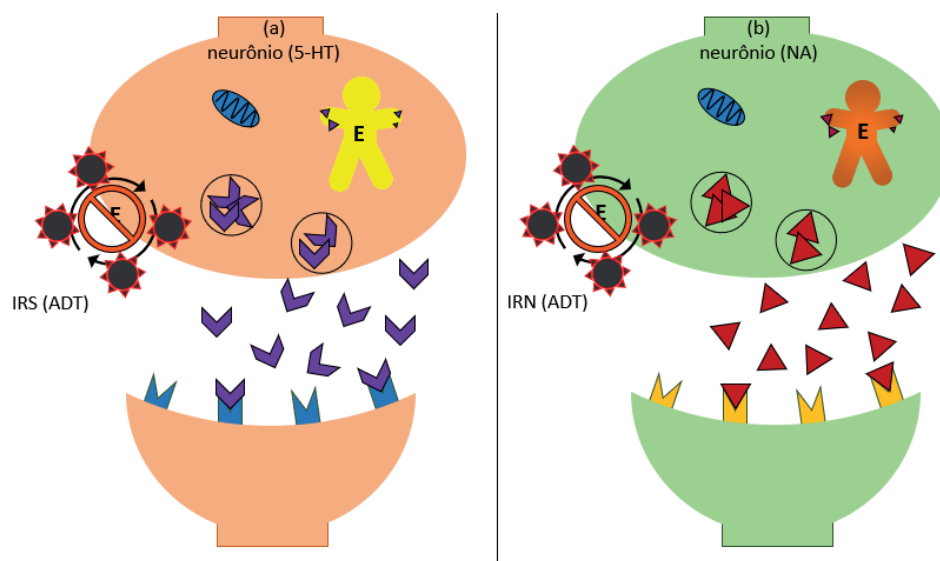


Figura 25 – Esquema do funcionamento neuronal de 5-HT e NA, em que se mostra o ADT inserido: (a) o transportador de 5-HT está com o IRS (ADT) inserido, bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de 5-HT retornem para o meio intracelular; (b) o transportador de NA está com o IRN (ADT) inserido, bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de NA retornem para o meio intracelular. Logo, as concentrações de neurotransmissores aumentarão na fenda sináptica e, consequentemente, produzindo o efeito antidepressivo.

Apesar dos ADTs apresentarem boa eficácia no tratamento dos transtornos depressivos, um problema apresentado pelos ADTs são quatro outras ações farmacológicas indesejáveis, isto é, o bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos, dos recep-

tores de histamina 1, dos receptores α 1 adrenérgicos e dos canais de sódio sensíveis à voltagem (STAHL, 2013, p. 399).

Verifica-se, na Figura 26, o esquema das ações indesejadas provocadas pelos ADTs, causando efeitos nos neurônios de acetilcolina, histamina e noradrenalina.

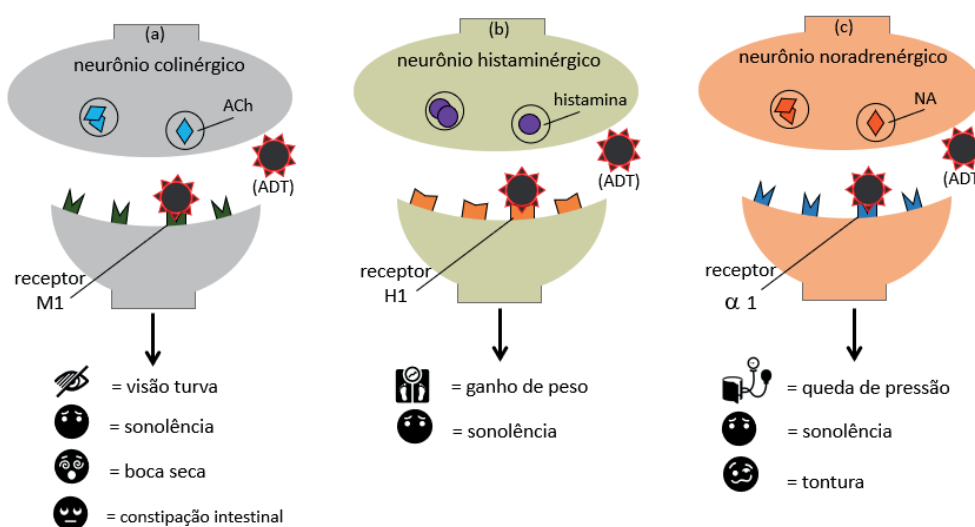


Figura 26 – Esquema dos efeitos colaterais causados pelos ADTs: (a) neurônios colinérgicos, os ADTs possuem componente anticolinérgico e atuam nos receptores muscarínicos (M1), causando visão turva, sonolência, boca seca e constipação intestinal; (b) neurônios histaminérgicos, os ADTs possuem componente anti-histamínico e atuam nos receptores H1, causando ganho de peso e sonolência; e (c) neurônios noradrenérgicos, os ADTs, possuem componente antagonista α adrenérgico e atuam nos receptores α 1 adrenérgicos, causando queda de pressão arterial, sonolência e tontura.

O quarto efeito colateral causado pelos ADTs sobre os canais de sódio sensíveis à voltagem pode ocorrer porque os ADTs possuem componente bloqueador dos canais de sódio, os quais bloqueiam esses canais, tanto no cérebro quanto no coração. Doses excessivas dos ADTs podem causar coma e convulsões (no cérebro) e arritmias

e, inclusive, morte (no coração) (STAHL, 2013, p. 402).

As ações terapêuticas dos ADTs vão além do tratamento dos transtornos depressivos, incluindo atualmente o transtorno do pânico, o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e as síndromes dolorosas (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 285).

2.7 PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Os Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) causaram uma revolução na psicofarmacologia clínica, introduzidos no final da década de 1980, foram (e são) amplamente prescritos na psiquiatria, na saúde mental e no cuidado primário. Stahl (2013, p. 344) afirma que podem ser realizadas até seis prescrições por segundo de ISRS no mundo.

Os ISRS são uma classe de drogas que tem em comum uma característica farmacológica específica: a inibição seletiva e potente da recaptação de 5-HT, também conhecida como inibição do transportador de 5-HT, totalizando seis drogas (ver QUADRO 1). Entretanto cada uma dessas drogas tem propriedades farmacoló-

gicas específicas, o que permite que uma seja distinta das outras, além de explicar por que alguns pacientes apresentam melhores respostas clínicas a determinado ISRS do que a outro (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 229).

Quadro 1 – Classe dos Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Fluoxetina (Prozac®)
Sertralina (Zoloft®)
Paroxetina (Paxil®, Aropax®, Seroxat®)
Fluvoxamina (Luvox®, Faverin®)
Citalopram (Celexa®, Cipramil®)
Escitalopram (Lexapro®, Cipralex®)

Fonte: Stahl (2013, p. 344)

Quando é administrado um ISRS, sabe-se que, supostamente, ocorre um aumento do neurotransmissor de 5-HT na fenda sináptica devido ao bloqueio do transportador de 5-HT no neurônio pré-sináptico (ver FIGURA 27).

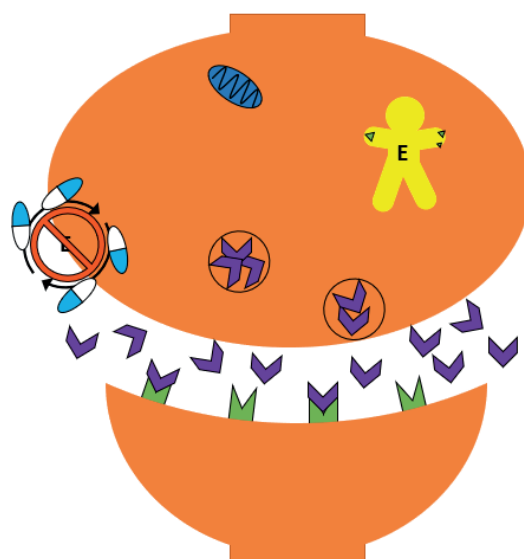


Figura 27 – Esquema do funcionamento neuronal de 5-HT em que se mostra o ISRS inserido no transportador de 5-HT (cápsula azul e branca), bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de 5-HT retornem para o meio intracelular neuronal. Logo, as concentrações de 5-HT poderão aumentar na fenda sináptica e, conseqüentemente, produzindo o efeito antidepressivo.

Além do tratamento dos transtornos depressivos, existem múltiplas indicações clínicas em que se utilizam os ISRS, como, o transtorno obsessivo compulsivo (TOC), o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), o transtorno disfóricos pré-menstrual (TDPM), o transtorno do pânico e o transtorno de ansiedade social (fobia social) (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 229).

Os efeitos colaterais apresentados pelos ISRS têm-se mostrado mais problemáticos do que os ensaios clínicos originais sugeriram, principalmente associados à qualidade de vida (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 229). Apesar do sucesso de **marketing** sem precedentes, a partir da década de 1990, as expectativas clínicas dos ISRS não foram atendidas, pois, ao invés de ajudar os pacientes a

comer, relaxar e dormir, os ISRS interferiam no apetite e no sexo, provocaram náuseas, vômitos, irritabilidade, ansiedade, insônia e cefaleia induzidas. Com menor frequência, induziram parkinsonismo, agitação, espasmos e tiques e, ocasionalmente, precipitaram comportamento suicida (KLEIN, 2000).

2.8 PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA (ISRN)

A reboxetina foi o primeiro inibidor da recaptação de noradrenalina (ISRN), efetivamente seletivo a ser comercializado na Europa e em diversos países. A atomoxetina não foi desenvolvida como antidepressivo, mas sim, para o tratamento do transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), tanto nos EUA como em diversos outros países. Ambos são ISRN e não apresentam as propriedades indesejáveis adicionais de ligação dos ADTs que bloqueiam também os receptores α 1, histamina 1 e colinérgicos muscarínicos (STHAL, 2013, p. 369).

A partir da administração do ISRN, sabe-se que, supostamente, acontece um aumento do neurotransmissor de NA na fenda sináptica devido ao bloqueio do transportador de NA no neurônio pré-sináptico (ver FIGURA 28).

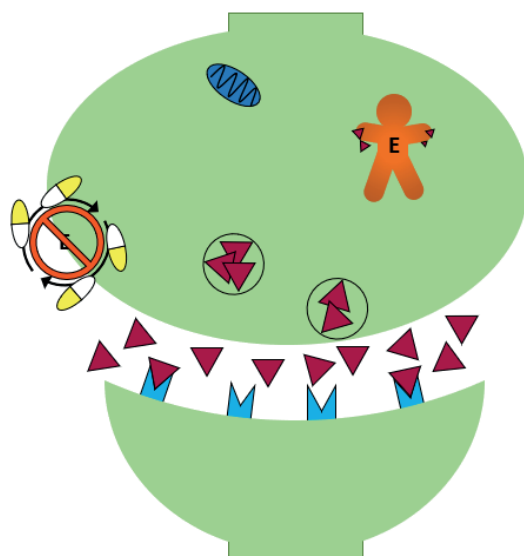


Figura 28 – Esquema do funcionamento neuronal de NA em que se mostra o ISRN inserido no transportador de NA (cápsula amarela e branca), bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de NA retornem para o meio intracelular. Logo, as concentrações de NA poderão aumentar na fenda sináptica e, consequentemente, produzindo o efeito antidepressivo.

O ISRN é um excelente complemento farmacológico dos ISRS, pois proporciona inibição seletiva e superior da recaptação de NA, contudo sem as propriedades indesejáveis dos ADTs, como foi informando. É importante o uso dos ISRN, pois nem todo paciente com depressão responde aos ISRS, assim como nem todos respondem aos ISRN. Na prática clínica, é difícil determinar quem responderá ao agente serotoninérgico ou noradrenérgico antes do tratamento baseado em evidências. A informação que se tem é que pacientes com síndrome de deficiência noradrenérgica podem, em teoria, responder melhor aos agentes noradrenérgicos que, comumente, estão relacionados à fadiga, apatia e distúrbios cognitivos evidentes, principalmente aqueles com dificuldade de concentração, problemas em manter o foco e a atenção,

lentificação no processamento de informações e deficiência da memória operacional (STAHL, 2003, p. 101).

Os principais efeitos colaterais produzidos pela reboxetina são: taquicardia, impotência, hesitação ou retenção urinária, insônia, sudorese excessiva, constipação intestinal e boca seca (MORENO; MORENO; SOEIRO-DE-SOUZA, 2012, p. 312).

2.9 PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E DE NORADRENALINA (IRSN)

Os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) são drogas em que se pressupõe que os efeitos terapêuticos desses medicamentos são mediados pelo bloqueio simultâneo dos transportadores de 5-HT e NA em ambos os sistemas neuronais. Os IRSNs, às vezes, são denominados como bloqueadores duplos dos transportadores de 5-HT e NA. A diferenciação entre os IRSNs dos ADTs é que os IRSNs não apresentam afinidade por outros receptores do cérebro, principalmente os muscarínicos, os histamínicos e os receptores α e β adrenérgicos. Essa é uma informação importante, porque os INSRs apresentam um perfil de tolerância mais favorável do que ADTs (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 222).

Os ADTs eram considerados drogas “sujas”, devido aos seus múltiplos mecanismos de ação farmacológicos, por causarem inúmeros efeitos colaterais, discutidos anteriormente e, na maioria

das vezes, incômodos. A ideia principal era tornar essas drogas livres de efeitos colaterais indesejáveis, tornando-as seletivas, como é o caso dos ISRS e ISRN (STAHL, 2013, p. 358).

Devido ao bloqueio duplo da receptação, tanto de 5-HT como de NA, denominados IRSNs, essa droga ganhou prestígio prontamente e passou a ser uma das classes de antidepressivos mais prescritas na clínica médica (ver QUADRO 2) (STAHL, 2013, p. 358).

Quadro 2 – Inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN)

Venlafaxina XR (Effexor XR®, Efexor XR®)
Desvenlafaxina XR (Pristiq®)
Duloxetina (Cymbalta®, Xeristar®)
Milnaciprano (Ixel®, Toledomin®)

Fonte: Stahl (2013, p. 358)

A ação dos IRSNs ocorre devido ao duplo bloqueio nos transportadores de 5-HT e NA, a partir da administração desse antidepressivo. De maneira suposta, sabe-se que sucede um aumento dos neurotransmissores de 5-HT e NA nas fendas sinápticas neuronais dos neurônios pré-sinápticos de ambos os sistemas (ver FIGURA 29).

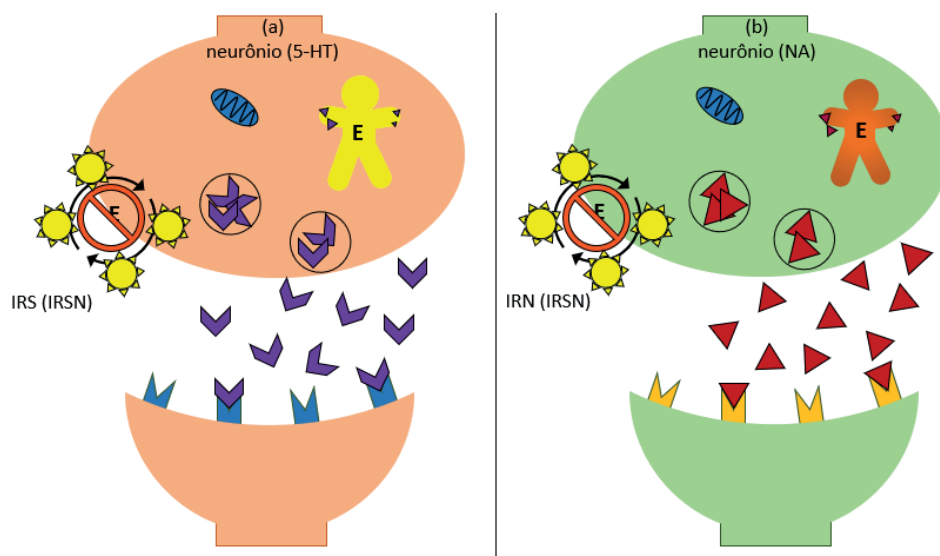


Figura 29 – Esquema do funcionamento neuronal de 5-HT e NA em que se mostram as ações duais dos inibidores da recaptação de 5-HT e NA pelo IRSN: (a) o transportador de 5-HT está com o IRS (IRSN) inserido, bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de 5-HT retornem para o meio intracelular; (b) o transportador de NA está com o IRN (IRSN) inserido, bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de NA retornem para o meio intracelular. Logo, as concentrações de neurotransmissores aumentarão na fenda sináptica, consequentemente, produzindo o efeito antidepressivo.

Os IRSNs são conhecidos pela dupla ação que exercem sobre a 5-HT e a NA, no entanto existe uma terceira ação desse antidepressivo sobre a DA, especificamente no córtex pré-frontal, apesar disso não em outras regiões do encéfalo. Os IRSNs não são considerados drogas “tríplices”, pois não bloqueiam o transportador de DA, contudo atuam na DA, particularmente no córtex pré-frontal, o que os torna vantajosos, teoricamente, em relação a sua ação farmacológica e a sua eficácia no tratamento dos transtornos depressivos (STAHL, 2013, p. 360).

Dentre os IRSNs, a venlafaxina e a desvenlafaxina são ampla-

mente utilizadas para os tratamentos de transtornos depressivos e de diversos transtornos ansiosos, como, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de ansiedade social e pânico, assim como no tratamento de transtorno obsessivo compulsivo (TOC), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e dependência de cocaína (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 226). A desvenlafaxina vem sendo avaliada, com resultados promissores, para o tratamento da fibromialgia (STAHL, 2013, p. 363). A duloxetina é indicada para o tratamento da dor neuropática associada ao diabetes e à incontinência urinária de esforço (incapacidade de controlar de modo voluntário o esvaziamento da bexiga, comumente entre as mulheres) (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 226). A duloxetina também parece ser eficaz no tratamento da fibromialgia, assim como no tratamento dos sintomas cognitivos na depressão geriátrica (possivelmente no córtex pré-frontal) (STAHL, 2013, p. 364). O milnaciprano sugere perfil farmacológico potencialmente favorável no tratamento de sintomas cognitivos, incluindo sintomas cognitivos da depressão, bem como aqueles comumente relacionados à fibromialgia (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 228; STAHL, 2013, p. 365).

Os principais efeitos colaterais dos antidepressivos IRSN (venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina) são: hipertensão, aumento da sudorese, tremores, constipação intestinal, diarreia, boca seca, náusea, vômito, alteração do apetite e do paladar, cefaleia, ton-

tura, sonolência, alterações visuais, distúrbios sexuais, fraqueza, taquicardia, rigidez muscular e bruxismo (MORENO; MORENO; SOIRO-DE-SOUZA, 2012, p. 312). Em relação ao milnaciprano, os efeitos adversos foram hesitação urinária e disfunção erétil (SADOCK; SADOCK; SUSSNAM, 2015, p. 228).

2.10 PRINCÍPIOS GERAIS DA AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA E DOPAMINA (IRND)

A bupropiona é um protótipo dos inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND). Durante muitos anos seu mecanismo de ação se manteve desconhecido. A bupropiona possui fracas propriedades de recaptação de DA, e mais fracas ainda sobre a NA, no entanto as propriedades farmacológicas sempre pareceram mais potentes do que as verdadeiras propriedades poderiam explicar, o que sugere que essa droga atua de forma bastante específica. Logo, a ação antidepressiva da bupropiona acontece por meio de metabólitos ativos, ou seja, a bupropiona é uma pró-droga (precursor), porque ela dá origem à verdadeira droga, que é metabolizada no organismo, tornando-se, assim, em outras drogas igualmente ativas (metabólitos ativos). Esses metabólitos ativos são os verdadeiros responsáveis pela eficácia antidepressiva, por meio do bloqueio de recaptação da NA e da DA (STAHL, 2013, p. 365).

A ação dos IRNDs ocorre por meio dos bloqueios nos transportadores de NA e DA, a partir da administração desse antidepressivo, sabe-se que ocorre um aumento dos neurotransmissores de NA e DA nas fendas sinápticas neuronais do neurônio pré-sináptico de ambos os sistemas (ver FIGURA 30).

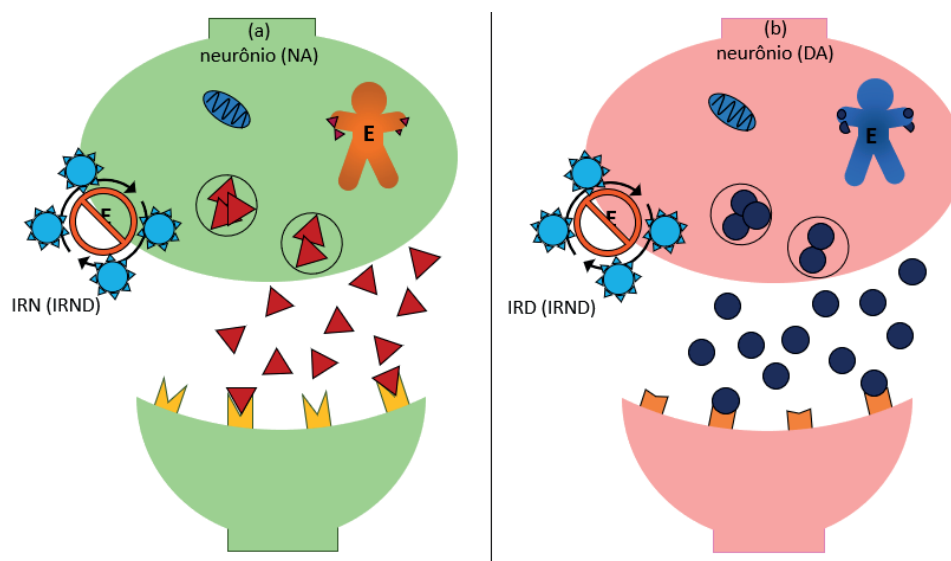


Figura 30 – Esquema do funcionamento neuronal de 5-HT e NA em que se mostram as ações duais dos inibidores da recaptação de 5-HT e NA pelo IRND: (a) o transportador de NA está com o IRN (IRND) inserido, bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de NA retornem para o meio intracelular; (b) o transportador de DA está com o IRD (IRND) inserido, bloqueando-o, impedindo que os neurotransmissores de DA retornem para o meio intracelular. Logo, as concentrações de neurotransmissores aumentarão na fenda sináptica e, conseqüentemente, produzindo o efeito antidepressivo.

A bupropiona não parece causar a incômoda disfunção sexual que pode ocorrer normalmente com o uso dos ISRS, isso se dá, possivelmente, porque não possui componente serotoninérgico em seu mecanismo de ação (STAHL, 2013, p. 366). Os efeitos

colaterais, possivelmente causados por essa droga são: agitação, ansiedade, diminuição do apetite, boca seca, constipação intestinal e **rash** cutâneo (manchas avermelhadas no corpo) (MORENO; MORENO; SOEIRO-DE-SOUZA, 2012, p. 312).

A bupropiona é bastante útil no tratamento de pacientes que apresentam problemas, especialmente com os efeitos colaterais dos ISRS, e também para aqueles que não respondem aos ISRS. A bupropiona é uma droga que se mostrou bastante útil na diminuição da fissura associada ao tratamento para interrupção do uso de tabaco (STAHL, 2003, p. 105).

2.11 EVOLUÇÃO DO EPISÓDIO DEPRESSIVO NAS DIFERENTES FASES DO TRATAMENTO

O manejo dos transtornos depressivos depende de diagnóstico diferencial apropriado, assim como a escolha do tratamento é influenciado por diversos fatores, como, idade, sexo, gravidade dos sintomas, subtipo diagnóstico, comorbidades associadas, sensibilidade aos efeitos adversos e potenciais biomarcadores. A escolha das medicações (formulação de marca **versus** genérico/princípio ativo) é outro tópico bastante importante, pois fatores, como, eficácia, tolerabilidade, segurança, efetividade e potenciais interações medicamentosas influenciam bastante no tratamento (MORENO; MORENO; SOEIRO-DE-SOUZA, 2012, p. 307).

Em geral, o planejamento terapêutico dos transtornos depres-

sivos é baseado em evidências clínicas, divididos em três fases: aguda, continuação e manutenção (ver FIGURA 31).

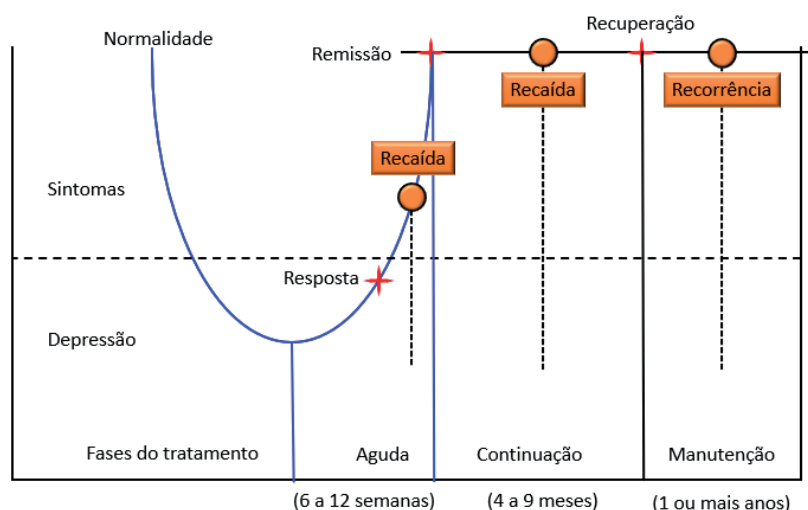


Figura 31 – Curva de evolução do episódio depressivo e suas diferentes fases durante o tratamento.

Fonte: Moreno, Moreno e Soeiro-de-Souza (2012, p. 308).

A fase aguda é o início do tratamento farmacológico, a “resposta” ao tratamento, é compreendida como a melhora clínica parcial, evidenciada por redução maior ou igual a 50% de pontuação em escalas de avaliação padronizadas de depressão, como a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) ou a Escala de Depressão de Montgomery Asberg (MADRS). Assim, a resposta terapêutica é classificada como “remissão” e “recuperação”. Remissão completa é definida por uma pontuação na HAM-D que deve ser menor ou igual a sete, por mais de duas semanas e menos de seis meses (ou seja, o paciente não preenche mais os critérios para a depres-

são), logo se essa condição se mantiver por mais de seis meses, o paciente se encontra em recuperação. Durante o seguimento, podem acontecer recaídas e recorrências. Recaídas são entendidas como agravamento do episódio depressivo (total ou parcial) durante a fase de continuação do tratamento. Já a recorrência é o aparecimento de um novo episódio depressivo após o período de recuperação, que ocorre na fase de manutenção do transtorno depressivo (MORENO; MORENO; SOEIRO-DE-SOUZA, 2012, p. 307).



Assim, o mérito das descobertas científicas, nas últimas décadas, recai sobre as ciências biológicas, seja pelo sequenciamento dos genes seja pela possível interferência nos processos biológicos celulares



CAPÍTULO 3

Neste capítulo, serão apresentados conceitos sobre os tipos de ansiedade (normal, patológica, diferenciação entre medo e ansiedade, ansiedade estado e ansiedade traço), neurobiologia da ansiedade (*locus coeruleus*, amígdala, hipocampo, GABA, serotonina, noradrenalina, estresse), medicações do tipo benzodiazepínico e, por último, o tratamento farmacológico da ansiedade.

3.1 ANSIEDADE

A ansiedade é um importante fenômeno que permeia diversas teorias ao longo da história. Logo, a ansiedade tem exercido um papel preponderante na teoria psicodinâmica, em pesquisas das neurociências, bem como em várias escolas de pensamento influenciadas pelos princípios cognitivo-comportamentais. Os transtornos de ansiedade estão vinculados a importantes comorbidades e, frequentemente, são crônicos e resistentes ao tratamento. Eles podem ser compreendidos como uma família de transtornos relacionados,

embora sejam distintos (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 387).

3.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Existem implicações no prognóstico e no tratamento dos transtornos de ansiedade que podem variar de acordo com a classificação da ansiedade diagnosticada. Os critérios diagnósticos para os transtornos de ansiedade estão disponíveis na 10ª edição da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10, da Organização Mundial da Saúde (OMS) (OMS, 1993) e na 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2014).

3.3 TIPOS DE ANSIEDADE

3.3.1 ANSIEDADE NORMAL

A ansiedade normal é vivenciada por todos, comumente definida como uma sensação difusa, desagradável e de vaga compreensão, na maioria das vezes, acompanhada por sintomas autonômicos, como, dor de cabeça, sudorese, palpitação, leve desconforto estomacal e agitação psicomotora (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 387). A ansiedade pode ter valor adaptativo, pois o alerta, a vigilância e os sinais físicos aumentam a possibilidade de sobrevivência em situações perigosas, todavia, devido à falta de sinais claros de segurança em algumas situações, a ansiedade pode persistir. Quando ela se mantém além do risco real, ou

quando evoca uma resposta exacerbada mediante uma possível ameaça, pode gerar angústia e se tornar incapacitante, em outras palavras, patológica (HYMAN; COHEN, 2014, p. 1235).

3.3.2 ANSIEDADE É DIFERENTE DO MEDO

O medo é uma emoção, uma reação subjetiva à experiência e está associado a mudanças fisiológicas e comportamentais; envolve uma resposta adaptativa a uma ameaça real e geralmente transitória (PAPALIA; FELDMAN, 2013, p. 208). A ansiedade é uma experiência complexa que envolve estados fisiológicos e cognitivos relacionados à situação de ameaça, expectativa e antecipação de eventos negativos (RAMOS, 2007, p. 149).

De acordo com o DSM-5, os transtornos de ansiedade se diferenciam do medo ou da ansiedade adaptativos por serem excessivos ou persistirem além de períodos típicos de desenvolvimento (APA, 2014, p. 189). Os transtornos de ansiedade se diferenciam um do outro pela natureza, intensidade e curso temporal dos sintomas, pelos fatores desencadeadores, padrão de transmissão familiar, indicações externas para disparar episódios e conjunto de sintomas associados (HYMAN; COHEN, 2014, p. 1236).

3.3.3 ANSIEDADE ESTADO E ANSIEDADE TRAÇO

Spielberger (1966) afirma que existe ambiguidade no status conceitual de ansiedade, quando se faz uso indiscriminado do termo para se referir a dois tipos muito diferentes de conceitos.

Existe um consenso geral de que os estados de ansiedade (A-estado) são caracterizados por sentimentos subjetivos e conscientemente percebidos de apreensão e tensão, acompanhados por ativação ou excitação do sistema nervoso autônomo (aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial). A ansiedade como um traço de personalidade (A-traço) parece implicar em motivo ou disposição comportamental, que predispõe o indivíduo a perceber uma ampla gama de circunstâncias objetivamente não perigosas como ameaçadoras, assim, emite uma resposta com reações de ansiedade estado (A-estado) desproporcional, tanto em intensidade quanto em magnitude a um perigo real (SPIELBERGER, 1966).

A ansiedade pode ser avaliada por meio do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) como medida objetiva de ansiedade estado (E-estado) e traço de ansiedade (A-traço) (SPIELBERGER; GORSUCH; LUSHENE, 1979).

3.4 NEUROBIOLOGIA DA ANSIEDADE

3.4.1 LOCUS COERULEUS

O *locus coeruleus*, estrutura do tronco encefálico, é um centro importante para atenção e, portanto, para muitas funções cognitivas, pois a maioria dos neurônios noradrenérgicos do encéfalo está agrupada nesse pequeno núcleo (RICHERSON; ASTON-JONES; SAPER, 2014, p. 908). Assim, supõe-se que a hiperatividade dos neurônios noradrenérgicos esteja estreitamente relacionada aos

estados de ansiedade. De fato, sintomas de ansiedade são bastante compatíveis com a hiperatividade de NA, incluindo sintomas de taquicardia, tremores e sudorese (STAHL, 2003, p. 299).

3.4.2 AMÍGDALA

A amígdala, também denominada corpo amigdalóide, estrutura cerebral de forma esferóide, está localizada no lobo temporal, nas proximidades do hipocampo, tem importante função relacionada às emoções, em especial ao medo (MACHADO; HAERTEL, p. 69). A Figura 32 ilustra como a amígdala, por meio de suas conexões, relaciona-se com os sinais e sintomas associados à resposta do medo. Interconexões entre a amígdala e o córtex pré-frontal (córtex-orbitofrontal e córtex cingulado anterior) apresentam papel importante na regulação das emoções, no entanto o medo pode provocar reações motoras e, dependendo das circunstâncias e do traço de personalidade do indivíduo, essas reações são traduzidas em fuga, luta ou congelamento. Um evento denominado revivenciar também pode ocorrer, a partir de memórias consolidadas de situações estressantes ou aversivas, como é o caso do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (STAHL, 2013, p. 489).

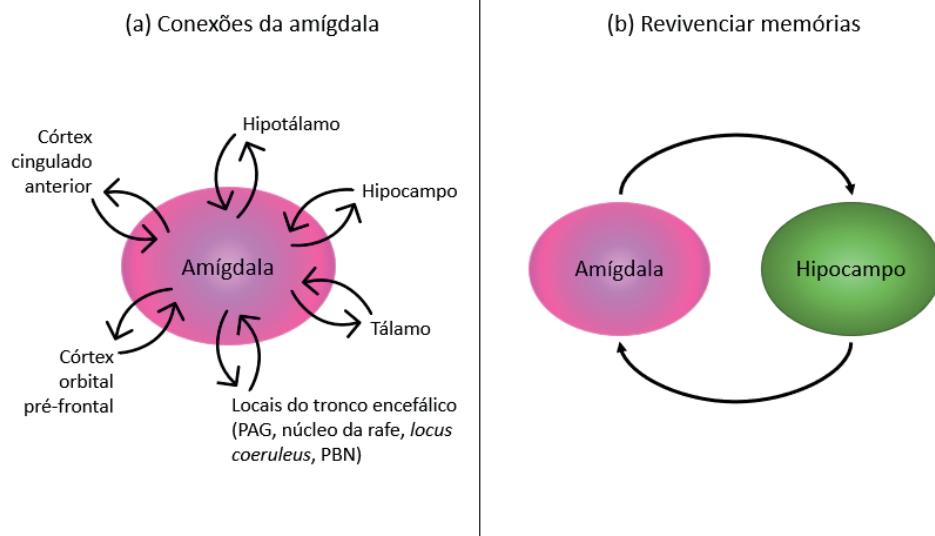


Figura 32 – (a) Esquema da amígdala e suas conexões recíprocas com: hipotálamo, hipocampo, tálamo, locais do tronco encefálico (PAG – substância cinzenta periaquedutal; núcleo da rafe – quartel general de 5-HT; locus coeruleus – quartel general de NA; PBN – núcleo parabrancual); córtex orbitofrontal; e córtex cingulado anterior. (b) Memórias traumáticas podem desencadear ansiedade, por meio das conexões entre hipocampo e amígdala, fazendo com que a amígdala ative regiões cerebrais e assim produza uma resposta de medo.

3.4.3 HIPOCAMPO

O hipocampo é uma eminência alongada e curva, situada no assoalho do corno inferior do ventrículo lateral do lobo temporal (MACHADO; HAERTEL, p. 270). De maneira geral, o hipocampo e a amígdala são estruturas cerebrais que estão diretamente envolvidas com o aprendizado, com as memórias e com as emoções (KANDEL; HUDSPETH, 2014, p. 8).

O processamento da resposta do medo é regulado pelas inúmeras conexões neuronais realizadas pela amígdala, com cerca de 14 conexões aferentes e 20 eferentes. Sabe-se, comprovadamente, que a amígdala apresenta grande diversidade de neurotransmis-

sores (NA, 5-HT, ACh, GABA, substância P e encefalinas). Portanto a amígdala é uma estrutura com grande complexidade, tanto neuroquímica quanto de suas funções, sendo a principal responsável pelo processamento das emoções e, conseqüentemente, de comportamentos vinculados (MACHADO; HAERTEL, p. 266).

3.4.4 GABA

Um dos neurotransmissores-chave implicado na ansiedade e na ação ansiolítica de muitas medicações utilizadas para tratar os transtornos de ansiedade é o GABA. Logo, ele é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e exerce importante papel na regulação da redução da atividade de diversos neurônios, incluindo os da amígdala e das alças corticoestriadas-talâmicas-corticais. A medicação do tipo benzodiazepínico (BZD) age por meio da estimulação das ações do sistema GABAérgico, tanto na amígdala quanto no córtex pré-frontal (alças corticoestriadas-talâmicas-corticais), com o propósito de aliviar a ansiedade (STAHL, 2013, p. 490).

3.4.4.1 RECEPTOR GABA-A

Existem diversos tipos de receptores do tipo GABA-A que são alvos de BZD, barbitúricos e/ou álcool (ver FIGURA 17), e estão implicados na neurotransmissão inibitória GABAérgica.

Devido às novas técnicas de biologia molecular foi possível conhecer a estrutura do complexo receptor GABAérgico. Atualmente, sabe-se que os receptores de GABA-A, sensíveis aos BZD,

possuem diversas características estruturais e funcionais que os tornam distintos dos receptores de GABA-A não sensíveis aos BZD. Assim, para que o receptor de GABA-A seja sensível e, de tal modo, alvo dos BZD, deve haver duas unidades β e uma unidade γ , do subtipo $\gamma 2$ e $\gamma 3$, e duas unidades α , do subtipo $\alpha 1$, $\alpha 2$ ou $\alpha 3$. Em teoria, os BZD que agem nesses receptores se ligam à região do receptor entre as subunidades $\gamma 2$ e $\gamma 3$ e a subunidade $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$, sendo apenas uma molécula de BZD por receptor (STAHL, 2013, p. 494).

3.4.5 SEROTONINA E ANSIEDADE

A 5-HT é um neurotransmissor-chave que faz parte das conexões da amígdala e, portanto, os antidepressivos ISRS proporcionam o aumento da 5-HT na fenda sináptica, por meio do bloqueio do transportador de 5-HT, o que os torna eficazes na redução de sintomas de ansiedade e medo no tratamento dos transtornos de ansiedade (STAHL, 2013, p. 499).

3.4.6 NORADRENALINA E ANSIEDADE

O neurotransmissor NA também exerce estimulação reguladora da amígdala, assim como de muitas áreas de conexões da amígdala. A estimulação em excesso pela NA (*locus coeruleus*), além de ocasionar sintomas excessivos periféricos de estimulação autonômica, também pode desencadear diversos sintomas centrais de ansiedade e medo, como, estados de hiperativação,

pesadelos e ataques de pânico. Alguns pacientes respondem ao tratamento da ansiedade com os antidepressivos ISRN (STAHL, 2013, p. 508).

3.4.7 ESTRESSE E O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-SUPRARRENAL

A depressão pode resultar de uma experiência estressante, assim como a experiência de depressão por si só é estressante. A depressão e o estresse crônico compartilham várias características em comum, inclusive alterações bioquímicas, como a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Em pessoas com transtornos depressivos, a produção de cortisol, um hormônio glicocorticoide liberado durante o estresse, e a secreção do fator de liberação de corticotrofina (CRF) e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pode estar elevada. Um aumento transitório na secreção de cortisol, comum quando se está sob estresse agudo, suprime o sistema imunológico (preservando a energia e atrasando o processo inflamatório que pode inibir a resposta de luta ou fuga), o que altera o metabolismo para um estado catabólico (oferecendo energia para combater a causa do estresse), levando ao aumento dos níveis energéticos, acentuando a cognição e a confiança (HYMAN; COHEN, 2014, p. 1227).

A sensibilização da amígdala e do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode contribuir para o desenvolvimento de transtornos ansiosos ou de um episódio depressivo em resposta ao estresse, pois a liberação persistente e elevada de glicocorticoi-

des pode causar lesões e atrofia no hipocampo, o que o impedirá de inibir o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Nesse sentido, a desinibição causada no hipocampo acarretará elevação crônica de todos os hormônios de estresse relacionados ao eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (STHAL, 2013. p. 506).

3.5 MEDICAMENTO DO TIPO BENZODIAZEPÍNICO

A descoberta dos benzodiazepínicos (BZD) está intimamente ligada ao químico Leo Henryk Sternbach, que trabalhava para a empresa farmacêutica Hoffmann-La Roche (LÓPEZ-MUÑOZ; ALAMO; GARCÍA-GARCÍA, 2011).

Sternbach (1972), em meados da década de 1950, quando se tornou evidente que os agentes quimioterápicos tinham grande valor no tratamento dos distúrbios nervosos e mentais, empreendeu esforços na busca de novos tipos de tranquilizantes. Portanto, a partir de suas pesquisas, desde 1930, a ideia era buscar uma nova classe de compostos heterocíclicos, até então pouco explorada e, assim, sintetizar novos membros desse grupo, na esperança de encontrar derivados que possuíssem as propriedades químicas desejadas. Foi então que se chegou às denominadas “benzheptoxdiazinas”. Assim, os resultados favoráveis obtidos durante essas investigações culminaram com a introdução do clordiazepóxido, comercializada como Librium®, nos EUA, a partir de fevereiro de 1960. Após a realização de estudos farmacológicos, toxicológicos e clínicos apropriados

com essa complexa molécula, tornando-a mais simplificada, ela foi chamada pelo nome genérico diazepam, comercializado como Valium®, nos EUA, no final de 1963 (STERNBACH, 1972).

Os BZDs receberam esse nome devido a sua estrutura molecular (ver FIGURA 33), pois eles compartilham um efeito comum sobre os receptores denominados receptores BZDs, os quais modulam a atividade do ácido gama-aminobutírico do tipo A (GABA-A). Os BZDs possuem efeito sedativo ansiolítico rápido, razão pela qual são bastante usados no tratamento agudo de insônia, da ansiedade, da agitação psicomotora e da ansiedade associada ou não a outros tipos de transtornos psiquiátricos. Também são amplamente utilizados como analgésicos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. O uso prolongado de BZD pode causar risco de dependência, logo, é necessário realizar a avaliação continuada como parte do tratamento, caso o paciente tenha necessidade de uso desse tipo de medicação (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 948).

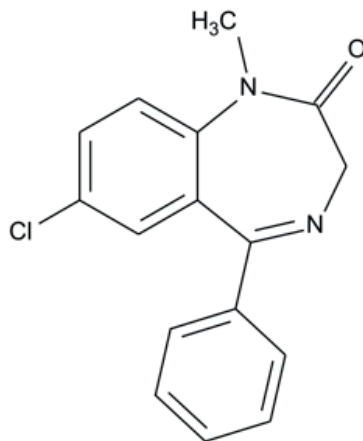


Figura 33 – Estrutura química do Valium®.

3.6 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ANSIEDADE

Para tratamento dos transtornos de ansiedade geralmente têm sido usados medicamentos como os ISRS e ISRN. Uma explicação para o uso dos ISRN é a hiperativação do *locus coeruleus*, estrutura do tronco encefálico, que desempenha papel central no estado de alerta e é altamente responsivo a estímulos eliciadores de estresse. Lembrando que o *locus coeruleus* é o quartel general da maioria das vias noradrenérgicas do encéfalo, e a hiperatividade desses neurônios está associada à ansiedade (BERNIK *et al.*, 2012, p. 359).

Os benzodiazepínicos (BZD) são bastante empregados, pois

apresentam um rápido início de ação, sendo superiores aos antidepressivos para aplacar os sintomas somáticos e autonômicos causados pelos transtornos de ansiedade. No entanto os BZD são menos eficazes nos sintomas cognitivos primários, como, preocupação excessiva e pensamentos de antecipação catastrófica. Portanto, quando se opta pela introdução de um antidepressivo, os BZDs podem ser de grande utilidade no início do tratamento (BERNIK *et al.*, 2012, p. 359). Os BZDs são retirados gradualmente, bem devagar (25% por semana), caso contrário, existe a possibilidade de recorrência ou retorno de sintomas. O monitoramento de quaisquer sintomas de abstinência (ansiedade, irritabilidade, insônia, hiperacusia, náusea, dificuldade de concentração, tremor, hiperesias, mioclonia, convulsões e *delirium*) e apoio psicológico para o paciente são medidas importantes para obter sucesso na descontinuação de BZDs (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 952). No entanto como os transtornos de ansiedade têm um curso inconsistente, os BZDs podem ser usados de maneira intermitente, principalmente em períodos de agravamento dos sintomas (BERNIK *et al.*, 2012, p. 359).



“

Um dos neurotransmissores-chave implicado na ansiedade e na ação ansiolítica de muitas medicações utilizadas para tratar os transtornos de ansiedade é o GABA.



CAPÍTULO 4

Neste capítulo, serão apresentados: um breve histórico da esquizofrenia; a caracterização da esquizofrenia; neurobiologia da esquizofrenia (hipótese dopaminérgica, glutamato, GABA e acetilcolina); teorias neurodegenerativas da esquizofrenia; tratamento da esquizofrenia com drogas antipsicóticas (convencionais e atípicas).

4.1 BREVE HISTÓRICO SOBRE A ESQUIZOFRENIA

O relato de manifestações psicóticas se mescla com a história da civilização humana, desde o Egito antigo é possível detectar evidências de 2600 a.C., nas quais são relatadas alterações comportamentais, atualmente denominadas transtornos mentais. A partir do século XIX, iniciaram relatos sistemáticos de transtornos em adultos jovens que apresentavam uma deterioração global das funções mentais (CALDEIRA; CARVALHO; PEÇA, 2017, p. 438).

Morel (1852), para distinguir os quadros demenciais associa-

dos ao envelhecimento, denominou “*démence précoce*”. Nesse sentido, o autor usa o termo de forma descritiva para definir uma nova nosografia.

A primeira descrição completa de “*dementia praecox*” foi publicada na sexta edição do livro de Emil Kraepelin, em 1899, tornando-se um marco na história da psiquiatria (KENDLER, 2019). Kraepelin foi o primeiro a sistematizar, de forma bem orientada, o conceito de demência precoce e o de psicose maníaco-depressiva, ao afirmar que havia na demência precoce um grupo de sintomas que balizavam o desenvolvimento para demência, e que tais sintomas não faziam parte da psicose maníaco-depressiva e, finalmente, que essa psicose nunca evoluía para uma demência secundária (CAMPOS, 2010).

Bleuler apresentou o conceito de esquizofrenia pela primeira vez em uma palestra que foi proferida para psiquiatras alemães, em abril de 1908, cujo título foi “sobre o diagnóstico e prognóstico da demência precoce”. Durante esse evento, Bleuler afirmou acreditar que a separação ‘*Zerreis-sung*’ ou divisão ‘*Spaltung*’ das funções psíquicas é um sintoma proeminente de todo o grupo das esquizofrenias. Em seu livro publicado em 1911, Bleuler denominou a “*dementia praecox*” de “esquizofrenia”, porque a dissociação das faculdades psíquicas é a principal característica da doença (MOSKOWITZ; HEIM, 2011).

4.2 ESQUIZOFRENIA É CARACTERIZADA POR EPISÓDIOS PSICÓTICOS

A esquizofrenia é um transtorno complexo, grave e muitas vezes debilitante que acomete cerca de 1% da população mundial, sua incidência predominante é em adultos jovens, entre 20 e 30 anos de idade (ELKIS *et al.*, 2012, p. 276).

As manifestações essenciais que definem a esquizofrenia são os sintomas psicóticos, incluindo alucinações e delírios. Alucinações são percepções que ocorrem na ausência de estímulos sensoriais reais e podem acontecer em qualquer modalidade sensorial, sendo as auditivas as mais comuns. Os delírios são crenças, tomadas como absolutas, no entanto fora do contexto real e não explicadas pela cultura do paciente, podendo ser tão poderosas que ele não consegue ou se recusa a comparar suas crenças com o que realmente está acontecendo à sua volta (HYMAN; COHEN, 2014, p. 1212).

4.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ESQUIZOFRENIA

A partir de 2013, com o lançamento da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (APA, 2014), a esquizofrenia é abordada sob o conceito de espectro. Na 10ª edição da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (OMS, 1993), também são encontrados os cri-

térios diagnósticos para esquizofrenia, no entanto, conforme já comentado, será lançado em 2022 a CID-11 (WHO, 2020).

4.4 NEUROBIOLOGIA DA ESQUIZOFRENIA

4.4.1 HIPÓTESE DA DOPAMINA

Uma primeira explicação da teoria de DA sobre a esquizofrenia foi elaborada com base nas informações sobre o mecanismo de ação das medicações antipsicóticas, ou seja, sobre o bloqueio de receptores de DA. Desse modo, a esquizofrenia foi considerada como uma hiperdopaminergia. Outra ideia que se tem, apoiando essa hipótese, é a noção de que é possível induzir surtos psicóticos em pacientes esquizofrênicos ou que apresentem suscetibilidade à doença, por meio da desregulação da transmissão dopaminérgica administrando anfetaminas (CALDEIRA; CARVALHO; PEÇA, 2017, p. 449).

No entanto a teoria básica não indica se a hiperatividade dopaminérgica procede da liberação excessiva do neurotransmissor de DA, do excesso de receptores de DA, da hipersensibilização destes à DA ou de uma combinação desses mecanismos; também não esclarece quais são as vias dopaminérgicas que estão envolvidas, entretanto sabe-se que as vias mesolímbicas e mesocorticais estão relacionadas com maior frequência (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 303).

4.4.1.1 VIA MESOLÍMBICA DOPAMINÉRGICA

Acredita-se que a via mesolímbica dopaminérgica (ver FIGURA 7) esteja relacionada a diversos comportamentos emocionais, incluindo os sintomas positivos das psicoses, como, delírios e alucinações. Essa via também é conhecida pelo importante papel que desempenha na motivação, no prazer e na recompensa (STAHL, 2013, p. 182).

A teoria do reforço ou recompensa envolve a via mesolímbica dopaminérgica, cuja ativação leva o indivíduo à experiência subjetiva de prazer, profundamente influenciada, se não mediada, pela estimulação dos receptores dopaminérgicos mesolímbicos provocada pelas drogas psicoestimulantes, como, a cocaína e a anfetamina. Assim, quando a DA é liberada, o prazer é sentido, o que reforça o uso da droga, causando repetição do uso e, eventualmente, dependência. Há evidências de que o *nucleus accumbens* e a área tegumentar ventral desempenham função importante nesse processo (FORMIGONI; ABRAHÃO, 2010, p. 63).

Há várias décadas se observa que as doenças ou drogas que aumentam a DA intensificam ou produzem sintomas psicóticos positivos (delírios e alucinações), por exemplo, drogas estimulantes, como, cocaína e anfetamina liberam DA, quando administradas repetidamente, podem induzir psicose paranoide que, na prática, é difícil de distinguir dos sintomas positivos da esquizofrenia (STAHL, 2013, p. 182).

4.4.1.2 VIA MESOCORTICAL DOPAMINÉRGICA

A via mesocortical dopaminérgica se projeta para as áreas do córtex pré-frontal (ver FIGURA 7), e algumas ramificações dessa via se prolongam até o córtex pré-frontal dorsolateral (STHAL, 2013, p. 186). A região pré-frontal dorsolateral contribui para o controle cognitivo do comportamento, é uma área de convergência multimodal, está interconectada com outras áreas de associação cortical e relacionada a processos cognitivos. Esses processos são: estabelecimento de metas, planejamento, solução de problemas, fluência, memória operacional, categorização, monitoração da aprendizagem e da abstração, capacidade de abstração, flexibilidade cognitiva, autorregulação, julgamento, foco, sustentação da atenção, tomada de decisão, insight e espontaneidade (BRADSHAW, 2001, p. 22). Já as ramificações que vão até as áreas ventromediais do córtex pré-frontal, acredita-se que estão envolvidas na regulação das emoções, do afeto e do controle emocional do comportamento (BRADSHAW, 2001, p. 23; STAHL, 2013, p. 186).

O funcionamento preciso da via mesocortical na mediação dos sintomas da esquizofrenia não estão bem definidos, no entanto muitos pesquisadores acreditam que os sintomas cognitivos e alguns sintomas negativos da esquizofrenia (expressão emocional diminuída, avolia, alogia, anedonia e falta de sociabilidade) podem estar relacionados a um déficit da atividade dopaminérgica nas projeções mesocorticais para o córtex pré-frontal dor-

solateral, enquanto as manifestações afetivas e outros sintomas negativos da esquizofrenia podem ocorrer devido a um déficit de atividade dopaminérgica nas projeções mesocortiais para o córtex pré-frontal ventromedial (STAHL, 2013, p. 186).

O déficit de DA na via mesocortical nas projeções do córtex pré-frontal, tanto dorsolateral quanto ventromedial, sugere um estado deficitário comportamental provocado pela atividade insuficiente ou mesmo uma depleção dos sistemas neuronais relacionados aos sintomas negativos da esquizofrenia. Isso pode ser referente às consequências da hiperatividade excitotóxica prévia dos sistemas glutamatérgicos (expostos mais adiante).

O déficit de DA nas projeções mesocortiais também pode ser resultante da anormalidade do neurodesenvolvimento no sistema glutamatérgico do tipo N-metil-d-aspartato (MNDA) (apresentados mais adiante).

Atualmente, quando se pensa na causa dos sintomas cognitivos, negativos e afetivos, pode-se fazer uma proposição acerca da hipótese dopaminérgica original da esquizofrenia, com grandes chances de acerto como “hipótese dopaminérgica mesocortical dos sintomas cognitivos, negativos e afetivos da esquizofrenia”, pois se acredita que a hipoatividade específica das projeções mesocortiais para o córtex pré-frontal interfira nesses sintomas (STAHL, 2013, p. 186).

4.4.1.2.1 VIA MESOLÍMBICA VERSUS VIA MESOCORTICAL

O funcionamento dos neurônios dopaminérgicos na esquizofrenia pode ser mais complexo do que apenas “muita DA” em áreas mesolímbicas e “pouca DA” em áreas mesocorticais. Hipoteticamente, aumentar a DA na via dopaminérgica mesocortical pode ocasionar melhora nos sintomas negativos da esquizofrenia. Contudo, como existe hipoteticamente um excesso de DA em outras vias cerebrais, inclusive na via mesolímbica, qualquer aumento adicional de DA nessa via poderia, efetivamente, causar piora dos sintomas positivos (STAHL, 2013, p. 186). Assim, o aspecto funcional e característico da atividade dopaminérgica no cérebro do esquizofrênico provoca um impasse terapêutico: como aumentar a DA na via mesocortical e, simultaneamente, diminuir a DA na via mesolímbica? A possível solução para esse problema será apresentada mais à frente, em um item sobre as medicações utilizadas no tratamento da esquizofrenia.

4.4.1.3 VIA DOPAMINÉRGICA NIGROESTRIATAL

A deficiência de DA na via dopaminérgica nigroestriatal (ver FIGURA 7) causa transtornos de movimento, como a doença de Parkinson, caracterizada por rigidez, acinesia (ausência ou perda de movimentos) e bradicinesia (lentidão anormal dos movimentos) e tremores. A deficiência de DA nos gânglios da base pode causar também acatisia (um tipo de inqui-

tação, incapacidade de ficar parado) e distonia (contrações musculares involuntárias, especificamente da face e pescoço). Acredita-se que a hiperatividade dopaminérgica na via nigroestriatal esteja relacionada a vários transtornos de movimento hipercinéticos, como, coreia, discinesias e tiques. O bloqueio permanente dos receptores de DA, especificamente o D2 na via nigroestriatal, pode gerar transtorno de movimento hipercinético, conhecido como discinesia tardia induzido por antipsicóticos ou neuroléptico.

4.4.1.4 VIA DOPAMINÉRGICA TUBEROINFUNDIBULAR

A via dopaminérgica tuberoinfundibular (ver FIGURA 7) ocorre da projeção desses neurônios para o hipotálamo e para a hipófise anterior. Geralmente, os neurônios dessa via estão ativos e inibem a liberação de prolactina. Após o parto, há uma diminuição na atividade desses neurônios, desse modo, os níveis de prolactina podem se elevar, principalmente durante a amamentação, para que aconteça a lactação. Caso o funcionamento dos neurônios tuberoinfundibulares seja perturbado por alguma lesão ou por drogas, os níveis de prolactina também podem aumentar. O tratamento com medicação antipsicótica pode levar o indivíduo a apresentar problemas com secreção mamária (galactorreia). A função da via tuberoinfundibular geralmente pode perma-

necer relativamente preservada quando a esquizofrenia não é tratada (STAHL, 2013, p. 188).

4.4.1.5 VIA DOPAMINÉRGICA TALÂMICA

Uma quinta via dopaminérgica (ver FIGURA 7) foi descrita recentemente, ela se projeta para o tálamo em primatas, no entanto parece que o funcionamento anormal dessa via não apresenta relação com a esquizofrenia (STAHL, 2013, p. 188).

4.4.2 GLUTAMATO E ESQUIZOFRENIA

Como apresentado anteriormente, o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, sendo considerado elemento essencial do cérebro, pois pode excitar e ativar praticamente todos os neurônios do SNC. Assim, a perturbação do sistema glutamatérgico pode afetar uma ampla gama de transtornos mentais e de comportamento. Ultimamente, esses neurônios receberam posição importante na fisiopatologia da esquizofrenia, sendo considerado um alvo relevante de novas drogas para futuros tratamentos da esquizofrenia, a razão disso, provavelmente está relacionada à síntese, ao metabolismo e à regulação glutamatérgica (CALDEIRA; CARVALHO; PEÇA, 2017, p. 452).

É importante ressaltar que o neurotransmissor glutamato, ou ácido glutâmico, é um aminoácido, portanto seu uso principal não é como neurotransmissor, mas sim, como aminoácido fun-

damental na biossíntese de proteínas. É importante lembrar, também, que o glutamato não é degradado, mas sim, reciclado pelos neurônios glutamatérgicos, via células da glia, o que torna esse processo bastante específico no funcionamento desse sistema. Outra informação relevante sobre o glutamato são os diversos tipos de receptores que atuam na neurotransmissão do SNC (STAHL, 2013, p. 188).

4.4.2.1 VIAS GLUTAMATÉRGICAS E ESQUIZOFRENIA

O glutamato é principal responsável pela neurotransmissão excitatória do SNC, encarregado por aproximadamente 80% das sinapses cerebrais, particularmente aquelas associadas às espinhas dendríticas. A concentração de glutamato no cérebro é a mais alta dentre todos os aminoácidos, dos quais cerca de 20% representam o estoque de neurotransmissores glutamato (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 43).

Existem diversas vias glutamatérgicas específicas no cérebro, isso também se aplica à psicofarmacologia e, especialmente, à fisiopatologia da esquizofrenia. São cinco as principais vias relacionadas a neurônios piramidais glutamatérgicos no córtex pré-frontal, primordiais para a esquizofrenia (ver FIGURA 34).

Vias glutamatérgicas relevantes para esquizofrenia

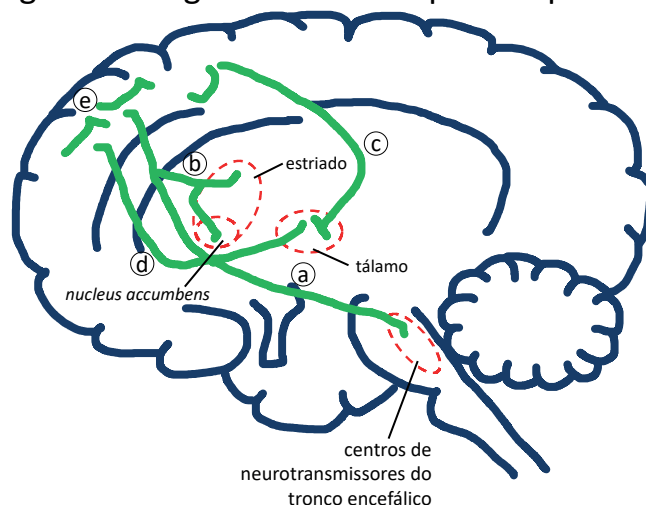


Figura 34 – Esquema da neurotransmissão de glutamato em que se apresentam as cinco vias cerebrais importantes para a esquizofrenia: (a) projeção glutamatérgica cortical para o tronco encefálico, via descendente, que se projeta de neurônios piramidais corticais da área pré-frontal para os centros de neurotransmissores do tronco encefálico (núcleo da rafe, locus ceruleus, área tegumentar ventral e substância negra), responsáveis pela liberação de neurotransmissor; (b) via glutamatérgica cortical, via descendente, com projeções das áreas pré-frontais para o estriado e nucleus accumbens; (c) vias glutamatérgicas talamocorticais, via ascendente, a partir do tálamo, que se projeta para os neurônios piramidais da área pré-frontal; (d) vias glutamatérgicas corticotalâmicas, descendentes da área pré-frontal ao tálamo; e por último (e) vias glutamatérgicas corticocorticais, os neurônios corticais são capazes de se comunicar entre si por meio do neurotransmissor de glutamato.

Formulou-se uma teoria de que as vias glutamatérgicas, especificamente relacionadas à hipofunção dos receptores NMDA, entre o tronco encefálico e o córtex cerebral, estão relacionadas à esquizofrenia. Uma via de glutamato descendente bastante importante faz projeção dos neurônios piramidais corticais para os centros do tronco encefálico, incluindo os núcleos da rafe (5-HT), a área tegumentar ventral e a substância negra (DA) e o **locus coeruleus** (NA), funcionando como um regulador-chave da liberação de neurotransmissores (ver FIGURA 34) (STAHL, 2013, p. 194).

Essa teoria de que a hipofunção dos receptores NMDA seja um fator etiológico na esquizofrenia surgiu da observação de que a fen-iclidina (droga dissociativa usada antigamente como anestésico) e outros anestésicos dissociativos relacionados que boqueiam os receptores de NMDA produzem uma síndrome que não é possível distinguir da esquizofrenia. Os anestésicos dissociativos são assim denominados devido ao fato de impedirem aquisição de novas memórias enquanto a pessoa está aparentemente consciente. O fato é que, em condições laboratoriais, a infusão de quetamina (tipo de anestésico) em doses baixas pode produzir os sintomas positivos, os sintomas negativos e deficits cognitivos específicos associados à esquizofrenia na consciência clara (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 46).

4.4.3 GABA E ESQUIZOFRENIA

Muitos estudos têm demonstrado alterações no perfil dos marcadores da neurotransmissão inibitória no córtex pré-frontal de pacientes esquizofrênicos. Fatos extraídos de estudos realizados em cérebros *post mortem* de esquizofrênicos apontaram que a enzima, denominada descarboxilase do ácido glutâmico, tenha papel fundamental na biossíntese do ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo expressa em níveis anormais no córtex temporal e pré-frontal de doentes esquizofrênicos. Outro aspecto importante da transmissão GABA ocorre na liberação da proteína reelina, uma glicoproteína cujo papel é importante na migração neuronal

durante o desenvolvimento que, em uma fase mais tardia desse processo, está envolvida na manutenção da função sináptica, reconhecidamente no controle da composição dos receptores NMDA glutamatérgicos (CALDEIRA; CARVALHO; PEÇA, 2017, p. 452).

A atividade dos neurônios GABAérgicos foi vinculada à produção de oscilações corticais, um mecanismo fundamental para a transmissão e o processamento de informação. Assim, a disfunção de neurônios GABA na esquizofrenia pode causar defeitos cognitivos devido à alteração da sincronia neuronal nos circuitos corticais (CALDEIRA; CARVALHO; PEÇA, 2017, p. 452).

4.4.4 ACETILCOLINA E ESQUIZOFRENIA

Acredita-se, atualmente, que o receptor colinérgico nicotínico $\alpha 7$ seja responsável pela transmissão familiar de deficits de controle sensorial em famílias que têm esquizofrenia. Teoricamente, deficits na atividade desse receptor poderia predispor os indivíduos a problemas de aprendizado, tanto em eficiência quanto em precisão, e estar relacionado ao pensamento delirante e ao desajuste social. Outro fator importante é o tabagismo, comum entre muitos esquizofrênicos (nos EUA, dois terços da população com esquizofrenia são fumantes). Essa informação relevante, pois é necessária elevada concentração de nicotina, tanto para ativar o receptor nicotínico $\alpha 7$ como para promover a dessensibilização rápida do mesmo (STAHL, 2013, p. 298).

O subtipo $\alpha 7$ do receptor nicotínico tem sido um alvo biológico bastante estudado em transtornos neuropsiquiátricos. Na literatura, evidências sugerem que anormalidades na expressão de $\alpha 7$ ocorrem na esquizofrenia, na doença de Alzheimer e na inflamação. Ensaio clínicos preliminares com DXMB-A apontaram que agonistas parciais dos receptores colinérgicos nicotínicos $\alpha 7$ mostraram efeito positivo sobre a ocupação desses receptores em cérebro humano vivo, em estudo que se utiliza da tomografia por emissão de pósitrons (WONG *et al.*, 2017).

4.5 TEORIAS NEURODEGENERATIVAS DA ESQUIZOFRENIA

Em estudos neuropatológicos da esquizofrenia, o envolvimento do sistema límbico tem sido bastante considerado. Diversos estudos clínico-patológicos evidenciaram a redução no peso da substância cinzenta do encéfalo, no entanto não da substância branca, em esquizofrênicos. Outra evidência importante, encontrada nos relatos patológicos, assim como em estudos baseados em imagens por ressonância magnética, é que pessoas com esquizofrenia podem apresentar volume reduzido do hipocampo, da amígdala e do giro para-hipocampal. Estudos de neuroimagens funcionais mostraram a redução da atividade dos lobos frontais em diversos pacientes com essa condição clínica, especialmente durante a execução de tarefas que demandam ação voluntária (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 15).

Em teorias neurodegenerativas da esquizofrenia é postulado que existe uma perda progressiva da função neuronal, seja por perda de dendritos, seja em razão da destruição de sinapses ou morte neuronal, podendo estar estreitamente relacionado aos sintomas e à evolução da doença. As causas da neurodegeneração podem diversificar de programação genética predeterminada da destruição de neurônios ou sinapses; decorrente de lesões fetais por anóxia, infecções, toxinas ou inanição materna; incluindo excitotoxicidade mediada pelo glutamato que pode causar, inicialmente, sintomas positivos e induzir a sintomas negativos residuais após a morte dos neurônios (STAHL, 2013, p. 201).

4.6 TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA COM DROGAS ANTIPSICÓTICAS

As medicações utilizadas para o tratamento da esquizofrenia são os antipsicóticos, também conhecidos como neurolépticos. Esse tipo de medicação diminui a manifestação dos sintomas psicóticos e reduz as taxas de recaída. Cerca de 70% dos pacientes tratados com qualquer antipsicótico pode alcançar a remissão dos sintomas da doença (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 318).

Os antipsicóticos são classificados em dois grupos principais: (a) os convencionais ou típicos, mais antigos, que também são denominados de primeira geração (antagonistas dos receptores de DA); e (b) os mais recentes, chamados de antipsicóticos de se-

gunda geração, que também são conhecidos como atípicos (antagonistas dos receptores de DA e 5-HT) (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017, p. 318).

4.6.1 DROGAS ANTIPSICÓTICAS CONVENCIONAIS

Os antipsicóticos convencionais são comumente conhecidos como antipsicóticos clássicos, mas também são denominados antipsicóticos típicos. Essa classe de drogas tem a capacidade de bloquear os receptores de dopamina D2. Essa ação farmacológica se mostrou eficaz na ação antipsicótica, no entanto apresentou muitos efeitos colaterais indesejáveis, (STAHL, 2013, p. 219).

As ações terapêuticas dos antipsicóticos convencionais ocorrem por meio do bloqueio dos receptores D2, mais especificamente, na via dopaminérgica mesolímbica, ou seja, têm o efeito de reduzir a hiperatividade dos neurônios dopaminérgicos dessa via, os quais são responsáveis pelos sintomas positivos da esquizofrenia. Entretanto não é possível bloquear apenas os receptores D2 da via dopaminérgica mesolímbica com os antipsicóticos convencionais, pois essas drogas são distribuídas por todo o encéfalo após sua ingestão, de tal modo que os antipsicóticos convencionais vão em busca de todos os receptores D2, bloqueando-os em toda a extensão cerebral (STAHL, 2013, p. 220).

É importante recordar que a via mesolímbica dopaminérgi-

ca é responsável pelo reforço ou prazer, assim, quando se bloqueiam os receptores D2 desse sistema, pode-se não apenas reduzir os sintomas positivos, mas também, deixar os pacientes apáticos, anedônicos, sem motivação e com redução do interesse e do prazer nas interações sociais. Desse modo, o paciente apresenta sintomas muito semelhantes aos sintomas negativos da psicose, também denominados sintomas negativos secundários. Continuando esse raciocínio, quando os antipsicóticos bloqueiam os receptores D2 na via mesocortical, responsável pelos sintomas negativos, os quais já é deficiente em pacientes esquizofrênicos, agrava ainda mais os sintomas cognitivos e negativos da doença (STAHL, 2013, p. 221).

O bloqueio dos receptores D2 na via nigroestriatal produz transtornos do movimento, transtornos estes que são muito semelhantes àqueles apresentados pela doença de Parkinson. Como a via nigroestriatal pertence ao sistema nervoso extrapiramidal, os efeitos colaterais motores associados ao bloqueio dos receptores D2 são denominados sintomas extrapiramidais. Esses sintomas podem piorar quando os receptores D2 da via nigroestriatal dopaminérgica são bloqueados cronicamente, podendo causar um transtorno de movimento hiperkinético denominado discinesia tardia, caracterizado por movimentos faciais e da língua, como, mascar constantemente; protusão da língua e caretas faciais; movimentos dos membros, que podem ser espasmódicos, rápidos

ou coreiformes (“danças”). A discinesia tardia é provocada pela administração prolongada de antipsicóticos convencionais e é supostamente mediada por alterações, muitas vezes irreversíveis, nos receptores D2 da via nigroestriatal (STAHL, 2013, p. 222).

O bloqueio dos receptores D2 na via dopaminérgica tuberoinfundibular por antipsicóticos convencionais eleva a concentração plasmática de prolactina, causando hiperprolactinemia, o que leva a problemas com secreção mamária (galactorreia), tanto em homens quanto em mulheres. Outros possíveis problemas associados à elevação da prolactina podem incluir disfunção sexual e ganho de peso (STAHL, 2013, p. 223). Em suma, as medicações antipsicóticas convencionais bloqueiam os receptores D2 em todas as vias dopaminérgicas (mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal e tuberoinfundibular).

As medicações antipsicóticas convencionais, além de bloquear os receptores D2 das vias dopaminérgicas, apresentam outras propriedades farmacológicas importantes, como, o bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos (M1), receptores histamínicos (H1) e os receptores α 1 adrenérgicos (DA), efeitos colaterais indesejados, semelhantes aos dos antidepressivos tricíclicos (STAHL, 2013, p. 226).

Exemplos de antipsicóticos convencionais (princípio ativo): Clorpromazina, Flufenazina, Flupentixol, Haloperidol, Levomepromazina, Primozida, Pipotiazina, Sulpirida, Tioridazina, Trifluoperazina,

Zuclopentixol (STAHL, 2013, p. 221).

4.6.2 DROGAS ANTIPSICÓTICAS ATÍPICAS

Nos últimos anos, os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, tornaram-se as principais drogas para tratar a esquizofrenia. São denominados atípicos, pois são diferenciados dos antipsicóticos convencionais ou clássicos com base em seu perfil clínico. Os antipsicóticos atípicos apresentam menos efeitos colaterais em relação aos sintomas extrapiramidais, quando comparados aos antipsicóticos típicos. Os antipsicóticos atípicos transformaram o tratamento das psicoses, pois ultimamente são prescritos para psicoses agudas e para o tratamento da esquizofrenia, distúrbios afetivos (depressão e mania) e agitação psicomotora geriátrica. Este tipo de medicação está se tornando o tratamento de escolha para os pacientes, não apenas durante seu primeiro surto psicótico, mas também, indicados ao longo da vida (WILLNER; VASAN; ABDIJADID, 2020).

Segundo a perspectiva farmacológica, os antipsicóticos atípicos podem ser definidos sob quatro perspectivas: (a) como antagonistas de DA e 5-HT; (b) como antagonistas parciais de D2 com dissociação rápida; (c) como agonistas parciais de D2; e (d) como agonistas parciais de 5-HT, atuando nos receptores 5-HT_{1A} (STAHL, 2013, p. 229).

Exemplos de antipsicóticos atípicos (princípio ativo): Amisulprida, Aripiprazol, Ciamemazina, Bifeprunox, Clozapina, Loxapina,

Olanzapina, Risperidona, Sertindol, Sulpirida, Quetiapina, Ziprasidona, Zotepina (STAHL, 2013, p. 255, 257, 271).

O funcionamento dos antipsicóticos atípicos é bastante complexo e exige estudo aprofundado em neurotransmissão e psicofarmacologia, pois os agentes químicos (drogas) podem atuar simultaneamente em diferentes sistemas cerebrais, causando interações importantes entre os principais neurotransmissores, em suas respectivas projeções no SNC, e, conseqüentemente, alterando processos biológicos e comportamentais.



Os antipsicóticos atípicos
apresentam menos efeitos
colaterais em relação aos sintomas
extrapiramidais, quando comparados
aos antipsicóticos típicos.



REFERÊNCIAS

AGOSTINHO, P.; ARAÚJO, I. P. Ácido gama-aminobutírico. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 101-123.

AMERICANPSYCHIATRICASSOCIATION(APA).**DSM-5:Manualdiagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p.

BAN, T. A. Pharmacopsychology. *In*: MARTIN, P.R. (ed.) **International Network for the History of Neuropsychopharmacology (INHN-2014)**. Risskov: INHN, 2015. p. 42-43 Recuperado de https://www.researchgate.net/publication/288831652_Thomas_A_Ban_Barry_Blackwell_Samuel_Gershon_Peter_R_Martin_Gregers_Wegener_INHN_2014

BERNIK, M.; CORREGIARI, F.; STELLA, F.; ASBAHR, F. R. Transtornos de ansiedade ao longo da vida. *In*: FORLENZA, O. V.; MIGUEL, E. C. (eds.). **Compêndio de Clínica psiquiátrica**. Barueri: Manole, 2012. p. 335-362.

BRADSHAW, J. L. **Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives**. Philadelphia, PA: Psychology Press, 2001. 304 p.

BRASLOW, J. T.; MARDER, S. R. History of psychopharmacology. **Annual review of clinical psychology**, v. 15, p. 25-50, 2019. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514>

BUNNEY, W. E.; DAVIS, J. M. Norepinephrine in depressive reactions: a review. **Arch Gen Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 483-494, 1965. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01730060001001

CAPELA, J. P.; CARVALHO, F. D. Serotonina. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 167-191.

CALDEIRA, G.; CARVALHO, A. L.; PEÇA, J. Esquizofrenia. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 435-459.

CAMPOS, M. O grupo das esquizofrenias ou demência precoce: relatório apresentado ao III Congresso Brasileiro de Neurologia, Psiquiátrica e Medicina Legal. Rio de Janeiro. Julho de 1929. **Hist. cienc. saude-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 17, supl.2, p. 709-732, Dec. 2010. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702010000600030>

CHARPENTIER, P.; GAILLIOT, P.; JACOB, R.; GAUDECHON, J.; BUISSON, Paul. Recherches sur les diméthylaminopropyl-N phénothiazines substituées. **Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De L Academie Des Sciences**, v. 235, n. 1, p. 59-60, 1952. Recuperado de <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k31876/f1.item>

CORDÁS, T. A. **Depressão: da bile negra aos neurotransmissores, uma introdução histórica**. São Paulo: Lemos Editorial, 2002. 103 p.

CORDEIRO, J. M.; CORREIA-DE-SÁ, P. Acetilcolina. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 126-148.

DELAY, J.; DENIKER, P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. **Int Rec Med Gen Pract Clin**, v. 168, n. 5, p. 318-326, 1955.

DELAY, J.; DENIKER, P.; HARL, J. M. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective (4560 RP). **Ann Med Psychol (Paris)**. v. 110, p. 112-117, 1952.

DELUCIA, R.; PLANETA, C. S.; OLIVEIRA FILHO, R. M. Farmacodinâmica – Mecanismo de Ação. *In*: DELUCIA, R. (org.). **Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos**. 5 ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014. p. 33-54.

DELUCIA, R.; PLANETA, C. S.; OLIVEIRA FILHO, R. M. Noções Básicas da Farmacologia. *In*: DELUCIA, R. (org.). **Farmacologia integrada: uso racional de medicamentos**. 5 ed. São Paulo: Clube de Autores, 2014a. p. 13-32.

DE OLIVEIRA, A. R. M.; SZCZERBOWSKI, D. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1971-1974, 2009. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000700048>

DESBOROUGH, M. J. R.; KEELING, D. M. The aspirin story—from willow to wonder drug. **British journal of haematology**, v. 177, n. 5, p. 674-683, 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.14520>

ELKIS, H.; KAYO, M.; NETO, M. R. L.; CURÁTOLO, E. A esquizofrenia ao longo da vida. *In*: FORLENZA, O. V.; MIGUEL, E. C. (eds.). **Compêndio de Clínica psiquiátrica**. Barueri: Manole, 2012. p. 276-295.

FARIA, J. P.; NETO, F.; DIAS, N. G.; RELVAS, J. B. Mielina e patologias associadas. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 57-70.

FORMIGONI, M. L. O. S.; ABRAHÃO, K. P. Neurobiologia da dependência de substâncias psicoativas. *In*: SEIBEL, S. D. (ed.). **Dependência de drogas**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 57-70.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SÉRGIO AROUCA. **Nota sobre o uso da cloroquina/hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19**. Informe ENSP, 20 maio 2020. 5 p. Recuperado de <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/41337>

GUIMARÃES, F. S. Bases farmacológicas. *In*: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. (eds.). **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1-28.

GUIMARÃES, F. S. Bases neuronais. *In*: GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. (eds.). **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 2005a. p. 53-68.

HEALY, D. **The antidepressant era**. Massachusetts: Harvard University Press, 2003. 317 p.

HEALY, D. Serotonin and depression. **BJM**, 350:h1771, p. 1-2, 2015. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1771>

HORN, J. P.; SWANSON, L. W. O Sistema nervoso autônomo e o hipotálamo. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 918-937.

HYMAN, E. E.; COHEN, J. D. Transtornos do humor e de ansiedade. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 1222-1241.

HYMAN, E. E.; COHEN, J. D. Transtornos do pensamento e da volição: a esquizofrenia. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014a. p. 1211-1221.

KANDEL, E. R.; BARRES, B. A.; HUDSPETH, A. J. As células nervosas, os circuitos neurais e o comportamento. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 19-34.

KANDEL, E. R.; HUDSPETH, A. J. O encéfalo e o comportamento. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 5-18.

KENDLER, K. S. The genealogy of dementia praecox I: signs and symptoms of delusional psychoses from 1880 to 1900. **Schizophrenia bulletin**, v. 45, n. 2, p. 296-304, 2019. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx147>

KIM, D. Y.; CAMILLERI, M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. **The American journal of gastroenterology**, v. 95, n. 10, p. 2698-2709, Oct. 2000. doi: [10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x)

KLEIN, S. A. Book's claims about SSRIs unleashes angry backlash. **Psychiatric News**, v. 35, p. 8-30, 2000. Recuperado de <https://psychnews.org/pnews/00-08-04/books.html>

KUHN, R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). **American Journal of Psychiatry**, v. 115, n. 5, p. 459-464, 1958. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.115.5.459>

KUYPERS, K. P. C. Psychedelic medicine: The biology underlying the persisting psychedelic effects. **Medical hypotheses**, v. 125, p. 21-24, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.02.029>

LABORIT, H.; HUGUENARD, P.; ALLUAUME, R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP). **Presse médicale**, v. 60, n. 10, p. 206-208, 1952.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de neurociências**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 786.

LOBAY, D. Rauwolfia in the treatment of hypertension. **Integrative Medicine: A Clinician's Journal**, v. 14, n. 3, p. 40, 2015. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566472/>

LOOMER, H. P.; SAUNDERS, J. C.; KLINE, N. S. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. **Psychiatric research reports**, 1957. Recuperado de <https://psycnet.apa.org/record/1959-03981-001>

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. **Current pharmaceutical design**, v. 15, n. 14, p. 1563-1586, 2009. doi: <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; ALAMO, C.; GARCÍA-GARCÍA, P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. **Journal of anxiety disorders**, v. 25, n. 4, p. 554-562, 2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.01.002>

MACHADO, A. B. M.; HAERTEL, L. M. **Neuroanatomia funcional**. 3 ed. São Paulo: Atheneu, 2014. 340 p.

MOREIRA, C. Neurônio. **Revista de Ciência Elementar**, v. 1, n. 1, 2013. doi: <http://doi.org/10.24927/rce2013.008>

MOREL, B. A. **Études clinique, traité théorique et pratique des maladies mentales**. Tome premier. Paris: Nancy, 1852. 472 p.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>

MORENO, D. H.; MORENO, R. A.; SOEIRO-DE-SOUZA, M. G. Transtornos depressivos ao longo da vida. In: FORLENZA, O. V.; MIGUEL, E. C. (eds.). **Compêndio de Clínica psiquiátrica**. Barueri: Manole, 2012. p. 296-314.

MOSKOWITZ, A.; HEIM, G. Eugen Bleuler's Dementia praecox or the group of schizophrenias (1911): a centenary appreciation and reconsideration. **Schizophrenia Bulletin**, v. 37, n. 3, p. 471-479, 2011. doi: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr016>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**. 10 ed. Porto Alegre: ARTMED, 1993.

PAPALIA, D. E.; FELDMAN, R. D. **Desenvolvimento humano**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 793 p.

RAMOS, R. T. Neurobiologia da ansiedade. *In*: MACEDO, E. C.; MENDONÇA, L. I. Z.; SCHLECHT, B. B. G.; ORTIZ, K. Z.; AZAMBUJA, D. A. (orgs.). **Avanços em neuropsicologia das pesquisas à aplicação clínica**. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2007. p. 149-153.

RICHERSON, G. B.; ASTON-JONES, G.; SAPER, C. B. As funções moduladoras do tronco encefálico. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 901-917.

SÁ, I. M. de. A resistência à cloroquina e a busca de antimalariais entre as décadas de 1960 e 1980. **Hist. cienc. saúde-Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 407-430, 2011. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702011000200008>.

SADOCK, B.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Compêndio de Psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica**. 11 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 1490 p.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSNAM, N. **Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan & Sadock**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 344 p.

SALGADO, J. R., CAVADAS, C. Catecolaminas. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 149-166.

SANTOS, S. D.; CARVALHO, A. L. Glutamato. *In*: REGO, A. C.; DUARTE, C. B.; OLIVEIRA, C. (orgs.). **Neurociências**. Lisboa: Lidel, 2017. p. 85-102.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **American journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509-522, 1965. doi:<https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>

SCHWARTZ; J. H.; BARRES; B. A.; GOLDMAN, J. E. As células do sistema nervoso. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 63-88.

SCHWARTZ; J. H.; JAVITCH, J. A. Neurotransmissores. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 256-271

SEIBEL, D. S. Conceitos básicos e classificação geral das substâncias psicoativas. *In*: SEIBEL, S. D. (ed.). **Dependência de drogas**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p. 3-10.

SIEGELBAUM, S. A.; CLAPHAM, D. E.; SCHWARTZ, J. H. Modulação da transmissão sináptica: os segundos mensageiros. *In*: KANDEL, E. R. *et al.* (eds.). **Princípios de neurociências**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014. p. 209-229.

SPIELBERGER, C. D. Theory and research on anxiety. *In*: SPIELBERGER, C. D. (ed.). **Anxiety and behavior**. New York: Academic Press, 1966. p. 3-20. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-3131-0.50006-8>

SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. L.; LUSHENE, R. E. **Inventário de ansiedade traço-estado**. Manual. Tradução e adaptação de BIAGGIO, A. M. B.; NATALÍCIO, L. Rio de Janeiro: CEPA, 1979.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: base neurocientífica e aplicações práticas**. 2 ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002. 444 p.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: depressão e transtornos bipolares**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003. 180 p.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 698 p.

STERNBACH, L. H. The discovery of librium. **Agents and actions**, v. 2, n. 4, p. 193-196, 1972. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01965860>

ZELLER, E. A.; BARSKY, J.; FOUTS, J. R.; KIRCHHEIMER, W. F.; VAN ORDEN, L. S. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. **Experientia**, v. 8, n. 9, p. 349-350, 1952. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02174413>

WILLNER, K.; VASAN, S.; ABDIJADID, S. Atypical Antipsychotic Agents *In: StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448156/>

WONG, D. et al. Test-retest and DXMB-A Occupancy of Human alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Measured by 18F-ASEM. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 58, n. supplement 1, p. 134, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-11)**. Regional office for Europe, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/classifications/classification-of-diseases> Acesso em: 17 de nov. 2020.



follow us



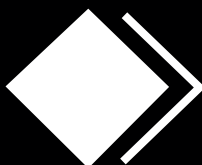
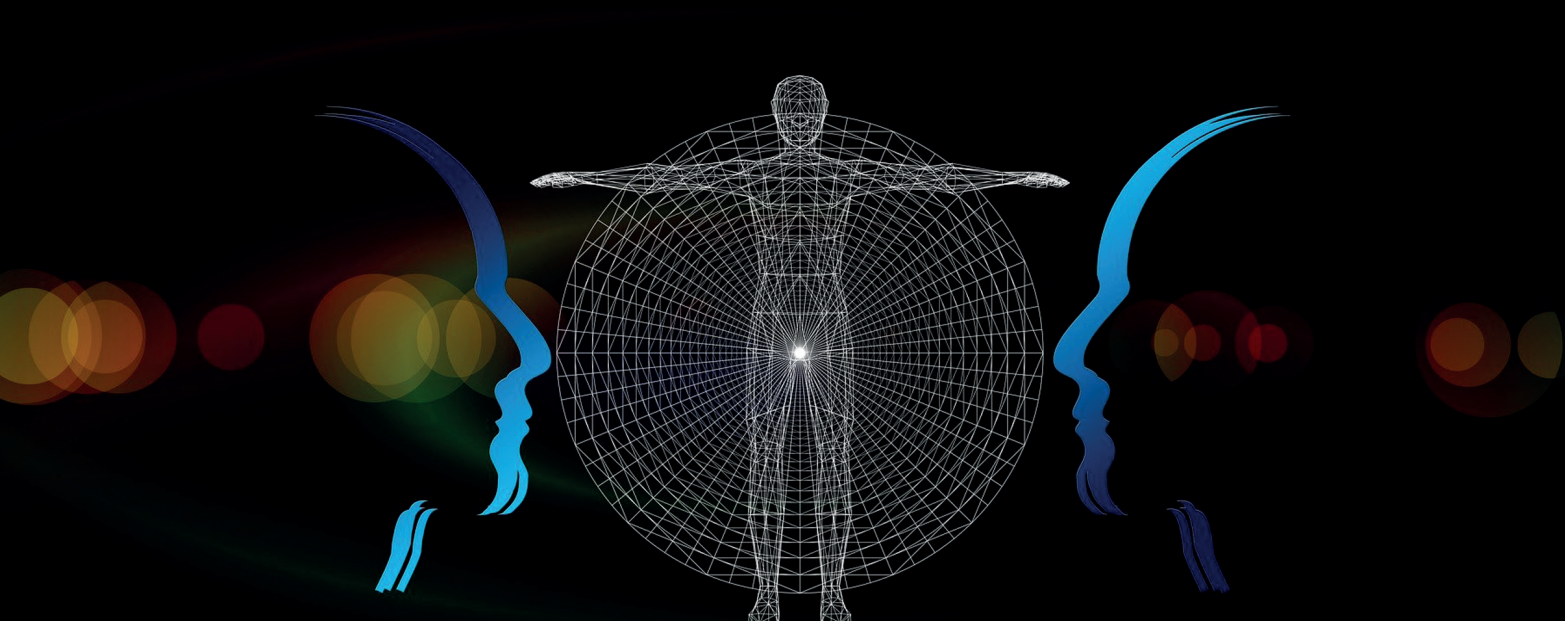
www.editoracientifica.org

contato@editoracientifica.org

ISBN 978-658719677-0



VENDA PROIBIDA - ESTE LIVRO DEVE SER OBTIDO ATRAVÉS DE DOWNLOAD GRATUITAMENTE - OPEN ACCESS



editora científica