



AULA III: NEUROTRANSMISSORES (DOPAMINA E SEROTONINA)

ALUNOS: FABRÍCIO DE SOUZA XAVIER; MARINA LUANA SILVA CARNEIRO

*NEUROTRANSMISSÃO

-Os impulsos nervosos evocam, pela liberação de mediadores químicos específicos, respostas nos músculos lisos, cardíacos e esqueléticos, nas glândulas exócrinas e nos neurônios pós-sinápticos.

-O termo **CONDUÇÃO** é reservado à passagem de um impulso ao longo de um axônio ou fibra muscular. **TRANSMISSÃO** se refere à passagem de um impulso através de uma junção sináptica ou neuroefetora.

-**Condução axonal**: Em resposta à despolarização que atinge certo limiar, um potencial de ação ou impulso nervoso tem início em uma região localizada da membrana. Esse potencial consiste em 2 fases. Depois que uma pequena corrente reguladora resultante da despolarização altera a conformação dos canais, abrindo-os, tem início a primeira fase, decorrente de rápido aumento da permeabilidade ao Na^+ através dos canais de Na^+ sensíveis a voltagem.

-O resultado é a entrada de sódio e a rápida despolarização a partir do potencial de repouso, que continua até produzir um excesso positivo. A segunda fase resulta da rápida inativação de canais de sódio e da abertura retardada de canais de potássio, o que permite a saída do potássio para pôr fim à despolarização.

-Embora isso não seja importante na condução axonal, em outros tecidos os canais de cálcio contribuem para o potencial de ação, prolongando a despolarização pela entrada de cálcio. Esse influxo de cálcio também serve como um estímulo para iniciar eventos intracelulares.

-A região que sofreu despolarização permanece momentaneamente em um estado refratário.

-**Transmissão juncional**: A chegada do potencial de ação às terminações do axônio inicia uma série de eventos que desencadeia a transmissão de um impulso excitatório ou inibitório através da sinapse ou da junção neuro-efetora. Esses eventos são:

- ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO DO TRANSMISSOR
- COMBINAÇÃO DO TRANSMISSOR COM OS RECEPTORES PÓS-JUNCIONAIS E PRODUÇÃO DE UM POTENCIAL PÓS-JUNCIONAL
- INICIAÇÃO DA ATIVIDADE PÓS-JUNCIONAL
- DESTRUIÇÃO OU DISSIPAÇÃO DO TRANSMISSOR
- FUNÇÕES NÃO ELETROGÊNICAS

→SEROTONINA (5-HDROXITRIPTAMINA) E DOPAMINA

-A 5-HT e a dopamina são neurotransmissores no SNC e também tem importantes ações na periferia.

-DEFINIÇÕES DOS NEUROTRANSMISSORES

- **CATECOLAMINAS** (dopamina, noradrenalina e adrenalina): são derivadas do aminoácido fenilalanina. São classificadas como catecolaminas pois possuem um grupo aromático com duas hidroxilas (catecol) e uma amina.



- DOPAMINA: é um transmissor natural da adrenalina e da noradrenalina. A dopamina está associada à doença Parkinson (decorrente da escassez deste neurotransmissor na via dopaminérgica nigroestriatal) e à Esquizofrenia (decorrente de um desbalanço entre o excesso de dopamina na via dopaminérgica mesolímbica e sua escassez na via mesocortical). Tem ação sobre receptores α , β e dopaminérgica (estes dois últimos justificam o seu uso em choques). Como as principais ações da dopamina correlacionando com seus sítios de ação, temos:

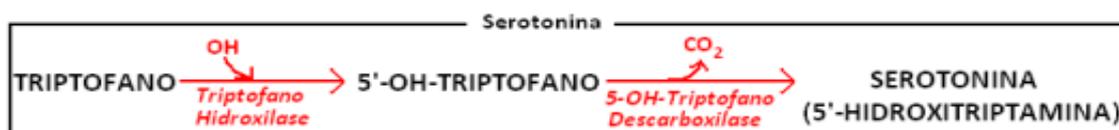
- Sistema Cardiovascular: inotrópico e cronotrópico positivo;
- Sistema Renal: aumento do fluxo sanguíneo renal (indicado por este motivo para pacientes com insuficiência renal em quadro de choque) estimulando receptores dopaminérgicos.

É um neurotransmissor excitatório. Controla a estimulação e os níveis do controle motor. Quando os níveis estão baixos (como na doença de Parkinson), os pacientes não conseguem se mover ou passam a apresentar uma amplitude reduzida de movimentos. Presume-se que o LSD e outras drogas alucinógenas atuem no sistema dopaminérgico. Acredita-se que os pacientes esquizofrênicos possuem uma expressão aumentada de receptores pós-sinápticos dopaminérgicos em determinadas regiões do SNC (como na via mesolímbica); tanto que todas as principais drogas antipsicóticos são antagonistas dos receptores dopaminérgicos (como o Haloperidol).

Na realidade, estudos atuais mostram que a Dopamina somente é indicada se a pressão arterial média estiver muito baixa (PAM <60mmHg). A dopamina é útil no choque em três níveis:

- Dose alta (10 a 20 microgramas/kg/min): tem efeito pressor, sustentando a pressão arterial nos casos de choque grave e descompensado. É alfa-agonista.
- Dose intermediária (5 a 10 microgramas/kg/min): a droga tem efeitos inotrópicos semelhantes à dobutamina. Aumenta o débito cardíaco no choque cardiogênico ou séptico leve a moderado. É beta e alfa-agonista.
- Dose baixa (2 a 5 microgramas/kg/min): melhora a perfusão renal e a diurese (efeito dopaminérgico, com vasodilatação esplâncnica e aumento do fluxo renal em 50%). Entretanto, na prática, a função renal sofre pouca melhora com a utilização de dopamina nesta dose.

-SEROTONINA: parece ter funções diversas, como o controle da liberação de alguns hormônios e a regulação do ritmo circadiano, do sono e do apetite. Diversos fármacos que controlam a ação da 5-HT como neurotransmissor são atualmente utilizados, ou estão sendo testados, em patologias como a ansiedade, depressão, obesidade, enxaqueca e esquizofrenia. Drogas como “ecstasy” e o LSD mimetizam alguns dos efeitos da serotonina em algumas células alvo. Por esta razão, é um neurotransmissor incrementado por muitos antidepressivos tais como a Fluoxetina e assim tornou-se conhecido como o neurotransmissor do “bem-estar”. Ela tem um profundo efeito no humor, na ansiedade e na agressão.





-A 5-HT é encontrada em altas concentrações nas células enterocromafins distribuídas por todo TGI, nos grânulos de armazenamento das plaquetas e amplamente dispersa pelo SNC. A 5-HT regula o músculo liso no sistema cardiovascular e no TGI e aumenta a aglutinação das plaquetas.

-As maiores concentrações de DA são encontradas no cérebro; depósitos de DA também estão presentes na periferia da medula suprarrenal e é detectável nos plexos do TGI e no sistema nervoso entérico.

-A principal via de metabolismo da 5-HT envolve a desaminação oxidativa pela monoaminoxidase (MAO).

-Funções fisiológicas da serotonina:

-As múltiplas ações da serotonina correlacionam-se com sua interação com distintos subtipos de receptores de 5-HT. Sendo que 4 dos 7 receptores hoje reconhecidos têm funções definidas.

Tabela 12.1 Os principais subtipos de receptores de 5-HT

Receptor	Localização	Principais efeitos	Segundo mensageiro	Agonistas	Antagonistas
1A	SNC	Inibição neuronal Efeitos comportamentais: sono, alimentação, termorregulação, ansiedade	↓ cAMP	5-CT 8-OH-DPAT Buspirona (AP)	Espiperona Metiotepina Ergotamina (AP)
1B	SNC Músculo liso vascular	Inibição pré-sináptica Efeitos comportamentais Vasoconstrição pulmonar	↓ cAMP	5-CT Ergotamina (AP)	Metiotepina
1D	SNC Vasos sanguíneos	Vasoconstrição cerebral Efeitos comportamentais: locomoção	↓ cAMP	5-CT Sumatriptano	Metiotepina Ergotamina (AP)
2A	SNC SNP Músculo liso Plaquetas	Excitação neuronal Efeitos comportamentais Contração do músculo liso (intestino, brônquios etc.) Agregação plaquetária Vasoconstrição/vasodilatação	↑ IP ₃ /DAG	a-Me-5-HT LSD (SNC) LSD (periferia)	Cetanserina Cipro-heptadina Pizotifeno (não-seletivo) Metissergida
2B	Fundo gástrico	Contração	t IP ₃ /DAG	a-Me-5-HT	



2B	Fundo gástrico	Contração	t IP ₃ /DAG	a-Me-5-HT	
2C	SNC Plexo coróide	Secreção de LCR	t IP ₃ /DAG	α-Me-5-HT LSD	Metisergida
3	SNP SNC	Excitação neuronal (autônoma, neurônios nociceptivos] Êmese Efeitos comportamentais: ansiedade	Nenhum canal catiônico regulado por ligante	2-Me-5-HT Clorfenilbiguanida	Ondansetron Tropisetron Granisetron
4	SNP (trato GI] SNC	Excitação neuronal Motilidade GI	↑ cAMP	5-Metoxitriptamina Metoclopramida	Vários compostos experimentais (por exemplo, GR 113808, SB 207266)
5	SNC	Desconhecidos	Desconhecido	Desconhecidos	Desconhecidos
6	SNC	Desconhecidos	Desconhecido	Desconhecidos	Desconhecidos
7	SNC Trato GI Vasos sanguíneos	Desconhecidos	tcAMP	5-CT, LSD Nenhum agonista seletivo	Vários antagonistas 5-HT ₂ Nenhum antagonista seletivo

SNP, sistema nervoso periférico; GI, trato gastrointestinal; LCR, líquido cefalorraquidiano; IP₃, trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; 5-CT, 5-carboxiamidotriptamina; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino)tetralina; a-Me-5-HT, α-metil-5-HT; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; 2-Me-5-HT, 2-metil-5-HT; AP, agonista parcial. Para maiores detalhes, ver Hoyer *et al.* (1994).
A lista de agonistas e de antagonistas só inclui os compostos mais conhecidos. Estão sendo desenvolvidos muitos ligantes seletivos novos dos receptores de 5-HT, conhecidos apenas por códigos.

-Os receptores *5-HT1* ocorrem principalmente no cérebro, sendo os subtipos distinguidos com base na sua distribuição regional e na sua especificidade farmacológica. Esses receptores atuam principalmente como receptores pré-sinápticos inibitórios e estão ligados à inibição da adenilato ciclase.

-O subtipo 5 - HT1 A é particularmente importante no cérebro em relação ao humor e ao comportamento. Acredita-se que o subtipo 5-HT 1D, que é expresso nos vasos sanguíneos cerebrais, seja importante na enxaqueca, constituindo o alvo do sumatriptano, um agonista dos receptores 5 - H T 1D, utilizado no tratamento das crises agudas. Os vasos cerebrais são incomuns pelo fato de a sua vasoconstrição ser mediada por receptores 5 - H T 1 na maioria dos vasos, os receptores 5 - H T 2 são os responsáveis pela vasoconstrição. O infeliz "receptor 5 - H T 1 c " - na verdade, o primeiro a ser clonado - foi oficialmente declarado inexistente, tendo sido vergonhosamente reclassificado como receptor 5 - H T 2c, quando foi constatada a sua relação com a produção de trifosfato de inositol (IP3), e não com a adenilato ciclase.

-Os *receptores* 5 - H T 2 são particularmente importantes na periferia. Os efeitos da 5 - H T sobre o músculo liso e as plaquetas, reconhecidos há muitos anos, são mediados pelo *receptor* 5 - H T 2 A, assim como alguns dos efeitos comportamentais de certos agentes, como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD). Os *receptores* 5 - H T 2 estão ligados à fosfolipase C e, portanto, estimulam a formação de IP3. O subtipo 5 - H T 2 A é, do ponto de vista funcional, o mais importante, enquanto os outros exibem uma distribuição e atividade funcional muito mais limitadas. O papel dos *receptores* 5 - H T 2 nos processos fisiológicos normais é, provavelmente, insignificante; todavia, torna-se mais proeminente em determinadas condições patológicas, como a asma e a trombose vascular.

-Os *receptores* 5 - H T 3 ocorrem principalmente no sistema nervoso periférico, sobretudo em neurônios sensitivos nociceptivos e em neurônios autônomos e entéricos, sobre os quais a 5 - H T exerce forte efeito excitatório. A própria 5 - H T produz dor quando injetada localmente; ao



ser administrada por via intravenosa, provoca a manifestação de reflexos autônomos, que resultam da excitação de muitos tipos de fibras nervosas sensitivas vasculares, pulmonares e cardíacas.

-Os receptores 5 - H T 3 também são encontrados no cérebro, particularmente na *área póstrema*, uma região do bulbo envolvida no reflexo do vômito, e, conseqüentemente, são utilizados antagonistas 5 - H T 3 seletivos como agentes antieméticos. Os receptores 5 - H T 3 são excepcionais pelo fato de estarem diretamente ligados a canais iônicos da membrana; causam excitação diretamente, sem a participação de nenhum segundo mensageiro.

-Os *receptores 5-HT4* ocorrem no cérebro, bem como em órgãos periféricos, como o trato gastrointestinal, a bexiga e o coração. O principal papel fisiológico desses receptores parece ocorrer no trato gastrointestinal, onde produzem excitação neuronal e medeiam o efeito da 5 - H T na estimulação do peristaltismo.

-Pouco se sabe a respeito das funções dos demais tipos: 5, 6 e 7.

-Substâncias que atuam sobre os receptores de 5-HT

- Agonistas dos receptores 5 - H T 1 D (por exemplo, **sumatriptano**) utilizados no tratamento da enxaqueca. Os agonistas seletivos dos receptores 5 - H T 1A, como 8 -OH-DPAT (8 - hidroxí-2-(di-n-propilaminotetralina), são potentes agentes hipotensores, que atuam através de um mecanismo central; todavia, não são utilizados clinicamente.

- Os antagonistas dos receptores 5 - H T 3 (por exemplo, **ondansetron, granisetron, tropisetron**) são utilizados como agentes antieméticos, particularmente para o controle das náuseas e dos vômitos intensos que ocorrem em muitas formas de quimioterapia do câncer constituindo um importante progresso, visto que esse efeito colateral constitui um dos principais fatores que limitam o uso eficaz da quimioterapia.

- Os antagonistas dos receptores 5 - H T 2 (por exemplo, **diidroergotamina, metissergida, ciproptadina, cetanserina, cetotifeno, pizotifeno**) atuam principalmente sobre os receptores 5 - H T 2, mas também bloqueiam outros receptores de 5 - HT, bem como os receptores adrenérgicos e os receptores de histamina. A diidroergotamina e a metissergida pertencem à família do esporão do centeio e são utilizadas principalmente para a profilaxia da enxaqueca. O cetotifeno é algumas vezes utilizado no tratamento da asma, porém o papel dos receptores de 5-HT nessa condição ainda não foi esclarecido. São utilizados outros antagonistas dos receptores 5-HT, para controlar os sintomas de tumores carcinóides.

- Os agonistas dos receptores 5-HT 4, que estimulam a atividade peristáltica coordenada (conhecida como "ação procinética"), são utilizados no tratamento de distúrbios gastrintestinais. A metoclopramida atua dessa maneira, apesar de afetar também os receptores de dopamina. A nova substância conhecida como tegaserod é mais seletiva e é utilizada no tratamento da síndrome do cólon irritável.

-A 5-HT também é importante c o m o transmissor no SNC, e vários agentes antipsicóticos e antidepressivos importantes devem suas ações aos efeitos exercidos nessas vias. O LSD é um agonista relativamente não-seletivo dos receptores de 5-HT ou agonista parcial, que atua centralmente como potente alucinógeno.



Tabela 13-5

Fármacos serotoninérgicos: ações primárias e indicações clínicas

RECEPTOR	AÇÃO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS	DISTÚRBO CLÍNICO
5-HT _{1A}	Agonista parcial	Buspirona, ipsapirona	Ansiedade, depressão
5-HT _{1D}	Agonista	Sumatriptana	Enxaqueca
5-HT _{2A/2C}	Antagonista	Metissergida, risperidona, cetanserina	Enxaqueca, depressão, esquizofrenia
5-HT ₃	Antagonista	Ondansetrona	Vômitos induzidos por quimioterapia
5-HT ₄	Agonista	Cisaprida	Distúrbios gastrointestinais
SERT (Transportador de 5-HT)	Inibidor	Fluoxetina, sertralina	Depressão, distúrbio obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, fobia social, transtorno de estresse pós-traumático

-No organismo, as maiores concentrações de 5 - H T são encontradas em três situações.

- *No parede do intestino* Cerca de 90 % da quantidade total de 5 - H T no corpo encontram-se nas *células enterocromafins*. Ocorre também certa quantidade de 5 - H T nas células nervosas do plexo mioentérico, onde atua como neurotransmissor excitatório.
- *No sangue* a 5 - H T é encontrada em altas concentrações nas plaquetas, que acumulam a partir do plasma através de um sistema de transporte ativo, liberando-a quando sofrem agregação em locais de lesão tecidual.
- *No SNC* a 5 - H T é um transmissor no SCN e ocorre em altas concentrações em regiões localizadas do mesencéfalo.

-Embora a 5 - H T seja encontrada na dieta, a maior parte é metabolizada antes de alcançar a corrente sanguínea. A degradação ocorre principalmente pela monoamina oxidase, com formação de 5-HIAA (ácido 5-hidroindolacético), que é excretado na urina.

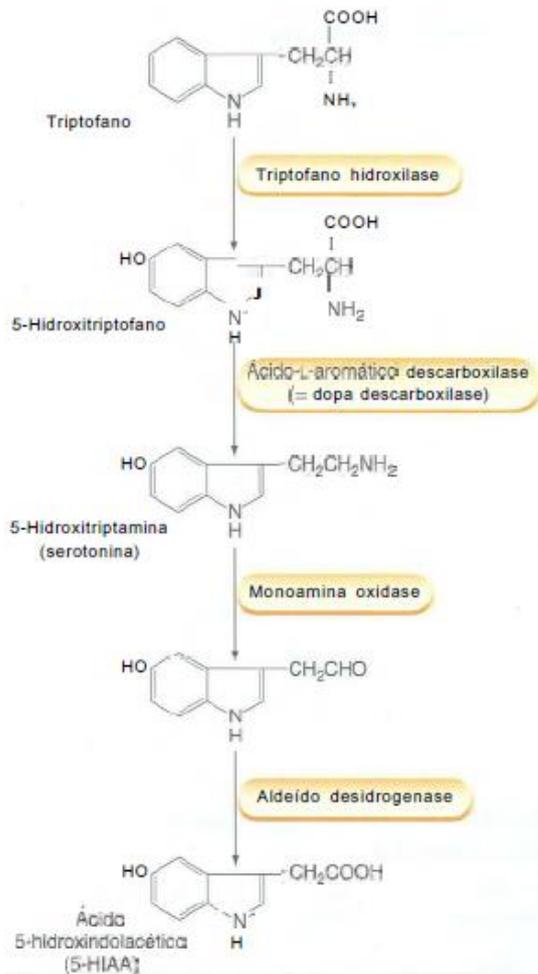


Fig. 12.1 Biossíntese e metabolismo da 5-hidroxitriptamina.

→Ações da serotonina nos sistemas fisiológicos

-Trato gastrointestinal: A 5-HT estimula a motilidade gastrointestinal, devido, em parte, a um efeito direto sobre as células musculares lisas (receptores 5-HT₂) e, em parte, a um efeito excitatório indireto sobre os neurônios entéricos (receptores 5-HT₁ e 5-HT₄). A 5-HT também estimula a secreção de líquido e provoca náuseas e vômitos ao estimular o músculo liso e os nervos sensitivos no estômago (receptores 5-HT₃ e 5-HT₄). O reflexo peristáltico, induzido pela elevação da pressão no interior de um segmento do intestino, é mediado, pelo menos em parte, pela liberação de 5-HT das células cromafins em resposta ao estímulo mecânico. As células cromafins também respondem à estimulação vagal através da liberação de 5-HT.

-Músculo liso: Em outras partes do corpo (por exemplo, *útero* e *árvore brônquica*), o músculo liso também sofre contração em resposta à 5-HT em muitas espécies, porém o faz apenas em grau mínimo nos seres humanos.

-Vasos sanguíneos: O efeito da 5-HT sobre os vasos sanguíneos depende de diversos fatores, incluindo tamanho do vaso, a espécie e a atividade simpática prevalente. Os grandes vasos, tanto artérias quanto veias, geralmente sofrem constrição pela ação da 5-HT, apesar de a sensibilidade variar acentuadamente. Trata-se de uma ação direta sobre as células musculares lisas vasculares, mediada através dos receptores 5-HT_{2A}. A ativação dos receptores 5-HT_{2A} provoca constrição dos grandes vasos intracranianos, cuja dilatação contribui para a cefaléia. A



5 - HT também pode causar vasodilatação, em parte ao atuar sobre as células endoteliais, induzindo a liberação de óxido nítrico, e, em parte, ao inibir a liberação de noradrenalina das terminações nervosas simpáticas. Se a 5-HT for injetada por via intravenosa, a pressão arterial geralmente aumenta, devido à constrição dos grandes vasos, e, a seguir, cai, devido à dilatação arteriolar.

-Plaquetas: A 5-HT provoca agregação plaquetária através dos receptores 5-HT_{2A}, e as plaquetas que se acumulam no vaso liberam mais 5-HT. Se o endotélio estiver intacto, a liberação de 5-HT das plaquetas aderidas provoca vasodilatação, que ajuda a manter o fluxo sanguíneo; se houver lesão do endotélio (por exemplo, por aterosclerose), a 5-HT causa constrição e compromete ainda mais o fluxo sanguíneo. Acredita-se que esses efeitos da 5-HT derivada das plaquetas sejam importantes na doença vascular.

-Terminações nervosas: A 5-HT estimula as terminações nervosas sensitivas nociceptivas (mediadoras da dor), um efeito mediado principalmente pelos receptores 5-HT₃. Quando injetada na pele, a 5-HT causa dor e, quando administrada por via sistêmica, induz uma variedade de reflexos autônomos através da estimulação de fibras aferentes no coração e nos pulmões, complicando ainda mais a resposta cardiovascular. A 5-HT também inibe a liberação de transmissor dos neurônios adrenérgicos na periferia.

-Sistema nervoso central: A 5-HT excita alguns neurônios, enquanto inibe outros. Além disso, atua em nível pré-sináptico, inibindo a liberação de transmissor das terminações nervosas. Esses efeitos são mediados por diferentes tipos de receptores e por diferentes mecanismos de membrana.

ANTIDEPRESSIVOS

- A prevalência anual de depressão na população em geral varia de 3 a 11% (FLECK, M.P. et al, 2009).

-CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS:

Baseado na teoria de monoaminas, pressupõe-se que as drogas de escolha para um tratamento que minimize esses efeitos depressivos são drogas que favoreçam a elevação das taxas da noradrenalina e da 5-HT.

Como agentes antidepressivos, temos:

- **Antidepressivos tricíclicos (ADT):** foram os protótipos dos medicamentos antidepressivos unipolares. Tem como mecanismo de ação a inibição da receptação neuronal dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina.

São uma classe de fármacos usados no tratamento sintomático da depressão e outras síndromes depressivas. São assim denominados devido a presença de três anéis aromáticos em sua estrutura. Eles bloqueiam os transportadores membranares dos neurônios pré-sinápticos que recolhem monoaminas neurotransmissoras do exterior e portanto maximizam a duração da sua ação nos neurônios pós-sinápticos, ao permitir que atuem na biofase durante mais tempo. A maioria dos tricíclicos bloqueia os transportadores de NA, dopamina e 5-HT.

São usados no tratamento da depressão crônica ou profunda, e das fases depressivas na doença bipolar. Também usados no tratamento de dor neuropática (dor por disfunção nos neurônios das vias da dor) que não responde a opioides.

Efeitos adversos: disfunção sexual, sedação, constipação, boca seca, retenção urinária e mania.



- Imipramina: protótipo dos ADT, apresentando efeito sedativo moderado. É indicada nos quadros depressivos, síndrome do pânico, TOC e pode ser usada em alguns casos de hiperatividade e déficit de atenção. O efeito é notado após 2-4 semanas.
- Clomipramina: é um ADT, sedativo moderado, podendo ser utilizado para distúrbio obsessivo-compulsivo e como auxiliar na dor crônica. É muito utilizado no tratamento do transtorno do pânico.
- Amitriptilina: ADT com forte efeito sedativo e antiemese. Pode ser utilizado no tratamento da depressão, dor crônica, enxaqueca e da neuropatia diabética dolorosa.
- Nortriptilina: ADT de efeito sedativo suave, podendo ser utilizado tanto na depressão quanto na profilaxia da enxaqueca. É importante frisar que este fármaco apresenta menos ação colinérgica e é mais indicado para os idosos.

EX: Imipramina (Trofanil, Imipra[®], Clomipran[®]); Clomipramina (Anafranil[®], Clo[®]); Amitriptilina (Amytril[®]; Limbitrol[®]), Nortriptilina (Pamelor[®]).

- **Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS):** representam uma classe de fármacos utilizada no tratamento das síndromes depressivas, ansiedade e alguns tipos de transtorno de personalidade. Eles bloqueiam a recepção de aminas pelas terminações nervosas através de sua competição pelo sítio de ligação das proteínas transportadoras, priorizando e potencializando a transmissão realizada pela 5-HT (a recepção de NA não é isenta na administração destes inibidores).

Atuam bloqueando especificamente a proteína receptora de serotonina. Por esta razão, eles são menos perigosos que os ADT e não causam efeitos secundários autonômicos, mas são possivelmente menos eficazes em casos de depressão profunda.

- Fluoxetina: Antidepressivo de 3ª geração, ISRS, útil no tratamento da depressão associada a distúrbios compulsivos, hiperfagia (compulsão alimentar) e da bulimia nervosa. Muitos endocrinologistas utilizam esta droga para aproveitar de seu efeito anorexígeno. É conhecida como “pílula da felicidade”.
- Paroxetina: ISRS que também apresenta vida média longa e que também pode cursar com interações medicamentosas. É útil na depressão, no distúrbio obsessivo-compulsivo, fobias e no transtorno do pânico. Pode ser associada com o Alprazolam em casos de depressão com ideação suicida.
- Sertralina: ISRS útil no tratamento da depressão, distúrbio obsessivo compulsivo e pânico. É considerado o iMAO mais seguro, podendo ser utilizado para idosos e pacientes cardiopatas, por apresentar menos interações medicamentosas e por possuir vida média curta.
- Citalopram: ISRS mais moderno. O escitalopram é um derivado do citalopram de eficácia ainda melhor.

Efeitos adversos: náuseas, diarreia, anorgasmia, perda do apetite.

Ex: Citalopram (Alcytam[®], Cipramil[®], Citra[®]); Fluoxetina (Prozac[®], Daforin[®], Depress[®]); Paroxetina (Aropax[®], Arotin[®], Pondera[®]); Sertralina (Assert[®], Dieloft[®]).

- **Inibidores da Monoamina Oxidase (iMAO):** atuam bloqueando a ação da enzima monoamina oxidase, sendo utilizados no tratamento da depressão. Os iMAOs causam uma inibição que é irreversível e não-seletiva, pelo que bloqueiam a ação dos dois subtipos da enzima (MAO-A: responsável por degradar 5-HT e NA; MAO-B: degrada preferencialmente a dopamina). Esta característica confere uma longa duração de ação, mas também relacionada com os seus efeitos adversos, uma vez que a inibição não-seletiva (e irreversível) leva à acumulação e conseqüente toxicidade de vários dos substratos da MAO, sobretudo a serotonina.



MA: inibem a MAO, responsável por metabolizar monoaminas como a NA, dopamina e 5-HT, aumentando assim a concentração sináptica destas e condicionando maior excitação dos neurônios que possuem receptores para estes mediadores.

Existem dois subtipos específicos de MAO:

- MAO-A: possui como substrato essencial a NA e 5-HT. Seu bloqueio é desejado para o tratamento específico da depressão.

-MAO-B: possui como substrato essencial a dopamina. Seu bloqueio é desejado para o tratamento específico da doença de Parkinson.

Os iMAO nunca são a droga de 1ª escolha para o tratamento da depressão, sendo aconselhável o seu uso em última instância, uma vez que apresentam efeitos tóxicos e adversos bastante eminentes. Os iMAOs causam uma inibição que é irreversível e não-seletiva, pelo que bloqueiam a ação dos dois subtipos da enzima (MAO-A e MAO-B). Esta característica confere uma longa duração de ação, mas está também relacionada com os efeitos adversos, uma vez que a inibição não-seletiva (e irreversível), levando ao acúmulo e conseqüente toxicidade de vários dos substratos da MAO, sobretudo a serotonina. Por este motivo, é muitas vezes necessária a instituição de uma dieta alimentar específica para reduzir o consumo de substratos da enzima, para evitar a chamada reação do Queijo, caracterizada por sinais e sintomas simpáticos (como hipertensão arterial) depois da ingestão de derivados da tirosina.

- Fenelzina, Iproniazida, Tranilcipromina: são bloqueadores tanto da MAO-A como da MAO-B, ligando a estas enzimas de maneira irreversível. Estão em desuso por apresentar efeitos adversos mais intensos.

- Clorgilina: inibidor irreversível da MAO-A. Utilizado para tratamento da depressão, uma vez que a MAO-A tem como substrato a NA e 5-HT.

- Moclobemida: inibidor reversível da MAO-A. É um antidepressivo muito seguro, mas pouco efetivo.

- Selegilina: inibidor irreversível da MAO-B, sendo assim, um antidepressivo que também pode ser utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (já que a doença está relacionada com a depleção da dopamina na via nigroestriatal).

Efeitos Adversos: aumentam consideravelmente os níveis de 5-HT e NA, cujo efeito central gera euforia e excitação, e como efeito periférico, uma exacerbação da ação do SN simpático. Aumento do peso corporal, estimulação do SNC, inquietação, insônia, convulsões com superdosagem.

Ex: Selegilina (Deprilan®, Jumexil®, Niar®); Moclobemida (Aurorix®); Tranilcipromida (Parnate®).

- **Antidepressivos Atípicos:** são os mais novos e não apresentam um mecanismo de ação bem elucidado.

É um grupo representado por fármacos que não se enquadram nas propriedades dos ADT, dos iMAO ou dos ISRS. Alguns são bloqueadores fracos da captação de monoamina. Tem uma ação curta e apresentam efeitos colaterais indesejáveis e toxicidade aguda variáveis.

- Mianserina: promove o bloqueio dos receptores de alfa-2, 5-HT₂ e H₁, embora não tenha nenhum efeito sobre a captação de monoamina. Seus principais efeitos adversos são sedação, convulsões, reações de hipersensibilidade.

- Bupropiona: é um antidepressivo inibidor da receptação de dopamina que pode ser utilizado como adjuvante no tratamento do tabagismo, sendo mais seguro em superdosagens. Seus principais efeitos adversos são vertigem, ansiedade e convulsões. É utilizado principalmente quando o indivíduo não responde bem ao uso de ISRS, uma vez que seu mecanismo de ação está relacionado com um receptor diferente. Tem uma



vantagem por não interferir na libido do paciente, evitando disfunções sexuais. Está associada com aumento dos riscos de crises convulsivas.

- Venlafaxina: é um inibidor fraco da captação de 5-HT. Promove náuseas, ansiedade e disfunção sexual, além de HAS. Pode ser usado em depressão refratária que não responde as outras medicações.

- Mirtazapina: é um antidepressivo noradrenérgico-serotoninérgico seletivo, apresentando um mecanismo de ação particular, que consiste no bloqueio de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. Útil em casos de depressão ansiosa, por apresentar efeito sedativo e regulador do sono.

Ex: Bupropiona (Zyban[®], Zetron[®]), Maprotilina (Ludomil[®]), Venlafaxina (Efexor[®], Novidat[®]), Mirtazapina (Remeron[®]).

- ANTIEMÉTICOS:

MA: Age bloqueando os receptores 5-HT₃ no centro do vômito e zona de gatilho.

Indicação: Controle de náuseas e vômitos intensos (quimioterapia do câncer)

Efeitos adversos: Constipação, diarreia, cefaleia e tontura

Representantes:

- ❖ Ondansetrona (Vonau[®])
- ❖ Granisetrona (kytril[®], Neosetron[®])
- ❖ Dolasetrona (Anzemet[®])
- ❖ Palonossetrona (Onicit[®])

Tabela 46-8

Antagonistas do receptor 5-HT₃ para náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia

FÁRMACO	NATUREZA QUÍMICA	INTERAÇÕES COM OS RECEPTORES	Meia-vida	DOSE (IV)
Ondansetrona	Derivado carbazol	Antagonista do 5-HT ₃ e antagonista fraco do 5-HT ₄	3,9 h	0,15 mg/kg
Granisetrona	Indazol	Antagonista do 5-HT ₃	9-11,6 h	10 µg/kg
Dolasetrona	Molécula indol	Antagonista do 5-HT ₃	7-9 h	1,8 mg/kg
Palonossetrona	Isoquinolina	Antagonista do 5-HT ₃ ; tem a maior afinidade pelo receptor do 5-HT ₃ nesse grupo	40 h	0,25 mg

IV, intravenosa.

→DOPAMINA

-A metabolização da DA ocorre primariamente pela MAO celular localizada em elementos pré e pós-sinápticos.

-Os receptores de DA foram organizados em 2 famílias: os receptores tipo D1 e os tipo D2. Sendo que o tipo D1 se divide em (D1 e D5) e o tipo D2 contém os receptores (D2, D3, D4)

Receptores D1: É o receptor melhor conservado e o mais expresso dos receptores de DA. Os níveis mais altos são encontrados no SNC, mas também podem ser encontrados nos rins, retina e sistema cardiovascular.

Receptores D2: Ele se expressa no cérebro.

Receptores D3: São menos abundantes do que os D2 e se expressam somente nas regiões límbicas do cérebro.

Receptores D4: Se expressam em abundância na retina e também se encontram no hipotálamo, córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e hipófise. O D4 é o mais polimórficos dos receptores.



Receptores D5: Estão expressos predominantemente na substância negra, hipotálamo, estriado, córtex cerebral, núcleo acumbens e tubérculo olfatório.

Quadro 14-5
Receptores da dopamina no SNC

RECEPTOR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS	FAMÍLIA DA PROTEÍNA G	ÁREAS DE LOCALIZAÇÃO
D ₁	SKF82958 SKF81297	SCH23390 SKF83566; haloperidol	G _s	neostriado; córtex cerebral; tubérculo olfatório; núcleo acumbente
D ₂	Bromocriptina, apomorfina	Racloprida, sulpirida, haloperidol	G _i	neostriado; tubérculo olfatório; núcleo acumbente
D ₃	Quimpirol 7-OH-DPAT	Racloprida	G _i	núcleo acumbente; ilhotas de Calleja
D ₄		Clozapina, L-745,870, sonopiprazol	G _i	mesencéfalo; amígdala; hipocampo; hipotálamo
D ₅	SKF38393	SCH23390	G _s	

7-OH-DPAT, 7-hidroxi-N, N-di-n-propil-2-aminotetralina.

→AÇÕES DA DOPAMINA EM SISTEMAS FISIOLÓGICOS

Coração e vasos: Em baixas concentrações a DA circulante estimula receptores vasculares D1, causando vasodilatação e reduzindo a pós-carga cardíaca. O resultado líquido é uma redução da pressão arterial e aumento da contratilidade cardíaca. Conforme a concentração de DA aumenta ela torna-se capaz de ativar receptores beta adrenérgicos aumentando ainda mais a contratilidade cardíaca. Em concentrações muito elevadas, a DA circulante ativa receptores alfa adrenérgicos nos vasos causando vasoconstrição; assim altas concentrações de DA aumentam a PA. Clinicamente a administração de DA é usada para tratar insuficiência cardíaca congestiva grave, sepse ou choque cardiogênico.

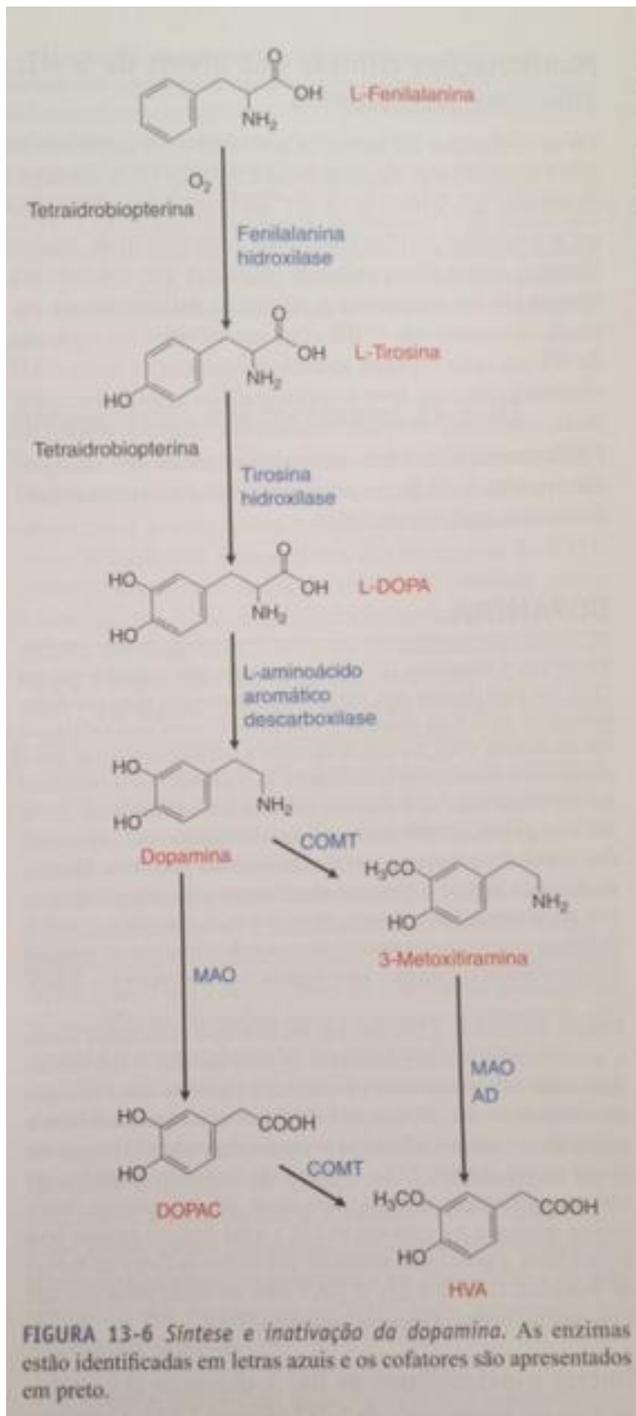
Rins: A DA é um transmissor parácrino/autócrino nos rins e se liga aos receptores tipo D1 e D2. Aumenta a natriurese, embora também possa aumentar o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular. Sob condições basais de sódio, a DA regula a excreção de sódio. Pode influenciar o sistema renina-angiotensina: a ativação dos receptores D1 aumenta a secreção de renina, enquanto a ativação de receptores D3 a reduz.

Hipófise: A DA é o regulador primário da secreção de prolactina pela hipófise. A DA atua diminuindo a secreção de prolactina.

Liberação de catecolaminas: Ambos os receptores D1 e D2 modulam a liberação de NE e epinefrina. O receptor D2 fornece inibição tônica da liberação de epinefrina. Os receptores D1 respondem a estimulação de alta frequência da DA promovendo a liberação de catecolaminas da medula suprarrenal.

SNC: Os processos fisiológicos sob controle dopaminérgico incluem recompensa, emoções, cognição, memória e atividade motora. A desregulação do sistema dopaminérgico é crítica em inúmeras doenças, incluindo a doença de Parkinson, síndrome de Tourette, depressão bipolar, esquizofrenia, distúrbio de hiperatividade e déficit de atenção e dependência e uso abusivo de drogas.

Eletrofisiologia: A DA também modula a atividade de canais iônicos dependentes de ligantes, incluindo receptores NMDA e AMPA. Os neurônios dopaminérgicos são fortemente influenciados por estímulos excitatórios glutamato e inibitórios GABA.



→ AGONISTAS E ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DA

*AGONISTAS: São usados atualmente no tratamento da DP (doença de Parkinson), síndrome das pernas inquietas e hiperprolactinemia. Uma das limitações primárias do uso terapêutico dos agonistas dopaminérgicos é a falta de seletividade pelo subtipo do receptor, isto é, o subtipo de receptor DA não envolvido com a doença causa uma série de efeitos adversos desagradáveis.

***Agonistas de receptor da DA e doença de Parkinson (DP):** A doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa de etiologia desconhecida, caracterizada por extensa degeneração dos neurônios dopaminérgicos no interior da substância negra, resultando em tremor, rigidez e bradicinesia. Ainda que a principal farmacoterapia da DP seja o L-DOPA, as limitações aos seus



efeitos terapêuticos geraram intenso interesse no desenvolvimento de tratamentos alternativos para a DP com a intenção de retardar o uso do L-DOPA ou reduzir os seus efeitos adversos e restabelecer sua eficácia. Uma estratégia de tratamento é o uso de agonistas de receptor DA que atuam diretamente no sistema dopaminérgico negroestriatal empobrecido e tenham menos efeitos adversos indesejados. Duas classes gerais de agonistas dopaminérgicos são usadas no tratamento da DP: ergots e não ergots.

***Agonistas de receptor D1/D2: alcaloides do esporão-do-centeio (ergot):** Os derivados do esporão do centeio são compostos não seletivos que atuam em vários sistemas neurotransmissores diferentes, incluindo receptores DA, 5-HT e adrenérgicos. Esses alcaloides são usados no tratamento da hiperprolactinemia.

***Agonistas de receptor D4 e o distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (DHDA):** Sabe-se que o receptor D4 é importante na DHDA

→ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DA DOPAMINA

*ANTIEMÉTICO

-A dopamina está presente em quantidades significativas no trato GI e produz vários efeitos inibitórios na motilidade, incluindo redução das pressões do esfíncter esofágico inferior e intragástricas, efeitos que resultam aparentemente da supressão da liberação da ACh pelos neurônios motores mioentéricos e são mediados por receptores dopaminérgicos D2 antagonizando o efeito inibidor da dopamina nos neurônios motores mioentéricos os antagonistas dos receptores da DA são eficazes fármacos pró-cinéticos; além disso tem a vantagem adicional de aliviar as náuseas e os vômitos por meio do antagonismo aos receptores dopaminérgicos na zona de gatilho dos quimiorreceptores. Metoclopramida e Domperidona são exemplos dos fármacos desse grupo.

→ANTIPSICÓTICOS

*NEUROLÉPTICOS TÍPICOS (CLÁSSICOS OU DE 1ª GERAÇÃO)

-Os antipsicóticos de primeira geração são medicamentos que bloqueiam preferencialmente os receptores D2 da dopamina nos sistemas dopaminérgicos mesolímbico e mesocortical (objetivos do tratamento), nigroestriatal e túbero-infundibular (relacionados com os efeitos colaterais). São eficazes para tratar alucinações, delírios, desagregação do pensamento e agitação psicomotora, e produzem efeitos colaterais importantes.

-São medicamentos eficazes para o tratamento de episódios psicóticos agudos ou crônicos. São predominantemente eficazes para os sintomas positivos e não tem ação importante nos negativos. Os principais são:

- Fenotiazinas: Clorpromazina (Amplicitil®), Flufenazina, Levopromazina (Neozine®)
- Butirofenonas: Haloperidol (haldol®), Droperidol (Droperdal®)
- Tioxantinas: Clopentixol, Tiotixeno

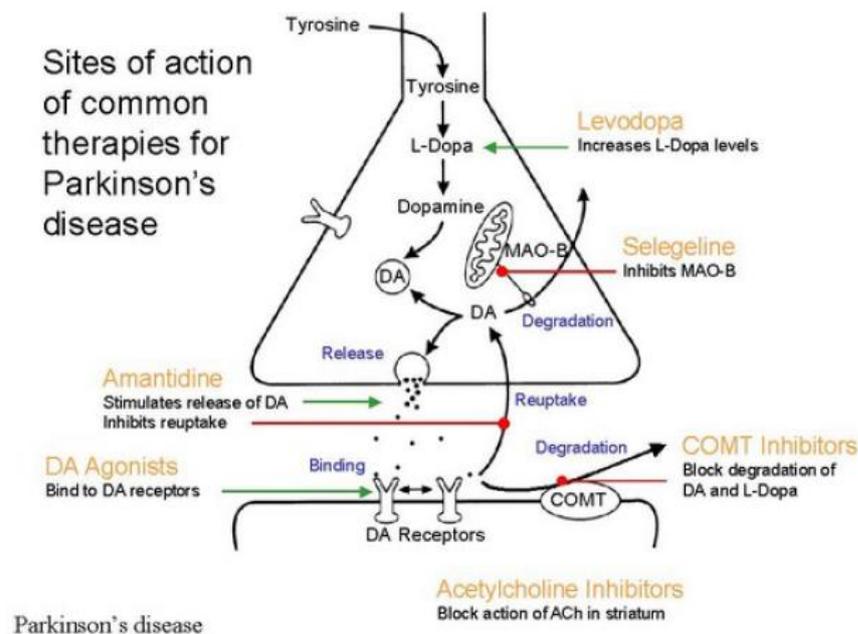
-Efeitos colaterais: Prolactina aumentada (pois bloqueiam os receptores dopaminérgicos da via túbero-infundibular), efeitos anticolinérgicos (porque bloqueiam os receptores muscarínicos, que inclusive reduz os efeitos extrapiramidais), sedação (porque bloqueiam receptores histaminérgicos), ganho de peso, sintomas extrapiramidais (bloqueio dos receptores dopaminérgicos da via nigro-estriada), reações de hipersensibilidade (favorece a produção mastocitária de histamina), hipotensão (bloqueiam os receptores alfa-adrenérgicos).

*NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS (RECENTES OU DE 2º GERAÇÃO)

-Atuam em outros sítios da dopamina e produzem menos efeitos parkinsonianos. São medicações mais bem toleradas, mais eficazes para sintomas negativos, porém de alto custo.

-São medicamentos que constituem a primeira opção para o tratamento do primeiro episódio psicótico, quando há intolerância aos neurolépticos típicos ou predominância dos sintomas negativos. Os mais indicados são a Risperidona e a Olanzapina. Os principais representantes são:

- Clozapina (Leponex®): seu uso está mais correlacionado à agranulocitose, e quando os leucócitos caem abaixo de 3.000, a medicação deve ser interrompida.
- Olanzapina (Zyprexa®)
- Risperidona: bloqueia os receptores 5-HT₂ da serotonina e D₂ da dopamina. Efeitos colaterais (insônia, agitação, ansiedade, efeitos extra-piramidais, pseudoparkinsonismo, discinesia, etc).
- Sulprida, Remoxiprida e Pimozida: manifestam menores efeitos piramidais
- Sertindol (associado a arritmias) e Quetiapina (associado a taquicardia)



*REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. 12º ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
- RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 7º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- FLECK et al. **Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral)**. Rev Bras Psiquiatr., v. 31(Supl I):S7-17, 2009.