

Novos ansiolíticos GABAérgicos

Ideias sobre como novos ansiolíticos poderiam ter como alvo o sistema neurotransmissor GABAérgico são mostradas na Fig. 14.26. Já mencionamos os agonistas parciais seletivos para os subtipos α 2/3 de receptores de GABA-A pós-sinápticos seletivos para os benzodiazepínicos, também já mostrados aqui. Além disso, é possível que a modulação positiva dos receptores de GABA-B possa proporcionar ação ansiolítica. Resultados preliminares com o anticonvulsivante tiagabina, que bloqueia o transportador pré-sináptico do GABA (GAT1), já sugerem que aumentar a disponibilidade sináptica do GABA por este mecanismo pode proporcionar efeitos ansiolíticos. Finalmente, há drogas, incluindo alguns anticonvulsivantes conhecidos, que intensificam a ação do GABA por reduzir sua destruição enzimática pela GABA transaminase ou aumentando a liberação do GABA. Elas podem vir a ser úteis como ansiolíticos (Fig. 14.26).

Serotonina, estresse e ansiedade

Como os sintomas, os circuitos e os neurotransmissores ligados aos transtornos ansiosos se superpõem extensamente àqueles do transtorno depressivo maior (Fig. 14.1), não é de se estranhar a comprovação de que drogas desenvolvidas como antidepressivos sejam tratamentos eficazes nos transtornos ansiosos (Fig. 14.27). De fato, os principais tratamentos para transtornos ansiosos na atualidade são, cada vez mais, drogas desenvolvidas originalmente como antidepressivos.

A serotonina é um neurotransmissor-chave que inerva a amígdala, e se sabe que os antidepressivos que aumentam a produção de serotonina pelo bloqueio de seu transporta-

dor (SERT) são também eficazes na redução dos sintomas de ansiedade e medo em cada um dos cinco transtornos ansiosos ilustrados nas Figs. 14.2 a 14.6: TAG, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, TEPT e TOC. Essas drogas incluem os bem conhecidos ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina; discutidos no Cap. 12; seu mecanismo de ação está ilustrado nas Figs. 12.17 a 12.32), assim como os IRSN (inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina; também discutidos no Cap. 12; seu mecanismo de ação está ilustrado nas Figs. 12.33 a 12.42).

O agonista parcial da serotonina 1A, bupirona, é reconhecido como ansiolítico geral, porém não é um tratamento para subtipos de transtornos ansiosos. Um composto relacionado, a gepirona ER, está em testes para depressão maior. Os agonistas parciais de serotonina 1A como drogas potencializadoras dos antidepressivos foram discutidos no Cap. 12 e estão ilustrados na Fig. 12.129. As ações agonistas parciais da serotonina 1A, também conhecidas como ações APS, que estão entre os mecanismos de ação dos antipsicóticos atípicos, foram discutidas no Cap. 10 e estão ilustradas nas Figs. 10.55 e 10.56.

As ações ansiolíticas potenciais da bupirona nos receptores 5HT1A pré-sinápticos e pós-sinápticos estão ilustradas na Fig. 14.28. Como o início da ação ansiolítica da bupirona é demorado, assim como ocorre com os antidepressivos, isso levou à crença de que os agonistas 5HT1A exercem seus efeitos terapêuticos em virtude de eventos neuronais adaptativos e eventos nos receptores e não pela ocupação aguda de receptores 5HT1A pela droga, como é mostrado na Fig. 14.28. Desta maneira, o mecanismo de ação presumido dos agonistas parciais 5HT1A é análogo ao dos antidepressivos, que também, presumivelmente,

Supostos Mecanismos GABAérgicos dos Novos Ansiolíticos

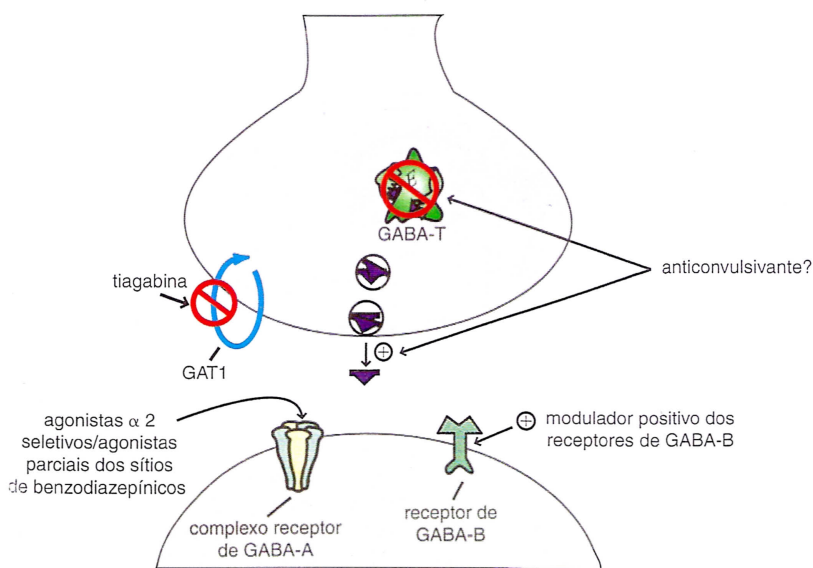


FIG. 14.26 Supostos mecanismos GABAérgicos dos novos ansiolíticos. Há diversas maneiras potenciais de se modular a neurotransmissão GABAérgica que possa tornar-se ansiolítica. Agonistas parciais seletivos para as subunidades α 2 ou 3 do receptor de GABA-A podem, como os benzodiazepínicos atuais que se ligam neste local, ser ansiolíticos, mas também podem provocar menos sedação e ter menor potencial de abuso do que os benzodiazepínicos agonistas completos não seletivos. A inibição do transportador de GABA (GAT) — por exemplo, pelo anticonvulsivante tiagabina — foi demonstrada como proporcionando efeitos ansiolíticos. Alguns anticonvulsivantes podem aumentar a liberação de GABA ou reduzir sua destruição pela GABA transaminase (GABA-T), qualquer dessas ações podendo também ter efeitos ansiolíticos. Finalmente, é possível que os receptores de GABA-B possam exercer papel na ansiedade; portanto, os moduladores positivos desses receptores são drogas terapêuticas potenciais.

Efeitos Terapêuticos Potenciais das Drogas Serotoninérgicas

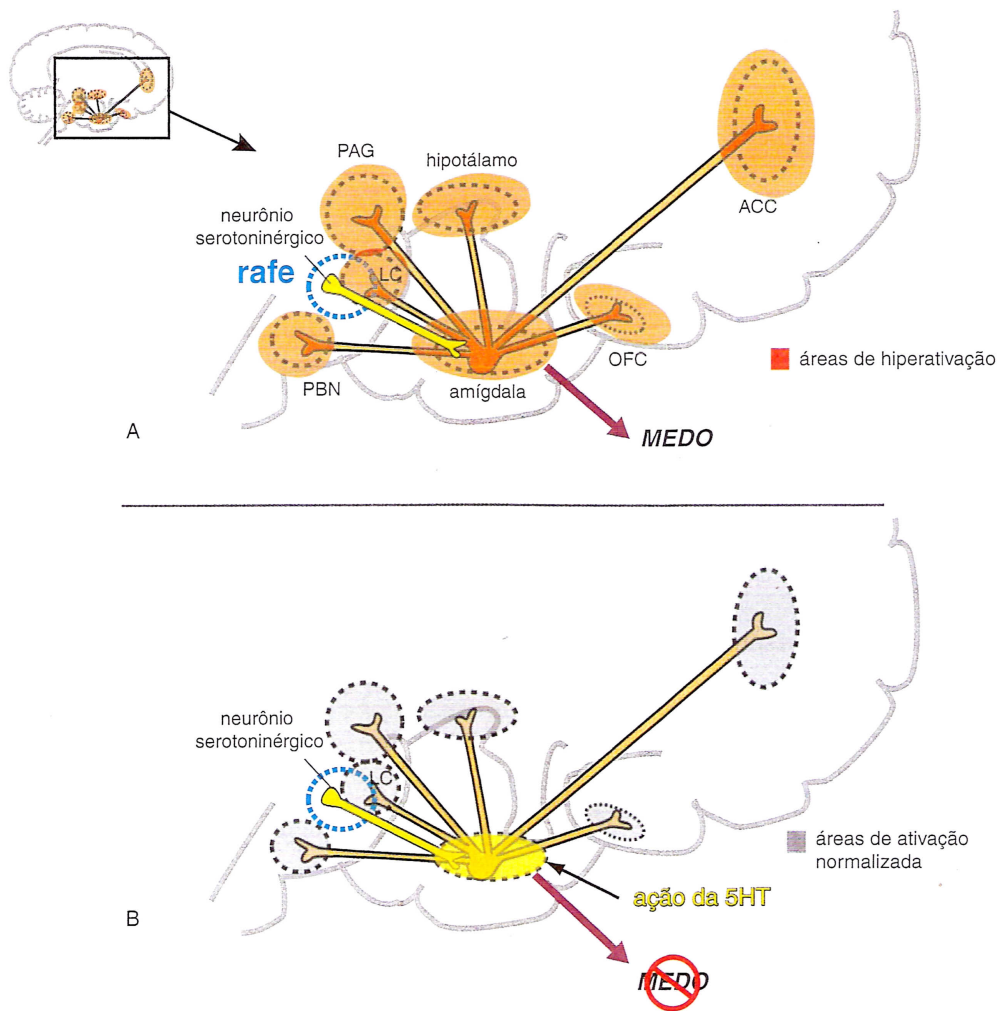


FIG. 14.27A e B Efeitos terapêuticos potenciais das drogas serotoninérgicas. (A) Ansiedade e medo patológicos podem ser causados pela ativação excessiva dos circuitos da amígdala. (B) A amígdala recebe estímulos de neurônios serotoninérgicos, que podem ter efeito inibitório sobre parte dos impulsos que saem dela. Assim, as drogas serotoninérgicas podem aliviar a ansiedade e o medo por aumentarem os impulsos serotoninérgicos que chegam à amígdala.

Ações Agonistas Parciais de 5HT_{1A} (SPA) na Ansiedade

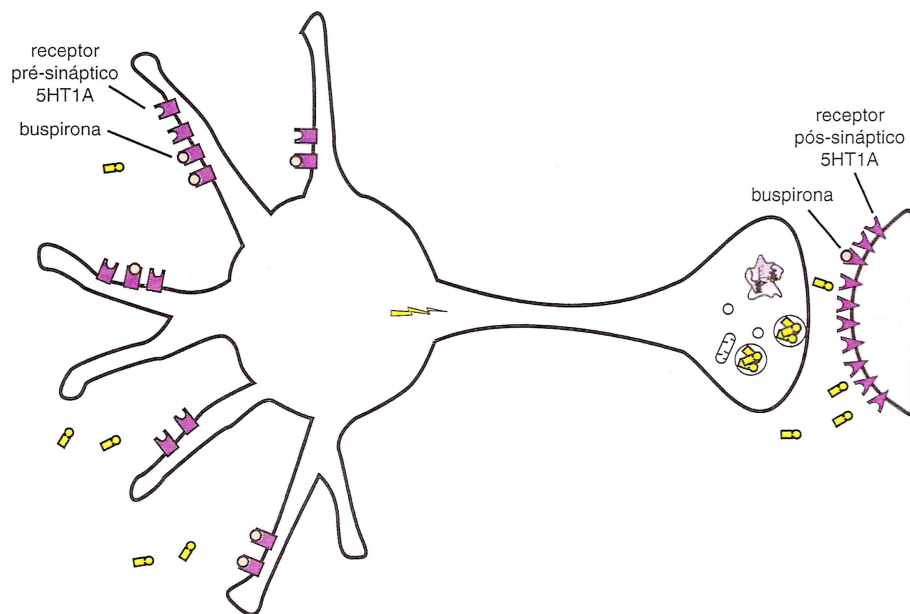


FIG. 14.28 Ações agonistas parciais de 5HT_{1A} na ansiedade. Agonistas parciais 5HT_{1A} como a buspirona podem reduzir a ansiedade por ações tanto nos autorreceptores somatodendríticos pré-sinápticos (esquerda) quanto nos receptores pós-sinápticos (direita). O início de ação da buspirona, como o dos antidepressivos, é demorado, sugerindo que os efeitos terapêuticos estejam efetivamente relacionados com alterações adaptativas corrente abaixo e não com ações agudas sobre esses receptores.

atuam por adaptações nos receptores de neurotransmissores, e é diferente do mecanismo dos ansiolíticos benzodiazepínicos, que agem de maneira relativamente aguda pela ocupação dos receptores benzodiazepínicos.

Uma noção simplificada de como os ansiolíticos serotoninérgicos podem modular o excesso de impulsos que deixam a amígdala, associada à ansiedade e ao medo em diversos transtornos ansiosos, é mostrada na Fig. 14.27. A atividade excessiva da amígdala é reduzida teoricamente, depois de um intervalo, aumentando-se os impulsos sero-

toninérgicos que chegam a núcleos-chave da amígdala, de modo a amortecer os impulsos associados ao medo que partem dela (ver também Figs. 14.10 a 14.15).

Medroso de nascimento?

A serotonina está envolvida não apenas na ação terapêutica de numerosos ansiolíticos comprovadamente eficazes em subtipos de transtornos ansiosos (Fig. 14.27), mas também na regulação da eficiência do processamento de informa-

Medroso de Nascimento? Genética da Serotonina e Estressores Vitais

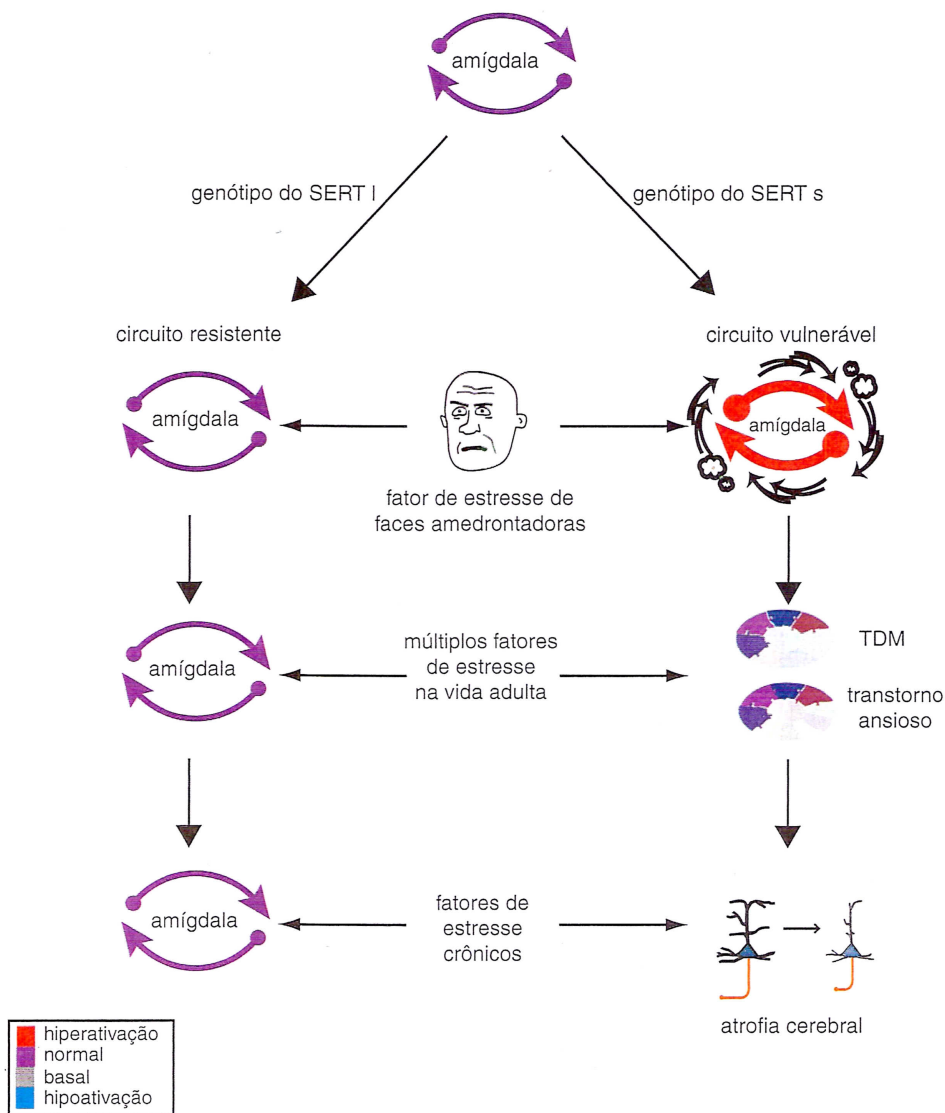


FIG. 14.29 Genética da serotonina e estressores vitais. As pesquisas genéticas demonstraram que o tipo de transportador de serotonina (SERT) com que se nasce pode afetar o modo como a pessoa processa estímulos amedrontadores e talvez também como responde ao estresse. Mais especificamente, portadores da variante s do gene do SERT parecem ser mais vulneráveis aos efeitos do estresse ou da ansiedade, enquanto portadores da variante I parecem ser mais resistentes. Assim, os portadores de s apresentam aumento da atividade da amígdala em resposta a fases amedrontadoras e podem também ser mais propensos a apresentar transtorno afetivo ou ansioso depois de vivenciar múltiplos estressores na vida ou a apresentar atrofia cerebral após exposição a estresse crônico.

ções na amígdala e, portanto, da vulnerabilidade ou resistência dos circuitos do medo (Fig. 14.29). Ou seja, o tipo de transportador de serotonina (SERT) com o qual se nasce determina se a amígdala reage em excesso a faces amedrontadoras (Fig. 14.29). Determina também quão bem se responde ao estresse e talvez se o cérebro se atrofia à exposição ao estresse crônico ou se o transtorno de ansiedade responde bem ao ISRS/IRSN (Fig. 14.29). Portanto, pode-se nascer medroso?

O processamento de faces amedrontadoras foi discutido no Cap. 8 e está ilustrado nas Figs. 8.11 a 8.20. Mais especificamente, a reação excessiva da amígdala a faces amedrontadoras em controles normais portadores da variante “s” do gene para o SERT é mostrada na Fig. 8.13 e está igualmente representada como atividade excessiva da amígdala na Fig. 14.29. Sob estresse, tal excesso de atividade e o processamento ineficiente das informações (Figs. 8.13 e 14.29) podem se tornar um sintoma franco de ansiedade (Fig. 8.18), quer o sintoma faça parte de um episódio depressivo maior quer ele seja o componente de um dos subtipos de transtornos ansiosos (Fig. 8.17). Tanto GABA quanto serotonina regulam os circuitos na amígdala (Fig. 8.19), e benzodiazepínicos, ISRS, IRSN e terapia cognitivo-comportamental podem modificar potencialmente tais circuitos de modo a produzir ações ansiolíticas (Fig. 8.20).

O problema é que genes específicos para o transportador de serotonina podem alterar a eficiência do processamento de informações afetivas pela amígdala e, por conseguinte, o risco de apresentar um transtorno de ansiedade ou depressão maior se a pessoa vivenciar múltiplos fatores de estresse vital quando adulta (Fig. 14.29). Mais especificamente, o genótipo “I” do SERT é mais resiliente (Fig. 14.29), com menor reatividade a faces amedrontadoras (Figs. 8.13 e 14.29), menor probabilidade de vir a apresentar um episódio depressivo maior ou transtorno ansioso quando exposto a múltiplos fatores de estresse vital (Fig. 14.29), e talvez menor vulnerabilidade à atrofia do hipocampo (Fig. 14.29), bem como maior probabilidade de resposta ao tratamento pelo ISRS na presença do transtorno.

Por outro lado, o genótipo “s” é aparentemente mais vulnerável, reagindo excessivamente a faces amedrontadoras (Figs. 8.13 e 14.29), mais propenso a apresentar um transtorno afetivo quando exposto a múltiplos fatores de estresse vital e possivelmente associado a maior atrofia do hipocampo e menor resposta ao tratamento com ISRS (Fig. 14.29). O fato de se ter o genótipo “I” ou “s” do SERT explica apenas pequena parte da variância quanto a vir ou não a apresentar um transtorno ansioso sob estresse e não prediz totalmente quem vai apresentar um transtorno de ansiedade e quem não vai. No entanto, este exemplo comprova efetivamente a importância dos genes em geral e daqueles para os neurônios serotoninérgicos em particular na regulação da amígdala e na determinação da chance de desenvolvimento de um transtorno ansioso ou depressão maior sob estresse. Portanto, pode-se não nascer medroso,

porém nascer vulnerável ou resistente a apresentar medo e um transtorno ansioso ou episódio depressivo maior posteriormente, em resposta a fatores de estresse adultos, especialmente se forem crônicos, múltiplos e graves.

O cérebro se atrofia sob estresse?

Mostra-se, na Fig. 14.30, a concepção de um artista para a atrofia hipocampal relatada em associação com estresse crônico, com a depressão maior e com diversos transtornos ansiosos, especialmente TEPT. Há controvérsia quanto aos achados, incluindo quão reprodutível e quão extensa a atrofia pode ser, especialmente se a atrofia precede ou sucede o início do transtorno psiquiátrico e, portanto, se ela é mais um marcador da vulnerabilidade preexistente ao estresse e não consequência estrutural deste.

Muitos especialistas, porém, acham que o estresse pode, literalmente, fazer o cérebro encolher, quer isso represente a perda de substância branca, glia, água, ramos dendríticos de neurônios ou corpos celulares neuronais. A atrofia cerebral relatada em associação com os transtornos psiquiátricos e o estresse ainda está sob intensa investigação, e sua causa não pode ser determinada, com certeza, por exames estruturais cerebrais.

Diversas observações apoiam a possibilidade de o estresse levar de fato à atrofia cerebral. Por exemplo, os genes para fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) podem ser desativados durante a exposição ao estresse em animais experimentais (Fig. 14.31). O BDNF e outros fatores tróficos são necessários para crescimento adequado e manutenção de neurônios e das conexões neuronais; sem esses fatores, pode ocorrer perda de sinapses ou mesmo perda apoptótica de neurônios (Fig. 14.32).

Felizmente, parte desta perda neuronal pode ser reversível. Ou seja, muitos neurotransmissores, como a serotonina, estão envolvidos em cascatas de sinais que podem aumentar o BDNF e outros fatores tróficos (Fig. 14.33). Na presença de aumento dos fatores tróficos, as sinapses podem proliferar ou fortalecer onde esses neurotransmissores atuam (Fig. 14.33). Tais ações pró-tróficas dos neurotransmissores podem ser aumentadas por drogas terapêuticas que estimulam esses mesmos neurotransmissores, incluindo os ISRS e os IRSN, que estimulam a serotonina. Em algumas áreas cerebrais, como no hipocampo, as sinapses não apenas podem ser potencialmente restauradas, mas é possível que alguns neurônios perdidos possam mesmo ser repostos por neurogênese.

A neurogênese no hipocampo foi discutida no Cap. 2 e está ilustrada nas Figs. 2.3 e 2.4. A sinaptogênese e o papel dos fatores tróficos também foram discutidos no Cap. 2; estão citados no Quadro 2.1 e ilustrados nas Figs. 2.22 a 2.31.

Sensibilização ao estresse

O processamento de informações na amígdala é afetado não apenas pela constituição genética, mas também pelo

Redução do Volume Hipocampal ao Estresse/TEPT

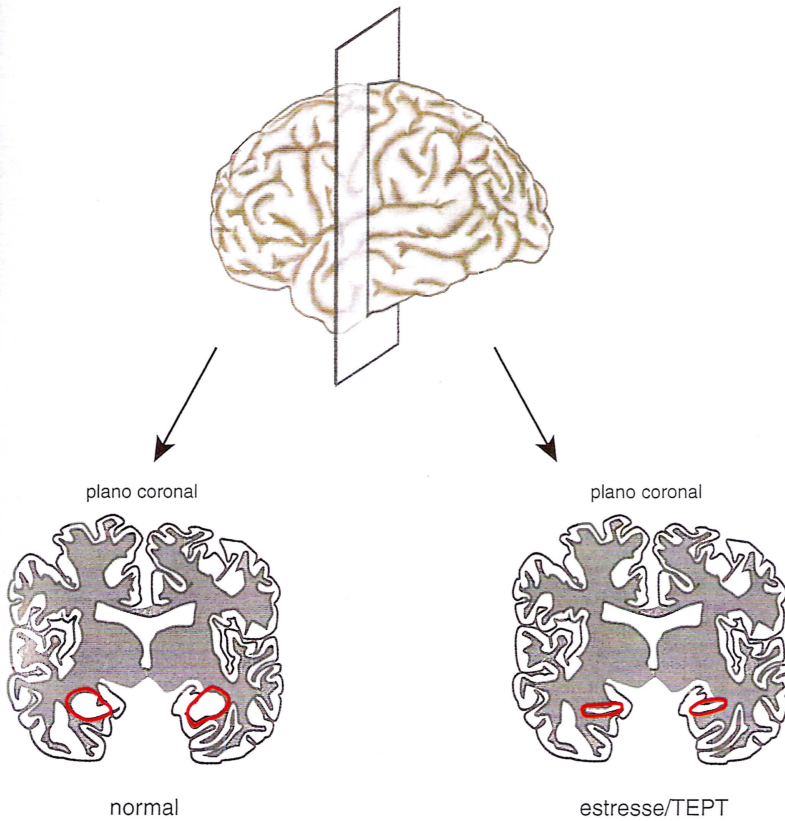


FIG. 14.30 Redução do volume do hipocampo sob estresse. Alguns relatos sugeriram que a atrofia do hipocampo pode ocorrer, efetivamente, em associação com estresse crônico, depressão maior ou transtornos ansiosos diversos (especialmente, transtorno de estresse pós-traumático). Vê-se aqui a concepção de um artista para atrofia do hipocampo em um cérebro estressado em comparação com um cérebro sem estresse.

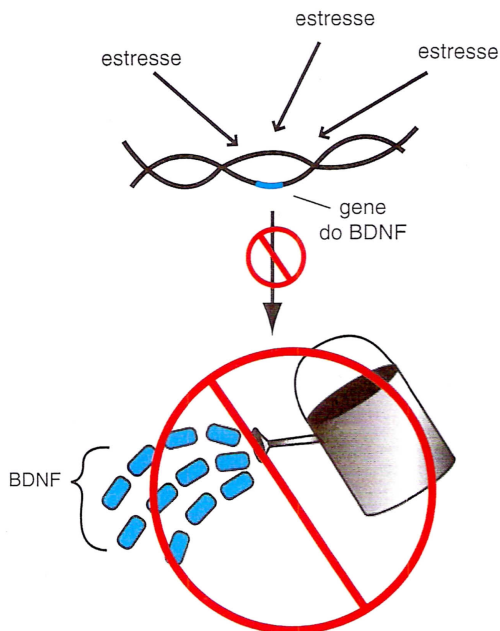


FIG. 14.31 Estresse e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Um fator que pode contribuir potencialmente para atrofia cerebral é o impacto que o estresse crônico pode ter sobre o BDNF, que contribui para o crescimento adequado e a manutenção de neurônios e conexões neuronais. Durante o estresse crônico, os genes do BDNF podem ser desativados, reduzindo, potencialmente, sua produção.

ambiente. A interação entre um genótipo vulnerável e eventos vitais estressantes é conhecida como hipótese de estresse-diátese dos transtornos psiquiátricos. A hipótese de estresse-diátese foi introduzida no Cap. 6 e está ilustrada na Fig. 6.9. Um exemplo dessa hipótese é a interação dos genótipos SERT com fatores de estresse ambientais, conforme foi discutido anteriormente e ilustrado na Fig. 14.29.

Outra hipótese-chave para a etiologia dos transtornos psiquiátricos, especialmente transtornos ansiosos e episódios depressivos maiores após múltiplos fatores de estresse adultos, é a hipótese de sensibilização ao estresse. A ideia aqui é que um circuito vulnerável pode ser criado não apenas por genes, mas também pelo fator de estresse ambiental específico de violência com as crianças. Os fatores de estresse na infância, mesmo para os que nascem com circuitos cerebrais normais, podem agir aumentando o risco de desenvolvimento do transtorno ansioso ou depressão quando o indivíduo é exposto, mais tardiamente na vida, a múltiplos fatores de estresse adultos, do mesmo modo como os genes de vulnerabilidade podem aumentar o risco do transtorno de ansiedade ou do episódio depressivo maior.

O estresse nem sempre é mau

A adaptação dos circuitos cerebrais ao estresse e o desenvolvimento da sensibilização ao estresse foram discutidos

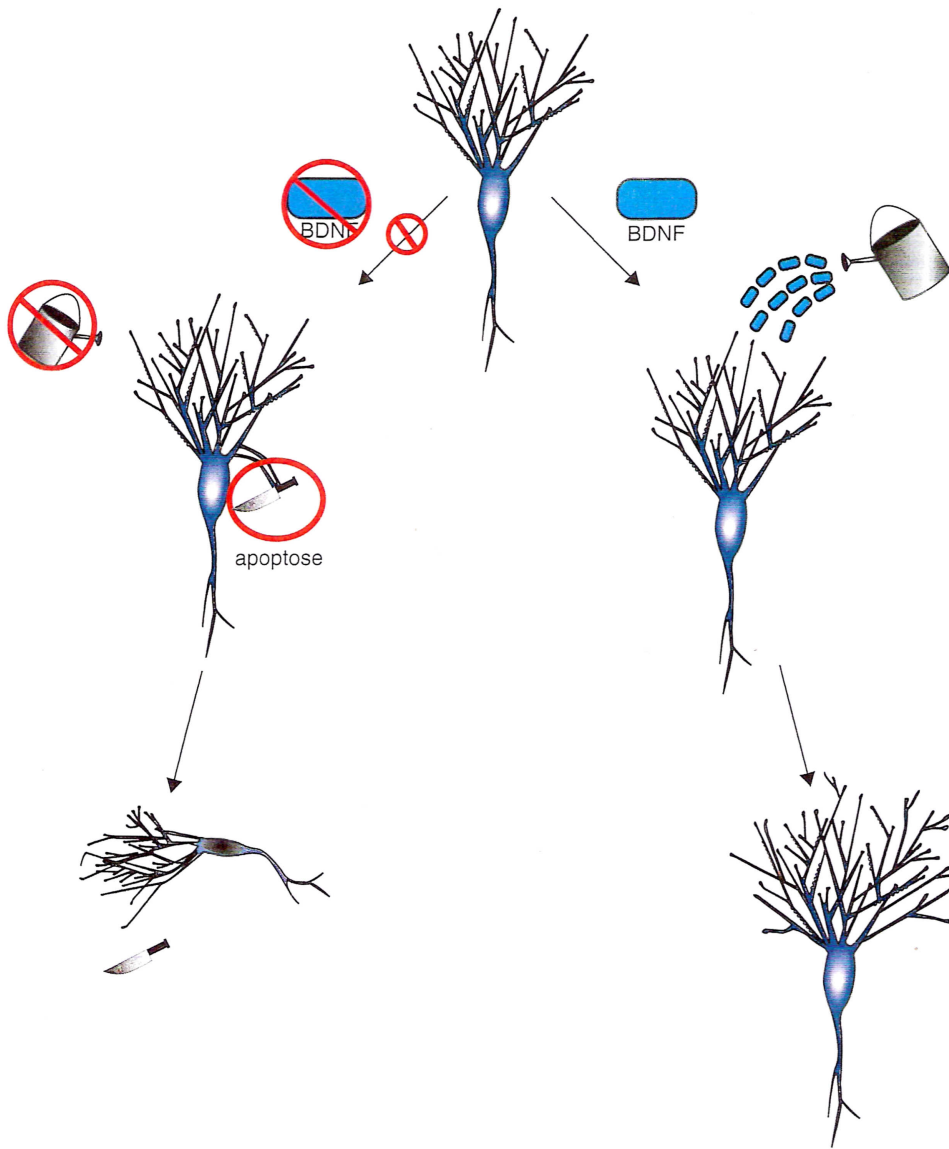


FIG. 14.32 Supressão da produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF contribui para um crescimento adequado e manutenção de neurônios e conexões neuronais (direita). Se os genes do BDNF forem desativados devido ao estresse crônico (esquerda), a consequente diminuição do BDNF pode comprometer a capacidade do cérebro de criar e manter neurônios e suas conexões. Isso pode levar à perda de sinapses ou mesmo de neurônios inteiros por apoptose.

Sinalização da 5HT Aumenta Liberação do BDNF, o Que Modifica a Inervação Serotoninérgica

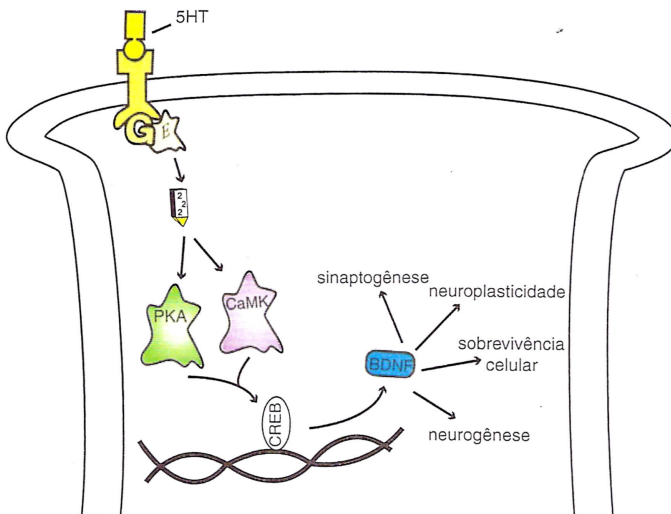


FIG. 14.33 Sinalização pela serotonina e liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). A serotonina pode aumentar a disponibilidade do BDNF ao iniciar cascatas de transdução de sinais que ocasionam sua liberação. Assim, o cérebro tem mecanismos compensatórios que podem fazer reverter ou impedir a perda neuronal decorrente da supressão dos genes do BDNF. Essas ações podem ser ainda mais intensificadas com drogas terapêuticas que estimulam a serotonina (por exemplo, inibidores seletivos da recaptção de serotonina).

no Cap. 8 e estão ilustrados nas Figs. 8.1 a 8.11. Quando não é opressivo e crônico ou aparece representado por múltiplos fatores de estresse simultâneos, o estresse pode ativar circuitos na medida em que ele é processado. Entretanto, depois de retirado o trauma emocional do fator de estresse, os circuitos retornam aos níveis normais de ativação (Fig. 8.11). De fato, nem todo estresse na infância é mau (Fig. 14.34). Em animais experimentais, foi demonstrado que a exposição a estresse leve no período neonatal pode torná-los menos reativos ao estresse do que outros animais não expostos (Fig. 14.34). Portanto, o estresse leve pode, de fato, dessensibilizar os circuitos ao estresse subsequente e produzir um tipo de resiliência baseada na experiência.

Abuso infantil

Por outro lado, estresse opressivo no início da vida — como abuso físico, emocional ou sexual — pode causar, enfaticamente, uma condição conhecida como sensibilização ao estresse (Fig. 14.34). O desenvolvimento da sensibilização ao estresse está ilustrado na Fig. 8.2, mostrando que alguns tipos de estressores prolongados e repetidos podem levar não apenas à ativação dos circuitos cerebrais, enquanto o fator de estresse está sendo vivenciado, mas também tornar o circuito irreversivelmente ativado quando da retirada do estressor. Em muitos casos, a ativação inicial dos circuitos cerebrais é clinicamente silenciosa, mas indica capacidade reduzida de processar fatores de estresse futuros (Fig. 8.2).

O Abuso Infantil Sensibiliza os Circuitos aos Estressores Adultos

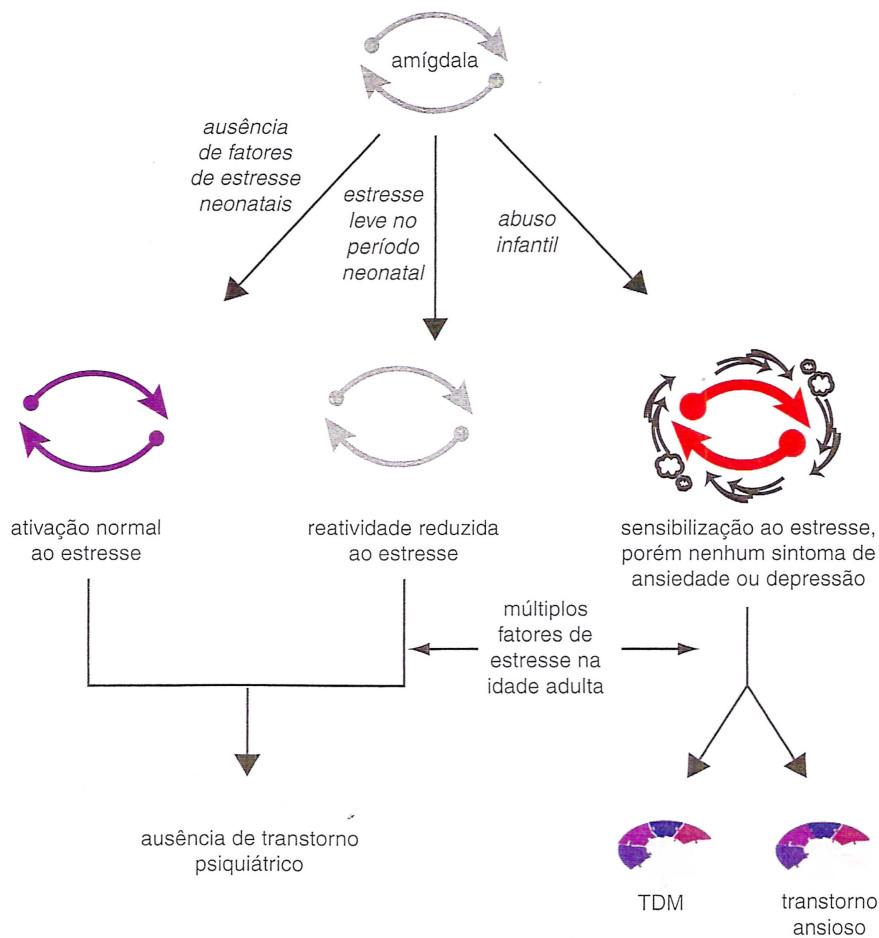


FIG. 14.34 Exposição precoce ao estresse. Pode ser que o grau de estresse que se vivencia no início da vida afete como os circuitos se desenvolvem e, portanto, como determinado indivíduo responde ao estresse em etapas posteriores da vida. A ausência de estresse durante o período neonatal pode fazer com que o circuito apresente ativação “normal” durante o estresse e não confira aumento do risco de desenvolvimento de um transtorno psiquiátrico. É de interesse saber que o estresse leve durante o período neonatal pode efetivamente fazer com que estes circuitos apresentem redução da reatividade ao estresse em etapas posteriores da vida e proporcionem alguma resistência a estressores na vida adulta. Um estresse opressivo e/ou crônico que envolva violência contra uma criança, porém, pode ocasionar circuitos sensibilizados ao estresse que podem ser ativados mesmo na ausência de estressores. Os indivíduos sensibilizados ao estresse podem não apresentar sintomas fenotípicos, mas podem ter o risco aumentado de apresentarem doença mental caso sejam expostos a fatores de estresse no futuro.

O abuso infantil parece sensibilizar os circuitos a futuros fatores de estresse, ainda que a criança não demonstre sinais de sofrimento ou doença mental por ocasião da exposição, no início da vida, aos estressores. Quando de novas exposições do indivíduo sensibilizado ao estresse a múltiplos estressores mais tarde na idade adulta, porém, os circuitos descompensam e o paciente apresenta um transtorno de ansiedade ou episódio depressivo maior (Figs. 8.3 e 14.34).

Estresse e o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA)

Os circuitos envolvidos na sensibilização ao estresse compreendem não apenas a amígdala (Fig. 14.34), mas também o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) (Fig. 14.35). A sensibilização de ambos os circuitos pode contribuir para o desenvolvimento de um transtorno ansioso ou um episódio depressivo maior em resposta ao estresse. A resposta normal ao estresse por parte do eixo HPA consiste em aumentar a liberação do fator de liberação da corticotrofina (CRF), do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e de glicocorticoides agudamente até que o perigo tenha pas-

sado, geralmente após um período curto (Fig. 14.35). Em período mais longo, os glicocorticoides exercem um *feedback* negativo sobre a liberação de CRF, fazendo o sistema HPA retornar ao normal.

Uma resposta anormal ao estresse, porém, pode ocorrer em consequência de estresse crônico e sem remissão, especialmente em circuitos vulneráveis e que já foram sensibilizados ao estresse pelo abuso infantil (Fig. 14.35). Aqui são liberados CRF, ACTH e glicocorticoides, mas, em vez de se recuperarem rapidamente, estes hormônios permanecem persistentemente elevados. Finalmente, os glicocorticoides elevados podem exercer efeito tóxico sobre o hipocampo devido a alterações na expressão de genes nesta estrutura. As ações dos glicocorticoides sobre os receptores hormonais nucleares de glicocorticoides e a expressão neuronal de genes foram discutidas no Cap. 5 e estão ilustradas na Fig. 5.50. Glicocorticoides persistentemente elevados podem não apenas lesar o hipocampo e fazê-lo se atrofiar, mas também impedi-lo de inibir o eixo HPA e causar, assim, a desinibição deste e a elevação crônica de todos os hormônios de estresse do HPA (Fig. 14.35). Com o tempo,

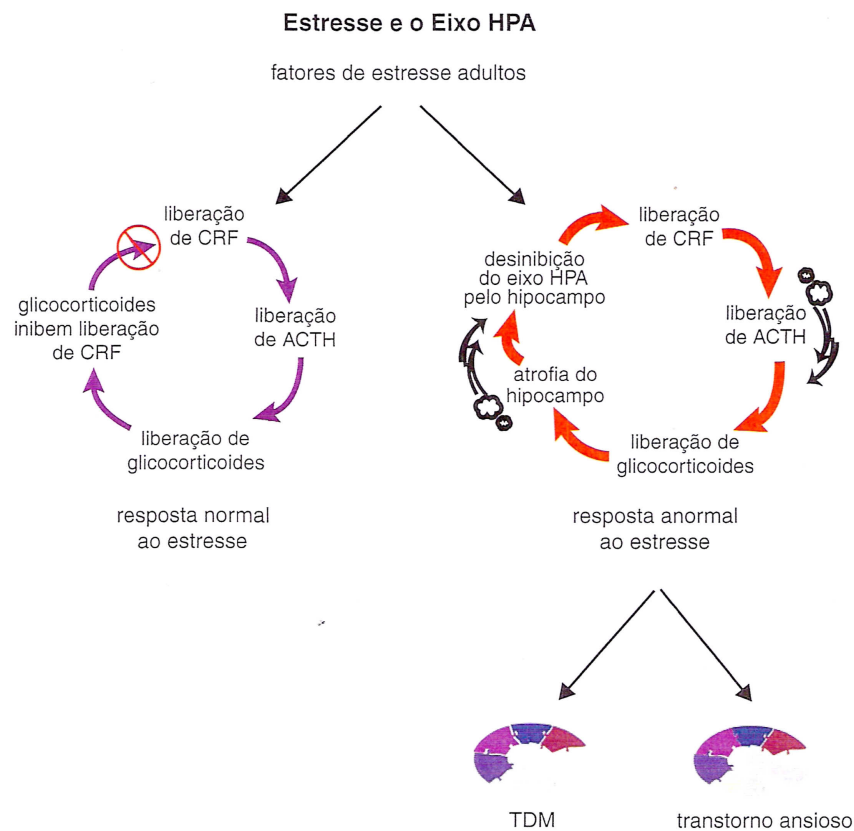


FIG. 14.35 Estresse e o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA). A resposta normal ao estresse (esquerda) envolve a ativação do hipotálamo e o consequente aumento do fator de liberação da corticotrofina (CRF), que, por sua vez, estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise. O ACTH ocasiona a liberação de glicocorticoides pela glândula suprarrenal, que faz *feedback* para o hipotálamo e inibe a liberação de CRF, fazendo cessar a resposta ao estresse. Em situações de estresse crônico, a liberação excessiva de glicocorticoides pode acabar provocando atrofia do hipocampo. Como o hipocampo inibe o eixo HPA, a atrofia nesta região pode ocasionar ativação crônica do eixo, o que pode aumentar o risco de desenvolvimento de doença psiquiátrica.

isso pode levar não apenas à atrofia do hipocampo (ver Fig. 14.30), mas também ao início de um transtorno de ansiedade ou de um episódio depressivo maior (Fig. 14.35).

Novos tratamentos para estresse e sua evolução para transtornos ansiosos ou para depressão maior

Devido à profunda influência do eixo HPA sobre os transtornos ansiosos e sobre o processamento das reações de estresse, muitos esforços têm sido dedicados à identificação de intervenções terapêuticas que possam interromper este círculo vicioso e melhorar não apenas os sintomas do transtorno de ansiedade, mas também as consequências fisiológicas do estresse (Fig. 14.36). As ações dos antagonistas de glicocorticoides foram discutidas no Cap. 5 e estão ilustradas na Fig. 5.50. Este conceito também é mostrado na Fig. 14.36, e a ideia é que o antagonismo à ação dos glicocorticoides poderia impedir a atrofia do hipocampo e o dano à regulação do *feedback* negativo do eixo HPA hipoteticamente causado por níveis elevados de glicocorticoides.

A resposta anormal ao estresse mostrada na Fig. 14.35 também envolve a elevação do CRF, e a ação persistente deste nos receptores CRF1 do HPA acarreta elevação dos glicocorticoides. Isso levou à ideia de que o bloqueio das ações do CRF nos receptores de CRF1 pode ajudar a amortecer as respostas anormais ao estresse (Fig. 14.36). Os receptores CRF1 também estão distribuídos fora do eixo HPA, em outras áreas cerebrais, e, na medida em que a ação excessiva do CRF nesses receptores leva ao desen-

volvimento de um transtorno ansioso ou episódio depressivo maior, o bloqueio das ações do CRF nesses locais também pode ajudar a tratar ou prevenir a ansiedade e a depressão. Assim, encontram-se em testes clínicos numerosos antagonistas do CRF1 em diversos transtornos ansiosos, no transtorno depressivo maior e em outras condições ligadas ao estresse.

Uma noção nova que está se mostrando promissora, atualmente, em animais experimentais é o bloqueio de um dos receptores de vasopressina, denominado receptor V1b. As ações da vasopressina no receptores V1b do eixo HPA estão envolvidas na liberação do ACTH durante reações de estresse, porém não necessariamente durante a regulação fisiológica normal. Teoricamente, bloqueando-se a capacidade da vasopressina de liberar ACTH e glicocorticoides durante o estresse, pode ser possível prevenir-se complicações no eixo HPA, incluindo o início ou a evolução de condições relacionadas ao estresse como os transtornos ansiosos e a depressão maior. Os receptores de vasopressina 1b em áreas cerebrais fora do eixo HPA também podem estar envolvidos nas reações patológicas ao estresse, e o bloqueio desses receptores também pode exercer ações terapêuticas na prevenção ou no tratamento da ansiedade e da depressão. Testes em seres humanos de alguns antagonistas V1b encontram-se agora no horizonte.

Ligantes $\alpha 2 \delta$ como ansiolíticos

Os canais de cálcio sensíveis à voltagem (VSCC), mais especificamente os subtipos pré-sinápticos N e P/Q, e seu papel na liberação de neurotransmissores excitatórios foram discutidos no Cap. 5 (Figs. 5.33 a 5.37, 5.41, 5.42, 5.44 e 5.45). Dois anticonvulsivantes comprovadamente eficazes com um mecanismo de ação novo são a gabapentina e a pregabalina, também designados como ligantes $\alpha 2 \delta$, por se ligarem à subunidade $\alpha 2 \delta$ dos VSCC pré-sinápticos N e P/Q. Esta ação de ligação bloqueia a liberação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato quando a neurotransmissão é excessiva (Fig. 5.37). Em algumas áreas cerebrais, isso acarreta ação anticonvulsivante, mas, possivelmente na amígdala e nas áreas corticais das alças CSTC, esses mesmos ligantes $\alpha 2 \delta$ poderiam se ligar, hipoteticamente, a circuitos de ansiedade excessivamente ativos, reduzir sua atividade e melhorar os sintomas da ansiedade. Os ligantes $\alpha 2 \delta$ pregabalina e gabapentina, de fato, parecem ter ações ansiolíticas, especialmente no transtorno de ansiedade social e no transtorno de pânico, e já são drogas comprovadamente eficazes no tratamento de epilepsia e de algumas condições dolorosas, incluindo dores neuropáticas e fibromialgia. As ações dos ligantes $\alpha 2 \delta$ em condições dolorosas são discutidas no Cap. 15, sobre dor.

Um aspecto interessante dos ligantes $\alpha 2 \delta$ é que eles parecem ter muito mais afinidade por seu local de ligação quando o canal iônico está em uso e, portanto, podem ser mais eficazes em situações nas quais os neurônios apre-

Locais de Ação Potenciais de Novos Tratamentos dos Transtornos Afetivos Induzidos por Estresse

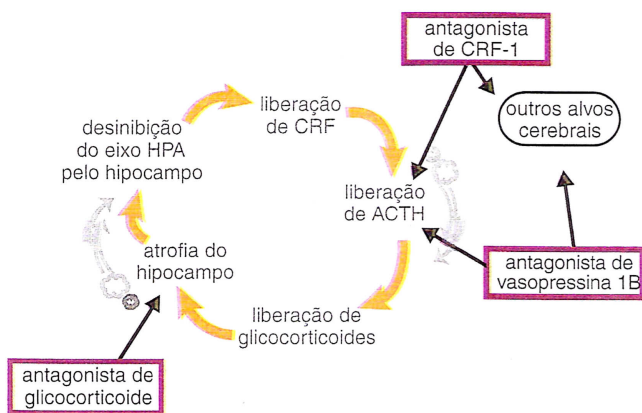


FIG. 14.36 Novos tratamentos potenciais dos transtornos afetivos induzidos por estresse. Como o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) é fundamental para processamento do estresse, pode ser que novos alvos de tratamentos dos transtornos induzidos por estresse estejam situados neste eixo. Os mecanismos que estão sendo examinados incluem antagonismo dos receptores de glicocorticoides, receptores do fator de liberação da corticotrofina 1 (CRF-1) e receptores de vasopressina 1B.

Efeitos Terapêuticos Potenciais dos Ligantes $\alpha 2 \delta$

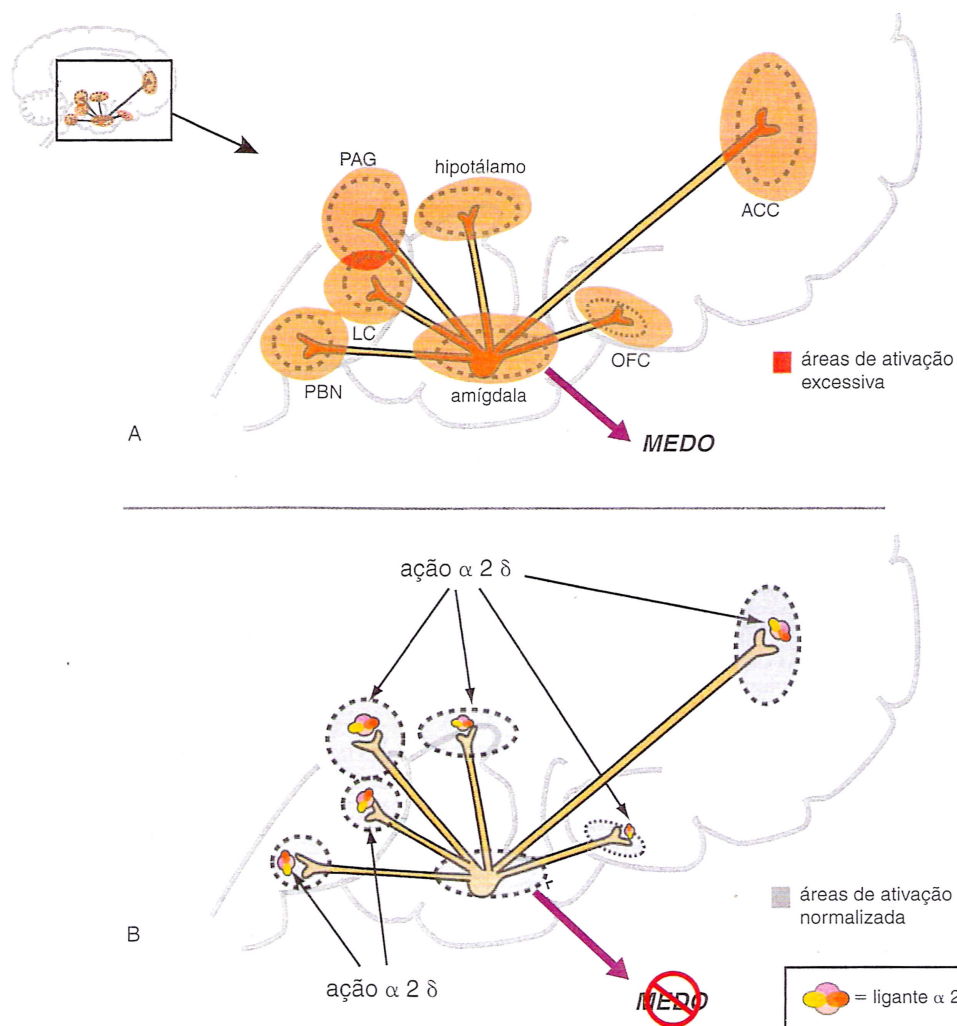


FIG. 14.37A e B Efeitos terapêuticos potenciais dos ligantes $\alpha 2 \delta$. (A) Ansiedade e medo patológicos podem ser causados pela ativação excessiva de circuitos na amígdala. (B) Drogas que se ligam à subunidade $\alpha 2 \delta$ dos canais de cálcio sensíveis a voltagem N e P/Q podem bloquear a ativação excessiva de neurônios na amígdala e reduzir os sintomas da ansiedade.

sentam atividade excessiva na amígdala, conforme proposto hipoteticamente para os transtornos ansiosos, quando o paciente está vivenciando ansiedade e medo. Pesquisas em curso vão esclarecer a eficácia relativa e a utilidade clínica dessas drogas. Entretanto, por terem mecanismos de ação claramente diferentes em comparação com inibidores da recaptção de serotonina ou benzodiazepínicos, os ligantes $\alpha 2 \delta$ podem ser úteis em pacientes que não respondam bem aos ISRS/IRSN ou aos benzodiazepínicos. Do mesmo modo, pode ser muito útil combinarem-se ligantes $\alpha 2 \delta$ com ISRS/IRSN ou com benzodiazepínicos em pacientes que respondam parcialmente e não estejam em remissão. Uma noção simplificada de como os ligantes $\alpha 2 \delta$ podem melhorar os sintomas de ansiedade e de medo, por terem como alvo a liberação excessiva de glutamato na amígdala, é apresentada na Fig. 14.37.

Hiperatividade noradrenérgica na ansiedade

A noradrenalina é outro neurotransmissor com importante estimulação reguladora da amígdala (Fig. 14.38), assim como de muitas das áreas de projeção da amígdala (Fig. 14.9). A estimulação noradrenérgica excessiva a partir do *locus coeruleus* pode ocasionar não apenas numerosas manifestações periféricas de estimulação autonômica excessiva, conforme discutido anteriormente e ilustrado nas Figs. 14.12 a 14.14, mas também desencadear numerosos sintomas centrais de ansiedade e medo, como pesadelos, estados de hiperativação, *flashbacks* e ataques de pânico (Fig. 14.38). Hipoteticamente, esses sintomas podem ser mediados, em parte, pela estimulação noradrenérgica excessiva dos receptores $\alpha 1$ e $\beta 1$ adrenérgicos na amígdala (Fig. 14.38), porque, em alguns pacientes, os sintomas podem ser reduzidos pelo tratamento com bloqueadores adrenérgicos $\beta 1$ (Fig. 14.39A)