

# CAPÍTULO 1

Bases Farmacológicas

Francisco Silveira Guimarães

## DROGAS E O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Drogas são agentes químicos capazes de modificar processos biológicos. Um número significativo delas também induz alterações comportamentais. O estudo dos efeitos das drogas sobre as funções psicológicas, com ênfase particular nas alterações de humor, emoções e habilidade psicomotora, sobretudo em seres humanos, é realizado pela Psicofarmacologia. Incluem-se aqui tanto drogas empregadas como medicação em transtornos psiquiátricos, como aquelas de uso recreativo, quer as socialmente aceitas, como a nicotina, a cafeína ou o álcool etílico, na civilização ocidental, ou proibidas, como a cocaína e a heroína (drogas de abuso).

O objeto de estudo da Psicofarmacologia freqüentemente se sobrepõe ao de outras disciplinas das neurociências, particularmente a Neuroquímica, que estuda reações químicas em relação com as funções dos neurônios, e a Farmacologia Comportamental, que estuda os efeitos de drogas sobre o comportamento, com ênfase em animais de laboratório e no desenvolvimento e classificação de drogas psicoativas.

A Psicofarmacologia moderna é de origem recente, tendo recém completado meio século de existência. Não obstante, o progresso em termos de conhecimentos sobre os efeitos farmacológicos, bioquímicos e moleculares dos psicotrópicos tem sido vertiginoso. Além de investigar efeitos e mecanismos de ação de psicofármacos, a Psicofarmacologia tem-se constituído em ferramenta essencial para a própria compreensão do funcionamento cerebral.

## O CONCEITO DE RECEPTOR

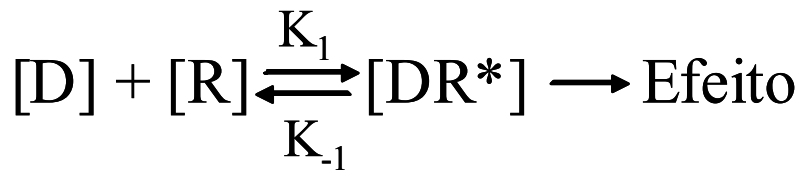
No início do século XX, a observação dos efeitos altamente específicos de compostos, como o curare e certos quimioterápicos e corantes, levou pesquisadores como John Newport Langley e Paul Ehrlich a postularem que as drogas atuariam por se combinarem, de forma reversível, com estruturas especializadas, localizadas na membrana celular, às quais denominaram substância receptiva, ou *receptor*. Esse conceito, fundamentalmente correto, constitui a base da Farmacologia até os nossos dias.

Um dos fenômenos mais característicos da Farmacologia é a observação de que a magnitude do efeito aumenta em razão da dose administrada. Ele é conhecido como relação dose-efeito ou dose-resposta. Em preparações de órgãos isolados em que se pode determinar a concentração da droga no meio que circunda o receptor, pode-se também falar de relação concentração-efeito (Tabela 1.1).

**Tabela 1.1**  
**Conseqüências do Aumento da Concentração de Droga sobre os Efeitos Farmacológicos**

Ao administrarmos doses crescentes de determinado fármaco a uma preparação biológica qualquer (p. ex., o fêlo isolado de cobaia) e medirmos o efeito observado (no caso, contração), obtemos uma curva como a exemplificada na Fig. 1.1. Embora várias funções matemáticas possam descrever essas curvas, A. J. Clark, nas décadas de 1920 e 1930, propôs o modelo da hipérbole, pois esse era o único para o qual imaginaria um processo físico-químico que explicaria o fenômeno. Ele partiu da hipótese de que a interação entre a droga e seu receptor segue a lei da ação das massas. Segundo esta, a droga [D] e os receptores livres [R] devem combinar-se para formar um complexo ativo [DR\*], o qual levaria a uma resposta celular proporcional ao número de receptores ocupados. A ligação droga-receptor seria reversível, e o componente ativo [DR\*]

estaria em equilíbrio químico com os componentes inativos [D] e [R]. Assim, poderíamos descrever a interação reversível droga-receptor pela seguinte equação química:



onde [D] = concentração da droga; [R] = quantidade de receptores livres; K1 = constante da velocidade de associação do complexo droga-receptor; K-1 = constante da velocidade de dissociação do complexo droga-receptor; [DR\*] = quantidade de receptores ocupados pela droga.

Podemos transformar essa equação química na seguinte equação matemática, onde a relação K<sup>-1</sup>/K<sup>1</sup> é representada pela constante de dissociação de equilíbrio, Kd.

$$[D] [R]/[Kd] = [DR^*] \longrightarrow \text{Efeito}$$

Se considerarmos que a quantidade de receptores livres [R] é igual à quantidade total de receptores [Rt] menos a quantidade de receptores ocupados pela droga [DR\*], teremos:

$$[D] [Rt - DR^*]/[Kd] = [DR^*] \longrightarrow \text{Efeito}$$

Clark admitia que a quantidade de receptores ocupados pela droga estava em proporção direta com o efeito observado (teoria da ocupação). Se expressarmos o efeito observado como fração de efeito máximo (de valor 1), teremos:

$$[D] = \frac{Kd \times \text{Efeito}}{1 - \text{Efeito}}$$

A representação geométrica dessa equação resulta numa curva semelhante à observada empiricamente (Fig. 1.1). Pode-se deduzir dessa equação que o Kd equivale à concentração da droga que produz uma resposta de magnitude igual a 50% do efeito máximo.

Observações subseqüentes, mostrando que algumas drogas, mesmo ocupando todos os receptores, não produzem o efeito máximo obtido com outros compostos, evidenciaram que os pressupostos de Clark não eram suficientes para compreender a relação dose-efeito. Para explicar este último fenômeno, Ariëns introduziu o conceito de atividade intrínseca, para indicar a capacidade de uma droga de ativar o receptor. Essa variável poderia assumir valor de 0 (antagonista competitivo) a 1 (agonista pleno). Posteriormente, foi demonstrado que, em certas situações, pode existir um número maior de receptores do que aqueles necessários para a obtenção do efeito máximo. Estes foram denominados receptores de reserva. Esses acréscimos levaram Stephenson e Furchgott a um refinamento do modelo de Ariëns, chegando à seguinte equação:

$$E = f(S) = f\left\{e_A \cdot R_T / 1 + (K_D/[A])\right\}$$

onde E = magnitude do efeito; [A] = concentração do agonista; f(S) = função do estímulo produzido pelo agonista; e<sub>A</sub> = eficácia ou atividade intrínseca, isto é, a capacidade da droga de produzir alteração conformacional no receptor, que transmitida aos componentes de transdução de sinal da célula, gera o efeito; K<sub>D</sub> = constante de dissociação, que mede a afinidade da droga pelo receptor; R<sub>T</sub> = densidade total de receptores; e f = função indefinida que descreve a eficiência da transdução do sinal.

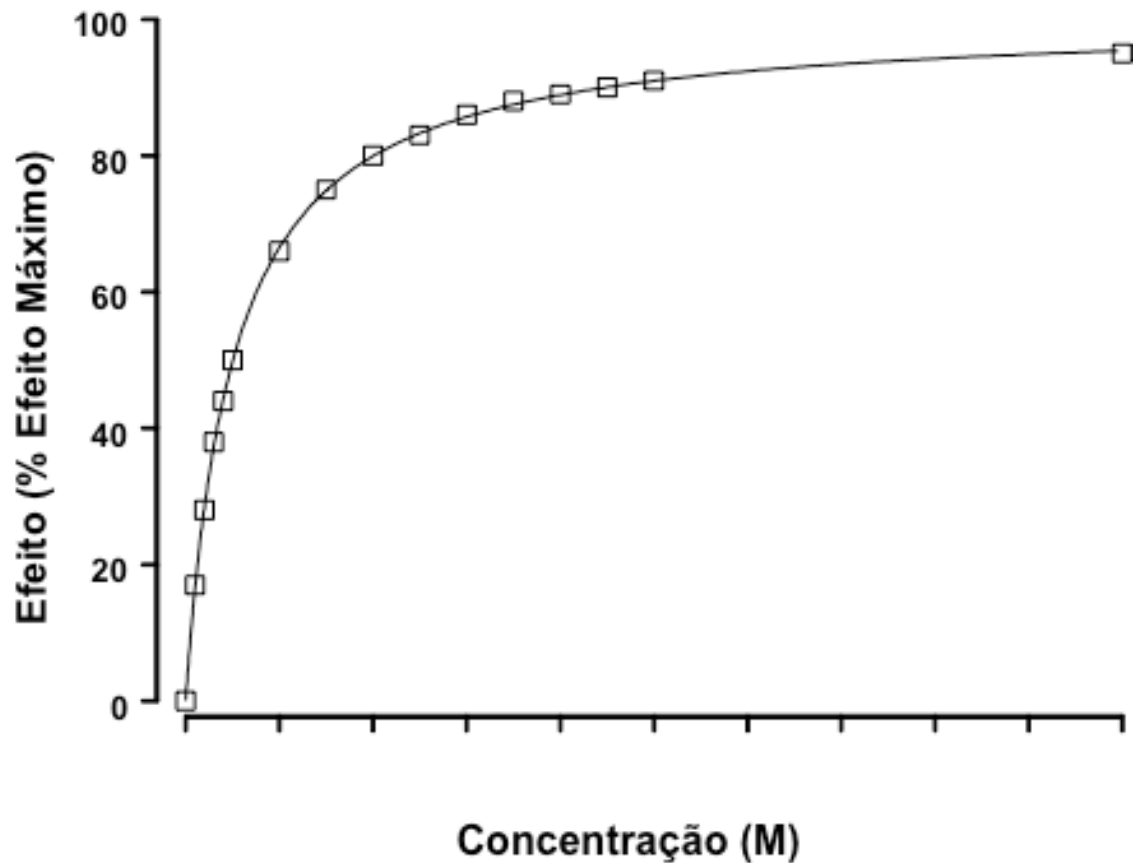
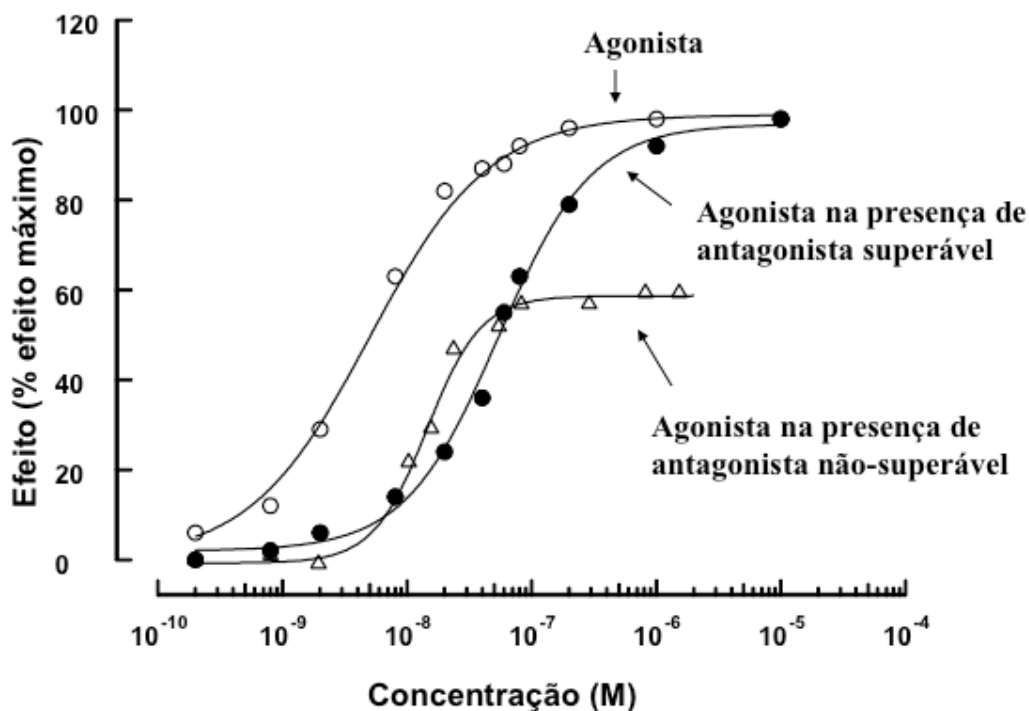


Fig. 1.1 — Curva concentração-efeito.

Embora a relação entre concentração e efeito tenha forma de hipérbole (Fig. 1.1), o emprego do logaritmo da concentração modifica a curva para uma sigmóide, retificando, em conseqüência, a parte central da função (Fig. 1.2). Como é preferível trabalhar com uma relação linear entre dose e efeito, utiliza-se geralmente o logaritmo da dose ou da concentração. Muitas vezes é empregada a escala logarítmica de base 3, com pequena modificação (isto é, 1, 3, 10, 30, 100, etc.).



**Fig. 1.2** — Curva logaritmo da concentração x efeito.

O gráfico da Fig. 1.2 mostra duas características fundamentais das curvas concentração-efeito. São elas: 1. *Eficácia*: indica o efeito biológico produzido por uma droga devido à sua ligação ao receptor e é dada pelo efeito máximo para uma determinada droga. 2. *Potência*: descreve a força da ligação entre uma droga e o receptor e é indicada pela posição do gráfico ao longo eixo das abscissas (que representa a concentração da droga), ou seja, indica a concentração necessária para produzir determinado efeito. É importante que esse conceito não seja confundido com o de eficácia, pois é possível uma droga ser mais potente, mas menos eficaz do que outra.

Outro aspecto importante na consideração de curvas concentração-efeito é a *variação biológica*, fenômeno normal que ocorre quando se comparam resultados obtidos nas mesmas condições experimentais em grupos distintos de animais.

Até o momento consideramos o caso mais simples de drogas que possuem capacidade de se ligar ao receptor, isto é, *afinidade*, assim como de provocar alteração conformacional eficaz, resultando em efeito farmacológico, ou seja, têm *atividade intrínseca*. Compostos que possuem essas duas características são chamados *agonistas*. Alguns compostos, no entanto, embora possuindo capacidade de ligação ao receptor, não são capazes de ativá-lo, isto é, não possuem atividade intrínseca. Por ocuparem os receptores, no entanto, impedem ou dificultam a ação de agonistas. São, por isso, denominados de *antagonistas de receptores*. A ligação desses compostos ao receptor poderá ou não ser revertida por aumentos da concentração do agonista. No primeiro caso, classificam-se como *antagonistas superáveis (competitivos ou reversíveis)* e, no segundo, como *antagonistas não-superáveis*. Estes incluem os *antagonistas irreversíveis*, os quais estabelecem ligação muito intensa com o receptor, como as covalentes. Outra forma importante de antagonismo não-superável é o *antagonismo não-competitivo*, no qual o antagonista diminui o efeito do agonista, por atuar em componente celular distinto do receptor, por exemplo, em mecanismos efetores ou no acoplamento receptor-efetor da resposta. Outra modalidade é denominada *antagonismo fisiológico*, ou de efeito, no qual o antagonismo se dá por meio de sistema biológico diferente daquele em que atua o agonista. A interação de um antagonista superável e de um não-superável com um agonista está ilustrada na Fig. 1.3. Na presença do antagonista superável, a curva concentração-efeito desloca-se para a direita (é necessário maior concentração do agonista para se obter o mesmo efeito), mas o efeito máximo ainda pode ser obtido desde que seja adicionada quantidade do agonista suficiente para deslocar o antagonista do receptor. Já no caso de antagonista não-superável o efeito máximo não pode ser alcançado, mesmo com elevadas concentrações do agonista.

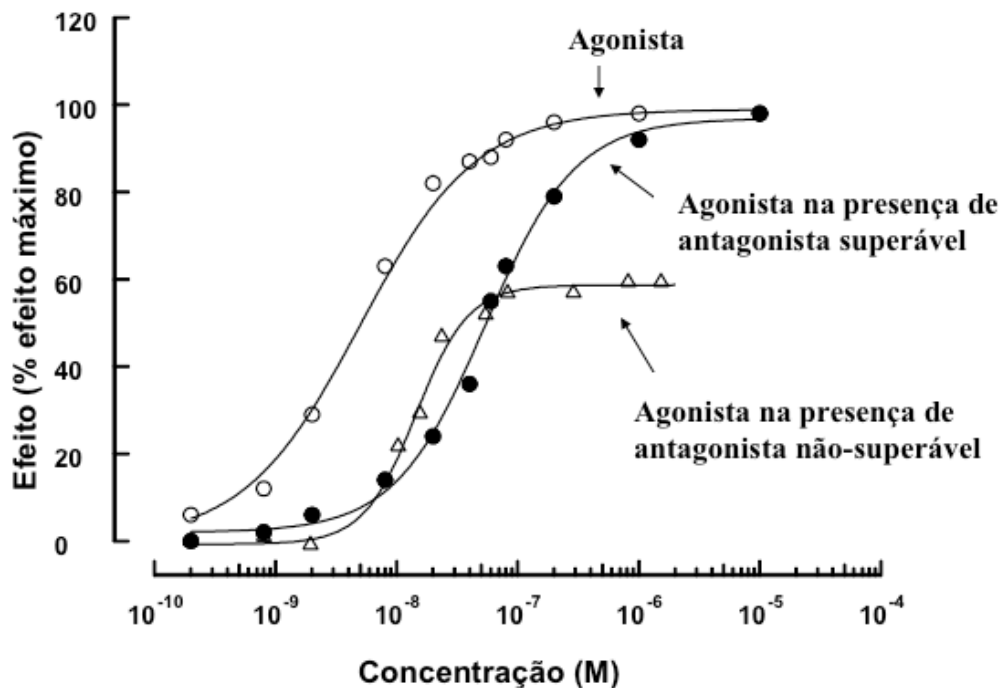


Fig.1.3

Fig. 1.3 — Antagonistas superáveis e não-superáveis

Esses conceitos sobre antagonistas são importantes, já que muitas drogas que afetam o sistema nervoso central funcionam como tal. Podemos citar, por exemplo, os neurolépticos, que são antagonistas de receptores de dopamina, empregados no tratamento de psicoses, e os anticolinérgicos, utilizados para o alívio do parkinsonismo (Capítulo 5). Da mesma forma, o psicostimulante suave cafeína, presente em numerosas bebidas de uso popular, atua bloqueando receptores do neurotransmissor inibitório adenosina (Capítulo 10).

Alguns compostos, embora capazes de se ligar ao receptor e ativá-lo, são incapazes de produzir, mesmo em concentrações elevadas, o efeito máximo observado com outros agonistas. Foram, por isso, chamados de *agonistas parciais*, em oposição aos últimos, que são *agonistas plenos*. Em termos quantitativos, pode-se dizer que os agonistas plenos têm atividade intrínseca igual a 1, e os antagonistas, igual a 0; a eficácia dos agonistas parciais é menor do que 1, porém maior do que 0.

Freqüentemente se encontra, em livros-textos, a afirmação de que os agonistas parciais podem atuar como agonistas ou antagonistas, dependendo da situação. Embora correto, tal conceito provoca confusão. O comportamento do agonista parcial dependerá de fatores como a sua atividade intrínseca, afinidade, quantidade de receptores disponíveis e concentração da droga. Quando um agonista parcial, com alta afinidade, está em concentração elevada, ocupa boa parte dos receptores. Assim, impede que o efeito máximo de um agonista pleno, adicionado, seja alcançado. O efeito combinado, portanto, ficará limitado pela atividade intrínseca do agonista parcial (< 1), podendo-se dizer que o agonista parcial antagoniza o efeito do agonista pleno. Alguns compostos podem comportar-se como agonistas parciais ou plenos, na dependência do local de ação. Esse é o caso da buspirona, ansiolítico não-benzodiazepínico (Capítulo 7), que atua como agonista parcial em receptores da serotonina, tipo 5-HT<sub>1A</sub>, localizados pós-sinápticamente no hipocampo, porém como agonista pleno em receptores do mesmo subtipo, localizados nos corpos celulares de neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe (Capítulo 6). É preciso observar, no entanto, que poucas drogas podem ser colocadas nestas categorias. Muitas classificadas como agonistas, por exemplo a morfina, são na realidade agonistas parciais com elevada eficácia, enquanto outras ditos antagonistas, como o haloperidol, podem se comportar como agonistas inversos em certos ensaios biológicos.

Embora a teoria clássica do receptor, baseada nos trabalhos de Clark, Ariëns, Stephenson e Furchgott, presuma a existência de uma única população de receptores capazes de se combinar com um agonista (afinidade), sofrendo alteração conformacional que produz efeito (atividade intrínseca), resultados obtidos nos últimos anos mostram que uma percentagem de receptores

produz resposta, mesmo na ausência de agonista. Para explicar este fenômeno, foi proposta a hipótese de que o receptor pode existir em diferentes estados conformacionais, sendo alguns espontaneamente ativos. O modelo mais simples é chamado de “dois estados”. Segundo ele, o receptor poderia estar em estado “ativado” ou “inativado”, que estariam em equilíbrio. Agonistas plenos se ligariam preferencialmente à forma ativada, deslocando o equilíbrio nesse sentido. Já antagonistas de receptores teriam igual afinidade por ambas as configurações, sem alterar, portanto, o equilíbrio entre elas. Agonistas parciais teriam preferência relativa para a forma “ativada”, enquanto agonistas inversos se ligariam preferencialmente à forma “inativada”.

O conceito de *agonista inverso* é de proposição mais recente, com base em resultados observados inicialmente com compostos benzodiazepínicos (Capítulo 7) e com alguns ligantes de canais de cálcio. Segundo a teoria clássica, os agonistas inversos também provocam alterações conformacionais eficazes ao se ligarem a receptores específicos. Possuem, portanto, *afinidade e atividade intrínseca*, daí o termo agonista. No entanto, o efeito resultante da interação droga-receptor é oposto ao determinado pelos agonistas dos mesmos receptores. Tanto o efeito dos agonistas como o dos agonistas inversos podem ser antagonizados por antagonistas competitivos do receptor.

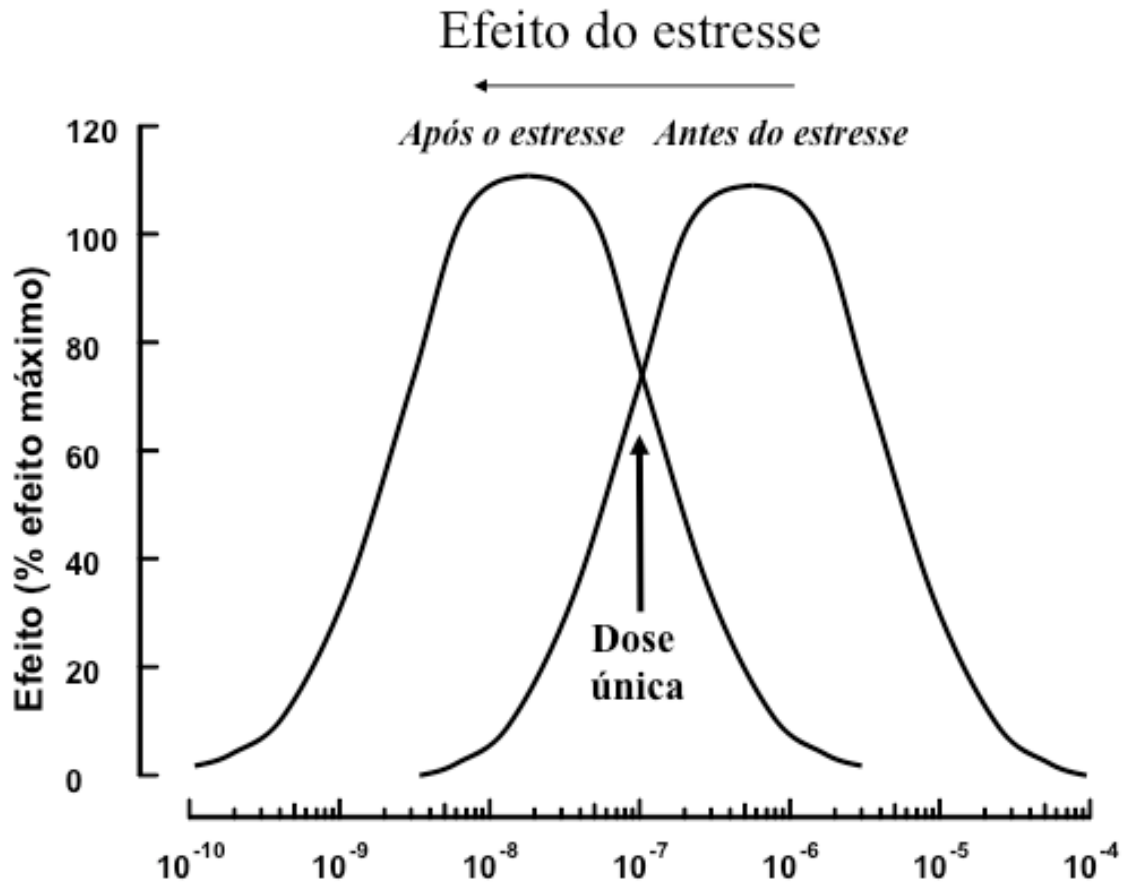
Outro conceito importante relacionado aos receptores é o da interação alostérica (do grego “allos” outro, e “stereos”, sólido, objeto). Ele se refere à regulação de uma proteína pela ligação de uma molécula efetora a um sítio distinto (dito alostérico) do seu sítio ativo (dito ortostérico). Essa ligação provoca alterações conformacionais na proteína que podem modificar, no caso de um receptor, a afinidade de ligação ou eficácia do agonista. A ligação do agonista ao seu receptor, por outro lado, também é capaz de modular a ligação alostérica. Um exemplo importante de interação alostérica em psicofarmacologia é o da modificação da afinidade do receptor para o neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) produzida por drogas benzodiazepínicas como o diazepam (Capítulo 7).

Cabe ressaltar que, embora estudos com preparações isoladas (como um íleo de cobaia) geralmente produzem resultados como os ilustrados nas Figs. 1.1 e 1.2, isso nem sempre ocorre quando o efeito observado é a alteração do comportamento (Tabela 1.2).

**Tabela 1.2**  
**O Efeito de Drogas sobre o Comportamento**

O conceito de que a magnitude do efeito de uma droga depende de sua concentração no nível do seu local de ação, usualmente determinado receptor, deriva de experimentos com preparações fisiológicas. Contudo, em Psicofarmacologia é comum a obtenção de curvas dose-efeito em forma de “U” invertido, onde doses elevadas da droga passam a diminuir, ao invés de aumentar, a intensidade de determinado efeito. A emissão de comportamentos adaptativos resulta de funcionamento ótimo do sistema nervoso central, que é necessariamente perturbado por doses elevadas de qualquer substância biologicamente ativa. Assim, doses elevadas de drogas de ação central acabam desarticulando esses comportamentos.

Além disso, as drogas em geral possuem diversos efeitos farmacológicos, sendo a alteração comportamental observada resultante da combinação desses efeitos. Por exemplo, doses elevadas de ansiolíticos benzodiazepínicos causam sedação e incoordenação motora, as quais podem deprimir comportamentos que indicam efeito ansiolítico, como o aumento da frequência de pressões em uma alavanca seguida, simultaneamente, de recompensa e punição (situação de conflito). Conseqüentemente, o conceito de “seletividade”, em relação a determinado efeito, não é absoluto, pois depende da concentração da droga. Ele é limitado a faixas de concentração do fármaco que afetam predominantemente determinados sistemas neurais, sendo outros pouco ou nada afetados. *Uma consequência importante desse fato é a necessidade de realizar curvas dose-resposta para interpretar corretamente o efeito de uma determinada droga. Por exemplo, a figura 1.4 mostra uma situação fictícia na qual a exposição a um estressor aumentaria a sensibilidade de um determinado efeito biológico à droga X. Como pode ser observado na figura, o uso de apenas uma dose dessa droga poderia na ser capaz de detectar este fenômeno.*



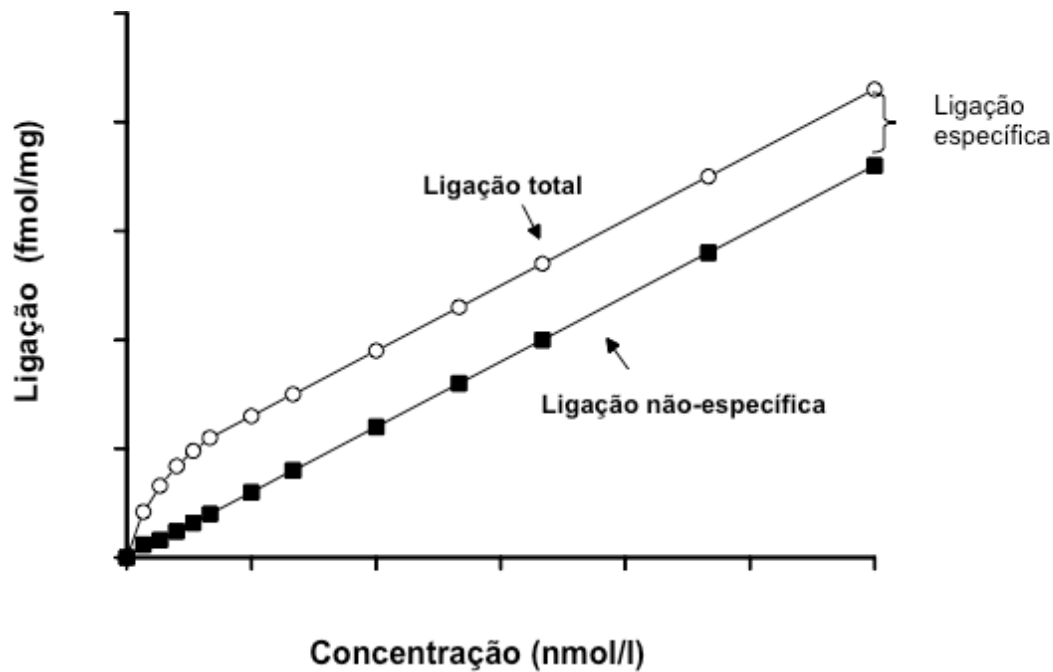
*Fig. 1.4 – A importância de realizar curvas dose-resposta*

## O RECEPTOR COMO ENTIDADE FÍSICA

Até o início da década de 1970 medidas relativas a receptores eram indiretas, baseadas na quantificação dos efeitos farmacológicos observados e em interações com outras drogas. O cenário mudou a partir desta época, quando foram introduzidas as técnicas de ligante marcado. Estas envolvem a adição (substituição) de um átomo radioativo, geralmente trício [<sup>3</sup>H], carbono-14 [<sup>14</sup>C] ou iodo-125 [<sup>125</sup>I], à molécula de um composto com afinidade por determinado receptor, e sua posterior combinação com membranas celulares isoladas *in vitro* (Tabela 1.3).

**Tabela 1.3**  
**Ensaio de Ligantes Marcados (*Binding*)**

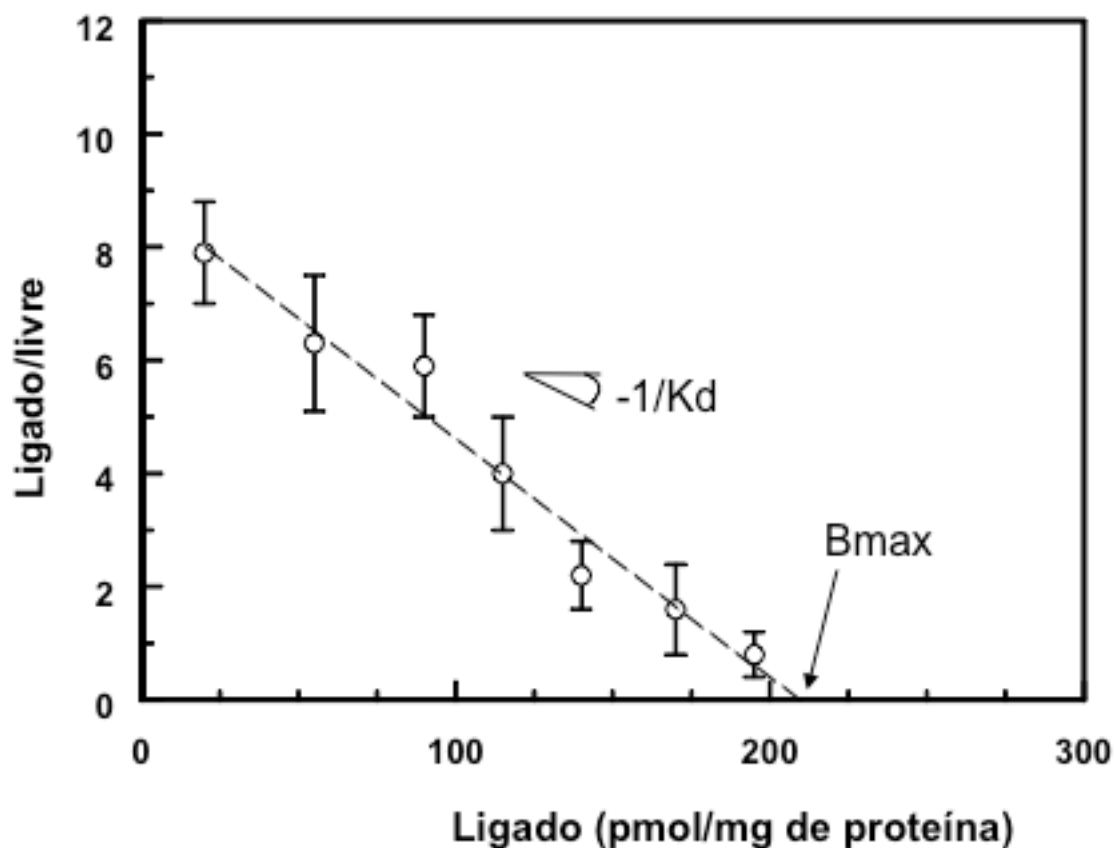
O ensaio típico consiste na combinação de composto marcado com átomo radioativo em concentrações crescentes com membranas neuronais na ausência (A) e na presença (B) do mesmo composto, não marcado, em altas concentrações. A situação A mede a ligação total, que é o somatório da combinação do composto com sítios específicos (receptores), bem como com não-específicos. A situação B mede a ligação não-específica, pois a elevada concentração do composto não marcado satura os receptores. Assim sendo, a ligação do composto marcado ocorre somente em sítios não-específicos, que pela sua grande quantidade não estão saturados. Após a lavagem das membranas e a medida da radioatividade restante, é possível a elaboração do gráfico ilustrado na Fig. 1.5, no qual a subtração da ligação não-específica da ligação total resulta na ligação específica (com o receptor).



**Fig. 1.5** — Ensaio de ligante marcado (*binding*).

Representação gráfica bastante empregada nos estudos de ligante marcado é o gráfico de Scatchard. Neste, a relação do composto que se liga especificamente com o composto que não se liga (composto ligado/composto livre) é representada no eixo das ordenadas, enquanto a quantidade de composto ligado é representada no eixo das abscissas. O ensaio envolve a obtenção de vários pontos a partir de concentrações crescentes de ligante marcado adicionadas a tubos de ensaio contendo membranas neuronais. Como a quantidade de receptores é limitada, portanto saturável, o denominador (composto livre) da razão crescerá mais do que o numerador (composto ligado). Assim, o gráfico assumirá a forma mostrada na Fig. 1.5. Pode-se demonstrar que a tangente do ângulo de inclinação da reta obtida é igual a  $-1/kd$ . Já a interseção da reta com o eixo das abscissas apontará a quantidade máxima de ligação ( $B_{m\acute{a}x}$ ), isto é, o número total de receptores da preparação. Às vezes o gráfico de Scatchard resulta em mais de uma reta, o que indica a presença de mais de um receptor para o mesmo ligante, ou então mais de um estado de um determinado receptor (de alta e baixa afinidade, por exemplo).





**Fig. 1.6** — Gráfico de Scatchard.

Outros usos das técnicas de ligante marcado envolvem, por exemplo, estudos de competição, nos quais pode ser medida a concentração da droga necessária para deslocar um composto marcado de seu receptor (indicando a sua afinidade por esse receptor) e estudos de auto-radiografia. Nestes últimos, um ligante marcado é combinado com fatias de tecidos cerebrais. Após lavagem, as lâminas de tecidos, nas quais os receptores estariam ocupados pelos ligantes marcados, são recobertas por filme sensível à radiação. A posterior revelação do filme permitirá a visualização da densidade dos receptores em diferentes áreas do sistema nervoso central.

Com o emprego das técnicas de ligantes marcados os receptores puderam ser quantificados diretamente, caracterizados quanto à sua afinidade e localizados em diferentes tecidos. Todos esses aspectos foram ampliados pela introdução mais recente das técnicas de biologia molecular (Capítulo 2), que têm permitido a determinação da estrutura gênica (e, conseqüentemente, protéica) dos mais diversos receptores.

Embora o termo receptor tenha sido usado no contexto dos estudos de ligante marcado, seu emprego não está estritamente correto. Na realidade, os estudos de ligante marcado permitem a determinação de algumas características consideradas essenciais para receptores: especificidade, saturabilidade e estereosseletividade. Estas definem apenas um *sítio de ligação específico*. A caracterização de tal sítio como receptor requer a demonstração de efeito fisiológico e/ou farmacológico determinado pela combinação de um agonista com o referido sítio. Mais recentemente, a caracterização da estrutura gênica tem sido proposta como critério adicional para caracterizar um sítio de ligação como receptor.

#### CONSEQÜÊNCIAS DA INTERAÇÃO DROGA-RECEPTOR: SUPERFAMÍLIAS DE RECEPTORES

Ao atuarem sobre receptores, drogas podem produzir efeitos farmacológicos por diferentes mecanismos. Com o auxílio da biologia molecular, foi-se reconhecendo que estes receptores possuem grande semelhança na composição de aminoácidos, sugerindo origem evolucionária comum. Assim, em razão de sua estrutura, bem como do mecanismo efetor imediato, os receptores foram agrupados em superfamílias, cujas características são descritas a seguir.

#### Receptores Ligados a Canais Iônicos

O primeiro receptor a ser isolado e a ter sua estrutura elucidada foi o receptor colinérgico, do tipo nicotínico, por estar presente em densidades elevadas no órgão elétrico de certos peixes e possuir alta afinidade pela alfa-búngaro toxina. Este receptor é composto por cinco subunidades protéicas transmembrânicas que delimitam um canal iônico permeável, no caso particular, aos íons sódio e potássio. A acetilcolina se combina com o sítio de ligação, localizado na subunidade alfa. Como existem duas subunidades alfa no receptor nicotínico, são necessárias duas moléculas de acetilcolina para ativar o receptor. Em conseqüência da ativação, abre-se o canal iônico, permitindo a entrada de sódio e a saída de potássio através da membrana celular, causando sua despolarização (Fig. 1.7).

Outros receptores possuem estrutura semelhante ao nicotínico, entre os quais o tipo GABA<sub>A</sub> do ácido gama-aminobutírico, o tipo 5-HT<sub>3</sub> da serotonina e os ionotrópicos do glutamato (NMDA, AMPA, Kaínico). A estrutura e composição desses últimos, no entanto, sugerem que sejam “parentes” mais distantes do receptor nicotínico que os receptores GABA<sub>A</sub> e 5-HT<sub>3</sub>.

### Receptores Ligados a Proteínas G

Trabalhos realizados por Theodore Rall e Earl Sutherland, na década de 1950, revelaram que a adrenalina, ao se combinar com receptores adrenérgicos do tipo beta, produzia aumento da atividade da enzima citoplasmática adenilato ciclase e conseqüente aumento do segundo mensageiro AMP cíclico (ver adiante). Desde então, tem-se investigado o que se passa entre a interação adrenalina-adrenoceptor beta e a ativação da adenilciclase. A explicação atualmente aceita resulta dos estudos conduzidos por Alfred Gilman e Elliot Ross, demonstrando o importante papel de uma família de proteínas denominadas proteínas G, pela capacidade que possuem de ligarem os nucleotídeos de guanina, guanosina difosfato (GDP) e guanosina trifosfato (GTP) (Tabela 1.4).

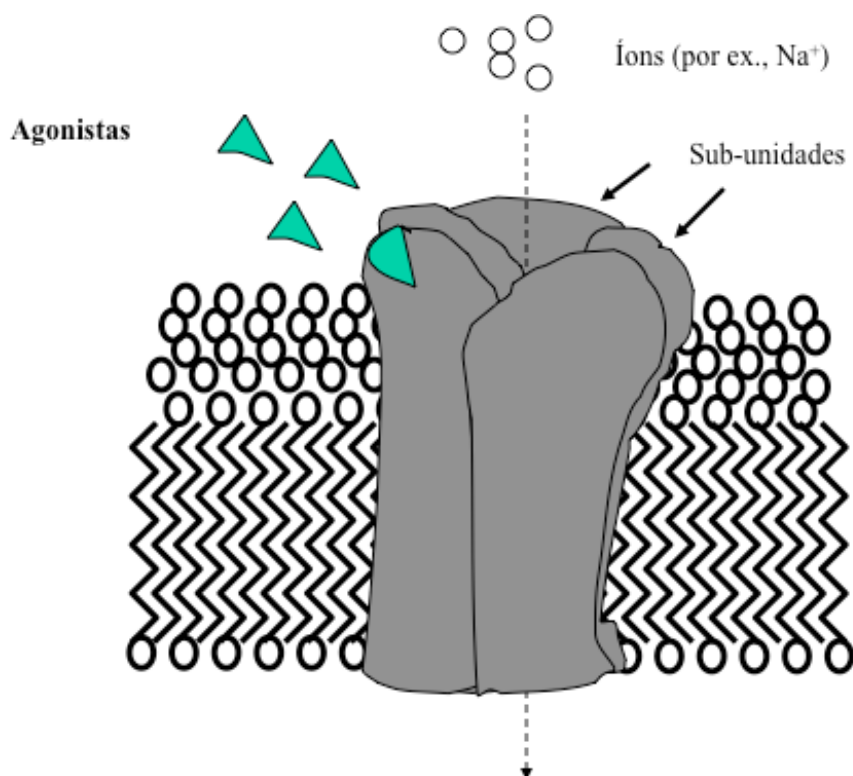


Fig. 1.7 — Receptor ligado a canais iônicos.

### Tabela 1.4 Proteínas G

Estas proteínas desempenham uma função central no processo de sinalização no sistema nervoso central. As proteínas G são compostas de três subunidades (alfa, beta e gama) que, em estado inativo, permanecem associadas constituindo um trímero. Nesta condição, uma molécula de GDP preenche o sítio modulador da subunidade alfa. Quando um agonista se combina com o receptor, ocorre ativação da proteína G, com substituição do GDP pelo GTP e dissociação da subunidade

alfa do complexo alfa-beta-gama. Enquanto as últimas subunidades permanecem ligadas à face interna da membrana celular, a subunidade alfa (agora ativada) pode deslocar-se no interior do citoplasma. Dependendo do tipo de proteína G, a subunidade alfa poderá, por exemplo, ativar (proteínas  $G_s$ ) ou inibir (proteínas  $G_i$ ) determinadas enzimas citoplasmáticas como a adenilato ciclase.

Como o centro modulador da subunidade alfa possui atividade GTPásica, a duração do efeito da proteína G será limitada, pois ao clivar o GTP e transformá-lo em GDP a subunidade alfa inativa-se, indo ligar-se, novamente, às subunidades beta e gama (Fig. 1.8).

Este mecanismo permite que uma única molécula de subunidade alfa ativada possa, por sua vez, ativar muitas moléculas de enzimas alvo, constituindo, assim, dispositivo amplificador de respostas.

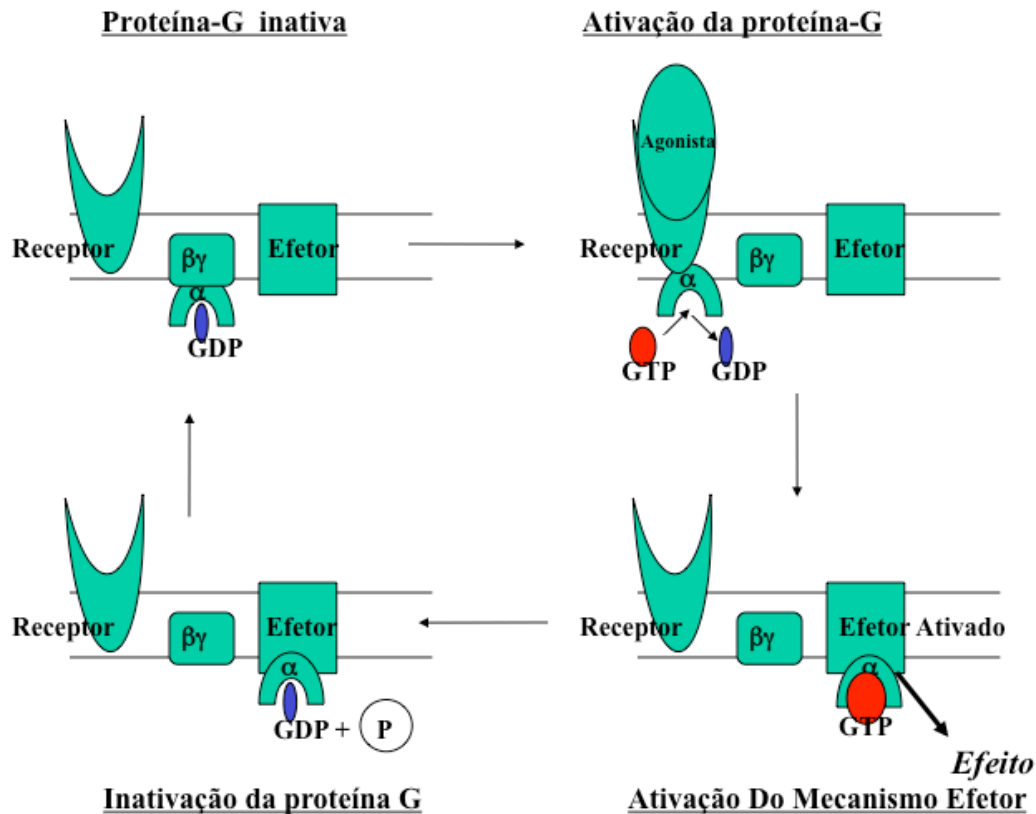


Fig. 1.8 — Ativação/desativação de proteína G.

O primeiro receptor ligado à proteína G a ser isolado e ter sua estrutura elucidada foi o adrenoceptor beta. Observou-se que o adrenoceptor beta possui uma estrutura em que o aminoácido N-terminal está disposto no lado externo da membrana celular, sete alças transmembrânicas, em um sítio carboxílico citoplasmático (Fig. 1.9). O estudo de outros casos mostrou que essa estrutura básica é comum aos receptores ligados a proteínas G. Verificou-se, também, que a homologia quanto à composição dos aminoácidos, particularmente a das regiões transmembrânicas, é muito elevada.

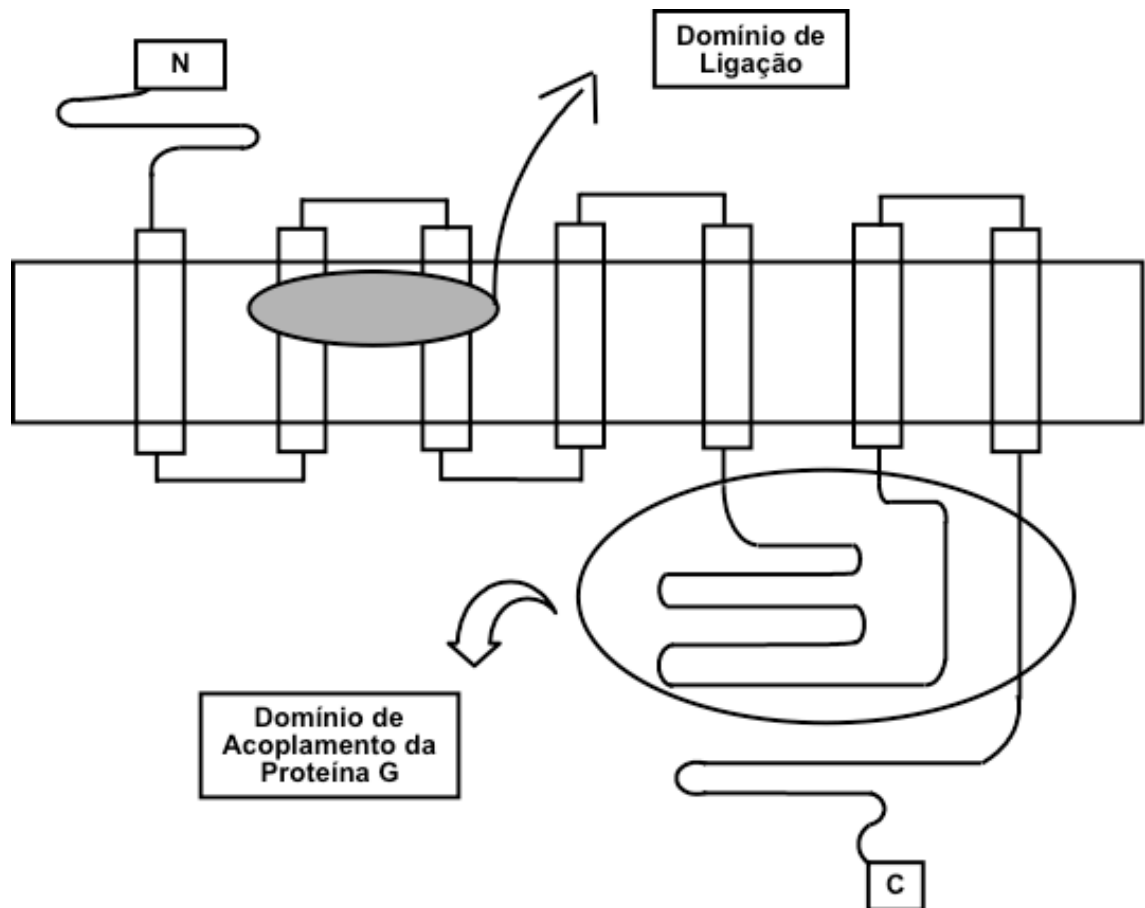


Fig. 1.9 — Receptor ligado à proteína G.

Os receptores ligados a proteínas G constituem a superfamília mais numerosa de receptores. Poderíamos citar, a título de ilustração, todos os tipos (subtipos) de receptores serotoninérgicos, com exceção do 5-HT<sub>3</sub>, o receptor GABA<sub>B</sub>, os receptores canabinóides, todos os tipos de adrenoreceptores, receptores muscarínicos, receptores de histamina, vários receptores de neuropeptídeos, todos os receptores de dopamina, os receptores metabotrópicos do glutamato, entre outros. Aproximadamente metade das drogas utilizadas na clínica interagem com receptores ligados a proteínas G.

Até o momento foram identificadas 22 subunidades  $\alpha$ , 5  $\beta$  e 12  $\gamma$ . Elas podem ser classificadas em 4 grupos: Gs (aumentam atividade da adenilato ciclase, abrem canais de Ca<sup>2+</sup> e inibem canais de Na<sup>+</sup>), Gi/o (inibem a adenilato ciclase, abrem canais de K<sup>+</sup>, fecham canais de Ca<sup>2+</sup>, e facilitam a fosfodiesterase guanosina monofosfato cíclico e, provavelmente, a fosfolipase A2), Gq (aumenta a atividade da fosfolipase C) e G12 (que ativa o Rho, uma proteína que se liga à guanosina-trifosfato). Existem ainda proteínas reguladoras da sinalização por proteínas G (regulators of G-protein signalling, RGS) que inibem a função das proteínas G por ativarem a atividade GTPase intrínseca das subunidades  $\alpha$ . A fosfoducina é outra proteína moduladora que se liga as subunidades  $\beta\gamma$ , competindo com elas pela ligação das subunidades  $\alpha$ .

Recentemente foi também descrita um superfamília de proteínas G monoméricas presente em todas as células eucarióticas chamada de proteínas G pequenas devido ao seu baixo peso molecular (20-35 kDa). Incluem diversas famílias, como as da Ras, Rac, Cdc42, Rab, Rho, ARF, EF-2 e RAN. Destas uma das melhores caracterizadas é a Ras. Sua atividade é altamente regulada por fatores trocadores do nucleotídeo guanina (Guanine nucleotide exchange factors, GEFs, que estimulam sua ligação ao GTP e facilitando seus efeitos), proteínas ativadoras ou inibidoras de GTPase (GTPase-activating proteins, GAPs, e GTPase-inhibitory proteins, GIPs, que estimulam e inibem, respectivamente sua ação GTPase intrínseca, inibindo ou facilitando seus efeitos). A maior parte da sinalização celular mediada por fatores neurotróficos converge no Ras para regular vias MAP-quinase e produzir diversos efeitos celulares.

É interessante observar que o número de proteínas G descritas é bem menor que o de receptores ligados a proteínas G, indicando que um mesmo tipo de proteína G pode ser ativado por diferentes neurotransmissores.

### Receptores tirosina quinase

Diferem dos demais pelo fato da atividade quinase fazer parte do próprio receptor. Mais de uma centena já foram identificados. Eles estão localizados na membrana celular e são ativados pela insulina e vários fatores de crescimento. Nessa ocasião eles formam dímeros, ativam a quinase e se auto-fosforilam. Os resíduos fosfotirosina subsequentes produzem sítios aceptores para diversas outras proteínas efetoras.

### Receptores Intracelulares

Certas substâncias endógenas, como os glicocorticóides, o hormônio tireóideo e estrógenos, possuem receptores localizados no interior do citoplasma, e não na membrana celular, como até agora discutido. Visto que essas substâncias são muito lipossolúveis, e portanto não enfrentam resistência significativa para penetrarem na célula, elas são capazes de se ligar a esses receptores, ativando-os. Os receptores ativados, então, atuam em sítios regulatórios do DNA genômico, alterando a expressão de genes específicos. Estes efeitos usualmente necessitam de horas ou dias para aparecerem. Evidências recentes têm sugerido que muitos destes hormônios também podem exercer ação não-genômica, interagindo com receptores localizados na membrana celular. Um exemplo seria a modulação do receptor GABA-A promovido pelos neuroesteróides.

## VIAS DE SINALIZAÇÃO

### SEGUNDO MENSAGEIROS

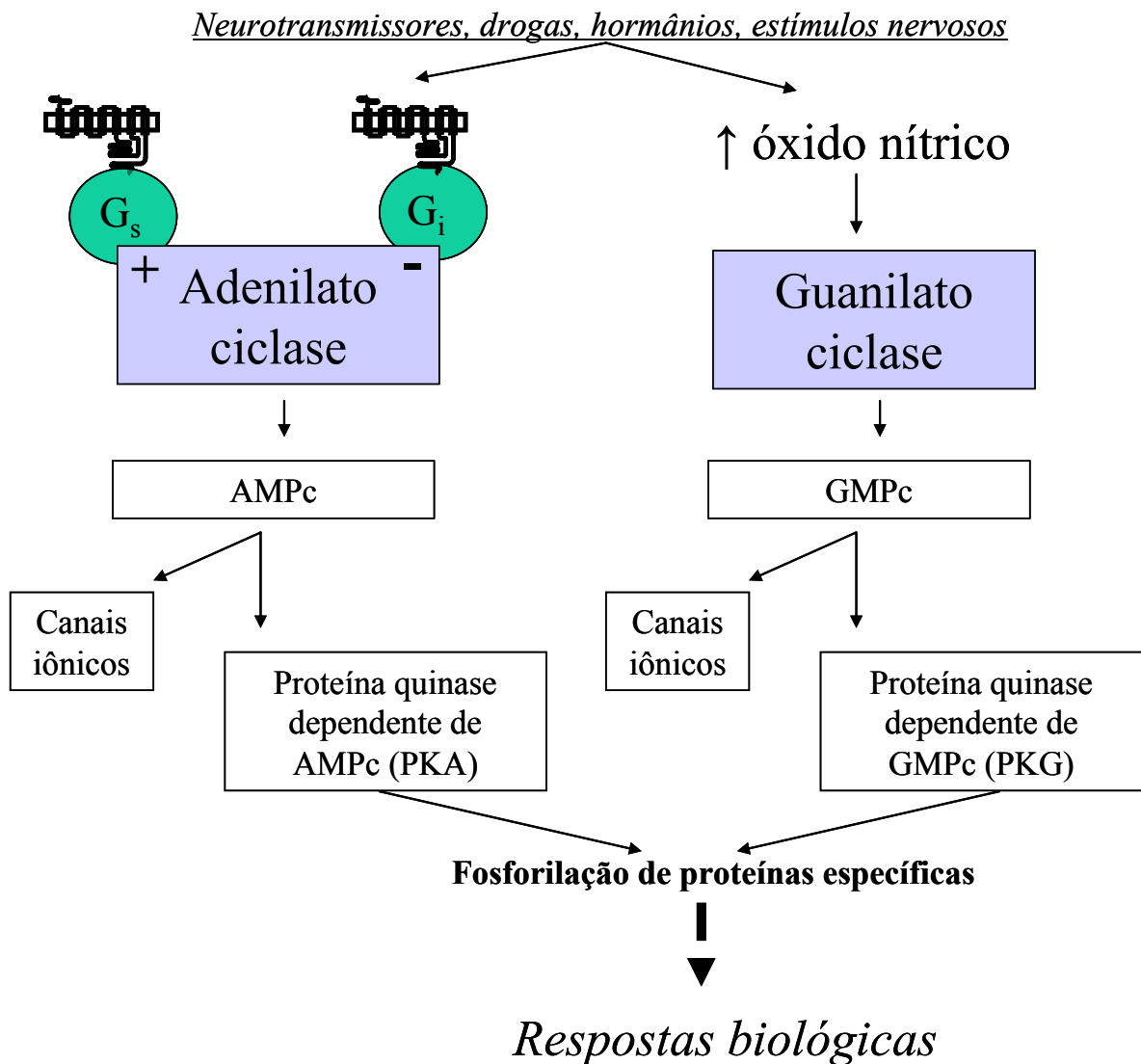
Muitas drogas, ao se combinarem com seus receptores, provocam alterações na formação de substâncias citoplasmáticas que regulam funções celulares. Por isso, essas substâncias são denominadas segundo mensageiros (Tabela 1.5).

**Tabela 1.5**  
**Principais Segundo Mensageiros**

Entre os sistemas de segundo mensageiros conhecidos, destacam-se os seguintes:

*1. Nucleotídeos cíclicos: Adenosina monofosfato cíclico (AMPc).* Diversos neurotransmissores, atuando por meio de receptores ligados a proteínas Gs ou Gi, são capazes de estimular ou inibir, respectivamente, a atividade da enzima adenilato ciclase, responsável pela formação de AMPc a partir de moléculas de ATP. O AMPc pode ativar determinadas proteínas quinases, que irão fosforilar sítios específicos de proteínas alvo. Disso podem resultar, por exemplo, alterações conformacionais que ativam ou inibem determinadas enzimas (Fig. 1.10). O AMPc formado é degradado por enzimas chamadas fosfodiesterases. Sete famílias (fosfodiesterases I a VII) destas enzimas já foram descritas, com diferentes características regulatórias. Determinadas drogas, como a cafeína, em elevadas concentrações, podem inibir muitas destas famílias, aumentando, conseqüentemente, o efeito do AMPc e contribuindo para os efeitos de altas doses dessa droga.

*Guanosina monofosfato cíclica (GMPc).* Pela ativação da enzima guanilato ciclase, ocorre a formação do GMPc, a partir da guanosina trifosfato (GTP). O GMPc também é capaz de alterar a atividade de proteínas quinases específicas, além de modular certos canais iônicos. Dois mecanismos parecem regular os níveis de GMPc. Um pequeno número de receptores de membrana com os do peptídeo natriurético atrial, contém a guanilato ciclase que é ativada pela ligação do neurotransmissor ao receptor. Na maior parte das vezes, no entanto, a guanilato ciclase é uma enzima citosólica que é ativada pelo óxido nítrico (Fig. 1.10) ou por nitratos orgânicos. Assim como o AMPc, o GMPc também é degradado por fosfodiesterases. O sildenafil, uma droga prescrita para o tratamento de disfunção erétil, é um inibidor específico da fosfodiesterase V, específica para o GMPc e localizada no músculo liso vascular.

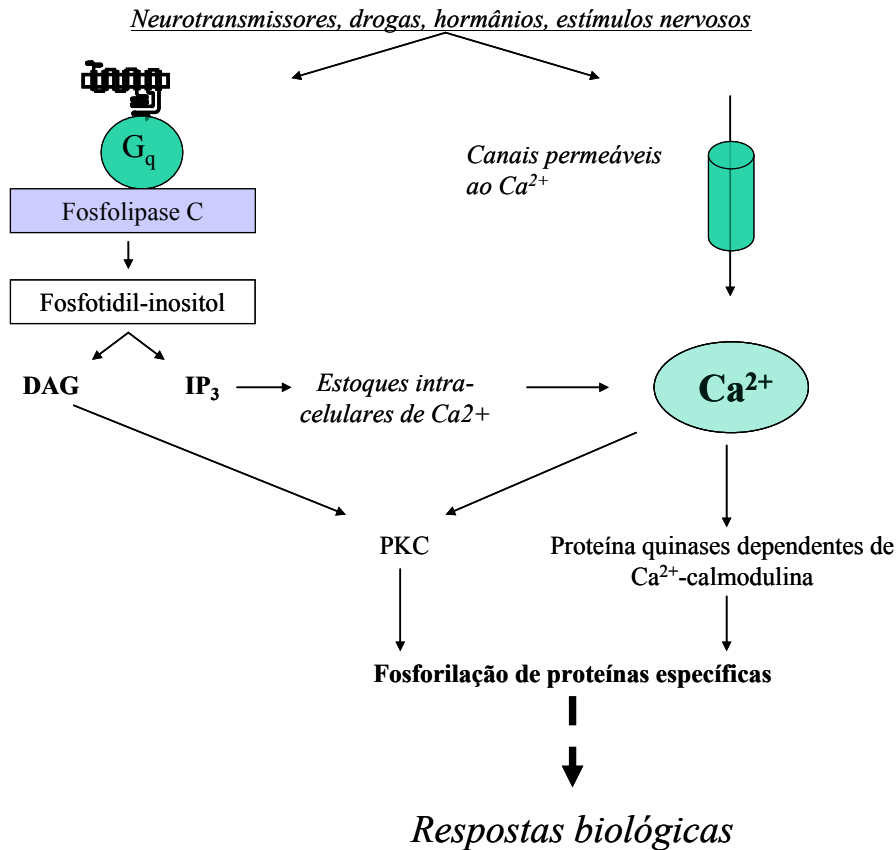


**FIG. 1.10.** *AMPc e GMPc como segundo mensageiros*

2. *Fosfatidil-inositol.* A ativação da enzima fosfolipase C cliva fosfolípidos de membrana, levando à síntese de diacilglicerol (DAG) e inositol 3-fosfato (IP3, Fig. 1.11). O DAG pode ativar proteínas quinases específicas, enquanto o IP3 pode mobilizar cálcio de reservatórios citoplasmáticos, aumentando a concentração de cálcio livre no citoplasma. As formas mais importantes da fosfolipase C no sistema nervoso central são chamadas de  $\beta$  e  $\gamma$ . A primeira está relacionada aos efeitos de neurotransmissores associados a proteínas  $G_q$  enquanto a segunda é responsável pelos efeitos de fatores neurotróficos sobre a atividade desta enzima.

3. *Cálcio.* O cálcio tem papel fundamental em inúmeras funções neuronais e o aumento da concentração de cálcio citoplasmático pode levar a diversos efeitos, como ativação de proteínas quinases específicas ou à própria mobilização de cálcio de suas reservas citoplasmáticas. Não é coincidência, portanto, que o controle de sua concentração citoplasmática esteja sob influência dos mais variados mecanismos (Fig. 1.11). Neurotransmissores podem alterá-la por 1. ativação direta de determinados receptores ligados a canais iônicos como o N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato; 2. ativação de proteínas  $G_i$ , que inibem certos canais de  $Ca^{2+}$  voltagem-dependentes; 3. despolarização do neurônio, que ocasiona ativação de canais de  $Ca^{2+}$  voltagem-dependentes; 4. ativação de proteínas  $G_q$  e da fosfolipase C, facilitando os efeitos do sistema de fosfatidil-inositol (ver acima); 4. ativação de outros sistemas de segundo mensageiros que alteram as propriedades de canais de  $Ca^{2+}$  voltagem-dependentes.

4. *Derivados do ácido araquidônico.* Certos estímulos, como lesões teciduais, podem levar à formação de ácido araquidônico, a partir de fosfolípidos da membrana, sob a ação da enzima fosfolipase A. O ácido araquidônico, por sua vez, pode ser transformado em várias substâncias, como leucotrienos e prostaglandinas. Para a formação destas últimas é necessária a ativação da enzima cicloxigenase. Foi proposto que a inibição da cicloxigenase é o principal mecanismo das ações farmacológicas (antiinflamatória, analgésica e antipirética) de drogas do tipo aspirina.



**FIG. 1.11.** Fosfatidil-inositol e cálcio como segundo mensageiros

### A FOSFORILAÇÃO DE PROTEÍNAS

Muitos dos efeitos dos segundos mensageiros são mediados pela regulação de processos de fosforilação via proteína quinases (Fig. 1.10 e 1.11). Atualmente já se conhece que esses processos interferem na função de mais de 100 proteínas no SNC. Como decorrência pode ocorrer, por exemplo, a inativação de um receptor, facilitação ou inibição de abertura de canais iônicos, ou aumento da síntese de um determinado neurotransmissor. Vias de fosforilação protéica, portanto, são fundamentais na regulação da função celular. Dentre as principais proteínas quinases temos aquelas ativadas por AMPc (proteína quinase A, ou PKA, uma das mais expressas), GMPc (proteína quinase G, ou PKG),  $Ca^{2+}$  (proteína quinase dependente de  $Ca^{2+}$ /calmodulina, ou CaM-quinase, e a proteína quinase C, essa última ativada em conjunto com o DAG). A CaM-quinase II pode se autofosforilar e com isso apresentar um período prolongado de ativação mesmo após os níveis de  $Ca^{2+}$  terem retornado aos níveis normais. Estes efeitos têm sido associados a mecanismos de aprendizagem e memória.

### TERCEIRO MENSAGEIROS

O efeito decorrente da atuação de neurotransmissores sobre seus receptores é, em geral, rápido e transitório, variando de milésimos de segundo (receptores ligados a canais iônicos) a minutos (efeitos mediados por segundo mensageiros). Parece paradoxal, portanto, que experiências limitadas do ponto de vista temporal, como a exposição a estressores ou certas drogas, possam produzir alterações comportamentais persistentes. Como tais alterações devem envolver modificações estruturais e/ou funcionais de partes do sistema nervoso central, surgiu o conceito de “terceiro mensageiros” para explicar como as alterações transitórias produzidas por neurotransmissores podem ser expressas como modificações persistentes.

Os terceiro mensageiros seriam um conjunto de genes, chamados genes de expressão precoce ou proto-oncogenes, que seriam ativados por segundo mensageiros decorrentes do efeito de neurotransmissores. Esses genes ativados aumentariam seus produtos protéicos, os quais se ligariam a sítios específicos do DNA genômico, levando a modificações da transcrição de genes alvo. Essas proteínas são também chamadas “fatores de transcrição” (Capítulo 2). Os produtos dos genes alvo (p. ex., fatores de crescimento, receptores, neurotransmissores) é que levariam a alterações estruturais e/ou funcionais persistentes. Dentre os genes envolvidos com este papel, incluem-se as famílias *fos*, *jun*, *ras*, *myc*, *zif*, etc. A Fig. 1.12 esquematiza o funcionamento do sistema *fos*.

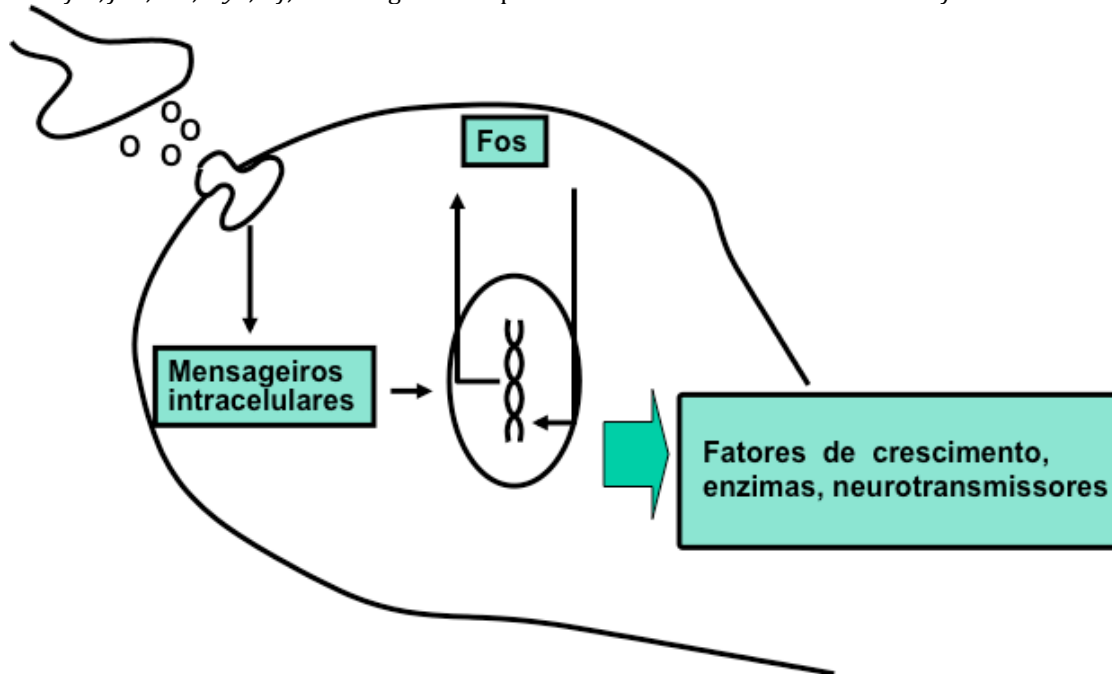


Fig. 1.12 — Formação do *c-fos*.

Apoiando um papel funcional dos genes de expressão imediata no sistema nervoso central, estudos empregando tratamento com seqüências *antisense* (Capítulo 2) de oligonucleotídeos complementares ao RNAm (mensageiro) do *c-fos* ou *c-jun* têm mostrado interferência em processos de memória, estados emocionais ou efeitos de drogas em longo prazo.

Em razão da rápida expressão em resposta a diferentes estímulos, a detecção do RNAm e/ou da proteína codificada pelos proto-oncogenes também tem sido empregada para mapeamento funcional de áreas ativadas do sistema nervoso central. Sua expressão pode sofrer interferência de drogas psicotrópicas. Por exemplo, a expressão do RNAm de *c-fos* ou *c-jun* na formação hipocampal de animais submetidos ao estresse de imobilização forçada é atenuada por tratamento com ansiolíticos administrados antes da imobilização.

### EFEITOS DE DROGAS NÃO MEDIADOS POR RECEPTORES

Existe controvérsia na literatura acerca do conceito de receptor. Enquanto alguns aplicam essa denominação a quaisquer complexos macromoleculares aos quais drogas são capazes de se ligar e, ao fazê-lo, induzir alterações conformacionais que levarão a efeitos fisiológicos e/ou farmacológicos, outros reservam o termo receptor apenas às estruturas especializadas para o reconhecimento de substâncias endógenas.

Dentro desta última perspectiva, é preciso considerar que diversas drogas, inclusive psicofármacos, podem atuar por mecanismos que não envolvem interação direta com receptores para substâncias endógenas (Tabela 1.6).



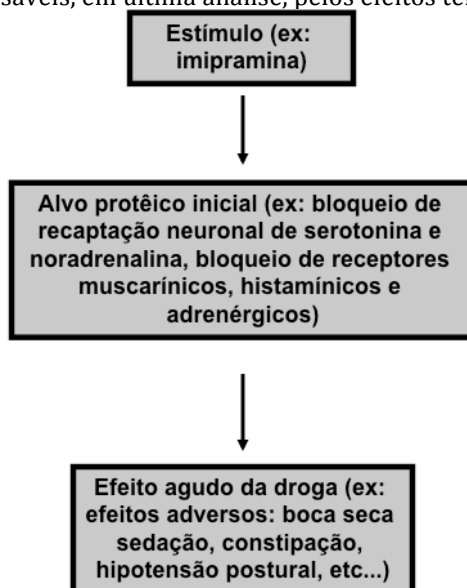
**Tabela 1.6**  
**Efeitos de Drogas Não Mediados por Receptores para Substâncias Endógenas**

<i>Efeito</i>	<i>Exemplo</i>
1. Efeito direto em canais iônicos	Anestésicos locais ligam-se diretamente a sítios específicos de canais de sódio voltagem-dependentes, bloqueando-os. Em conseqüência, ocorre o bloqueio da condução nervosa
2. Efeito em mecanismos de transporte	Antidepressivos tricíclicos ligam-se a sítio específico no complexo responsável pela recaptção neuronal de serotonina e/ou noradrenalina, bloqueando o transporte de amins. Em conseqüência, pode ocorrer aumento nas concentrações desses neurotransmissores na fenda sináptica
3. Efeito em enzimas	Antidepressivos inibidores da MAO bloqueiam a enzima monoaminoxidase
4. Efeito em ácidos nucléicos	Algumas drogas contra o câncer atuam por se ligarem a ácidos nucléicos
5. Efeitos inespecíficos	Embora ainda não comprovado, drogas como o álcool etílico e anestésicos gerais parecem alterar propriedades de membranas celulares. Mesmo nesse caso, os efeitos resultantes teriam certa especificidade (facilitação da transmissão GABAérgica e bloqueio da glutamatérgica, no caso do álcool etílico)

### USO CRÔNICO DE PSICOFÁRMACOS: PAPEL DE PROCESSOS ADAPTATIVOS

O paradigma mais empregado para o entendimento do efeito de drogas é o descrito na Fig. 1.13. Frequentemente, no entanto, esse modelo não é aplicável ao efeito dos psicotrópicos. Por exemplo, drogas como os antipsicóticos ou antidepressivos, embora apresentem efeitos agudos bem conhecidos, necessitam de administração continuada por várias semanas para o aparecimento do efeito terapêutico.

Uma das características fundamentais do sistema nervoso central é a *plasticidade neuronal* ou *neuroplasticidade*, definida como capacidade de alterar a estrutura e/ou função ao longo do tempo, em resposta a estímulos persistentes, como variações ambientais ou injúrias teciduais. Um paradigma alternativo para alguns agentes psicotrópicos seria o de que a aplicação continuada da droga atua como estímulo repetido, que levaria a alterações plásticas do sistema nervoso central, alterações estas responsáveis, em última análise, pelos efeitos terapêuticos observados (Fig. 1.14).



**Fig. 1.13** — Paradigma geral de ações de drogas no sistema nervoso central: efeito agudo.

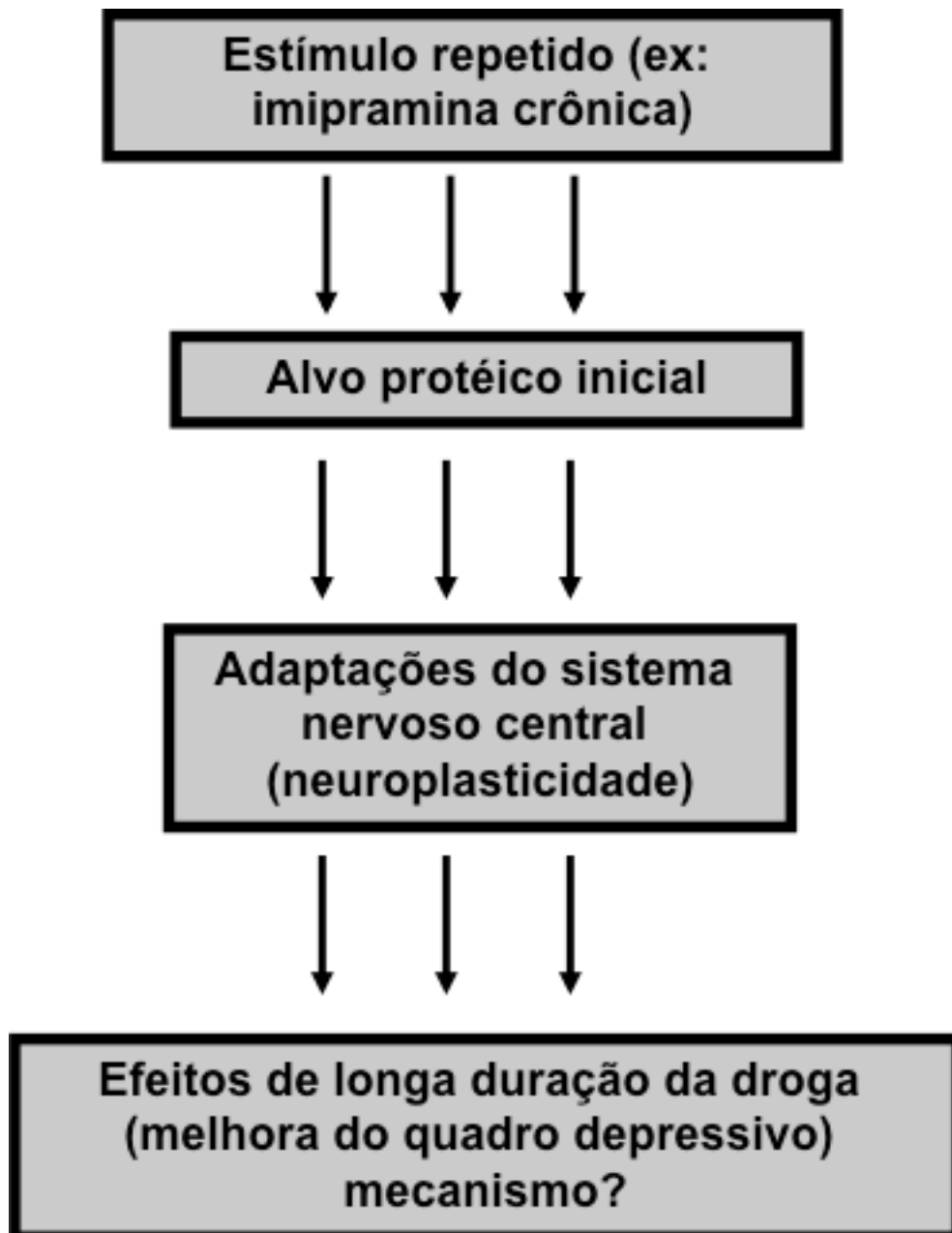


Fig. 1.14 — Paradigma geral de ações de drogas no sistema nervoso central: adaptação.

## PRINCÍPIOS DE FARMACOCINÉTICA

Como o efeito das drogas depende de sua concentração no meio que circunda o receptor, fatores que determinam essa concentração *in vivo* são de grande importância. Esses fatores são estudados por uma divisão da farmacologia chamada *farmacocinética*. Enquanto a *farmacodinâmica* preocupa-se com os efeitos da droga sobre o organismo, e com o mecanismo de sua ação, a farmacocinética estuda como o organismo processa a droga, compreendendo seu movimento (cinética) dentro do corpo.

## CINÉTICA DA DROGA NO ORGANISMO E CONCEITO DE BARREIRA COMUM

Para que uma droga tenha efeito ao ser administrada a um organismo, é necessário que ela atinja concentrações suficientes em seu local de ação. A partir da via de administração, ela deverá ultrapassar uma série de “barreiras”, ou camadas celulares. Embora algumas substâncias possam

movimentar-se através de poros ou espaços existentes entre as células, a maior parte das drogas necessita locomover-se através das diferentes células do organismo. Para isso, as drogas deverão ser capazes de ultrapassar uma “barreira comum”, que é a *membrana celular*.

A membrana celular é atualmente compreendida como estrutura dinâmica, composta de uma camada dupla de fosfolípidos, na qual se inserem proteínas intrínsecas e extrínsecas. Essas proteínas, que incluem receptores, canais iônicos e transportadores de moléculas, determinam as características funcionais da célula.

A passagem de drogas através da membrana celular ocorre por meio de vários mecanismos, descritos na Tabela 1.7.

**Tabela 1.7**  
**Mecanismos de Passagem de Drogas Através da Membrana Celular**

1. Filtração	Processo passivo (sem gasto de energia) que ocorre através de poros intra ou intercelulares. Com algumas exceções (p. ex., a absorção de drogas após injeção intramuscular), é processo de menor importância
2. Transporte ativo	Algumas drogas utilizam-se de mecanismos próprios das células, que envolvem proteínas especializadas e gasto de energia, para promover o transporte de substâncias através da membrana celular. Por exemplo, a L-DOPA, um aminoácido aromático empregado no tratamento de doença de Parkinson, é absorvida no trato digestivo e chega ao sistema nervoso central graças a mecanismo de transporte ativo de aminoácidos aromáticos existente nesses locais
3. Transporte facilitado	Mecanismo que também necessita de proteína especializada para promover o transporte de substâncias através da membrana celular. Não há, porém, gasto de energia. O exemplo mais citado é o do transporte de glicose para o interior de células musculares e adiposas
4. Difusão passiva	Esse é o mecanismo utilizado pela maior parte das drogas que atuam no sistema nervoso central. É processo passivo, decorrente do movimento das moléculas determinado pela diferença de concentração entre compartimentos separados por membranas celulares. Para que esse processo ocorra, no entanto, é necessário que a molécula seja capaz de se dissolver nos lipídios que compõem a maior parte da membrana celular. Daí a lipossolubilidade ser fator fundamental na determinação da facilidade de as drogas cruzarem as membranas celulares do organismo

Boa parte das drogas comporta-se como bases ou ácidos fracos e, portanto, existem sob forma ionizada e não-ionizada. A razão entre as duas é determinada pelo pH do meio, e descrita pela *equação de Henderson-Hasselbalch*. Para uma base fraca, a equação é a seguinte:

$$pK_a = pH + \log_{10} [BH^+]/[B]$$

onde  $pK_a$  = constante de dissociação iônica;  $[BH^+]$  = concentração da forma ionizada da base; e  $[B]$  = concentração da forma não-ionizada da base.

Já para um ácido fraco, temos:

$$pK_a = pH + \log_{10} [AH]/[A^-]$$

onde  $[AH]$  = concentração da forma não-ionizada do ácido; e  $[A^-]$  = concentração da forma ionizada do ácido.

Isso tem importantes conseqüências na determinação da cinética da droga, pois a forma não-ionizada apresenta lipossolubilidade muito maior que a ionizada. A observação das equações permite antever que a fração não-ionizada de drogas ácidas é maior em meio ácido, e o inverso é verdadeiro para drogas básicas. É possível, assim, influenciar a passagem de drogas através das membranas celulares modificando o pH do meio. Por exemplo, a acidificação da urina aumenta a excreção de anfetamina, uma base fraca, pois aumenta a porção ionizada da droga, impedindo sua reabsorção passiva do filtrado glomerular para a circulação sangüínea, através das membranas das células tubulares renais.

## PROCESSOS FARMACOCINÉTICOS FUNDAMENTAIS

O movimento das drogas no organismo envolve quatro processos fundamentais: absorção, distribuição, metabolização e excreção.

### **Absorção**

A absorção é definida como o processo de passagem da droga do meio externo para a corrente circulatória sistêmica. Esse processo depende da via de administração. As principais vias de administração são: a) enteral, incluindo as vias oral, retal e sublingual; b) parenteral, compreendendo as vias intramuscular, subcutânea, intraperitoneal (muito utilizada em experimentos com animais de laboratório) e endovenosa; e c) tópica. No caso da administração endovenosa, não existe o processo de absorção. O mesmo se dá na via tópica quando o composto, por suas características físico-químicas, só apresenta efeito local.

A via mais utilizada é a oral. Ela apresenta vantagens óbvias em termos de comodidade. Além disso, é geralmente mais segura, pois é possível interromper o processo de absorção (com lavagem gástrica, por exemplo) com certa facilidade, e a incidência de reações alérgicas imediatas e severas é menor. Entre as desvantagens, temos a necessidade de intervalo maior de tempo para que seja atingida a concentração sanguínea máxima ( $T_{máx.}$ ), eventual irregularidade da absorção, influência da alimentação e metabolismo de primeira passagem (através do fígado). Devido à larga superfície de contato e rico fluxo sanguíneo, a maior parte da absorção ocorre no intestino delgado, por difusão passiva. A lipossolubilidade é, portanto, fator essencial na determinação da eficiência da absorção, por via oral, da maior parte das drogas. Há exceções, como a L-DOPA, que é absorvida por mecanismo de transporte ativo.

Drogas ou procedimentos que retardam o esvaziamento gástrico tendem a diminuir a velocidade da absorção. Dentre esses fatores, destacam-se a ingestão concomitante de alimento e o uso de substâncias anticolinérgicas.

Após serem absorvidas pelo intestino, as drogas caem na circulação portal e chegam em altas concentrações ao fígado. Em alguns casos a capacidade do fígado de metabolizar a droga é muito elevada, o que resulta na passagem de baixas quantidades da substância para a circulação sistêmica. Esse fenômeno é chamado de *metabolismo de primeira passagem*, e diminui a *biodisponibilidade* das drogas, isto é, a quantidade da droga administrada que atinge a circulação sistêmica. Dentre os psicofármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem, em grau significativo, deve-se mencionar a morfina, a meperidina, a pentazocina, a imipramina, a nortriptilina, a doxepina, a clorpromazina e a L-DOPA.

A via sublingual, pela sua superfície limitada, é restrita a drogas com lipossolubilidade muito elevada. A vantagem é que a circulação venosa dessa região não drena para a circulação portal. Dessa forma, o fenômeno de primeira passagem é evitado. Já a via retal pode ser empregada mesmo com o paciente inconsciente, mas a absorção é frequentemente errática.

Em relação às vias parenterais, a absorção pela via intramuscular se dá, principalmente, pela passagem da droga para a corrente circulatória por processo de filtração. Não existe, portanto, o fenômeno de metabolismo de primeira passagem. Como a droga precisa misturar-se no meio intersticial, para que possa ser filtrada com eficiência, é possível utilizar essa via para administrar compostos polares, não-lipossolúveis. Ela frequentemente resulta em  $T_{máx.}$  mais curta do que a via oral. No entanto, fármacos muito lipossolúveis têm dificuldade de se dissolver no líquido intersticial, e sua absorção pela via intramuscular pode ser incompleta. Um bom exemplo disso é o do diazepam, um ansiolítico benzodiazepínico (Capítulo 7). Esse composto, bastante lipossolúvel, é absorvido de forma mais rápida e completa por via oral do que por via intramuscular.

A absorção pela via subcutânea tem características semelhantes às da via intramuscular, embora tenha de ser empregada em situações em que o volume a ser injetado é pequeno.

A via intraperitoneal é de absorção rápida, mas é empregada quase exclusivamente em animais de laboratório.

### **Distribuição**

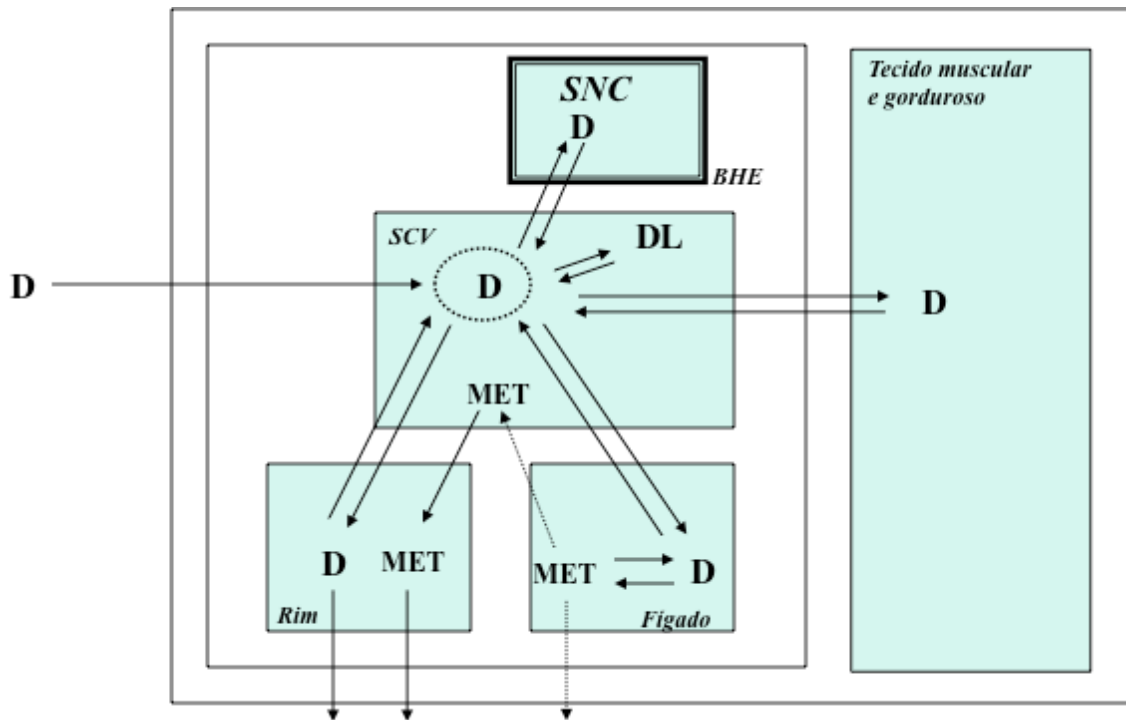
Após a passagem para a corrente circulatória, a droga será distribuída entre os vários compartimentos do organismo (Fig. 1.15). Além da lipossolubilidade, outros fatores são importantes nessa distribuição, entre os quais a ligação da droga a proteínas plasmáticas e teciduais. Em relação às drogas que atuam no sistema nervoso central, outro importante fator é a presença da *barreira hematoencefálica* (Tabela 1.8).

**Tabela 1.8**  
**Barreira Hematoencefálica e o Efeito de Drogas no Sistema Nervoso Central**

A penetração de drogas no sistema nervoso central apresenta aspectos próprios. Ela é limitada pela barreira hematoencefálica. Essa “barreira” é resultante do envolvimento das células endoteliais por células da glia e por características especiais das células vasculares endoteliais. Ao contrário do que ocorre na maior parte do organismo, as junções entre essas células são densas, não permitindo a passagem de pequenas moléculas por filtração. Além disso, as células endoteliais neste local não apresentam fenestrações Fig. 1.16).

A entrada de drogas no sistema nervoso central envolverá, portanto, mecanismos ativos de transporte (caso dos aminoácidos) ou, na maior parte dos casos, difusão passiva através das membranas celulares das células endoteliais e da glia. Assim, a alta lipossolubilidade é essencial para muitos compostos atuarem no sistema nervoso central. Uma alternativa para a administração de drogas pouco lipossolúveis é a administração intratecal, na qual a droga é injetada diretamente no espaço subaracnóideo via punção lombar.

Cabe ressaltar que algumas regiões do cérebro apresentam barreira hematoencefálica incompleta, permitindo a passagem de compostos com baixa lipossolubilidade. Essas áreas, como a área postrema e o órgão subfornical, estão relacionadas com a monitorização da composição química plasmática. Ademais, processos inflamatórios, como meningite, são capazes de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica.



**Fig. 1.15** — Distribuição teórica de uma droga (D) no organismo. DL, droga ligada a proteínas plasmáticas; MET, metabólito; SNC, sistema nervoso central; SCV, sistema cardiovascular; BHE, barreira hematoencefálica.

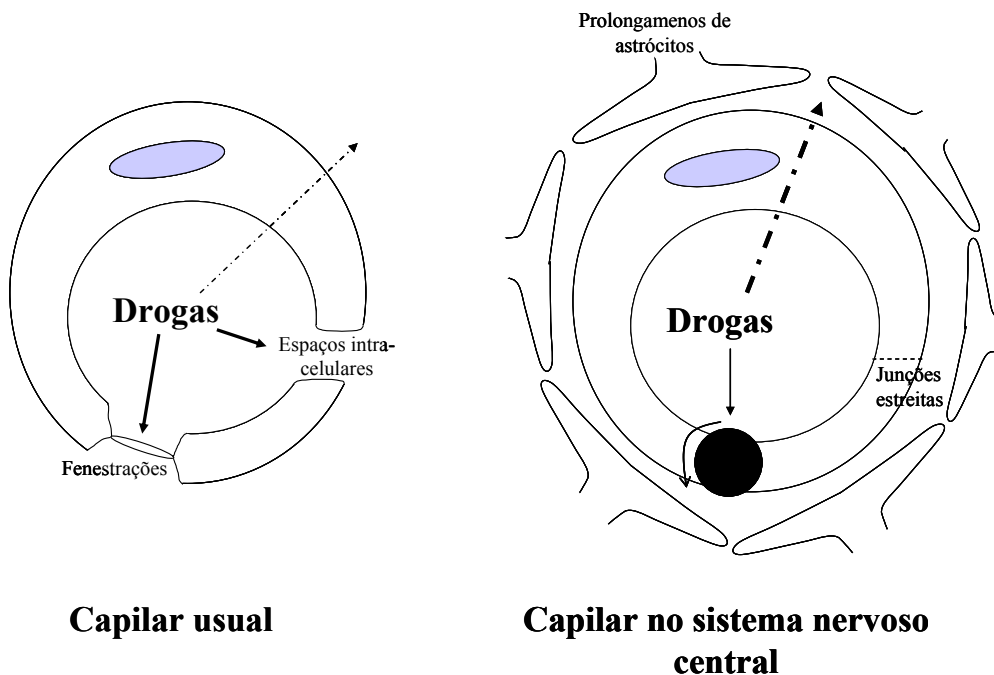


Fig. 1.16: Comparação entre capilares usuais e aqueles presentes no sistema nervoso central

Foram propostos vários modelos farmacocinéticos para descrever o processo de distribuição das drogas no organismo. O mais empregado é o modelo dos dois compartimentos, que considera o organismo como sendo formado por um compartimento central, aonde a droga chegaria mais rapidamente, e um periférico, com o qual a droga atingiria estado de equilíbrio após certo tempo. De forma simplificada, podemos considerar órgãos com elevada taxa de perfusão, como o cérebro, coração, pulmões, rins e fígado, como pertencentes ao primeiro compartimento. Já os tecidos muscular e adiposo, responsáveis por grande parte da massa corporal, mas com reduzida perfusão sanguínea, comporiam o segundo compartimento.

Efeitos distributivos podem ser importantes na determinação da duração do efeito de certos psicofármacos. Por exemplo, embora o diazepam, ou seus metabólitos ativos, seja eliminado lentamente do organismo, os efeitos de uma dose única deste ansiolítico (Capítulo 7) aparecem e desaparecem rapidamente, devido à rápida entrada da droga no cérebro, e posterior redistribuição para os tecidos muscular e adiposo. Isso ocorre porque a lipossolubilidade da molécula do diazepam é muito elevada.

### Metabolização de Drogas

Uma condição necessária à eliminação de drogas do organismo é sua transformação em compostos polares, não-lipossolúveis, que não sofram processo de reabsorção nas vias de eliminação (ver adiante). Como a maior parte dos fármacos que atuam no sistema nervoso central são muito lipossolúveis, é necessário que sejam metabolizados, ou biotransformados, antes de sua eliminação (Tabela 1.9).

Além disso, embora muitas dessas drogas tornem-se inativas durante esse processo, podem existir *metabólitos ativos*. Como exemplos deste último fenômeno teríamos a metabolização da

heroína e da codeína em morfina, do diazepam em desmetildiazepam, da imipramina em desmetilimipramina e da amitriptilina em nortriptilina.

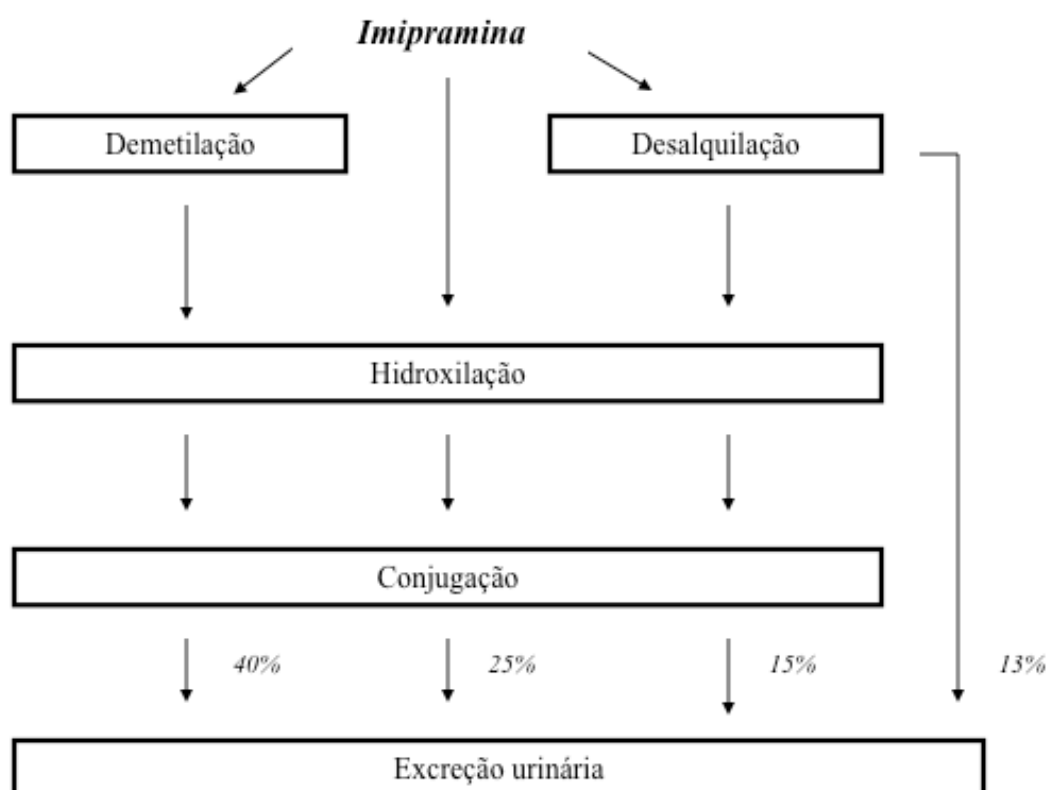
**Tabela 1.9**  
**Biotransformação de Drogas no Fígado**

O principal órgão ligado ao processo de biotransformação de drogas é o fígado. As reações metabólicas no fígado são geralmente divididas nas fases I e II. As reações de fase I, que incluem oxidação, redução e hidrólise, produzem compostos freqüentemente mais reativos do que a droga inicial, e preparam suas moléculas para sofrer conjugação (fase II). Essas reações ocorrem no citoplasma dos hepatócitos, envolvendo enzimas ligadas ao retículo endoplasmático liso, que após centrifugação se apresenta como partículas, denominadas microssomos. As reações oxidativas são as mais importantes, e dentre as várias enzimas envolvidas destaca-se o sistema do citocromo P-450, formado por mais de 30 isoenzimas com diferentes substratos e mecanismos de controle. A interação de alguns psicofármacos, por exemplo, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (Capítulo 6), com algumas isoenzimas do sistema do citocromo P-450, tem relevância clínica.

As reações de fase I freqüentemente produzem condições (p. ex., por tornarem disponíveis grupos hidroxila, tiol ou amino) para o acoplamento de grupos glucaronil, sulfato, metil, acetil, glicil ou glutamil (grupos mais freqüentes), com conseqüente formação de um complexo conjugado. Esse conjugado é geralmente inativo e menos lipossolúvel do que a droga original, o que permite sua excreção pelo organismo.

A título de exemplo, podem ser observadas na Fig. 1.17 as principais vias de metabolização da imipramina.

## Metabolização da imipramina



**Fig. 1.17** — Principais vias de metabolização da imipramina.

Aspecto importante em relação ao metabolismo de drogas é que alguns compostos podem tanto inibir quanto aumentar a atividade de enzimas metabolizadoras. No caso de facilitação, fala-se em indução enzimática. O exemplo mais clássico é o do fenobarbital, droga usada no tratamento da epilepsia. O uso prolongado dessa droga provoca aumento não seletivo na atividade de muitas enzimas microssômicas hepáticas, levando ao aumento da velocidade de degradação do fenobarbital, bem como de inúmeros outros compostos, cujo metabolismo utiliza enzimas ativadas.

Outros anticonvulsivantes, bem como o etanol, também são capazes de induzir o metabolismo hepático.

Em relação a drogas que inibem a atividade de algumas enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de drogas, já foi comentado o efeito de antidepressivos bloqueadores seletivos da recaptção de serotonina. Devem ser mencionados também alguns inibidores da monoaminoxidase (IMAO), que podem produzir interações perigosas com aminas simpatomiméticas, principalmente a tiramina (Capítulo 6).

## Excreção

Embora alguns compostos possam ser eliminados do organismo através da pele, das vias biliares e do sistema respiratório, a principal via de excreção de drogas é o rim (Tabela 1.10).

**Tabela 1.10**  
**Processos Básicos da Excreção Renal de Drogas**

Quatro processos básicos determinam a eficiência do rim na excreção de drogas: filtração glomerular, difusão através do túbulo renal e secreção ou reabsorção tubular ativa.

A maior parte das drogas (desde que seu peso molecular esteja abaixo de 20.000) passa com o filtrado glomerular. Como proteínas não são filtradas normalmente no glomérulo, a concentração das drogas no filtrado glomerular será semelhante à do composto livre (não ligado a proteínas, como a albumina) no plasma.

Aproximadamente 20% da droga que chega ao rim pelo sangue é retirada por filtração glomerular. O restante passa para capilares peritubulares do túbulo proximal, onde existem dois processos de transporte independentes e pouco seletivos: um para substâncias ácidas e outro para básicas. Diferente da filtração glomerular, a secreção tubular também é eficaz em depurar a droga que está ligada a proteínas plasmáticas. Por ser processo ativo e pouco seletivo (compartilhado por muitas drogas), é possível ocorrer inibição por competição. Também é importante salientar que os mesmos processos da secreção tubular podem estar envolvidos na recaptção tubular ativa.

Nos túbulos renais, 99% da água que foi filtrada pelos glomérulos é reabsorvida. No caso de os túbulos serem muito permeáveis a determinada droga, sua concentração final será semelhante à do plasma, sendo muito pouco eliminado do organismo. Isso ocorre para compostos muito lipossolúveis. Em contrapartida, compostos de baixa lipossolubilidade concentram-se na urina, e são excretados de forma eficiente.

## PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS FUNDAMENTAIS: VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO E DEPURAÇÃO

Volume de distribuição (VD) e depuração (ou “clearance”, em inglês) são os dois principais parâmetros farmacocinéticos independentes, usualmente pouco compreendidos pelo estudante. O VD não é um volume real, mas sim “imaginário”. Ele é calculado pela relação entre a quantidade total da droga no organismo e a concentração plasmática, e indica o volume teórico na qual a droga estaria contida caso a concentração plasmática fosse igual em todo o organismo. Apesar de “imaginário”, o VD pode nos indicar várias características farmacocinéticas das drogas. O principal seria a ligação a componentes teciduais versus proteínas plasmáticas. Drogas bastante lipossolúveis como a imipramina e clorpromazina se distribuirão preferencialmente nos tecidos ao invés do plasma, e seus VDs serão muito elevados (imipramina: 1.260 l, clorpromazina: 1470 l, em um indivíduo com 70 Kg), bem maiores do que o volume real do indivíduo. Já drogas que se ligam fortemente a proteínas plasmáticas, como o anticoagulante warfarin, terão um VD pequeno (9,8 l).

A depuração descreve a eficiência da eliminação irreversível da droga da circulação sistêmica. Ela é definida como o volume de sangue depurado da droga pela unidade de tempo e é usualmente expressa em L/h ou mg/min. Essa definição operacional pode causar alguma confusão. Por exemplo, se a depuração hepática de determinada droga for de 60 L/h, e o fluxo sanguíneo hepático for de 90 L/h, isso não significa que os primeiros 60 L serão totalmente depurados e os próximos 30 L não, mas sim que 2/3 da quantidade de droga que entra no fígado será depurada. Essa razão de extração dependerá da capacidade intrínseca de extração do órgão (E). Portanto, a depuração de uma droga por determinado órgão é função de seu (E) e de seu fluxo sanguíneo (Q).



A depuração total ( $D_t$ ) refere-se a soma dos processos de depuração que ocorrem nos diversos órgãos do organismo. Outra definição importante de depuração é a da constante que relaciona a concentração da droga no plasma com a velocidade com que é eliminada, já que:

$$\text{Velocidade de eliminação (mg/h)} = \text{depuração (L/h)} \times \text{concentração plasmática (mg/L)}$$

Essa relação é muito útil para determinar a dose de manutenção, isto é, a dose necessária para manter concentrações plasmáticas médias constantes após determinada droga ter atingido o equilíbrio de concentração. Nessas condições, a velocidade de eliminação será igual à dose de manutenção.

## MODELOS FARMACOCINÉTICOS E CONCEITO DE MEIA-VIDA PLASMÁTICA

Diversos modelos matemáticos têm sido propostos para descrever a cinética da droga no organismo. O mais simples considera que o organismo é constituído de compartimento único e supõe que a velocidade de eliminação (por metabolização e/ou excreção renal) é diretamente proporcional à concentração da droga, ou seja, uma *fração*, e não uma quantidade, *constante* é eliminada por unidade de tempo. Isso de fato ocorre para muitas drogas, e o processo é denominado de *primeira ordem*, verificando-se em situações nas quais os processos de eliminação não são saturáveis, por exemplo, quando a maior parte da eliminação se dá por filtração glomerular, ou quando a quantidade das enzimas que metabolizam determinado composto é tal que, nas concentrações usualmente atingíveis pela droga no organismo, essas enzimas não estão saturadas (Tabela 1.11). No caso em que os processos de eliminação são saturáveis, o organismo passa a eliminar uma *quantidade constante* da droga por unidade de tempo, falando-se, então, em *cinética de ordem zero*. Por exemplo, o sistema enzimático responsável pela metabolização do álcool etílico somente consegue metabolizar 10ml de etanol por hora, independentemente da concentração plasmática de álcool.

**Tabela 1.11**  
**Conceito de Meia-vida Plasmática: Eliminação e Acúmulo de Drogas**

Um conceito bastante útil, particularmente naquelas drogas que apresentam cinética de eliminação de primeira ordem, é o da *meia-vida plasmática* ( $t_{1/2}$ ), ou seja, o tempo que leva para a concentração plasmática da droga cair pela metade. É fácil verificar que a maior parte da droga presente no organismo terá sido eliminada após  $4t_{1/2}$ s (93,75%) ou  $5t_{1/2}$ s (96,87%).

A  $t_{1/2}$  de uma determinada droga é determinado pelos dois parâmetros farmacocinéticos fundamentais discutidos acima, volume de distribuição e depuração, de forma que:

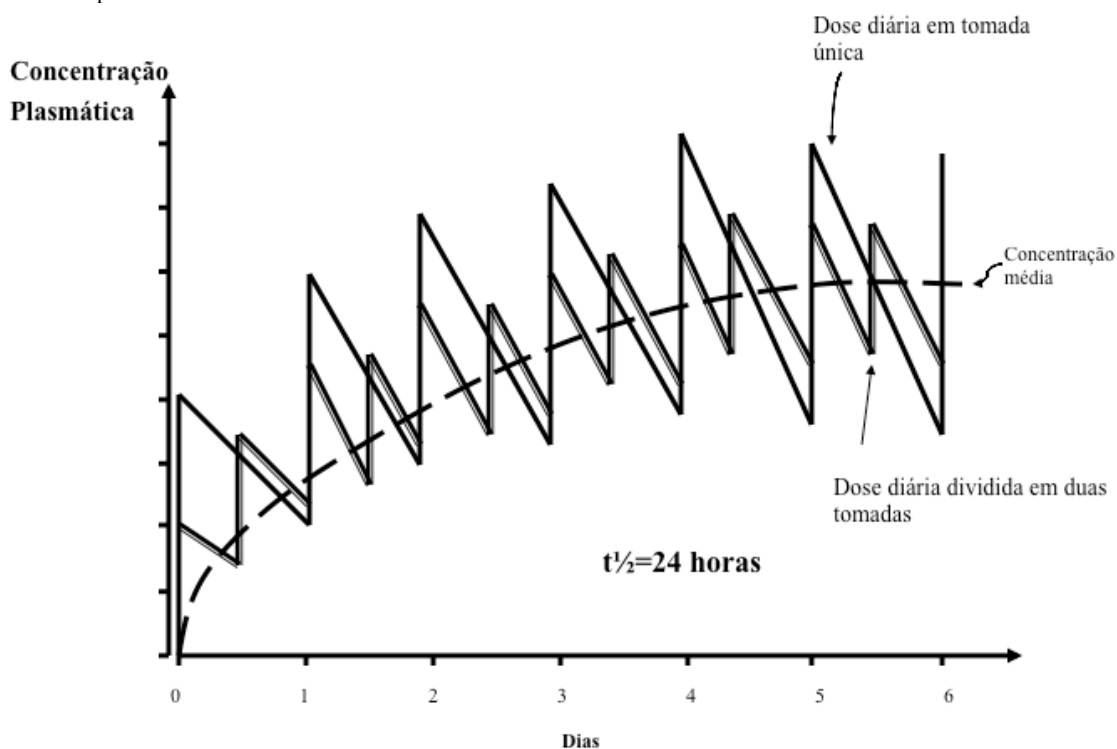
$$t_{1/2} = 0.693 \times (VD/D_t)$$

Assim, a  $t_{1/2}$  pode ser alterada não apenas por mudanças na eliminação da droga mas também no seu volume de distribuição. Isto porque VDs maiores indica que a maior parte da droga está localizada nos tecidos em comparação com a circulação sanguínea. Esta última, no entanto, é a responsável por expor a droga aos órgãos de eliminação como rins e fígado. Por exemplo, pacientes idosos apresentam aumento na  $t_{1/2}$  da maior parte do benzodiazepínicos não por deficiência primária no sistemas de eliminação mas sim pelo aumento de VD que ocorre para estas drogas com a idade.

Drogas freqüentemente são empregadas em doses múltiplas, ingeridas a intervalos fixos. Se esses intervalos forem menores do que  $4t_{1/2}$ s ou  $5t_{1/2}$ s, a nova dosagem ainda encontrará no organismo uma quantidade apreciável da droga, levando a acúmulo. A simulação da Fig. 1.18 mostra que esse processo ocorre até que seja atingido um patamar em que a quantidade administrada da droga é igual àquela eliminada. Fica claro, na Fig. 1.18, que são necessárias 4 ou 5  $t_{1/2}$ s de eliminação para que esse patamar seja atingido. Portanto, desde que a eliminação da droga se comporte de acordo com um processo de primeira ordem, e os intervalos de administração sejam constantes (e menores do que 4 ou 5  $t_{1/2}$ s), o tempo necessário para atingir o patamar será sempre constante, igual a 4 ou 5  $t_{1/2}$ s, independentemente do intervalo e da dose. Caso seja necessário atingir rapidamente esse patamar (também chamado de platô) será necessário a administração de uma dose maior inicial, chamada de dose de ataque, seguida por esquema de manutenção para manter a concentração desejada. Já que o volume de distribuição é igual a quantidade total da droga no organismo/concentração plasmática, essa dose de ataque será igual a  $VD \times$  concentração plasmática pretendida.

Diferentes dosagens e/ou intervalos de administração produzirão efeitos distintos em relação 1) ao patamar atingido, que será maior se a dose for maior e/ou os intervalos de administração menores; e 2) a flutuações da concentração

plasmática em torno da concentração média. Nesse caso, a mesma dose total diária, administrada a intervalos de tempo menores, propiciará menores flutuações do que quando administrada a intervalos maiores. Dependendo do composto, isso poderá ser importante. Por exemplo, embora o antidepressivo tricíclico imipramina (Capítulo 6) possua meia-vida longa e possa ser administrado uma vez por dia, os efeitos adversos decorrentes das elevadas concentrações atingidas logo após a ingestão da droga faz com que, pelo menos no início do tratamento, a dose total seja dividida em duas ou três tomadas por dia.



**Fig. 1.18** — Acúmulo de uma droga no organismo com o uso repetido em intervalos fixos (mesma dosagem dividida uma ou duas vezes) e menores do que 4 ou 5  $t_{1/2}$ s.

## FARMACOGENÉTICA

De início mais recente, essa área da procura aplicar os conhecimentos recentes de biologia molecular à farmacologia, com o objetivo de personalizar o uso de medicamentos, realizando previsões sobre o efeito de drogas em função do perfil genético do indivíduo. Alguns resultados importantes em relação a fármacos empregados no sistema nervoso central já foram obtidos, particularmente em relação a enzimas citocromoP450. Estas enzimas estão envolvidas no metabolismo de diversos psicofármacos e apresentam variações genéticas que influenciam as doses terapêuticas dessas drogas.

## TOLERÂNCIA, SENSIBILIZAÇÃO E APRENDIZADO DEPENDENTE DE ESTADO

O efeito de algumas drogas vai diminuindo progressivamente (ocorre um desvio da curva dose-efeito para a direita) quando a droga é administrada de forma repetida por certo tempo. Esse fenômeno é denominado aumento de tolerância ou, simplesmente, *tolerância*.

Nem sempre o desenvolvimento de tolerância ocorre com a mesma intensidade para todos os efeitos de determinado fármaco. Por exemplo, o efeito sedativo observado em pacientes, bem como em animais de laboratório, tratados por período prolongado com ansiolíticos benzodiazepínicos (diazepam) diminui com o correr do tempo, embora o efeito ansiolítico permaneça constante por tempo bem maior (Capítulo 7). Algumas vezes é o efeito terapêutico que mostra tolerância. Por exemplo, o uso continuado de barbituratos ou drogas benzodiazepínicas leva à diminuição do efeito sedativo. No entanto, no caso dos barbitúricos, o efeito depressor de centros respiratórios,

apresentado por altas doses destes compostos, não diminui na mesma proporção, aproximando as doses efetivas das tóxicas.

O tempo necessário para o desenvolvimento da tolerância depende da natureza da droga, variando de minutos até várias semanas. Quando ela aparece rapidamente, após administração única ou poucas administrações de droga, o fenômeno é denominado *taquifilaxia*.

A tolerância para determinada droga pode, em alguns casos, ser acompanhada da diminuição do efeito de outros compostos. Nesse caso, fala-se de *tolerância cruzada*. Por exemplo, o uso crônico do álcool etílico pode diminuir os efeitos dos barbituratos.

Mecanismos farmacocinéticos e/ou farmacodinâmicos podem estar envolvidos na tolerância. No primeiro caso, ocorre diminuição da concentração do agonista no nível do receptor. A causa mais freqüente é o aumento do metabolismo do composto no fígado. Fármacos capazes de produzir indução de enzimas metabolizadoras no fígado incluem barbituratos, álcool etílico e morfina. Já a tolerância farmacodinâmica decorre da diminuição do número de receptores, da resposta à combinação da droga com o receptor ou de mecanismos homeostáticos do organismo, efetuados por sistemas sobre os quais a droga não atua diretamente. Embora a tolerância farmacodinâmica ocorra freqüentemente, nem sempre os mecanismos subjacentes são bem conhecidos. Entre as drogas que atuam no sistema nervoso central, e que apresentam tolerância farmacodinâmica, podemos citar o LSD, a anfetamina, a cocaína, a cafeína, a nicotina e os benzodiazepínicos, além dos já referidos barbituratos, do álcool etílico e da morfina, que, portanto, apresentam ambos os tipos de tolerância. Além destes dois mecanismos, fenômenos envolvendo aprendizado também podem desempenhar um papel no desenvolvimento da tolerância (Tabela 1.12).

**Tabela 1.12**  
**Tolerância Comportamental**

Este tipo de tolerância é peculiar aos psicofármacos. A tolerância comportamental não envolve mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, mas sim aprendizado, particularmente de natureza pavloviana (Capítulo 3). Nesse caso, a resposta aprendida pelo animal seria desencadeada pelos estímulos ambientais (estímulo condicionado) associados ao uso da droga (estímulo incondicionado). Com a repetição das administrações, realizadas no mesmo ambiente, este passa a desencadear respostas compensatórias do organismo, que têm sentido oposto aos efeitos da droga. Há, assim, aparente diminuição do efeito farmacológico. Exemplo disso é estudo em que foi verificada tolerância a alguns efeitos autonômicos do álcool etílico somente no ambiente em que a droga havia sido previamente administrada. Processos de condicionamento instrumental ou operante (Capítulo 3) também podem ser responsáveis pela tolerância comportamental. Por exemplo, a incoordenação da marcha e de outras atividades motoras, determinada pelo etanol e outros depressores do sistema nervoso central, pode ser compensada, pelo menos em parte, por meio de correções dos movimentos, aprendidas como resultado das conseqüências adversas (ferimentos, tombos, etc.) da incoordenação.

Outro fenômeno que pode ocorrer com certos psicofármacos é o *aprendizado dependente de estado*. Nesse caso, tarefas aprendidas em presença de determinada droga são mais bem recordadas sob o efeito da mesma droga ou de análogas, porém não de drogas com efeitos diferentes, ou ainda em ausência de qualquer droga. Isso parece ocorrer por que as sensações internas produzidas pela droga passaram a configurar o “ambiente” e, por aprendizado, associar-se a ocorrências externas.

Algumas drogas, particularmente psicostimulantes como a cocaína e a anfetamina, podem ter efeitos aumentados após uso repetido, o que é chamado de *sensibilização*, ou *tolerância reversa*. Alterações neuroquímicas, inclusive na expressão gênica, têm sido implicadas nesse fenômeno. Assim como na tolerância, fatores de aprendizado também podem desempenhar um papel aqui. Por exemplo, foi mostrado que a sensibilização ao efeito estimulatório da atividade motora exercido pela cocaína é maior quando o animal é testado no mesmo ambiente em que recebeu anteriormente a droga.

## **EFEITOS ADVERSOS DE DROGAS E ÍNDICE TERAPÊUTICO**

Não existe medicamento que produza apenas um efeito farmacológico, e toda droga tem potencial de produzir efeitos adversos (Tabela 1.13). Estudos epidemiológicos revelaram que até 30% dos pacientes hospitalizados podem apresentar algum tipo de efeito adverso, e de 5% a 15% das internações podem ter como causa alguma forma de efeito adverso de drogas. Felizmente, 80% desses efeitos são previsíveis, embora nem sempre evitáveis.

**Tabela 1.13**  
**Classificação dos Efeitos Adversos de Drogas**

Os efeitos adversos de drogas podem ser classificados em previsíveis ou imprevisíveis. Entre os primeiros temos: 1) efeitos tóxicos: são aqueles decorrentes de concentrações elevadas da droga no organismo, acima das concentrações consideradas terapêuticas. Por exemplo, superdosagem de antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, pode levar à morte por alterações na condução cardíaca; 2) efeitos colaterais: embora previsíveis, esses efeitos são frequentemente inevitáveis, pois ocorrem nas concentrações terapêuticas dos diferentes compostos. Por exemplo, é freqüente a queixa de boca seca com o uso da imipramina, particularmente no início do tratamento; 3) efeitos secundários: são efeitos que decorrem de uma ação primária da droga. Por exemplo, o aparecimento de dependência fisiológica a certas drogas de abuso, que envolve alterações do organismo desencadeadas pela ação continuada desses compostos. Merecem ainda menção efeitos teratogênicos, isto é, alterações no desenvolvimento fetal que podem levar a malformações congênitas. Drogas como o lítio e alguns anticonvulsivantes têm sido descritas como potencialmente teratogênicas. Outro grupo de efeitos adversos, que podem ser previstos na maior parte dos casos, são aqueles decorrentes de interações medicamentosas (ver a seguir).

As reações imprevisíveis geralmente envolvem alguma peculiaridade individual, de natureza genética e/ou imunológica. São elas: 1) intolerância: descreve o aparecimento de reação adversa, que normalmente seria considerada tóxica (p. ex., depressão respiratória severa por administração de morfina), em concentrações terapêuticas da droga; 2) idiosincrasia: envolve o aparecimento de efeito aberrante (não relacionado às propriedades farmacológicas da droga), decorrente de defeito genético, que somente se expressa em presença da droga. Por exemplo, a anemia hemolítica, verificada em pacientes com deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase, que ingerem o antimalárico primaquina; 3) efeitos alérgicos: efeitos adversos decorrentes da ativação do sistema imunológico pela reação antígeno-anticorpo ou por linfócitos T sensibilizados. Além de serem distintos dos efeitos farmacológicos característicos da droga, são semelhantes a reações alérgicas a outras substâncias (rinite, crise asmática, erupções cutâneas, prurido, anafilaxia, etc.). Não tendo havido exposição prévia, necessitam de período de sensibilização para aparecerem. Melhoram rapidamente com a retirada da droga; 4) efeitos pseudo-alérgicos: também envolvem a ativação do sistema imune, mas por mecanismos diferentes da reação antígeno-anticorpo ou da sensibilização de linfócitos T. Por exemplo, alguns pacientes apresentam crises asmáticas com o uso da aspirina, bem como com outros antiinflamatórios não-esteróides, cuja estrutura química é totalmente diferente, mas atuam de modo semelhante à aspirina (por inibição da formação de prostaglandinas).

Fonte especial de efeitos adversos a drogas é a *interação medicamentosa*. Esse fenômeno pode ser definido como o aparecimento de efeito farmacológico, que não pode ser explicado por ação de cada uma das drogas, isoladamente, mas apenas pela combinação delas.

O uso concomitante de vários medicamentos para o tratamento de determinada doença é muito comum em todas as áreas da medicina, e também na psiquiatria. Muitas vezes esse uso é inadequado, pois além de aumentar a possibilidade de interação não desejável entre as drogas, na eventualidade de ocorrência de um efeito adverso, pode dificultar a identificação da droga responsável. Além disso, leva ao aumento do custo financeiro do tratamento.

Na realidade, apenas três situações justificam o uso combinado de drogas: 1) melhora comprovada na eficácia terapêutica, como a associação de lítio com antidepressivos em pacientes com depressão que não melhoram com estes últimos, administrados isoladamente; 2) diminuição de efeitos adversos, como o uso de antimuscarínicos para diminuir a intensidade de efeitos adversos extrapiramidais provocados por neurolépticos; 3) melhora na farmacocinética, como a combinação de carbidopa com L-DOPA no tratamento da doença de Parkinson. Nessas situações, fala-se em *associações medicamentosas*.

O termo interações medicamentosas é freqüentemente reservado para aquelas potencialmente danosas ao indivíduo. Elas podem ser divididas em três grandes grupos: as farmacêuticas, as farmacocinéticas e as farmacodinâmicas.

Interações farmacêuticas são aquelas que ocorrem fora do organismo. Por exemplo, ao administrarmos carbenicilina e gentamicina — dois antibióticos — em um mesmo frasco, o primeiro irá inativar o segundo.

As interações farmacocinéticas, por outro lado, envolvem o aparecimento de algum efeito indesejável em decorrência da modificação na farmacocinética de uma droga por influência de outra. Por exemplo, diuréticos tiazídicos diminuem a excreção renal de lítio, e podem levar a intoxicação por esse composto, se não ocorrer ajuste de dose.

Finalmente, as interações farmacodinâmicas relacionam-se com o aparecimento de efeito adverso em decorrência da alteração no efeito de uma droga por influência de outra. Pode ocorrer tanto antagonismo quanto facilitação (ver “Conceito de Receptor”). O antagonismo pode ser fisiológico, ou de efeito, ou farmacológico. No primeiro as drogas apresentam efeitos opostos, que irão antagonizar-se, embora os mecanismos farmacológicos responsáveis por esses efeitos sejam distintos. Por exemplo, a cafeína é um psicostimulante leve, aumentando o estado de vigília, possivelmente por antagonizar receptores purinérgicos, enquanto o diazepam é um sedativo,

provocando sonolência por potencializar a transmissão GABAérgica. Já no antagonismo farmacológico as drogas atuam no mesmo sistema farmacológico. Por exemplo, o antagonismo dos efeitos da anfetamina por um neuroléptico, que antagoniza receptores de dopamina.

Interações que levam à facilitação de efeitos são de três tipos: adição, potencialização e sinergismo. Na adição, a intensidade de um mesmo efeito adverso apresentado por duas drogas resulta da soma dos efeitos delas, quando empregadas concomitantemente. Na potencialização, um dos compostos não apresenta determinado efeito, mas ao combinar-se com outra droga aumenta (potencializa) seu efeito. Por fim, no sinergismo ambos os compostos produzem determinado efeito, mas seu uso concomitante leva a um efeito de maior intensidade do que a soma daqueles produzidos pelos agentes isoladamente. Um exemplo típico dessa situação são os efeitos adversos do uso concomitante do álcool etílico e de drogas benzodiazepínicas.

Cabe ainda mencionar um conceito bastante importante em relação a efeitos adversos de drogas. É o chamado *índice terapêutico* (IT), ou seja, a relação entre a dose que produz efeito tóxico em 50% dos indivíduos (DT50) e a dose efetiva em 50% dos pacientes (DE50). Quanto maior o IT, mais segura será a droga.

## DESCOBERTA DE DROGAS PSICOTRÓPICAS E SUA CLASSIFICAÇÃO

Com algumas exceções, os principais representantes das drogas empregadas atualmente no tratamento de transtornos psiquiátricos foram descobertos ao longo de uma década, que se iniciou aproximadamente na metade deste século. Tais descobertas apresentaram uma característica comum: não resultaram de pesquisa científica para a terapêutica. Como ilustração, poderíamos citar a clorpromazina, cuja descoberta ocorreu a partir de compostos que despertaram interesse inicialmente pelos efeitos anti-histamínicos. Já a imipramina, composto com estrutura química semelhante à clorpromazina, também dotado de propriedades anti-histamínicas, foi inicialmente pesquisada como antipsicótico (Capítulo 5). Essas descobertas resultaram, sobretudo, de uma combinação feliz de acaso e observação clínica acurada. Na época, a crença de que doenças mentais poderiam ser tratadas por meio de drogas era suficientemente difundida para constituir um “clima” intelectual favorável a tais descobertas. É interessante salientar que conhecimentos básicos de neuroquímica, neuroanatomia e neurofisiologia não desempenharam papel importante nesse empreendimento. Ao contrário, a descoberta de drogas psicoativas representou fator dos mais importantes no desenvolvimento dessas disciplinas, verificado na segunda metade do século XX.

Vários critérios podem ser empregados para classificar os psicofármacos, como estrutura química (benzodiazepínicos, azapironas), ações farmacológicas específicas (bloqueadores da recaptação neuronal de serotonina, antagonistas de receptores dopaminérgicos), efeito terapêutico, em geral o primeiro a ser constatado. Além disso, efeitos psicotrópicos não terapêuticos (alucinógenos) ou efeitos colaterais adversos (narcóticos) podem servir para classificar drogas psicoativas.

Na tabela 1.14 podemos ver os principais grupos de psicotrópicos.

**Tabela 1.14**  
**Classificação de Drogas Psicotrópicas**

	<i>Drogas com emprego clínico</i>	<i>Drogas normalmente sem uso clínico</i>
Efeito psicotrópico é o principal	Antipsicóticos Ansiolíticos Hipnóticos Antidepressivos Estabilizadores do humor	Drogas de uso recreacional: nicotina, etanol Drogas de abuso: psicostimulantes (cocaína, anfetaminas), narcóticos (heroína), alucinógenos (LSD, mescalina, maconha), solventes orgânicos, etc.
Efeito psicotrópico não é o principal	Analgésicos opióides Anticonvulsivantes Anti-histamínicos Anti-hipertensivos Inibidores do apetite	

Essa tentativa de classificação está longe de ser definitiva. Por exemplo, as drogas antidepressivas são assim classificadas devido ao uso clínico inicial. Sabe-se hoje, no entanto, que

elas podem melhorar vários transtornos, psiquiátricos ou não, como transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, bulimia e impulsividade; algumas são mais eficazes em certos tipos de ansiedade do que os próprios medicamentos classificados como ansiolíticos.

## MÉTODOS CLÍNICOS EMPREGADOS NA PESQUISA PSICOFARMACOLÓGICA

Nenhuma análise de droga estará completa até que tenha sido estendida a humanos. Assim, a psicofarmacologia clínica procura investigar os efeitos de psicotrópicos tanto em pacientes como em voluntários sadios.

Nessa área, talvez mais do que em outras, fatores não específicos como o *efeito placebo*, cura espontânea, regressão à média e história natural do distúrbio, podem interferir de maneira decisiva nos efeitos das drogas. A mais poderosa ferramenta hoje empregada para diferenciá-los daqueles fatores específicos é o *ensaio clínico controlado*. É interessante que um destes primeiros estudos tenha sido realizado na área de psicofarmacologia (Tabela 1.15).

**Tabela 1.15**  
**O Coma Insulínico para o Tratamento da Esquizofrenia**

Com base em um arrazoado teórico segundo o qual o coma insulínico levaria a alterações e normalização de vias neuronais anormais em esquizofrênicos, Manfred Sakel iniciou, em 1933, essa modalidade terapêutica para esses pacientes. Embora de início alguns médicos, baseados em sua experiência pessoal, tenham defendido este tratamento, dúvidas sobre sua efetividade foram-se acumulando. Na tentativa de esclarecê-las, Brian Ackner, Arthur Harris e A. J. Oldham realizaram e publicaram em 1957 um dos primeiros estudos clínicos controlados. Nesse estudo, eles: 1) empregaram um grupo de pacientes estudados concomitantemente que não receberam o tratamento com coma insulínico (os “controles”), submetendo-os a outra forma de coma, induzido por barbituratos; 2) estratificaram a amostra pelos vários subtipos de esquizofrenia e depois distribuíram ao acaso os pacientes entre os dois grupos (randomização); 3) obtiveram um número suficiente de indivíduos para minimizar a chance de que os resultados decorressem do acaso; 4) fizeram com que os pacientes e os médicos que os avaliavam não soubessem a qual tratamento estavam se submetendo (procedimento duplo-cego). Os resultados foram muito claros, não mostrando nenhuma diferença entre os dois grupos. Como conseqüência, o tratamento com coma insulínico foi abandonado. Atualmente, a maior parte dos ensaios clínicos segue as características deste estudo pioneiro, isto é, são prospectivos, randomizados, controlados e duplo-cegos.

Um aspecto essencial na determinação de efeitos de psicofármacos é a avaliação de experiências subjetivas. Como freqüentemente as correlações entre os componentes fisiológicos, comportamentais e subjetivos de tais experiências são muito baixas, o relato verbal é ainda, muitas vezes, a forma mais confiável de avaliação de estados subjetivos.

Para permitir o registro destes relatos de forma padronizada e reproduzível foram criados instrumentos chamados de escalas de avaliação. Essas escalas são classificadas em dois grandes grupos: 1) aquelas preenchidas pelo observador (*rating scales*), como as escalas de Hamilton para depressão ou ansiedade, ou a de Beck para depressão; 2) e aquelas preenchidas pelo próprio sujeito, as escalas de auto-avaliação, como o Inventário de Ansiedade Traço/Estado (IDATE) de Spielberger, ou a escala analógica de humor de Norris.

## DESENVOLVIMENTO DE NOVAS DROGAS

O vertiginoso progresso verificado na compreensão dos mecanismos de ação dos psicofármacos originais, bem como um maior conhecimento dos sistemas cerebrais relacionados com transtornos psiquiátricos, tem levado à introdução de novas drogas ao longo da última década. Nenhuma dessas aquisições, contudo, teve impacto comparável ao surgimento dos primeiros psicofármacos — clorpromazina, imipramina, clordiazepóxido. Não obstante, muitos dos novos fármacos resultaram em avanços terapêuticos significativos, como é o caso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores reversíveis da monoaminoxidase, novos antipsicóticos ditos “atípicos”, agonistas de receptores 5-HT<sub>1A</sub> (buspirona) e agonistas seletivos de subtipos de receptores benzodiazepínicos (zolpidem).

Atualmente, o desenvolvimento e a introdução de novos fármacos é alvo, particularmente em países desenvolvidos, de regulamentação bastante rigorosa. Isso resulta em tempo prolongado e

custos extremamente elevados. A Tabela 1.16 resume as fases verificadas no desenvolvimento de drogas em um desses países.

**Tabela 1.16**  
**Fases do Desenvolvimento de Novas Drogas nos Estados Unidos da América**

<i>Testes Pré-clínicos</i>			
<i>Teste</i>	<i>População Alvo</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Duração Aproximada</i>
Estudos <i>in vitro</i>		Caracterização de relações dose-efeito, propriedades farmacocinéticas,	1-5 anos (média: 2,6 anos)
Estudos <i>in vivo</i> de curta e longa duração	Animais de laboratório	identificação de efeitos tóxicos, carcinogênicos, teratogênicos, etc.	Obs.: Esta fase freqüentemente continua durante a etapa de testes clínicos
<i>Testes Clínicos</i>			
Fase 1	Voluntários normais ou populações especiais (p. ex., pacientes com insuficiência renal ou hepática)	Verificar segurança, efeitos em voluntários, parâmetros farmacocinéticos, interações de drogas	2-10 anos (média: 5,6 anos)
Fase 2	Pacientes selecionados (estudos abertos e duplo-cegos)	Verificar eficácia terapêutica, dosagens e parâmetros farmacocinéticos	
Fase 3	Grandes amostras de pacientes selecionados (estudos controlados e duplo-cegos)	Confirmar eficácia e segurança	
Fase 4 (pós-mercado)	Pacientes usuários do fármaco após seu lançamento no mercado	Verificar efeitos adversos mais raros*, padrões de uso da droga e novas indicações terapêuticas	Indeterminada

\*De 500 a 3.000 pacientes recebem a droga até o término da fase 3. Assim, efeitos adversos com incidência menor que 1/1.000 pacientes poderão passar despercebidos antes do lançamento da droga no mercado.

## PRINCIPAIS CONCEITOS

- Drogas são agentes químicos capazes de modificar processos biológicos.
- O estudo dos efeitos das drogas sobre o comportamento, geralmente em humanos e com ênfase particular nas alterações de humor, emoções e habilidade psicomotora, é realizada pela Psicofarmacologia.
- A magnitude do efeito é função da quantidade de droga administrada (dose) ou, mais precisamente, da concentração no local de ação. Denomina-se essa função relação dose-efeito ou relação concentração-efeito.
- Muitas das drogas existentes atuam por interagirem com sítios protéicos especializados chamados receptores.
- Agonistas são drogas que possuem afinidade, ou seja, capacidade de se ligar de forma específica e reversível a receptores, bem como atividade intrínseca, isto é, capacidade de, ao se ligar, modificar a estrutura do receptor levando a efeitos fisiológicos/farmacológicos.
- Alguns psicofármacos atuam por antagonizarem receptores, bloqueando a ação dos agonistas.
- Os receptores podem ser divididos em quatro superfamílias: ligados a canais iônicos, ligados a proteínas G, ligados diretamente à tirosina quinase e receptores intracelulares.
- Muitos receptores promovem seus efeitos pela formação de substâncias intracelulares chamadas de segundo mensageiros. A maior parte dos sistemas de segundo mensageiros atua

regulando vias específicas de fosforilação de proteínas, que desempenham papel fundamental na regulação da função celular.

- Efeitos não mediados por receptores incluem efeito direto em canais iônicos, efeito em mecanismos de transporte, alterações enzimáticas e de ácidos nucleicos e mecanismos inespecíficos, como modificações nas características físico-químicas de membranas.

- Processos adaptativos decorrentes dos efeitos de certos psicofármacos parecem ser fundamentais para a compreensão de seus efeitos terapêuticos.

A concentração da droga no seu local de ação depende do seu movimento pelo organismo, estudado pela farmacocinética.

- Existem quatro processos fundamentais na determinação da cinética de uma droga no organismo: absorção, distribuição, metabolização e eliminação.

- As membranas celulares constituem-se em “barreira comum” para o movimento dos fármacos no organismo.

- A principal forma de passagem por essa barreira é a difusão passiva. Por isso, a lipossolubilidade é fundamental para essa movimentação.

- A entrada de drogas no sistema nervoso é limitada pela presença da barreira hematoencefálica. Na inexistência de mecanismos específicos de transporte ativo, apenas drogas lipossolúveis conseguirão passar com facilidade por essa barreira.

- Os efeitos de psicofármacos podem apresentar, com o uso repetido, tolerância, sensibilização e aprendizado dependente de estado.

- Todas as drogas são capazes de produzir efeitos adversos.

- O índice terapêutico (relação entre dose tóxica e dose eficaz) é um indicador da segurança de determinado fármaco.

## **BIBLIOGRAFIA**

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular Neuropharmacology. A Foundation for Clinical Neuroscience*. 2<sup>nd</sup>. Edition, McGraw Hill Medical, New York, 2009.

Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH. *Introduction to Neuropsychopharmacology*. Oxford University Press, Oxford, 2009.

Birkett DJ. *Pharmacokinetics made easy*. McGraw-Hill, Sidney, 2002.

Meyer JS, Quenzer LF. *Psychopharmacology. Drugs, the Brain, and Behavior*. Sinauer Associates, Sunderland, 2005.

1. Clarke WP, Bond RA. The elusive nature of intrinsic efficacy. *TIPS* 19:270-276, 1998.
2. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts, 1997.
4. Frazer A, Molinoff P, Andrew W. *Biological Bases of Brain Function and Disease*. Raven Press, New York, 1994.
5. Hamilton LW, Timmons CR. *Principles of Behavioral Pharmacology*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1990.
6. Nies AS, Spielberger SP. *Principles of Therapeutics*. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed., New York, McGraw-Hill, pp. 43-62, 1995.
7. Rang HP, Dale MM. *Pharmacology*. 2<sup>nd</sup> ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1991.
8. Siegel R, Aebi A. *Psychopharmacology. An Introduction*. John Wiley & Sons, New York, 1981.
9. Spector R. *The Scientific Basis of Clinical Pharmacology*. Little Brown, Boston, 1986.