

artigos de atualização

Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje

Advances in psychopharmacology: mechanism of action of psychoactive drugs today

Clarice Gorenstein¹, Cristóforo Scavone²

Resumo: Desde o início da história da psicofarmacologia moderna, na década de 40, vários avanços foram obtidos na elucidação do mecanismo de ação dos compostos psicoativos. O artigo aborda tais avanços enfocando as principais técnicas utilizadas, desde o desenvolvimento das técnicas de mensuração de amins por emissão de fluorescência e da técnica de ligação fármaco-receptor, até a incorporação de técnicas sofisticadas, tais como as moleculares, para o estudo das alterações pós-receptor, o uso de marcadores genéticos e técnicas de imagem (PET, SPECT). Espera-se que tais progressos levem à elucidação dos mecanismos de ação dos psicofármacos, permitindo o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes aos transtornos psiquiátricos.

Descritores: Psicofarmacologia ; mecanismo de ação; mecanismos celulares; plasticidade; adaptação induzida por drogas

Abstract: Since the beginning of the history of modern psychopharmacology on the 40's, many advances were obtained on the understanding of the mechanism of action of psychotropic drugs. This article gives an overview of such advances, since the introduction of the early techniques, such as the measurement of amines by fluorescence and the receptor-binding studies up to the incorporation of sophisticated techniques such as the molecular, to study the post-receptor alterations, the genetic and the neuroimage techniques. These kind of studies might help to better understand the mechanisms of action of psychotropics, allowing the development of new therapeutic substances to regulate the alterations which underlie the psychiatric disorders.

Keywords: Psychopharmacology ; mechanism of action; cellular mechanisms; plasticity; drug-induced adaptations

1. Professora do Departamento de Farmacologia - Instituto de Ciências Biomédicas e pesquisadora do LIM-23 - Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2. Professor do Departamento de Farmacologia - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Histórico

A história da psicofarmacologia moderna inicia-se no final da década de 40, quando foram introduzidos os primeiros fármacos com a finalidade específica de tratar os transtornos psiquiátricos. Data de 1949 o primeiro relato de tratamento da mania com lítio, realizado por Cade, seguido pela descrição dos efeitos antipsicóticos da clorpromazina em 1952, por Delay e Deniker. Os primeiros ansiolíticos foram o meprobamato (1954) e o clordiazepóxido (1957), seguido por uma ampla gama de benzodiazepínicos.

Pode-se dizer que a psicofarmacologia emergiu empiricamente. Por exemplo, a origem dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) foi a partir da observação de que a iproniazida, usada no tratamento da tuberculose, era capaz de produzir elevação de humor e euforia. A iproniazida foi introduzida no tratamento de pacientes hospitalizados com depressão após os estudos iniciais de Crane e Kline, de 1956 e 1958, respectivamente. Quase simultaneamente à introdução dos IMAO, a pesquisa de novos compostos anti-histamínicos conduziu ao aparecimento da imipramina (1958), que foi o primeiro de uma série de antidepressivos tricíclicos.^{1,2}

Assim, até o final da década de 50 já haviam sido descobertos cinco grupos de drogas capazes de promover efeitos clínicos em transtornos psiquiátricos: antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol), antidepressivos tricíclicos (imipramina), antidepressivos IMAO (iproniazida), ansiolíticos (meprobamato e clordiazepóxido) e antimanía (lítio). Após mais de 40 anos da introdução desses agentes terapêuticos originais, como poderiam ser medidos os avanços na psicofarmacologia?

Em termos de impacto, pode-se dizer que a introdução dos psicofármacos foi marcante e seu uso disseminou-se amplamente. Uma consequência quantificável e bastante impressionante foi a inversão da tendência de crescimento das curvas de frequência de admissão hospitalar e ocupação de leitos, reduzindo a internação e o tempo de permanência de pacientes psiquiátricos. Assim, o número de pacientes psicóticos hospitalizados nos EUA diminuiu de 554.000 em 1954 para 77.000 em 1993, quase 40 anos depois.³

Em termos de número de drogas disponíveis, houve uma considerável ampliação do arsenal terapêutico, tanto com a expansão do número de compostos dentro do mesmo grupo farmacológico, como com o surgimento de drogas com perfil de ação diferente das originais. Já quanto à eficácia, parece que os compostos mais recentes muito pouco acrescentaram aos originais, embora há de se reconhecer que muitos deles são realmente mais seletivos, levando à maior tolerabilidade e aderência ao tratamento.

Desde a introdução dos psicofármacos, tenta-se elucidar o mecanismo de ação dessas drogas, como também introduzir novos agentes com maior seletividade e menor latência de ação, toxicidade e efeitos colaterais, além de utilizá-los como

instrumentos na geração de hipóteses biológicas sobre a fisiopatologia dos transtornos mentais. Já na década de 60 desenvolveram-se a hipótese monoaminérgica da depressão e dopaminérgica da esquizofrenia. Segundo essas hipóteses, a depressão seria causada por um déficit funcional de neurotransmissores monoaminérgicos, enquanto a mania seria causada por um excesso. A hipótese de Schildkraut⁴, formulada em termos de noradrenalina (NA), foi reformulada por Coppen e col.⁵ para incorporar também a serotonina (5-HT). Por outro lado, como os antipsicóticos antagonizam a ação da dopamina (DA), foi proposto que na esquizofrenia haveria um estado de hiperatividade dopaminérgica funcional no sistema límbico.^{6,7,8}

Modelos animais

As hipóteses etiopatológicas das doenças mentais originaram-se a partir de estudos em animais sobre os efeitos de drogas no sistema nervoso central (SNC). Os experimentos em animais, embora sofram as restrições inerentes ao fato de não se poder reproduzir fidedignamente neles as características dos transtornos humanos, são responsáveis, em grande parte, pelo que se sabe atualmente sobre as ações dos psicofármacos em diversas etapas dos processos de transmissão sináptica.

Os modelos experimentais em animais tentaram estabelecer um paralelo entre os efeitos comportamentais induzidos pelos psicofármacos com os sinais clínicos e/ou neurofisiológicos em humanos, visando contribuir para a elucidação das bases etiológicas das várias doenças mentais. Os estudos comportamentais envolvem, até hoje, desde a observação de camundongos e ratos em campo aberto – para avaliação da atividade geral e, na gaiola-moradia, a observação de estereotipia induzida por psicoestimulantes e outras drogas psicotrópicas – até alguns modelos de depressão (ex. desamparo aprendido e separação mãe-lactente em macacos), ansiedade (supressão comportamental) e dependência de drogas (auto-administração de drogas e preferência condicionada de lugar), que têm sido responsáveis por inúmeros avanços em psicofarmacologia.^{9,10}

Técnicas bioquímicas

O desenvolvimento de algumas técnicas bioquímicas produziram mudanças conceituais importantes no conhecimento da psicofarmacologia, na medida em que permitiram um aprofundamento dos estudos comportamentais. A primeira permitiu a identificação de vias neuronais, assim como a mensuração de amins e seus metabólitos por emissão de fluorescência^{11,12}, o que possibilitou, por exemplo, determinar a taxa de renovação dos neurotransmissores e demonstrar alterações induzidas por drogas no conteúdo de amins biogênicas.^{13,14} A segunda, a técnica de ligação fármaco-receptor¹⁵ utilizando compostos radiomarcados, permitiu a identificação de receptores e transportadores de membrana.¹⁶
¹⁷ Por exemplo, através dessas técnicas obteve-se a primeira

evidência direta da existência do receptor da acetilcolina¹⁸ e a de que os antidepressivos tricíclicos ligam-se a sítios específicos (o sítio de ligação da imipramina), junto às proteínas transportadoras presentes nas terminações sinápticas.¹⁹ Uma série de estudos adicionais envolvendo essas técnicas e métodos eletrofisiológicos expandiram a compreensão sobre o mecanismo de ação e efeitos colaterais dos psicofármacos.^{20,2} Essas técnicas permitiram também avaliar os efeitos crônicos das drogas nos receptores, possibilitando o estudo da neuroadaptação funcional, tolerância e dependência.^{21, 22, 23, 24, 25}

Os estudos concentraram-se, inicialmente, nos efeitos dos psicofármacos sobre os sistemas catecolaminérgico, colinérgico e serotoninérgico, uma vez que as drogas antipsicóticas e antidepressivas, assim como os psicoestimulantes, opiáceos e alucinógenos, modificam direta ou indiretamente a síntese, degradação, recaptação, li-

beração ou armazenamento de uma ou mais monoaminas, ou podem ainda interagir com um ou mais dos diferentes subtipos de receptores desses sistemas, localizados em diferentes regiões do SNC.²⁶

Em uma segunda etapa, os estudos em animais procuraram abordar os efeitos dessas drogas sobre outros neurotransmissores, tais como aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato)^{27, 28} e inibitórios (ácido gama-aminobutírico e glicina)^{29, 30}, e neuropeptídeos (ex. peptídeos endógenos opióides).^{31, 32}

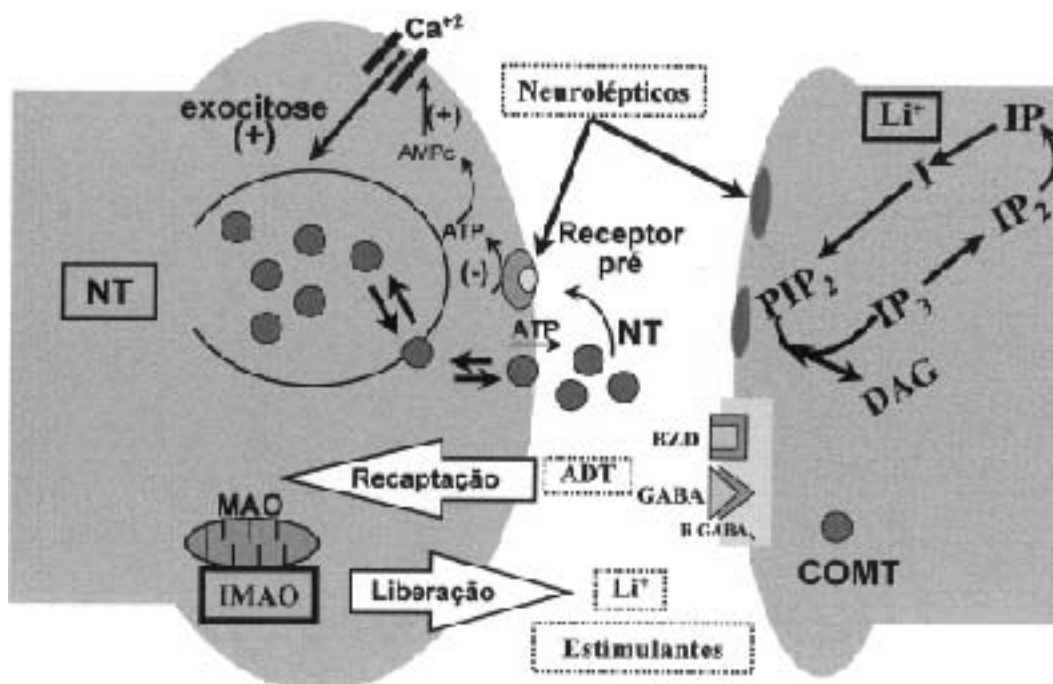
Mecanismo de ação

Hipóteses atuais

Essa abordagem levou ao que se conhece atualmente sobre o mecanismo sináptico de ação dos psicofármacos (Figura 1).

Figura 1 - Esquema ilustrativo dos sítios de ação dos principais grupos de psicofármacos na transmissão sináptica

Os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de neurotransmissores, os psicoestimulantes atuam na liberação, os neurolépticos bloqueiam receptores, o lítio inibe a liberação e interfere com o ciclo do fosfatidilinositol. Os benzodiazepínicos ligam-se a receptores próprios localizados próximos ao receptor GABA_A, potencializando a ação desse transmissor.



- antidepressivos

Sabe-se que os antidepressivos de primeira geração, tais como a tranilcipromina e a fenelzina, inibem irreversivelmente a MAO, e os tricíclicos, tais como a imipramina, amitriptilina e clomipramina, inibem a recaptura de NA e 5-HT, em diferentes proporções.^{1, 33, 34} As gerações seguintes de antidepressivos são compostas por grupos heterogêneos de drogas. Estas inibem seletivamente a recaptura de 5-HT (fluoxetina, paroxetina, sertralina), ou NA (reboxetina), ou ambas (venlafaxina), antagonizam receptores serotoninérgicos (mirtazapina, nefazodona), ou inibem reversivelmente a isoenzima MAO-A (moclobemida).³⁵

- benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos potencializam as ações inibitórias do GABA, através da ligação a receptores específicos, localizados em um complexo molecular envolvendo o receptor de GABA_A, o receptor de benzodiazepínico e o ionóforo de cloro.³⁶

- psicoestimulantes

Os psicoestimulantes, tais como a anfetamina e a fencanfamina, aumentam a liberação de DA e NA.^{13, 37} Os antipsicóticos antagonizam receptores dopaminérgicos centrais, com ação preferencial por receptores D₂ (clorpromazina, haloperidol, flufenazina, olanzapina, risperidona) ou D₄ (clozapina), além de bloquearem receptores 5-HT_{2A} (ex. risperidona, olanzapina).

- lítio

O lítio exerce várias ações bioquímicas, tais como a inibição da liberação (dependente de cálcio) de certos neurotransmissores (ex. NA e DA)³⁸, o bloqueio da formação do fosfatidilinositol, através da inibição da enzima inositol monofosfatase, e a modificação das respostas mediadas pelo sistema adenilatociclase e AMPc.^{35, 39}

Obviamente as ações descritas não são exclusivas, isto é, a maioria dessas drogas não apresenta ação seletiva, interagindo com múltiplos receptores ou sistemas simultaneamente. Isto leva a efeitos colaterais e aumenta o potencial de interações medicamentosas, além de poder se refletir no próprio mecanismo responsável pelo efeito terapêutico.

Fenômenos agudos X crônicos

Todas as ações descritas acima ocorrem logo após a administração dessas drogas e atingem o efeito máximo em poucas horas. Entretanto, a latência de 2 a 3 semanas entre o início do tratamento antidepressivo, por exemplo, e a resposta terapêutica é, há muito, considerada como uma evidência de que são necessárias alterações na função neural para se obter um efeito terapêutico.

Assim, os pesquisadores passaram a focar a comparação dos fenômenos agudos e crônicos. As pesquisas sobre os efeitos prolongados dos antidepressivos demonstraram uma alteração na sensibilidade de receptores. A administração

crônica de muitos tratamentos antidepressivos (inclusive ECT), mas não todos, leva a uma redução na densidade e função dos receptores b-adrenérgicos.^{40, 41} Outro exemplo dessas alterações adaptativas envolve o sistema serotoninérgico. Observou-se que, no tratamento agudo com antidepressivos que bloqueiam a recaptura de 5-HT, os autoreceptores inibitórios 5-HT_{1A}, localizados nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe, estão expostos a uma concentração mais alta de 5-HT, em função de seu bloqueio de recaptura. Em consequência, há uma diminuição no disparo neuronal e na liberação de 5-HT. Já no tratamento prolongado, ocorre uma dessensibilização desses receptores, levando a um aumento na liberação de serotonina, que se correlaciona temporalmente com a melhora clínica.⁴² Segundo alguns autores⁴³, esse efeito adaptativo é crucial para a eficácia clínica. Essa hipótese levou a uma série de pesquisas envolvendo a utilização da combinação de antidepressivos com antagonistas do receptor 5-HT_{1A}, como o pindolol, na tentativa de reduzir a latência de ação.^{44, 45} Alguns estudos demonstraram, ainda, que o tratamento prolongado com antidepressivos induz alterações adaptativas nos autoreceptores dopaminérgicos, indiretamente mediadas pelos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, determinando um aumento na atividade do sistema dopaminérgico.^{46, 47, 34}

Apesar das inúmeras pesquisas realizadas e dos avanços obtidos, nenhuma descoberta foi capaz de explicar de forma satisfatória o mecanismo responsável pela ação terapêutica dos psicofármacos a partir do seu efeito agudo sobre os neurotransmissores ou a partir das alterações na sensibilidade dos receptores, produzidas após administração crônica. Mais ainda, os fenômenos de tolerância e dependência, que também estão relacionados ao tratamento prolongado com os psicoestimulantes, opióides e outras drogas de abuso, não tiveram suas bases moleculares elucidadas. Assim, provavelmente a simples interação das drogas com os sítios de recaptura ou com receptores de certos neurotransmissores é insuficiente para justificar os efeitos clínicos desses compostos, mesmo considerando as alterações induzidas pelo tratamento prolongado com esses fármacos. Além disso, verificou-se que as alterações metabólicas e funcionais, observadas inicialmente nos tratamentos agudos de animais, na maioria das vezes não só não persistem após administração repetida, como são substituídas por alterações que podem, de fato, ser opostas às observadas agudamente.

Perspectivas futuras

Mecanismos intracelulares

Atualmente reconhece-se que é essencial entender as alterações moleculares (plasticidade) produzidas pelas drogas, que resultam em alterações prolongadas em determinados circuitos neuronais. A partir dos avanços

obtidos na biologia celular e molecular, estudam-se, atualmente, as alterações intracelulares (pós-receptor) - agudas e crônicas - promovidas pelos psicofármacos (Figura 2).

Essas alterações envolvem as sub-unidades das diferentes proteínas G (Ga e Gbg), proteínas que regulam a associação das sub-unidades Ga e Gbg (*fosducina*); proteínas que regulam a atividade da sub-unidade Ga através de uma ação modulatória sobre a atividade da GTPase; os segundos mensageiros (AMPC, GMPc, fosfatidilinositol, diacilglicerol e cálcio); as proteínas envolvidas na síntese e liberação de neurotransmissores (ex. tirosina hidroxilase e sinapsina); os mensageiros gasosos intra/intercelulares (monóxido de carbono e óxido nítrico); as proteínas quinases dependentes desses segundos mensageiros (ex. PKA - proteína serina-treonina quinase dependente de AMPC); as proteínas quinases associadas às proteínas G (GRKs) e suas respectivas proteínas associadas (ex. arrestina); as proteínas fosfatases (ex. calcineurina); as proteínas reguladoras de proteínas fosfatases (ex. DARPP-32 - *dopamine and cAMP regulated phosphoprotein of 32kDa* e I-1 - *proteína inibidora do tipo-1*); e os fatores de transcrição que regulam a expressão gênica neural (ex. CREB - *cAMP*

response element binding protein; Fos, Jun e FRAS - antígenos relacionados ao FOS).^{49, 50, 51, 52, 53, 54, 55}

Até mesmo os fatores tróficos têm sido objeto de muito estudo, à medida que há evidências que sugerem que eles desempenham uma função importante na transmissão intracelular. As neurotrofinas, por exemplo, ao se ligarem ao seu receptor (extracelular), denominado tirosina quinase A (Trk A), ativa uma quinase (parte do receptor voltado para o lado intracelular), que transfere grupamentos fosfato para resíduos de tirosina presentes em várias proteínas celulares. A ligação das neurotrofinas desencadeia uma via intracelular associada à proteína Ras (um outro tipo de proteína G), a qual vai ativar a Raf, que fosforila e ativa uma outra proteína, denominada MAP quinase/quinase, a qual, finalmente, ativa uma outra proteína "MAP quinase", que continua o ciclo de fosforilação de proteínas celulares. Este ciclo é muito mais amplo do que se pode imaginar, uma vez que interações cruzadas entre várias vias intracelulares envolvendo AMPC, GMPc, cálcio e Ras têm sido descritas na literatura.^{50, 48, 53}

Finalmente, todas essas alterações convergem para alterações na expressão gênica e/ou na modulação da atividade de proteínas

Figura 2 - Representação dos mecanismos intracelulares associados às alterações plásticas induzidas pelos psicofármacos

O esquema mostra como um estímulo agudo na transmissão sináptica (por exemplo, drogas antidepressivas ou psicoestimulantes) pode produzir alterações de longa duração na função cerebral através da regulação da expressão gênica, via nucleotídeos cíclicos (p.ex., AMPC) e fosforilação de proteínas (ex., PKA e CREB). G= proteína; E= enzimas ativadas pelas proteínas G, tais como adenilatociclase e fosfolipase C (adaptado de Hyman e Nestler²⁶).



celulares específicas, como as que têm sido descritas, por exemplo, para o gene da prodinorfina (cuja expressão é regulada pela CREB)⁵⁶ e na modulação da enzima Na,K-ATPase (recebe modulação pelos sistemas AMPc-PKA e GMPc-PKG).^{57, 52} Essas alterações propiciam modificações na atividade funcional do SNC, fundamentais para o processo de plasticidade, sendo, portanto, interessantes sob o ponto de vista do estudo do mecanismo de ação de drogas, como os antidepressivos e os antipsicóticos. Por outro lado, é provável que essas alterações estejam envolvidas nos processos degenerativos presentes em várias doenças psiquiátricas, como a de Parkinson e a de Huntington.⁵⁸

Acredita-se que esta nova abordagem permitirá explicar por que drogas com ações bioquímicas agudas diferentes têm efeitos clínicos similares. Os poucos estudos com drogas antidepressivas^{59, 60}, antipsicóticas⁶¹, ansiolíticas e algumas drogas de abuso^{62, 63, 53, 64, 65} sugerem que esses compostos induzem alterações em vários processos pós-receptor, o que confirma que esta nova área é extremamente promissora.

Esse é um campo ainda incipiente, não só quanto à escassez de estudos envolvendo as alterações intracelulares induzidas pelo tratamento prolongado com drogas de ação central, bem como quanto à compreensão dos próprios processos envolvidos.^{66, 67, 68, 69} Ainda não são bem conhecidas as complexas interligações entre as diferentes vias intracelulares, assim como os diferentes tipos de ação modulatória exercidos por cada um desses agentes intracelulares (ex. modulação de canais iônicos e proteínas de membranas por segundos mensageiros e/ou proteínas quinases). Nesse sentido, as plaquetas humanas têm ressurgido como um modelo experimental útil no estudo dos fenômenos intracelulares, uma vez que muitos processos fisiológicos, como sistema de captação, estocagem, liberação, receptores e eventos pós-receptor, estão presentes na estrutura.

Genética

Outra área que tem obtido repercussão na psicofarmacologia é a da utilização das modernas técnicas genéticas, principalmente no desenvolvimento de novas drogas. Com a capacidade de clonar, seqüenciar e expressar os genes que codificam as moléculas dos receptores para neurotransmissores, tem sido possível a identificação de novos subtipos de receptores que não foram detectados pelas abordagens farmacológicas tradicionais.³²

Duas técnicas têm-se destacado e vêm sendo crescentemente aplicadas: as que envolvem os oligonucleotídeos "complementares" (*antisense*) e a geração de animais com mutações gênicas específicas.

Os oligonucleotídeos complementares são usados para marcar e inibir o fluxo de informação do gene à proteína, facilitando a localização celular precisa de subtipos de receptor e a

caracterização de sua função. Embora algumas vezes a significância funcional dos diferentes subtipos de receptores seja razoavelmente bem compreendida, para a maioria esta relevância ainda não está esclarecida. A aplicação da técnica de oligonucleotídeos complementares em psicofarmacologia está revisada em artigo recente.⁷⁰

Com o desenvolvimento da tecnologia para marcar e manipular genes específicos, é possível também produzir animais com mutações específicas em qualquer gene que tenha sido clonado. Atualmente já há mutantes transgênicos de camundongos nos quais genes específicos foram inibidos ("knockout") ou amplificadas (transgênicos) em algumas ou muitas células.^{71, 72, 73}

Neuroimagem

Grandes avanços vêm sendo conquistados com o uso das técnicas de imagem. De fato, a investigação da ocupação de tecidos-alvo por psicofármacos no homem só foi possível após o advento das técnicas de PET (*positron emission tomography*; tomografia por emissão de pósitrons) e SPECT (*single photon emission computerized tomography*; tomografia computadorizada por emissão de fóton único). Essas técnicas de neuroimagem, embora caras, estão cada vez mais à disposição como instrumentos de pesquisa.⁷⁴

Elas produzem imagens nítidas do cérebro humano em atividade, o que possibilita o estudo da anatomia estrutural e funcional, através da injeção de moléculas radiomarcadas diretamente ao cérebro. As técnicas de PET e SPECT permitem uma avaliação sensível (faixa de subnanomolar ou subpicomolar) dos receptores cerebrais e sua ocupação por psicofármacos e o estudo da relação entre a cinética do receptor e os efeitos farmacodinâmicos.⁷⁵

Através dessas técnicas é possível quantificar a ligação de um traçador marcado com isótopo radioativo, expressa pelo B_{max} ou pelo potencial de ligação (BP), ou como a razão de ligação específica para a não específica. A mensuração do deslocamento do traçador marcado, provocado por uma droga, reflete a cinética da droga em estudo. Por exemplo, usando PET, demonstrou-se que doses clinicamente eficazes de vários antipsicóticos clássicos provocam a ocupação de 65%-89% dos receptores D₂ centrais.⁷⁶ Já doses eficazes de clozapina estão associadas a uma ocupação relativamente baixa de D₂ (38%-63%) e a uma ocupação de D₁ de 38%-52%.⁷⁷ Com a utilização de PET também foi demonstrada alta ocupação de receptores 5-HT₂ corticais com risperidona (80%) e clozapina (84%-90%).⁷⁸ Os receptores centrais de benzodiazepínicos também têm sido avaliados através de PET⁸⁰ e SPECT.⁸¹ Teoricamente a aplicação de Pet e Spect é limitada apenas pela disponibilidade de radioligantes adequados para os receptores de interesse.

Um índice de atividade neuronal derivado de PET ou SPECT, como o fluxo sanguíneo cerebral (rCBF) ou metabolismo de

glicose (rCMRglu), é um método conveniente para avaliar o efeito funcional global da ativação do receptor induzido por droga. É possível examinar os efeitos sob condições de repouso cerebral ou de ativação, podendo refletir uma ou mais sinapses distantes do sítio de ação inicial das drogas.

Considerações finais

A próxima etapa da pesquisa com drogas de ação central passa pelo grande desafio do entendimento mais profundo sobre a anatomia e fisiologia do SNC, bem como sobre os processos psicopatológicos.

Espera-se que a incorporação dessas técnicas sofisticadas, como as moleculares, o uso de marcadores genéticos e as técnicas de imagem, traga avanços significativos que permitam o desenvolvimento de novas moléculas terapêuticas específicas para regular as alterações subjacentes aos transtornos psiquiátricos. A expressão de receptores (clonados) específicos em células, assim como os estudos envolvendo mutações sítio-dirigidas e estudos de quimeras dos genes que expressam esses receptores podem levar à seleção de drogas com alta afinidade para o receptor-alvo e maior especificidade, através da diminuição da afinidade por outros sítios inespecíficos, quer no receptor desejado, quer nos receptores associados aos efeitos colaterais.

Sem dúvida, a aplicação dessas novas técnicas resultou em uma explosão da informação no campo da psicofarmacologia, que pode ser observada pelo crescimento exponencial de publicações de trabalhos originais na área. Por exemplo, o livro *Psychopharmacology: The Forth Generation of Progress*⁸² teve, em sua última edição, 2.002 páginas tratando exclusivamente sobre os avanços na área de psicofarmacologia.

Entretanto, o progresso da psicofarmacologia só estará efetivamente consolidado se o planejamento estritamente racional de novas drogas levar ao real desenvolvimento de compostos com alta capacidade de prevenir e tratar eficazmente os transtornos mentais.

Agradecimentos

Cleópatra da Silva Planeta (Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia - UNESP-Araraquara), Tania Marcourakis - Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da USP e Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, Valéria Lauriano e Geraldo Busatto Filho (Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da USP). C.G. e C.S. são pesquisadores do CNPq.

Referências bibliográficas

1. Scavone C , Gorenstein C. Antidepressivos e lítio. In:Valle LBS , DeLucia R, Oliveira-Filho RM, editors. Farmacologia

- integrada. Rio de Janeiro:Editora Ateneu;1991. v.2, p.77-86.
2. Snyder SH. Drugs and the brain. New York: W.H. Freeman;1996.
3. Craig CR. Introduction to central nervous system pharmacology. In:Craig CR, Stitzel RE, (editors). Modern pharmacology with clinical applications. 5th ed. Boston: Little Brown;1997.p.293-302.
4. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 1965; 122: 509-522.
5. Coppen A. Indoleamines and affective disorders. J Psych Res 1972; 9: 163-71.
6. Bunney BS, Sesack SR , Silva NL. Midbrain dopaminergic systems: neurophysiology and electrophysiological pharmacology. In: Meltzer HY, (editor). Psychopharmacology: the third generation of progress. New York:Raven Press;1987. p. 113-26.
7. Seeman P. Dopamine receptors: clinical correlates. In: Bloom FE , Kupfer DJ, (editors). Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York:Raven Press;1995.p.295-302.
8. Wolf ME, Deutch AY , Roth RH. Pharmacology of central dopaminergic neurons. In: Henn FA , Delisi LE, (editors). Handbook of schizophrenia, neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia. Amsterdam:Elsevier; 1987.p.101-47.
9. Barret JE, Miczek KA. Behavioral techniques in preclinical neuropsychopharmacology research. In: Bloom FE , Kupfer DJ, editors. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York :Raven Press;1995.p. 65-73.
10. Rang HP, Dale, MM , Ritter FM , Gardner P. Chemical transmission and drug action in the central nervous system. In: Rang HP, et al, editors. New York: Churchill-Livingstone;1995.p. 491-518.
11. Ungerstedt U. Stereotaxic mapping of monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol Scand 1971; 82 (suppl. 367): 1-48.
12. Westerink BHC, Korf J. Rapid concurrent automated fluorimetric assay of noradrenaline, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxytyramine in milligram amounts of nervous tissue after isolation on sephadex G-10. J Neurochem 1977;29: 697-706.
13. Aizenstein ML, Scavone C, Bernardi MM , De Lucia R. Comparative biochemical and behavioural effects of fencanfamine and dl-amphetamine in rats. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry 1983;7:187-194.
14. Planeta CS, Aizenstein ML, Scavone C , De Lucia R. Behavioural and neurochemical effects of fencanfamine in rats: a chronobiological approach. Chronobiol Intern 1989;6: 313-20.
15. Yamamura HI, Enna SJ, Kuhar MJ. Methods in neurotransmitter

- receptor analysis. New York: Raven Press; 1990.
16. Amara SG. Monoamine transporters: basic biology with clinical implications. *Neuroscience* 1990;1: 259-68.
 17. Barker EL , Blakely RD. Norepinephrine and serotonin transporters: molecular targets of antidepressant drugs. In: Bloom FE , Kupfer DJ, (editors). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995.p.321-34.
 18. Paton WDM , Rang HP. The uptake of atropine and related drugs by intestinal smooth muscle of the guinea-pig in relation to acetylcholine receptors. *Proc R Soc Biol* 1965;163: 1-44.
 19. Langer SZ , Raisman R. Binding of 3H-imipramine and 3H-desipramine as biochemical tools for studies in depression. *Neuropharmacology* 1983 ;22: 407-13.
 20. Aston-Jones GS, Siggins GR. Electrophysiology. In: Bloom FE, Bloom J, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press;1995.p. 41-63.
 21. Aizenstein ML, Scavone C, Steinschreiber S , De Lucia R. Differential changes in dopaminergic receptor sensitivity induced by agonist drugs. *Braz J Med Biol Res* 1985; 18: 541-8.
 22. Aizenstein ML, Segal DS , Kuczenski R. Repeated amphetamine and fencamfamine: sensitization and reciprocal cross-sensitization. *Neuropharmacology* 1990; 3: 282-90.
 23. De Lucia R, Scavone C , Camillo M A P. Striatal dopamine receptor supersensitivity after long-term haloperidol treatment of hypophysectomized rats. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22:741-43.
 24. Scavone C, De Lucia R, Bernardi MM , Aizenstein ML. Striatal dopamine receptor sensitivity after subchronic fencamfamine in the rat. *Eur J Pharmacol* 1985;112:11-6.
 25. Scavone C, De Lucia R , Dos-Santos LFS. Hyperprolactinemia induced by long-term domperidone treatment does not alter the sensitivity of striatal dopamine receptors. *Braz J Med Biol Res* 1991; 24:591-94.
 26. Hyman SE, Nestler EJ. Drug-induced neural plasticity: how psychotropic drugs work. In: *The molecular foundations of psychiatry*. Washinton, D. C.: American Psychiatric Press; 1993. p. 123-71.
 27. Carlsson A. Early psychopharmacology and the rise of modern brain research. *J Psychopharmacol* 1990;4:120-6.
 28. Cotman CW, Kahle JS ,Miller SE, Ulas J, Bridges RJ. Excitatory amino acid neurotransmission. In: Bloom FE, Kupfer DJ, (editors). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995.p.75-85.
 29. Paul SM. GABA and Glycine. In: Bloom FE , Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p.87-94.
 30. Roberts E. What do GABA neurons really do? They make possible variability generation in relation to demand. *Exp Neurol* 1986;93: 279-90.
 31. Bloom FE. Peptides: regulators of cell function in brain and beyond. In: FIDIA Research Foundation Neuroscience Award Lectures. New York: Raven Press;1990. v. 4, p. 229-68.
 32. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The biochemical basis of neuropharmacology*. 7th ed. New York: Oxford University Press;1996.
 33. Schatzberg AF, Schildkraut JJ. Recent studies on norepinephrine systems in mood disorders. In: Bloom FE , Kupfer DJ, (editors). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press; 1995. p.911-20.
 34. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ , editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press;1995.p. 921-31.
 35. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatry disorders. In:Hardman JG, Limbird LE , Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's :the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.p. 399-459.
 36. Haefely W. The GABA-benzodiazepine interaction fifteen years later. *Neurochem Res* 1990; 15: 169-74.
 37. De Lucia R, Planeta CS, Ferreira MP, Aizenstein ML, Scavone C. Circadian time-dependent effects of fencamfamine on inhibition of dopamine uptake and release in rat striatal slices. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 637-40.
 38. Baldessarini RJ , Vogt M. Release of 3H-dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue. *Cell Mol Neurobiol* 1988; 8: 205-16.
 39. Risby ED, Hsiao JK, Manji HK, Bitran J, Moses F, Zhou DF, et al .The mechanisms of action of lithium. II. Effects on adenylate cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subject. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 513-24.
 40. Schultz JE , Siggins GR , Schocker FW. Effects of prolonged treatment with lithium and tricyclic antidepressants on discharge frequency, norepinephrine responses and beta receptor binding in rat cerebellum: electrophysiological and biochemical comparison. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216: 28-38.
 41. Sulser F, Vetulani J , Mobley PL. Mode of action of antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 1980; 27: 257-61.
 42. Blier P, De Montigny C , Chaput Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:24S-35S.
 43. Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15: 220-6.
 44. Blier P, Bergeron R , De Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT1 :a receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*

- 1997;16: 333-8.
45. Perez V, Gilaberte I, Fstord D, Alvarez E , Artigas F. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 1997;349: 1594-97.
 46. Scavone C, Aizenstein ML, Planeta CS , De Lucia R. Chronic imipramine administration reduces apomorphine inhibitory effects. *Eur J Pharmacol* 1986; 132: 263-7.
 47. Scavone C, Aizenstein ML, Planeta CS, De Lucia R. Long-term effects of imipramine on striatal autoreceptor function: involvement of both noradrenergic and serotonergic systems. *Gen Pharmacol* 1992; 23: 397-401.
 48. Kennedy MB. Second messengers and neuronal function. In: Hall ZW, editor. *An introduction to molecular neurobiology*. Massachusetts: Sunderland;1992.p.207-46.
 49. Greengard P. Neuronal phosphoproteins: mediators of signal transduction. *Mol Neurobiol* 1987;1: 81-119.
 50. Hyman SE , Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 151-62.
 51. Nathanson JA , Greengard P. Second messengers in the brain. In: Llinas RR, editors. *The biology of the brain from neurons to networks*. New York: W.H. Freeman ;1988.p. 34-52.
 52. Nathanson JA, Scavone C, Scanlon C , McKee M. The cellular Na⁺ pump as a site of action for carbon monoxide and glutamate: a mechanism for long-term modulation of cellular activity. *Neuron* 1995;14: 781-94.
 53. Nestler EJ , Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278: 58-63.
 54. Nestler EJ , Greengard P. *Protein phosphorylation in the nervous system*. New York: Wiley;1994.
 55. Snyder SH , Dawson TM. Nitric oxide and related substances as neural messengers. In: Bloom FE , Kupfer DJ ,(editors). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press;1995.p. 609-18.
 56. Cole RL, Konradi C, Douglass J, Hyman SE. Neuronal adaptation to amphetamine and dopamine: molecular mechanisms of prodynorphin gene regulation in rat striatum. *Neuron* 1995;14: 813-23.
 57. Bertorello AM, Hopfield JF, Aperia A , Greengard P. Inhibition by dopamine of (Na⁺ + K⁺). ATPase activity in neostriatal neurons through D1 and D2 dopamine receptor synergism. *Nature* 1990;347:386-8.
 58. Coyle JT , Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate and neurodegenerative disorders. *Science* 1993;262: 689-95.
 59. Nibuya M, Nestler EJ , Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2365-72.
 60. Young LT ,Li PP, Kish SJ, Siu KP, Kamble A, Hornykiewicz O, et al. Cerebral cortex Gs protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder. *J Neurochem* 1993 ;61: 890-8.
 61. Ritter LM , Meador-Woodruff JH. Antipsychotic regulation of hippocampal dopamine receptor messenger RNA expression. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 155-64.
 62. Fitzgerald LW, Ortiz J, Hamedani AG , Nestler EJ. Drugs of abuse and stress increase the expression of GluR1 and NMDAR1 glutamate receptor subunits in the rat ventral tegmental area: common adaptations among cross-sensitizing agents. *J Neuroscience* 1996;16: 274-82.
 63. Guitart X , Nestler EJ. Second messenger and protein phosphorylation mechanisms underlying opiate addiction: studies in rat locus coeruleus. *Neurochem Res* 1993; 18: 5-13.
 64. Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS; Abumrad NN, et al. Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 1997a; 386: 827-30.
 65. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997b; 386: 830-3.
 66. Neer EJ. Heterotrimeric G proteins: organizers of transmembrane signals. *Cell* 1995 ;80: 249-57.
 67. Mons N, Cooper DMF. Adenylate cyclases: critical foci in neuronal signaling. *Trends Neurosci* 1995;18: 536-42.
 68. Kumer SC , Vrana KE. Intricate regulation of tyrosine hydroxylase activity and gene expression. *J Neurochem* 1996; 67: 443-62.
 69. Rogan M , Ledoux JE. Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. *Cell* 1996;85: 469-75.
 70. Robinson ESJ, Nutt DJ, Jackson HC , Hudson AL . Antisense oligonucleotides in psychopharmacology and behaviour: promises and pitfalls. *J Psychopharmacol* 1997; 11: 259-69.
 71. Chen C, Rainnie DG, Greene RW, Tonegawa S. Abnormal fear response and aggressive behavior in mutant mice deficient for -calcium-calmodulin kinase II. *Science* 1994; 266: 291-4.
 72. Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack, AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2c} serotonin receptors. *Nature* 1995; 374: 542-6.
 73. Dulawa SC, Hen R, Scearce-Levie K , Geyer MA. Serotonin1B receptor modulation of startle reactivity, habituation, and prepulse inhibition in wild-type and serotonin1B knockout mice. *Psychopharmacology* 1997;132: 125-34.
 74. Dolan RJ , Friston KJ . Functional imaging and neuropsychiatry:editorial. *Psychol Med* 1997; 27: 1241-6.
 75. Grasby P, Malizia A , Bench C. Psychopharmacology - in vivo neurochemistry and pharmacology. *Br Med Bull* 1996; 52:513-26.
 76. Farde L, Wiesel FA, Halldin C , Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry*

- 1988;45:71-76.
77. Farde L ,Nordstrom AL, Wiesel FA ,Pauli S, Halldin C , Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psych 1992; 49: 538-54.
78. Nordstrom AL, Farde L , Halldin C. High 5-HT2 receptor occupancy in clozapine treated patients demonstrated by PET. Psychopharmacology 1993;110: 365-67.
79. Nyberg S, Farde L , Erikson L. 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy in living human brain: a PET study with risperidone. Psychopharmacology 1993;110: 265-72.
80. Malizia AL , Richardson MP. Benzodiazepine receptors and positron emission tomography: ten years of experience. A new beginning? J Psychopharmacol 1995; 9: 355-68.
81. Okocha CI, Kapczinski F, Lassen N , Lader MH. Central benzodiazepine receptor imaging and quantitation with single photon emission computerised tomography: SPECT. J Psychopharmacol 1995; 9: 369-80.
82. Bloom FE , Kupfer DJ. Psychopharmacology: the fourth generation of progress. New York: Raven Press;1995.p. 2002.

Correspondência

Clarice Gorenstein

LIM 23 - Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Caixa Postal 3671 CEP: 96055-000

São Paulo - SP - Brasil

Tel/Fax: + 55 11 3069-6958

Email: cgorenst@usp.br
