

AÇÃO DOS PSICOFÁRMACOS AO NÍVEL MOLECULAR

DR. ANDREJUS KOROLKOVAS (*)

Os psicofármacos, por definição, são drogas que agem seletivamente no sistema nervoso central, por isso são extensamente usados no tratamento dos distúrbios psíquicos.

Entretanto, os mecanismos pelos quais atuam ainda não estão perfeitamente elucidados. É feita uma análise deste modo de ação, correlacionando-o com sua interferência ou interação com as catecolaminas, bem como examinada a existência de receptores eletivos onde os mesmos agiriam.

Esta maneira de agir, estaria em consonância com a teoria que atribui uma patologia química em nível molecular para os distúrbios emocionais; falta, todavia, esclarecer o local exato e topografia destes receptores.

São revistos os mecanismos de ação de todos os grupos de psicofármacos, ressaltando, entretanto, que ainda não foram provadas, e em muitos casos descobertas, as características estruturais essenciais para a sua atividade.

Psicofármacos ou psicotrópicos são modificadores seletivos do sistema nervoso central usados para o tratamento de distúrbios psíquicos. Esses medicamentos ou deprimem ou estimulam seletivamente a atividade mental. Seu local de ação é no hipotálamo, tronco cerebral e provavelmente outras regiões subcorticais do cérebro compreendidas na coordenação do comportamento mental e emocional.

ETIOLOGIA DAS PSICOSES

Teorias diversas tentam explicar a patologia química dos distúrbios mentais e emocionais. Nenhuma, porém, é de aceitação geral. Uma das mais recentes relaciona tais distúrbios às aminas cerebrais, que coordenam e regulam os fenômenos bioquímicos, fisiológicos, psicológicos e clínicos. Segundo Dewhurst (8), autor desta teoria, aquelas aminas

(*) Professor Adjunto do Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

INDIVÍDUO NORMAL

INDIVÍDUO ESQUIZOFRÊNICO

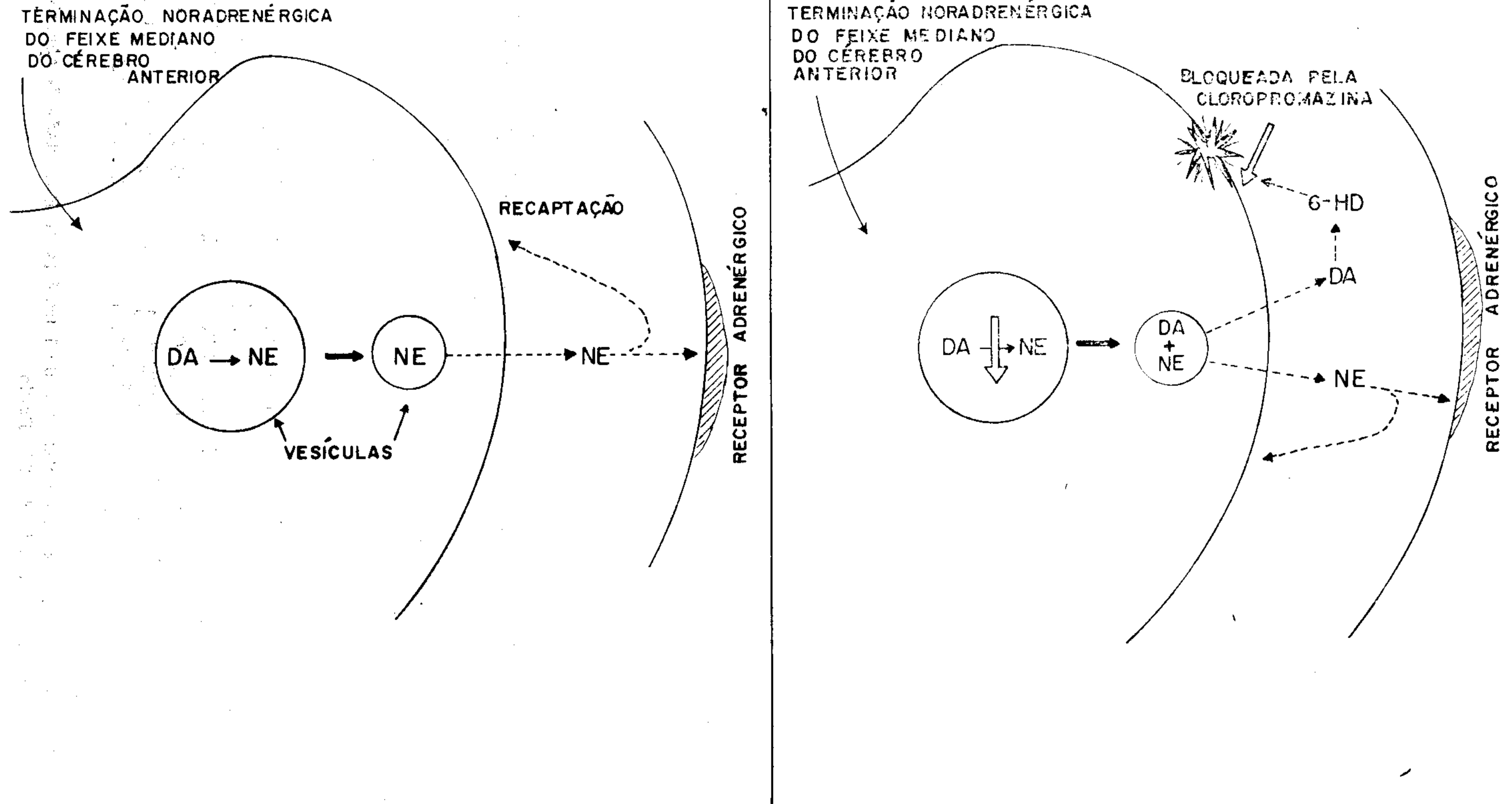


FIGURA 1

Etiologia da esquizofrenia, segundo Stein & Wise (26). No indivíduo normal quase toda a dopamina (DA) é convertida em norepinefrina (NE) pela dopamina-beta-hidroxilase. No indivíduo esquizofrênico a dopamina é convertida apenas parcialmente em norepinefrina, sendo que parte dela se oxida à 6-hidroxi-dopamina (6-HD) que, por ser tóxica, ao ser captada destrói paulatinamente as vesículas e finalmente as terminações nervosas.

atuam ou como estimulantes ou como depressoras e os efeitos que produzem são mediados por dois receptores cerebrais específicos: um distúrbio em seu mecanismo normal causa as psicoses funcionais.

De acordo com Stein & Wise (^{26,29}), o agente etiológico da esquizofrenia é um gene patológico (Figura 1). Nos indivíduos normais a dopamina é *totalmente* convertida em noradrenalina pela dopamina- β -hidroxilase, ao passo que nos esquizofrênicos só o é *parcialmente*. Após sua liberação na sinapse, parte da dopamina é autoxidada a 6-hidroxi-dopamina, substância tóxica que, ao ser captada pelas terminações nervosas, destrói paulatinamente as vesículas e eventualmente as terminações nervosas, dando origem à esquizofrenia. Essa teoria foi combatida por diversos autores.

Visto que ainda não se determinou inequivocamente a etiologia das psicoses funcionais, os medicamentos utilizados no tratamento destes distúrbios não são curativos: apenas aliviam os sintomas através de mecanismos ainda não completamente elucidados.

PSICOFÁRMACOS E SEU MECANISMO

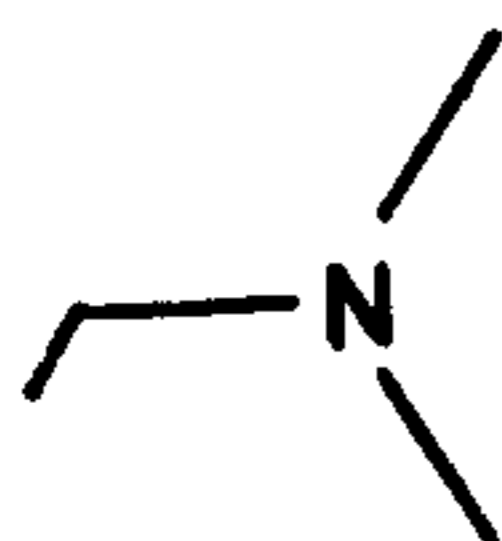
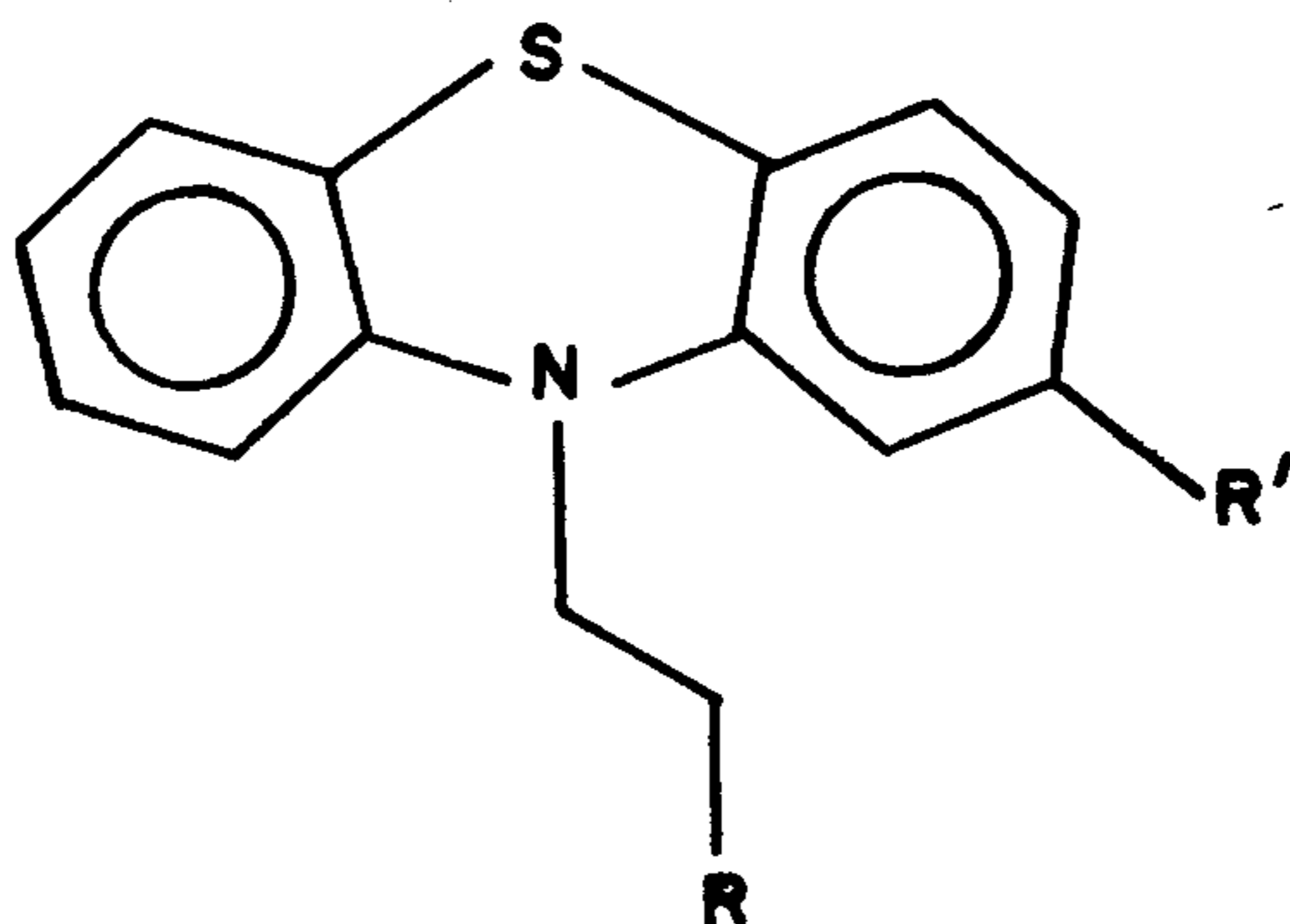
Vários são os psicotrópicos que interferem na biossíntese, local de ação ou metabolismo das catecolaminas (²⁷), razão pela qual convém recordar tais processos (Figura 2). A noradrenalina, que fica armazenada nos grânulos da terminação nervosa simpática e vai estimular os receptores situados na célula efetora, é biossintetizada a partir da fenilalanina, que dá origem sucessivamente à tirosina (que é ativamente transportada), DOPA e dopamina. No metabolismo da noradrenalina intervêm duas enzimas: a monoaminoxidase e a catecol-O-metiltransferase, que dão, respectivamente, metabólitos desaminados e produtos O-metilados.

Diversas nomenclaturas foram propostas para os psicotrópicos. Uma das mais adotadas, a de Délay & Deniker (⁷), dividia-os em três tipos: psicolépticos, psicoanalépticos e psicodislépticos. Os autores modernos, todavia, classificam os psicotrópicos em cinco grupos: antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos, estimulantes psíquicos e alucinogênicos.

A. *Antipsicóticos* — Os antipsicóticos, também chamados neurolépticos, e antigamente denominados tranqüilizantes maiores, são usados para tratamento da esquizofrenia. Compreendem as seguintes classes: fenotiazínicos, tioxantênicos, alcalóides da *Rauwolfia*, derivados butirofenônicos e compostos de estrutura variada. As estruturas gerais e nomes dos medicamentos mais representativos de cada classe aparecem nas Tabelas I a V.

TABELA I

ANTIPSICÓTICOS FENOTIAZÍNICOS



Nome Oficial

Nome Comercial

Clorpromazina

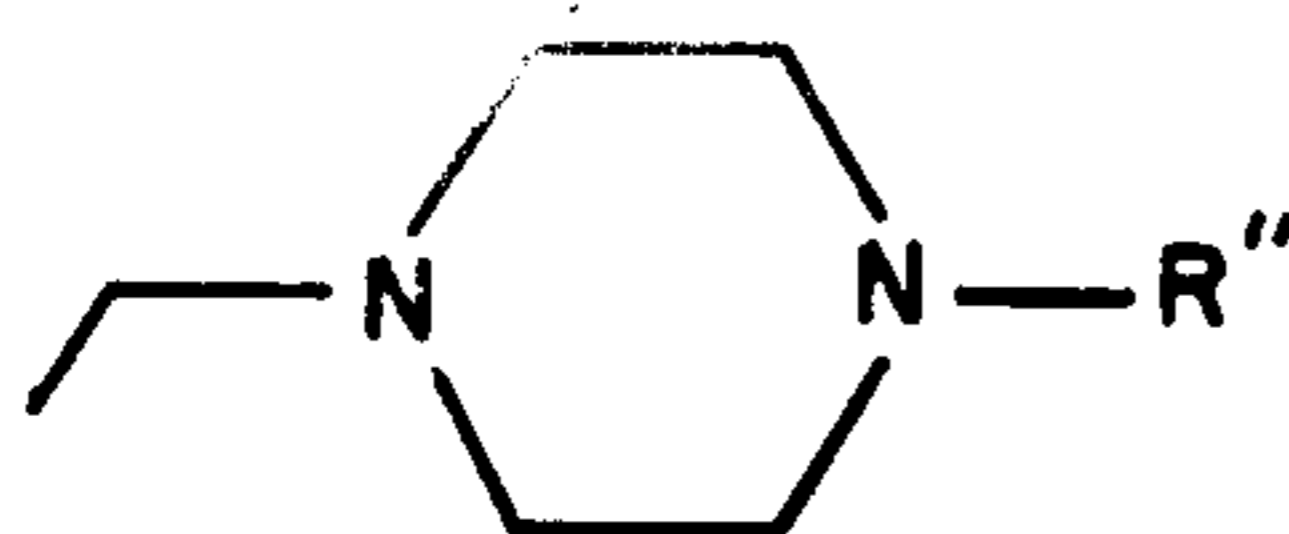
Largactil, Thorazine

Promazina

Sparine

Trifluopromazina

Vesprin



Acetofenazina

Tindal

Carfenazina

Proketazine

Flufenazina

Modecate, Prolixin

Perfenazina

Fentazin, Trilafon

Proclorperazina

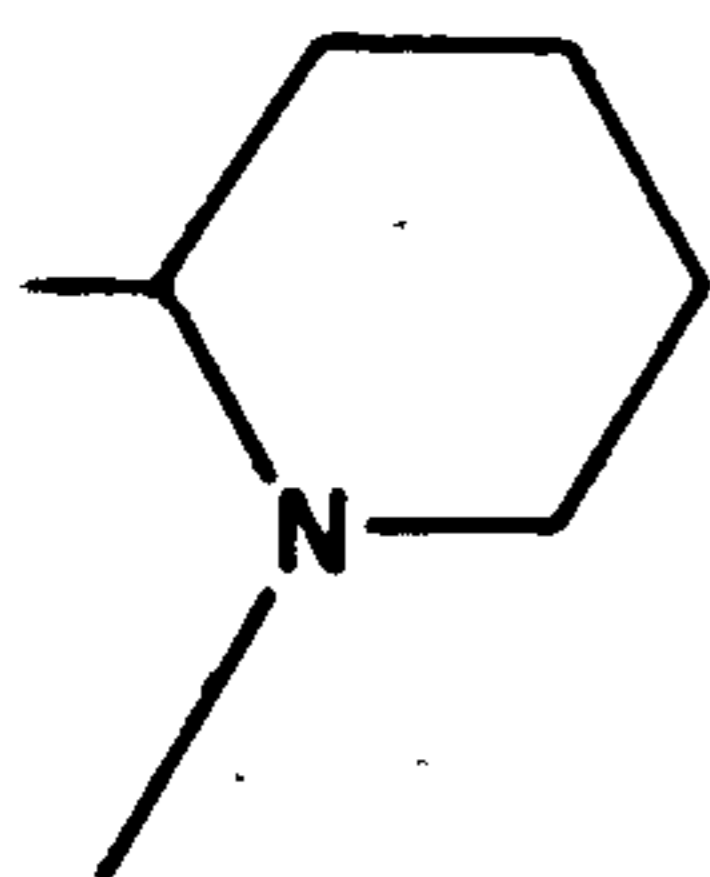
Campazine, Stemetil

Tiopropazato

Durtal, Dartalan

Trifluoperazina

Stelazine



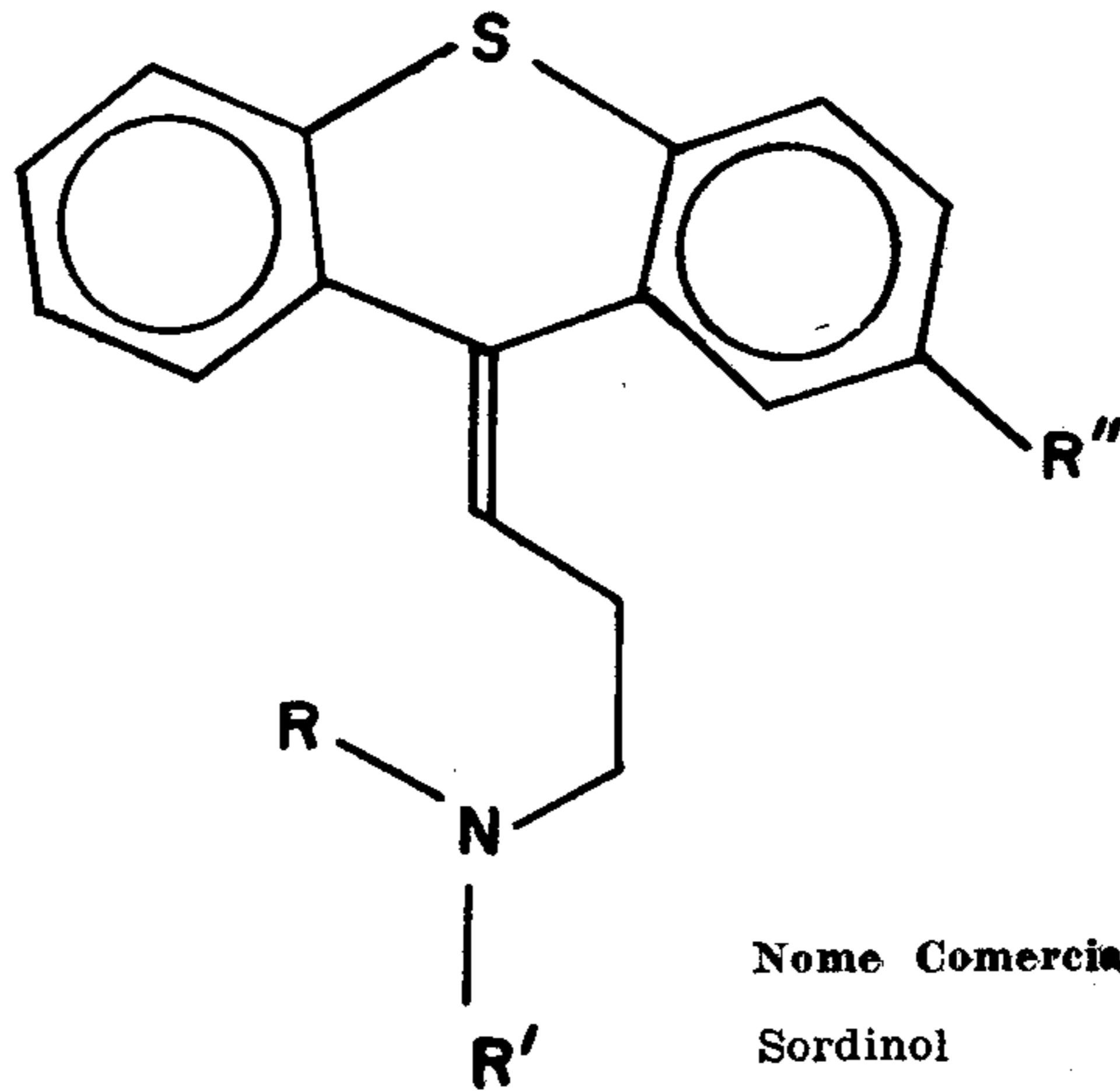
Mesoridazina

Serentil

Tioridazina

Mellaril, Mellèril

TABELA II
ANTIPSICÓTICOS TIOXANTÊNICOS



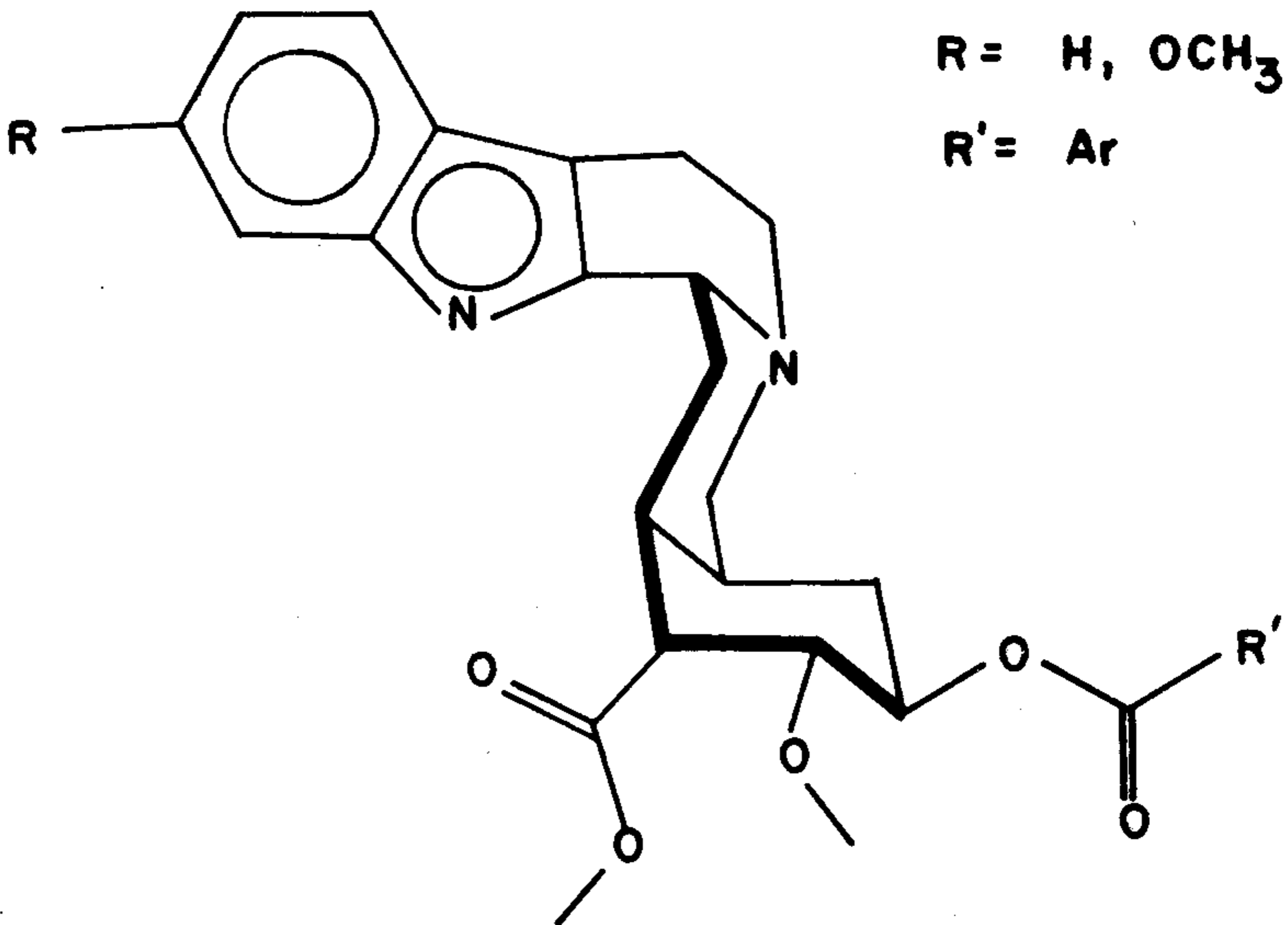
Nome Oficial

Clopentixol
Clorprotixeno
Flupentixol
Tiotixeno

Nome Comercial

Sordinol
Taractan
Depixol, Fluanxol
Navane

TABELA III
ANTIPSICÓTICOS ALCALÓIDES DA RAUWOLFIA



Nome Oficial

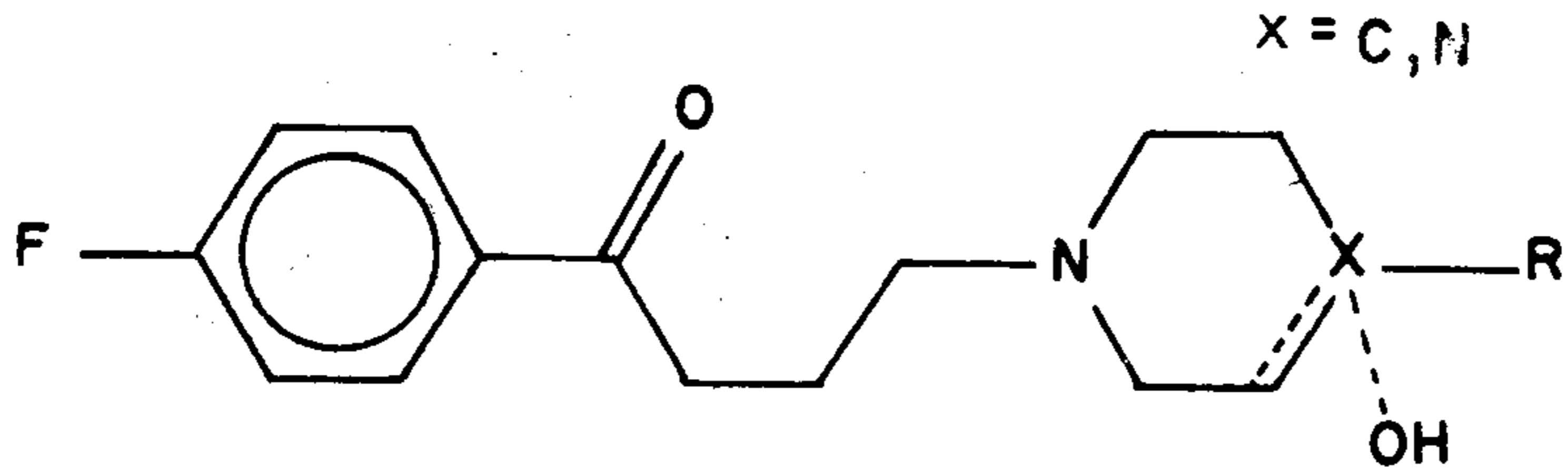
Deserpidina
Rescinamina
Reserpina
Sirosingopina

Nome Comercial

Harmonyll
Moderil
Reserpoid, Serpasil
Singoserp

TABELA . IV

ANTIPSICÓTICOS BUTIROFENÔNICOS



Nome Oficial

Droperidol

Haloperidol

Trifluoperidol

Nome Comercial

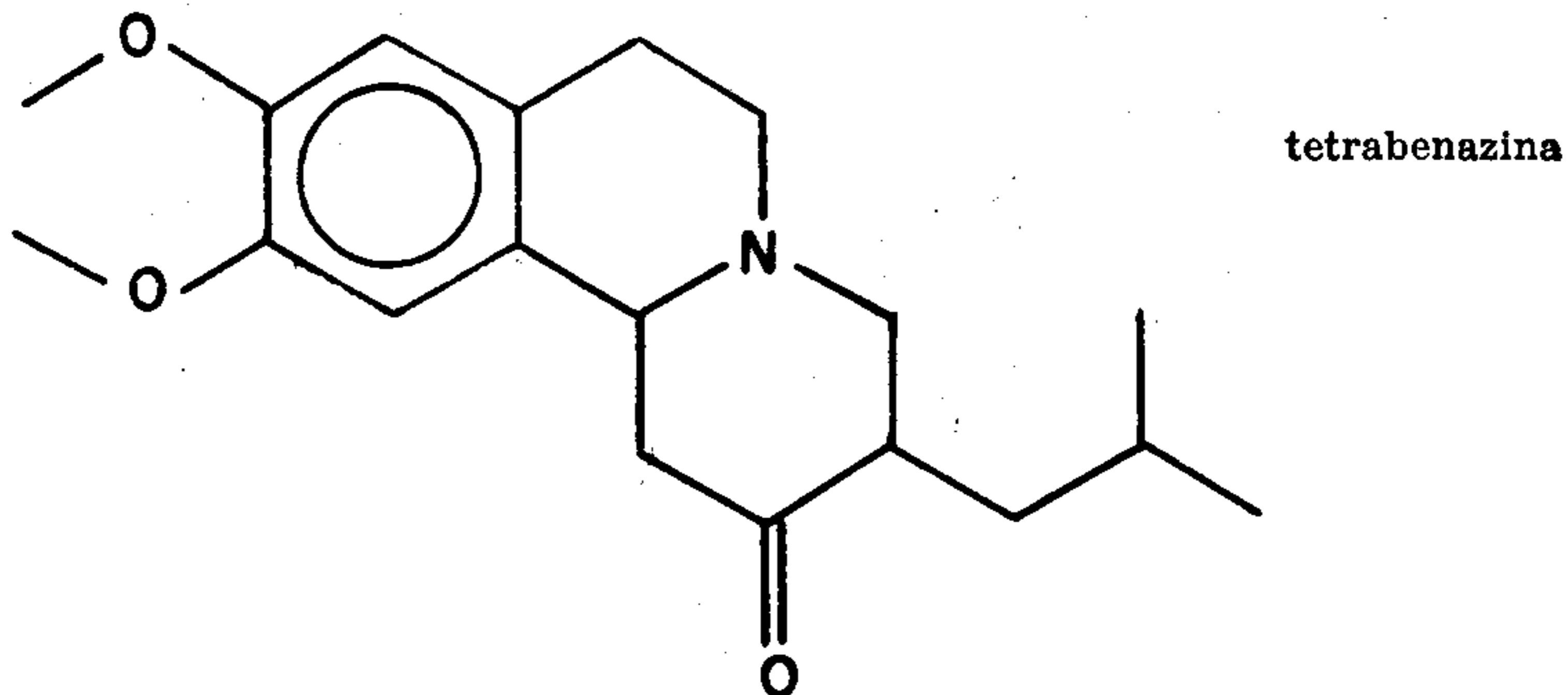
Inapsine

Haldol, Serenase

Psicoperidol, Triperidol

TABELA V

ANTIPSICÓTICOS DIVERSOS



tetrabenazina

Nome Oficial

Benzquinamida

Oxipertina

Tetrabenazina

Nome Comercial

Quantril

Integrin

Nitoman

Todos os derivados fenotiazínicos apresentam uma característica físico-química comum: é a sua fotossensibilidade. Assim, na presença de luz e água, sofrem as alterações indicadas na Figura 3. Na primeira etapa forma-se um radical livre semiquinônico (II) intensamente colorido, que está

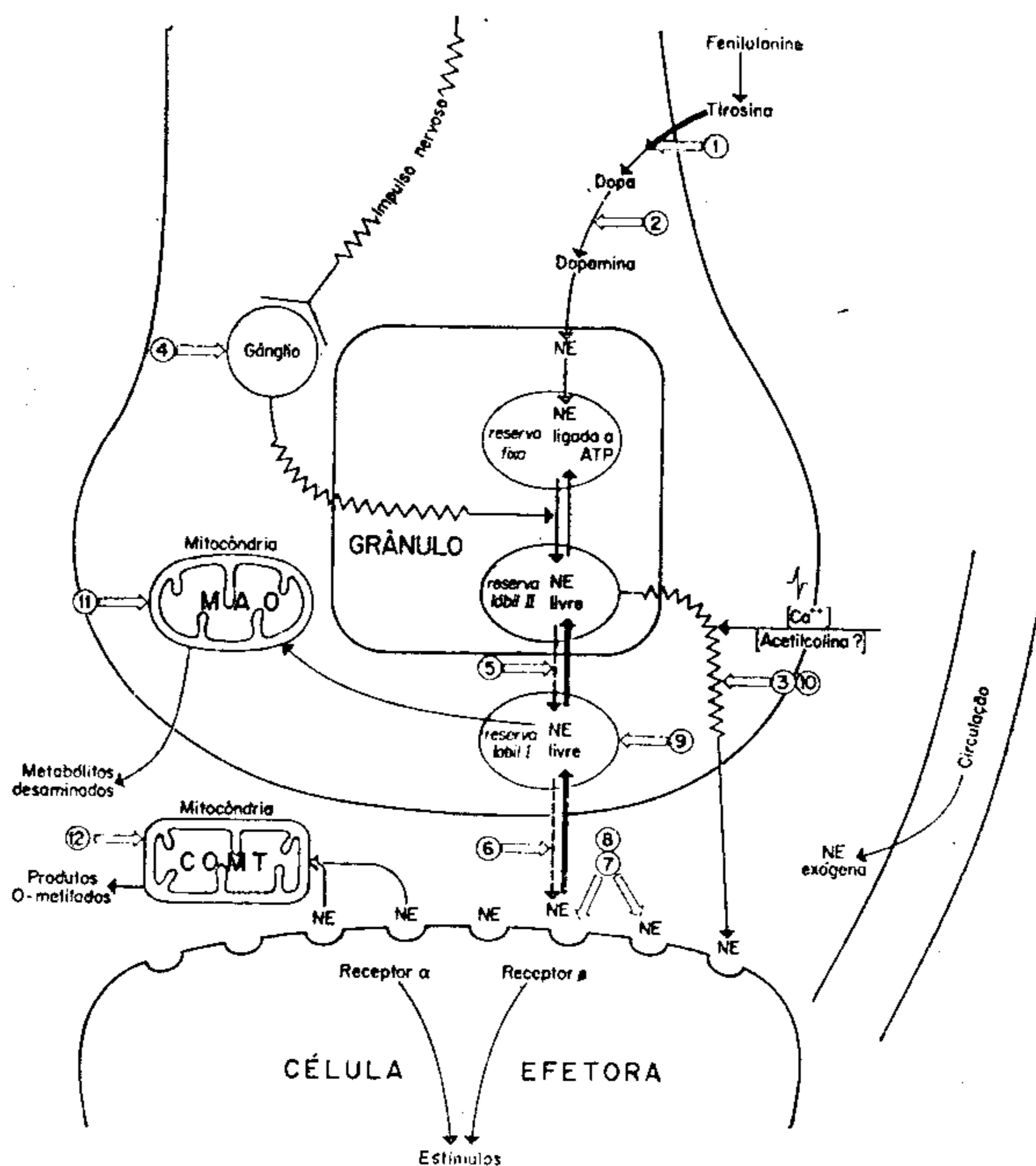


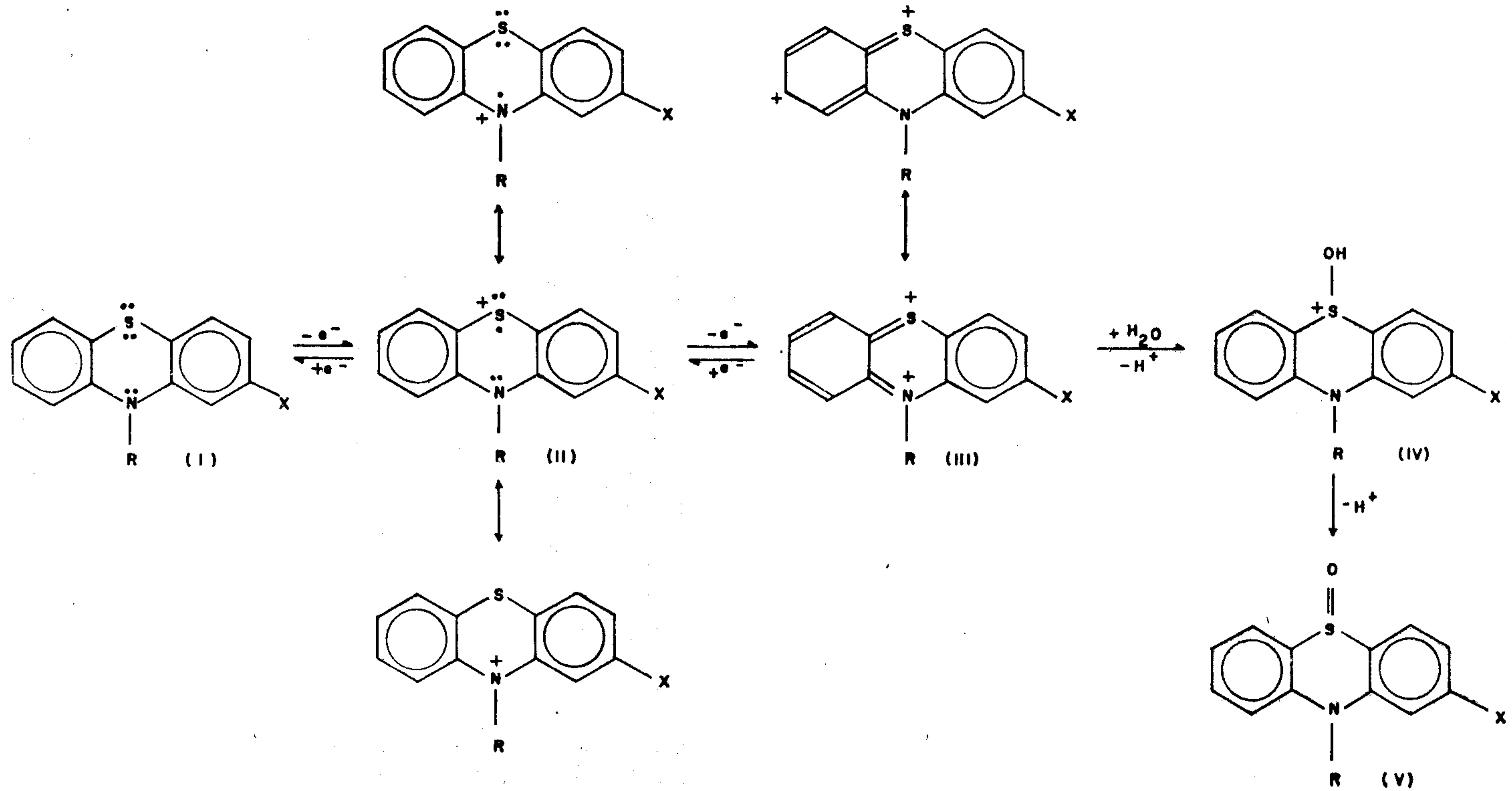
FIGURA 2

Biossíntese, local de ação e metabolismo das catecolaminas na terminação nervosa simpática. NE = norepinefrina; MAO = monoaminoxidase; COMT = catecol-O-metiltransferase; flechas largas escuras = transporte ativo; flechas pontilhadas = difusão passiva; flexas finas = biossíntese enzimática. 1. α -metil-p-tirosina — inibe a tirosina hidroxilase, que catalisa a fase determinada da velocidade da biossíntese das catecolaminas; 2. metildopa — atua como substrato preferencial e assim faz diminuir a biossíntese das catecolaminas; 3. bretilio — inibe a liberação da NE nas terminações nervosas pós-ganglionares, causando bloqueio da atividade do nervo adrenérgico; 4. ganglioplégicos — inibem a transmissão do impulso nervoso nos gânglios simpáticos; 5. reserpina — bloqueia o transporte ativo da reserva citoplásmica (I) para a reserva intragranular (II); 6. cocaína, imipramina, clorpromazina — bloqueiam o transporte ativo do fluido extracelular à reserva citoplásmica lábil (I); 7. agentes adrenolíticos — bloqueiam os receptores α e β ; 8. agentes adrenomiméticos — ativam os receptores α e β ; 9. tiramina, efedrina — deslocam a NE da reserva lábil citoplásmica (I) acarretando efeitos simpatomiméticos; 10. guanetidina — libera ativamente a NE da reserva lábil intragranular (II), provocando eventualmente esgotamento da reserva; 11. inibidores da MAO — diminuem o metabolismo da NE livre e assim provocam acúmulo de NE; 12. pirogalol, catecol, 4-metiltropolona, 4-isopropiltropolona, 3,4-diidroxi- α -metilpropiofenona — inibem a COMT.

em ressonância com duas outras formas. A seguir, dois destes radicais, através de desproporcionamento, fornecem o ion fenazatiônio (III). Por hidrólise, este ion, através de um intermediário, forma o sulfóxido do derivado fenotiazínico (V), que é o produto final da fotodegradação. Conforme

FIGURA 3

Transformações químicas dos fenotiazínicos em presença de luz e água



veremos adiante, o ion fenazatiônio forma-se também *in vivo*, no processo da interação dos fenotiazínicos com o FAD (flavina-adenina-dinucleotídeo).

Dos estudos da relação entre estrutura e atividade concluiu-se que nos derivados fenotiazínicos e análogos as características estruturais relacionadas com alta atividade antipsicótica são as seguintes: a) um sistema anelar tricíclico com anel central de seis ou sete membros; b) uma cadeia de três átomos entre o anel central e um grupo amino terminal; c) um átomo ou grupo que atrai elétrons, tais como cloro, metoxi, ou trifluormetila, na posição *meta* com relação ao átomo do anel central ligado à cadeia lateral.

Com base em sua ação farmacológica e na cadeia lateral que apresentam, os antipsicóticos fenotiazínicos são, às vezes, divididos em três grupos: fenotiazínicos com cadeia alifática, fenotiazínicos com cadeia piperidínica e fenotiazínicos com cadeia piperazínica. Os fenotiazínicos que apresentam cadeia lateral alifática manifestam ação sedativa, os de cadeia lateral piperidínica são menos sedativos e mais antidepressivos, e os de cadeia lateral piperazínica manifestam ação estimulante e também causam reações extrapiramidais, sendo estas atribuídas ao grupo piperazínico.

Considerando que os neurolépticos são substâncias extremamente hidrofóbicas, pelo menos algumas de suas ações podem ser atribuídas às suas propriedades físico-químicas. Por exemplo, devido à sua tendência de se acumularem nas interfaces e membranas celulares, eles podem estabilizar as membranas biológicas, alterar a sua permeabilidade e interferir com a transmissão neural. Daí certos autores admitirem que os antipsicóticos atuam como os anestésicos locais⁽²³⁾, alterando a permeabilidade da membrana e interferindo com a transmissão neural. Isso ocorre especialmente com os fenotiazínicos. Estes medicamentos interagem com alguns componentes de muitas membranas, até com aqueles presentes em nervos, músculos e junções, e assim interferem com o transporte de aminas biógenas.

Outro mecanismo de ação físico-químico proposto para os fenotiazínicos é que atuam como radicais livres e estes são extremamente reativos para com os grupos tiólicos, podendo, assim, inibir várias enzimas importantes relacionadas com o comportamento emocional⁽¹²⁾. Todavia, embora a promazina também forme radicais livres, ela não é inibidora eficiente das mesmas enzimas. Isso lança dúvidas sobre ser este o mecanismo de ação fundamental dos fenotiazínicos⁽¹²⁾.

Um terceiro mecanismo baseia-se na prova de que alguns deles atuam como doadores de elétrons em complexos de transferência de carga com muitas macromoléculas, tais

como riboflavina e seus derivados e até o DNA. Esta hipótese, todavia, não pode ser aplicada a todos os neurolépticos fenotiazínicos, porque vários deles *não* são bons doadores de elétrons ⁽¹²⁾.

Visto que pequenas modificações em suas estruturas químicas resultam em alterações acentuadas em sua atividade farmacológica, os antipsicóticos são com certeza medicamentos estruturalmente específicos, isto é, produzem efeitos interagindo com receptores específicos. Há indícios de que esses receptores podem localizar-se no *neostriatum* e em regiões do sistema límbico. No caso dos fenotiazínicos, esses receptores talvez sejam flavoproteínas, pois há prova de que eles inibem a succinato desidrogenase, a NADPH-citocromo c redutase e a D-amino ácido oxidase.

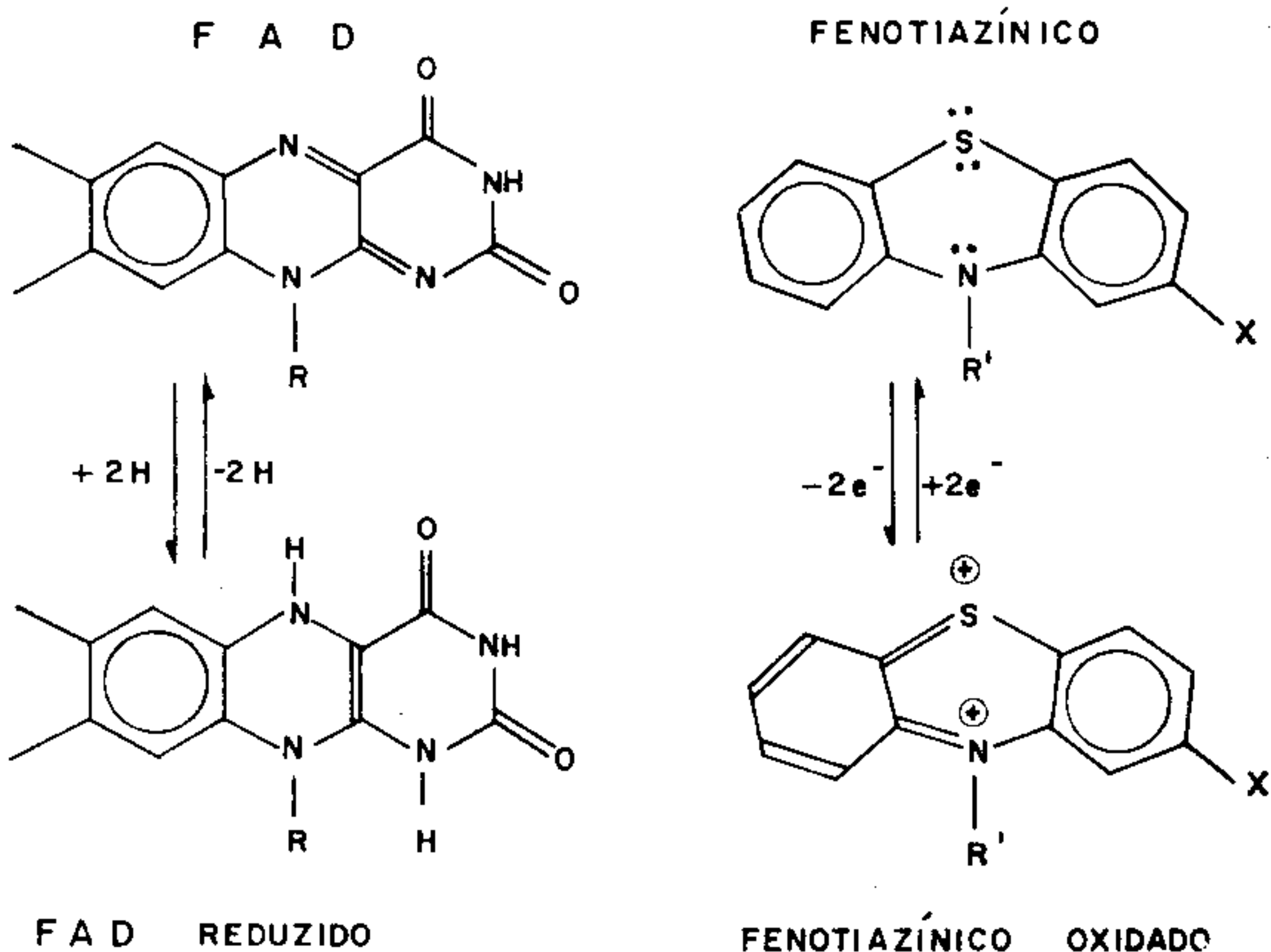


FIGURA 4

Semelhança estrutural entre os fenotiazínicos e o grupo isoaloxazínico do FAD.

De fato, os fenotiazínicos apresentam semelhança estrutural, embora limitada, com o grupo isoaloxazínico N-ribitol-substituído do FAD (flavina-adenina-dinucleotídeo), segundo se vê na Figura 4. Devido a essa semelhança, Gabay & Harris ⁽⁹⁾ propuseram que os fenotiazínicos interagem com a D-amino ácido oxidase, que apresenta o referido grupo isoaloxazínico. A inibição da D-amino ácido oxidase pelos

fenotiazínicos mediante competição pelos mesmos locais de ligação da apoenzima pela sua coenzima, FAD, afetaria a produção de ATP e isso explicaria a ação dos citados antipsicóticos. Neste processo de inibição o FAD se reduz e o fenotiazínico se oxida a ion fenazatiônio. O FAD reduzido, por sua vez, torna-se substrato para as reações que compreendem outros aceptores de elétrons regenerando a forma oxidada da coenzima.

Janssen ⁽¹⁶⁾ chamou à atenção o fato de que *todos* os neurolépticos potentes apresentam *duas* características estruturais em comum, que ele considerou essenciais para atividade antipsicótica alta:

1. Uma cadeia reta de três átomos de carbono unindo o nitrogênio anelar básico a um átomo de carbono, nitrogênio ou oxigênio, pertencendo este átomo a um dos seguintes grupos: benzoíla, um sistema tricíclico fenotiazínico ou tioxan-tênico, cadeia lateral fenoxipropílica, cadeia lateral 2-fenil-pent-2-ênica, anel cicloexano.

2. Um anel heterocíclico básico de seis membros, tal como piperazínico, piperidínico ou outro, substituído nas posições 1 e 4; os melhores substituintes na posição 4 são os grupos fenila, anilino, metila ou hidroxietila.

Portanto, não obstante sua diversidade de estrutura química, segundo Janssen todos os neurolépticos potentes, por apresentarem essas duas características químicas em comum, atuam ao nível molecular pelo mesmo mecanismo.

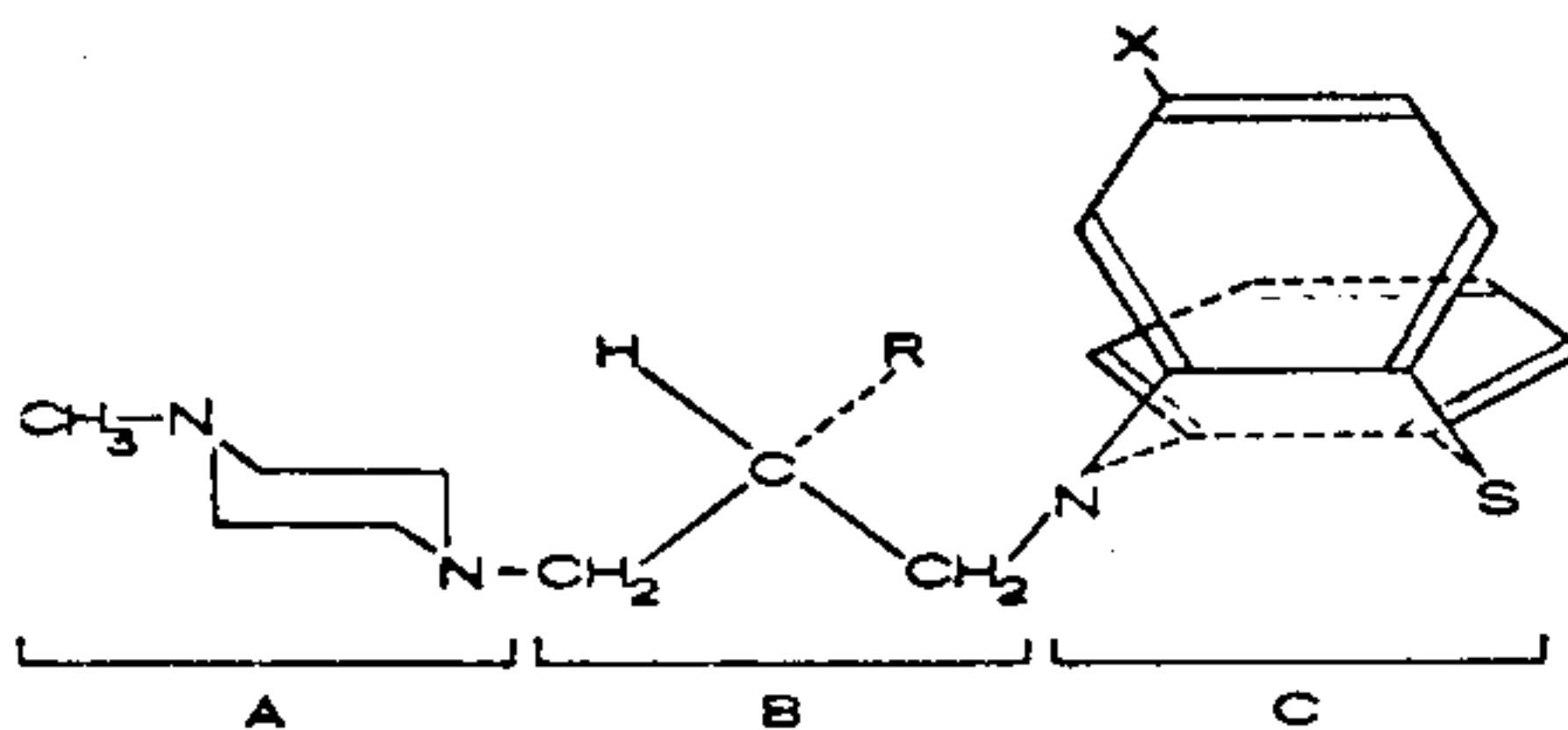


FIGURA 5

Interação da proclorperazina com a superfície do seu hipotético receptor ⁽¹²⁾.

Quanto à complexação destes medicamentos com os receptores, ela pode dar-se conforme se indica na Figura 5 para os compostos do tipo da proclorperazina ⁽¹²⁾.

Nesse modelo a porção A apresenta baixa ordem de especificidade no sentido longitudinal mas alta ordem no sentido axial; isto parece indicar que a molécula se encaixa numa

fenda estreita. Crê-se que o grau maior de especificidade reside na porção B da molécula, o que empresta apoio à suposição de Janssen quanto ao papel essencial desempenhado pela cadeia de três átomos de carbono; quando R é metila, a molécula tem maior atividade, quicá porque o grupo metila, sendo relativamente volumoso, restringe a possibilidade de rotação e assim facilita a ligação do medicamento ao receptor por três pontos. A porção C tem as mesmas exigências estruturais que as da cadeia lateral de três átomos de carbono mas permite variação considerável na natureza de X, o que vem apoiar a suposição de Janssen quanto à presença de um anel heterocíclico básico de seis membros em antipsicóticos potentes; a função do grupo X é influir nas formas de ressonância do sistema anelar e/ou na densidade eletrônica do enxofre, porquanto ele está distante da superfície receptora, visto que o sistema anelar fenotiazínico apresenta uma dobra ao longo do eixo nitrogênio-enxofre. Outrossim, considerando os resultados obtidos através das variações estruturais da cloropromazina, presume-se que os grupos dietilamino e piperidino devem ter larguras definidas.

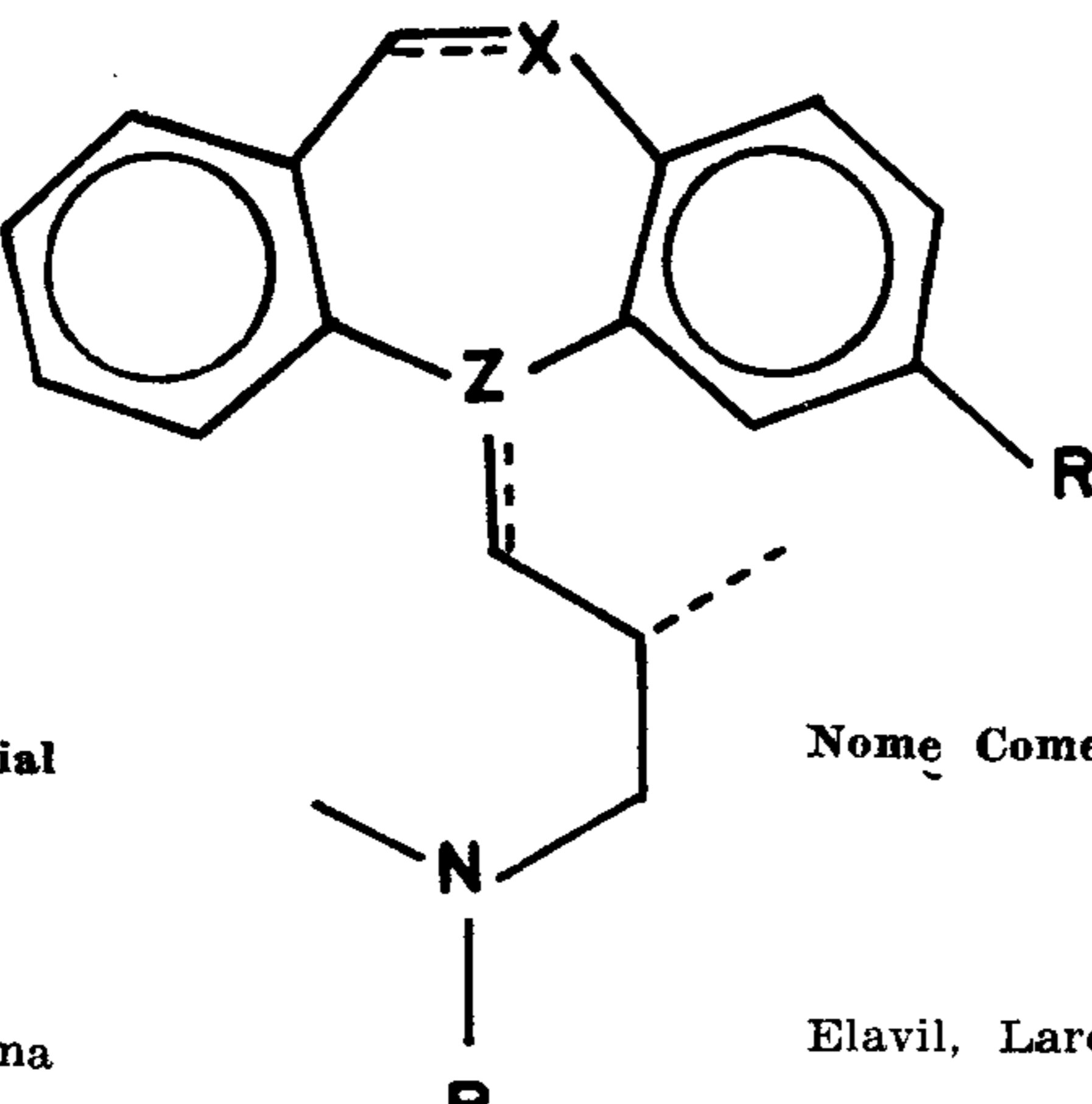
Mais recentemente, Sharma e col. (24) opinaram que nos fenotiazínicos a complexação com o centro receptor requer uma alteração conformacional que faça o átomo de nitrogênio da cadeia lateral aproximar-se do enxofre do anel fenotiazínico de modo a que as forças de van der Waals assim induzidas confirmem propriedades iônicas ao átomo de nitrogênio.

Com o objetivo de identificar os receptores dos antipsicóticos, muitas especulações e pesquisas foram feitas. Assim, Horn & Snyder (15) mostraram que as estruturas da dopamina e da cloropromazina são parcialmente superponíveis. Baseados neste fato sugeriram que os neurolépticos devem seus efeitos à interação seletiva com receptores catecolaminérgicos. Pesquisas recentes corroboram essa suposição. De fato, os dados experimentais justificam a proposição de que *todos os antipsicóticos* atuam especificamente bloqueando os receptores pós-sinápticos dopaminérgicos. Em outras palavras, o mecanismo básico da ação destes psicofármacos consiste no bloqueio do receptor da dopamina. Isso resulta em deficiência fundamental deste neurotransmissor e ativa um mecanismo retro-alimentador (*feed-back*) para estimular a biossíntese da dopamina.

B. Antidepressivos — Antidepressivos são medicamentos usados para restaurar pacientes mentalmente deprimidos a um estado mental melhorado. As principais classes são: compostos tricíclicos, inibidores da MAO e sais de lítio. As estruturas e os nomes de alguns representantes de cada classe estão expostos nas Tabelas VI a VIII.

TABELA VI

ANTIDEPRESSIVOS TRICICLICOS

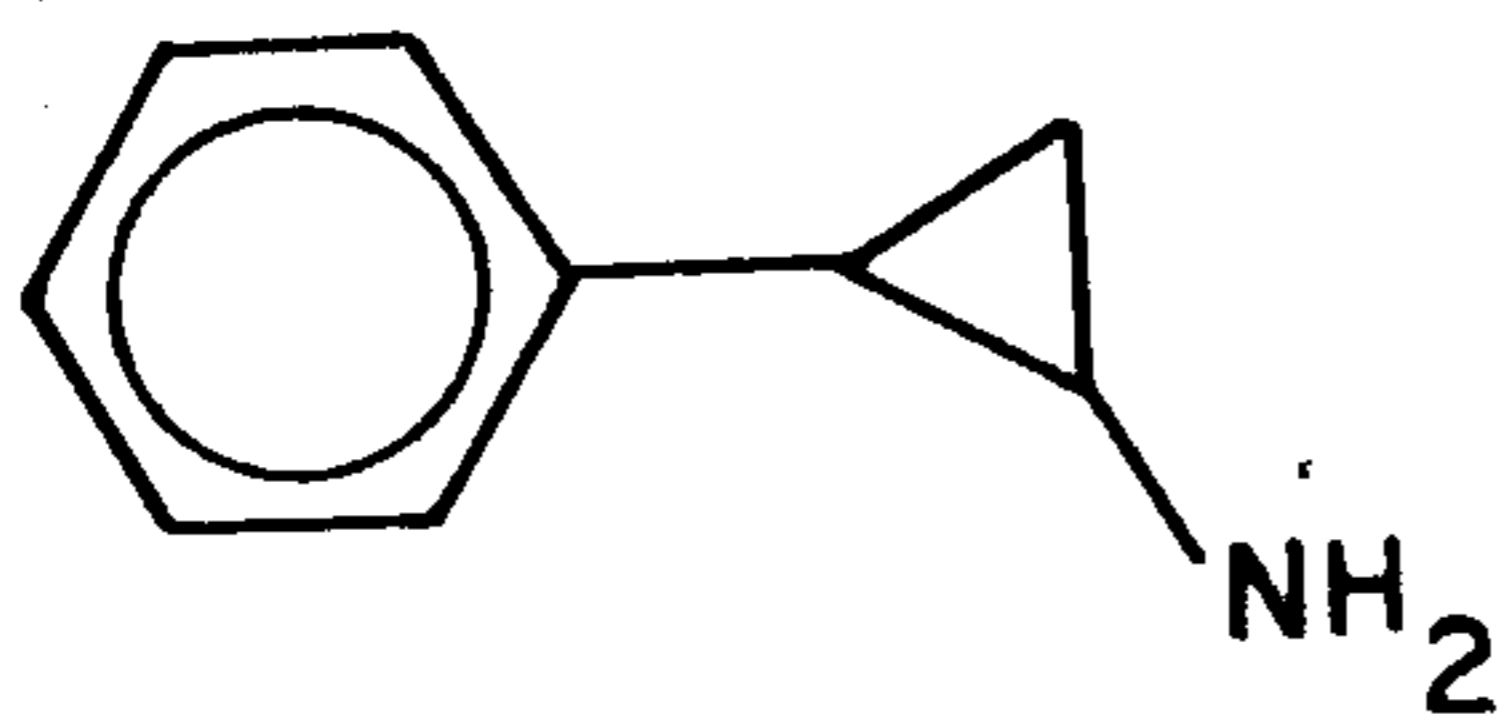


X = C, O
 Z = N, C
 R = H, CH₃ etc.
 R' = H, Cl

Nome Oficial		Nome Comercial
Amitriptilina		Elavil, Laroxyl, Tryptizol
Clomipramina		Anafranil
Desipramina		Norpramin, Pertofran
Doxepina		Sinequan
Imipramina		Deprenil, Surplix, Tofranil
Nortriptilina		Aventyl, Noritren, Vividyl
Protriptilina		Concordin, Vivactil
Trimipramina		Surmontil

TABELA VII

ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA M.A.O.



tranilcipromina

Nome Oficial	Nome Comercial
Fenelzina	Nardil, Stinerval
Isocarboxazida	Marplan
Nialamida	Niamid
Pargilina	Eudatin, Eutonyl, Tenalin
Tranilcipromina	Parnate, Tylciprine

TABELA VIII

ANTIDEPRESSIVOS SAIS DE LÍTIO

Nome Oficial	Nome Comercial	Estrutura
Carbonato de lítio	Lithane	Li_2CO_3
Acetato de lítio	Quilonum	CH_3COOLi

Não se conhece o mecanismo de ação exato desses medicamentos, visto que é também desconhecida a etiologia dos distúrbios depressivos (2). Contudo, aceita-se geralmente que os efeitos farmacológicos e clínicos produzidos por estes psicotrópicos resultam de uma ação sobre as vias centrais monoaminérgicas, especialmente catecolaminérgicas. Em outras palavras, os antidepressivos afetam a biossíntese e/ou armazenamento de certas aminas biógenas, tais como noradrenalina e serotonina (2).

Há prova de que os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da MAO aumentam os níveis de uma ou mais das citadas aminas nos receptores neuronais do sistema nervoso central. No caso dos antidepressivos tricíclicos, o aumento da norepinefrina ao nível do receptor se deve ao bloqueio da recaptção deste neurotransmissor. Quanto aos sais de lítio, sugeriu-se que diminuem o nível de norepinefrina ou serotonina nos mesmos receptores neuronais.

Nos compostos tricíclicos a potência é maior naqueles em que as duas fenilas não são coplanares mas formam ângulo entre si, tal como ocorre, por exemplo, na imipramina, amitriptilina e protriptilina (21). Essa configuração permite que o grupamento fenetilamina, comum a todos os compostos tricíclicos antidepressivos, e também à norepinefrina, da qual os tricíclicos parecem ser inibidores competitivos, se ligue ao respectivo receptor na mesma posição que a fenetilamina na sua conformação *trans*-escalonada (20,21,22).

Considerando que as estruturas químicas de alguns inibidores da MAO são reminiscentes da estrutura da anfetamina, agente catecolaminérgico, é muito provável que, além de agirem por inibição da MAO, essas drogas também competem com as catecolaminas pelos mesmos locais receptores. Este mecanismo dual é cooperativo no sentido de aumento no nível de catecolaminas no sistema nervoso central.

As características estruturais dos inibidores da MAO são um sistema π plano (anel aromático) e uma cabeça catiônica, com disposição análoga à dos substratos naturais desta enzima, tais como adrenalina, noradrenalina, tiramina e DOPA. Baseados nisto, Belleau & Moran (3,4) propuseram

que a interação entre a tranilcipromina e a MAO ocorre conforme mostra a Figura 6. Isto é, o medicamento complexa-se com a enzima ou através do par eletrônico não compartilhado do grupo amino ou mais provavelmente mediante a interação eletrostática entre o ion amônio positivamente carregado da amina e um grupo negativo da enzima.

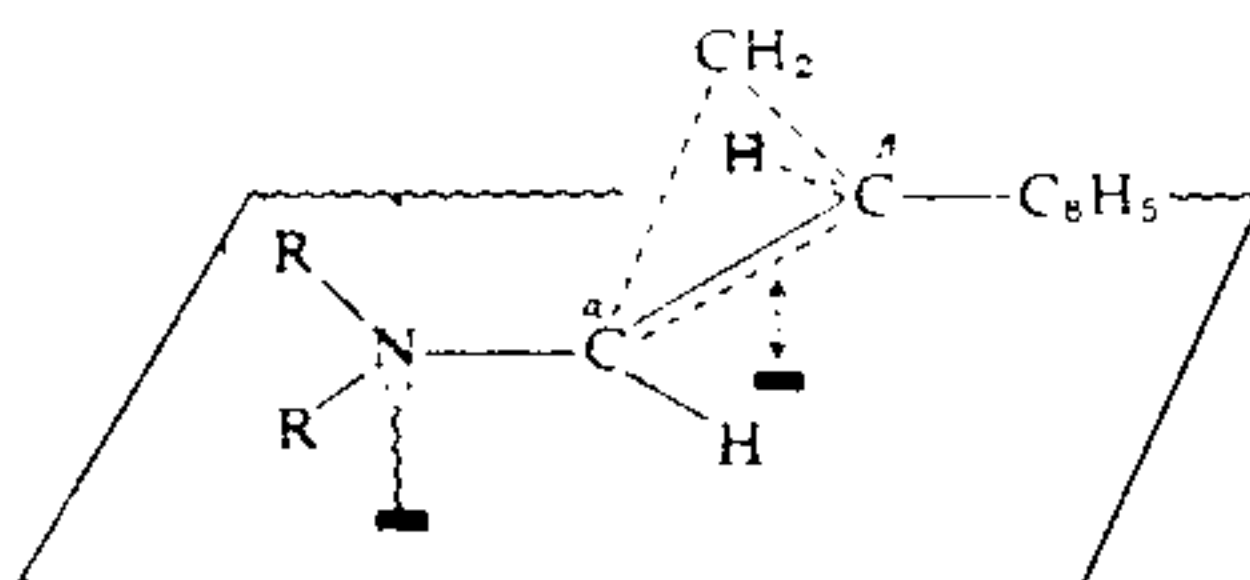


FIGURA 6

Modo de interação entre a tranilcipromina e a MAO. O medicamento complexa-se com a enzima ou através do par eletrônico não compartilhado do grupo amino ou, mais provavelmente, mediante a interação eletrostática entre o ion amônio positivamente carregado da amina e um grupo negativo da enzima. (Segundo Belleau & Moran (3)).

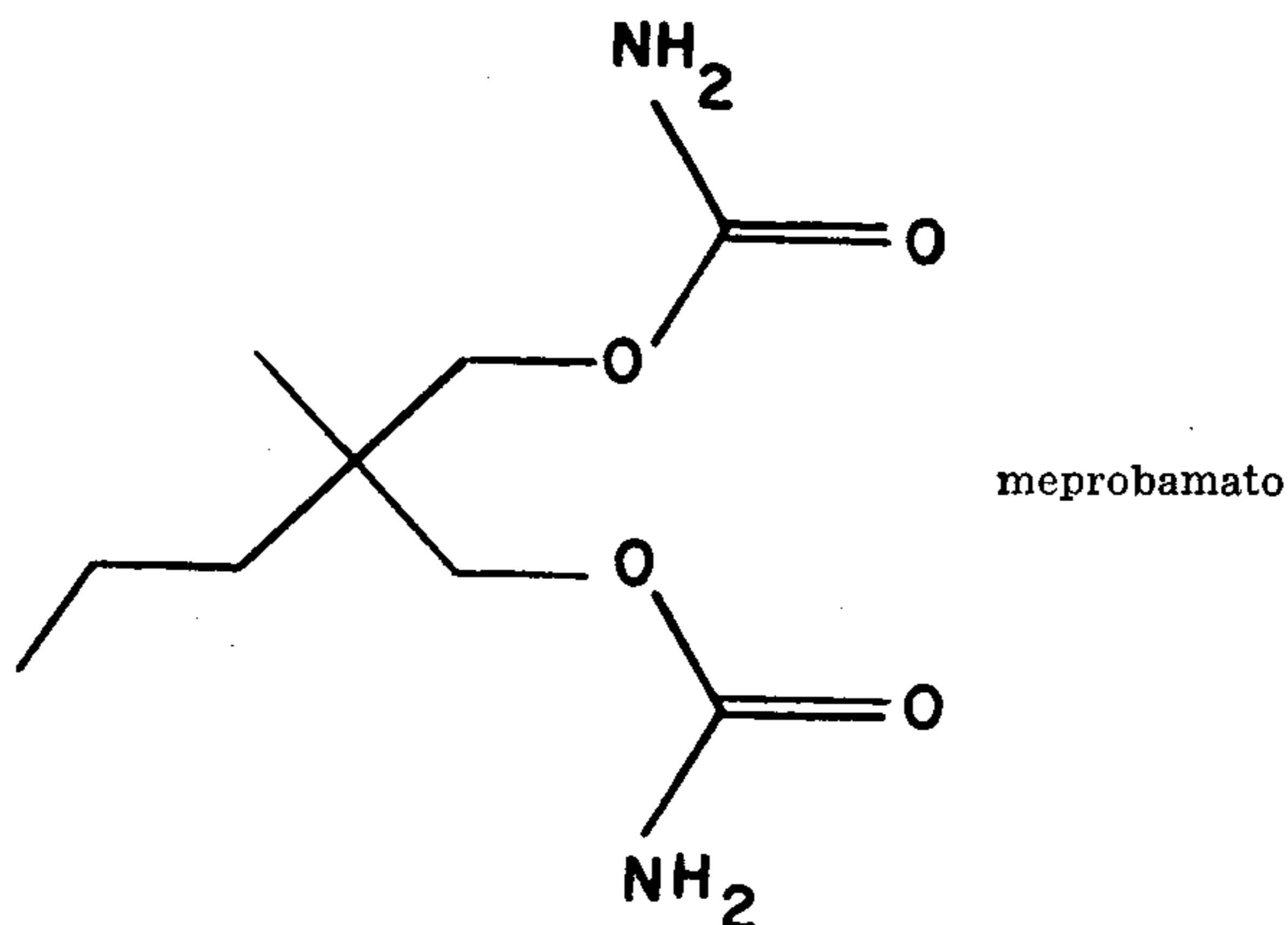
Interação semelhante foi recentemente proposta por Ho (14). Segundo ele, a tranilcipromina complexa-se com o centro ativo da MAO através de dois pontos: (a) o ion amônio da amina liga-se ao anion carboxilato da enzima por atração eletrostática; (b) o anel ciclopropano da amina — que pode funcionar como acceptor de próton porque tem propriedades semelhantes às dos sistemas eletrônicos π — interage com um grupo hidroxila da enzima formando um sistema O—H...ciclopropano (Figura 7).

C. *Ansiolíticos* — Os ansiolíticos, antigamente chamados tranqüilizantes menores, e hoje também conhecidos como tensiolíticos, são utilizados para combater neuroses e tensão, aliviar a excitabilidade psicomotora e coadjuvar no tratamento de certos sintomas de psicoses tóxicas. Segundo a estrutura química, podem ser divididos em três classes: carbamatos propanodiólicos e compostos relacionados, benzodiazepínicos, e compostos diversos. As Tabelas IX a XI mostram as estruturas e os nomes dos mais representativos de cada classe.

A idéia predominante, apoiada por dados experimentais, é que os ansiolíticos atuam sobre as vias das catecolaminas. Isto é corroborado pelo fato de as benzodiazepinas e barbitúricos diminuírem o processo de renovação (*turnover*) da noradrenalina, serotonina e outras aminas biógenas no cére-

TABELA IX

ANSIOLÍTICOS CARBAMATOS PROPANODIÓLICOS

**Nome Oficial**

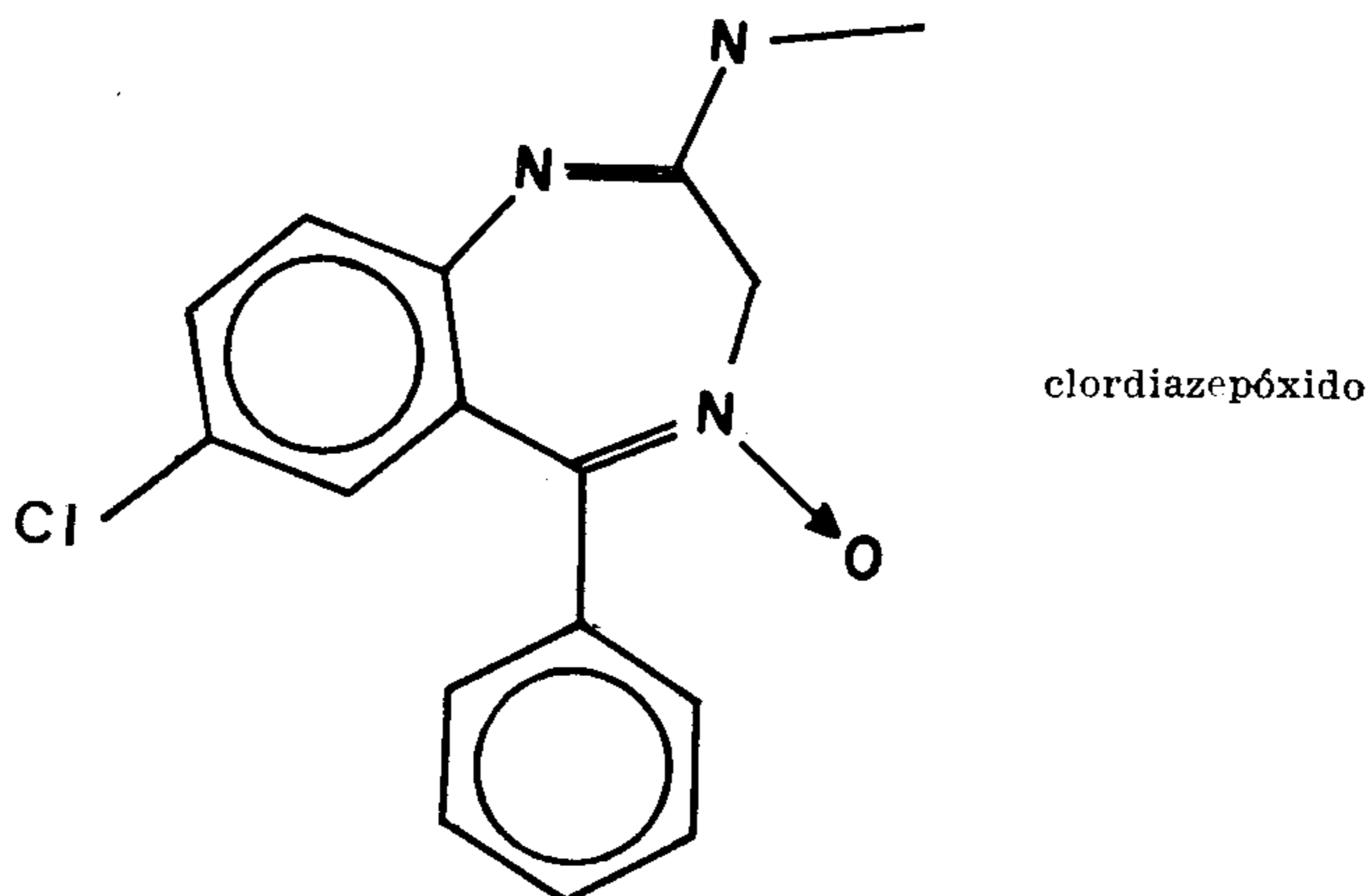
Carisoprodol
 Mebutamato
 Meprobamato
 Tibamato

Nome Comercial

Flexal, Rela, Soma
 Axiten, Capla, Mebutina
 Equanil, Miltown, Paxin
 Benvil, Solacen, Tybatran

TABELA X

ANSIOLÍTICOS BENZODIAZEPÍNICOS

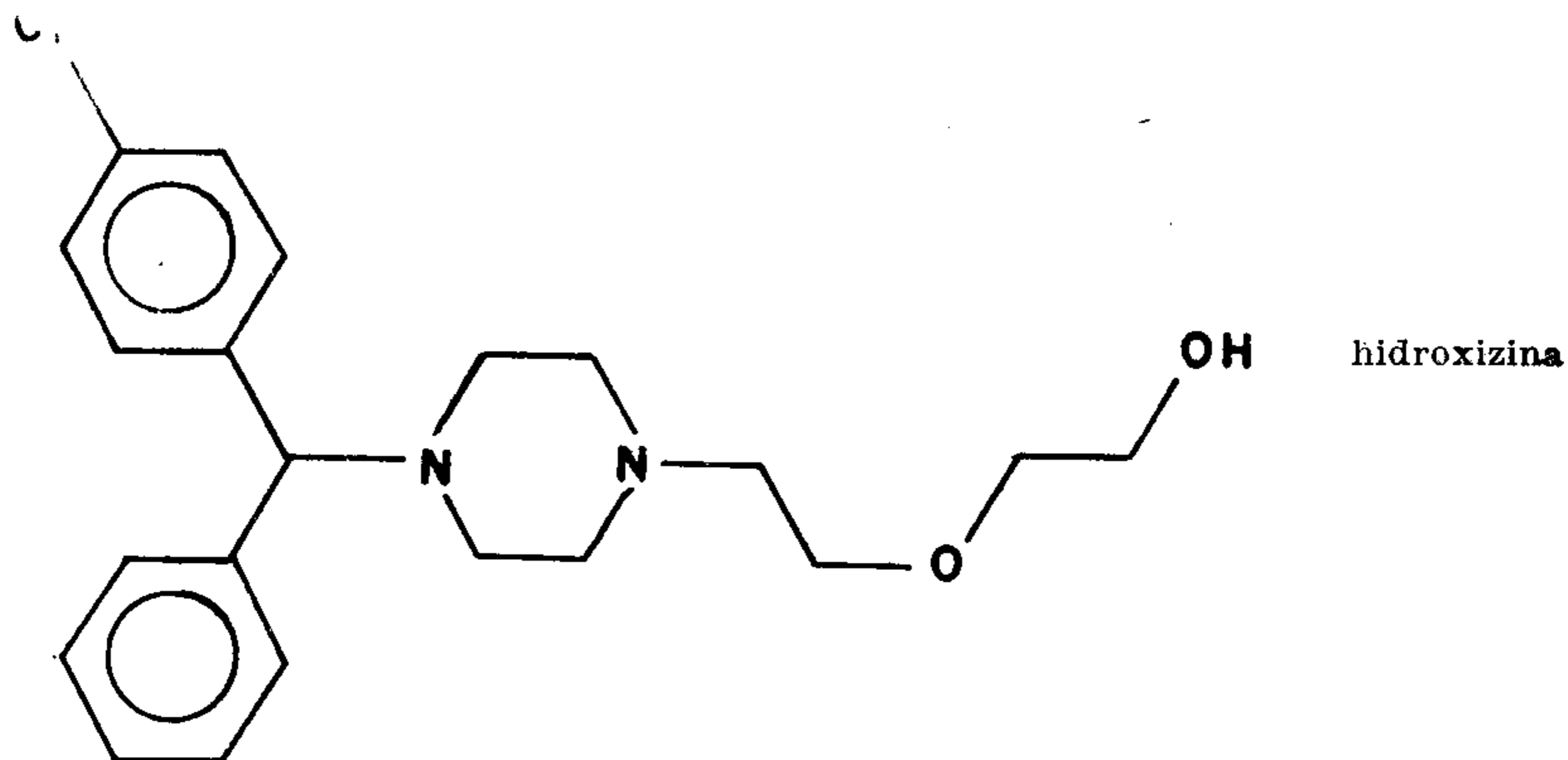
**Nome Oficial**

Clordiazepóxido
 Diazepam
 Flurazepam
 Medazepam
 Nitrazepam
 Oxazepam

Nome Comercial

Cebrum, Librium, Viansin
 Ansiolin, Valium, Vatran
 Dalmane
 Nobrium
 Mogadan, Mogadon
 Limbial, Serax, Serpax

TABELA XI
ANSIOLÍTICOS DIVERSOS

**Nome Oficial**

Buclizina
Clormezanona
Hidroxizina
Mefenoxalona
Oxanamida

Nome Comercial

Softran
Clorilax, Trancopal
Atarax, Neocalma
Lenetran, Trepidone
Quiactin

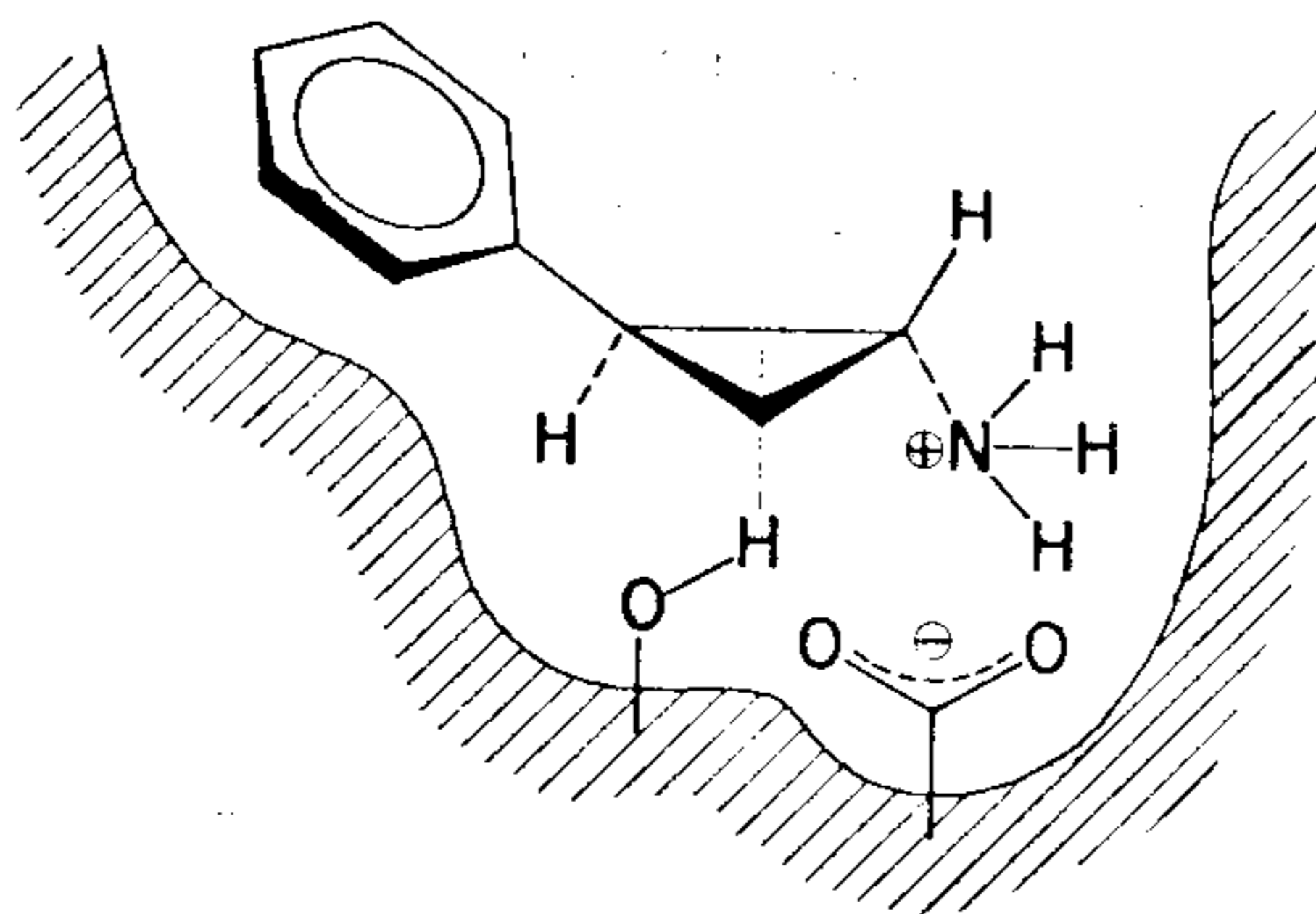


FIGURA 7

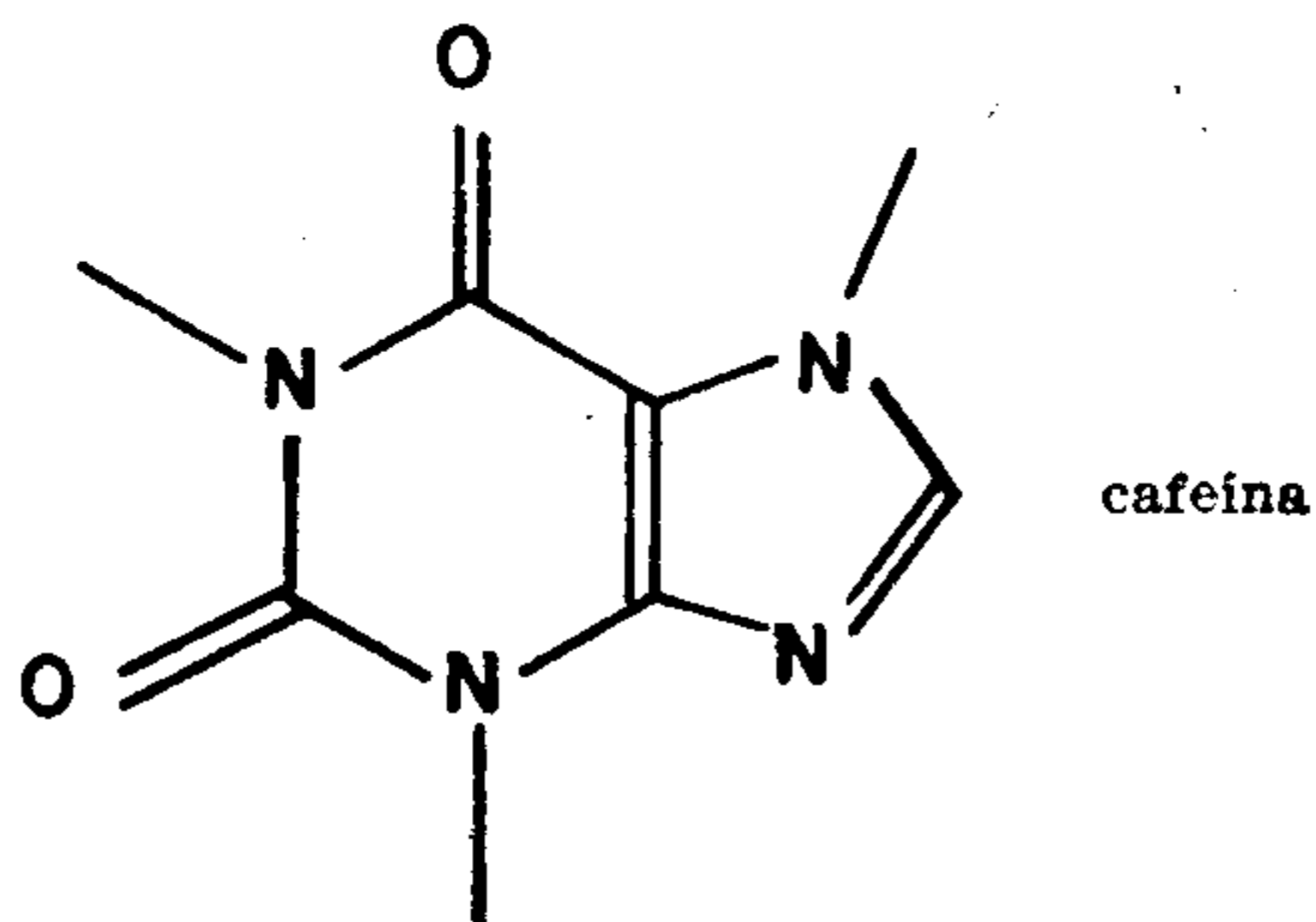
Interação da MAO com a trianilcipromina, segundo Ho (14)

bro (28). O processo de renovação diminuído da noradrenalina e serotonina pode ser em parte responsável por alguns dos efeitos farmacológicos e clínicos dos ansiolíticos. O seu mecanismo de ação ao nível molecular é, todavia, desconhecido.

D. Estimulantes Psíquicos — Os estimulantes psíquicos são utilizados para melhorar a disposição de ânimo. Entre eles encontram-se metilxantínicos, derivados fenalquilamínicos e compostos diversos (Tabelas XII a XIV).

TABELA XII

ESTIMULANTES PSÍQUICOS DERIVADOS XANTÍNICOS

**Nome Oficial**

Cafeína

Aminofilina

Fenetilina

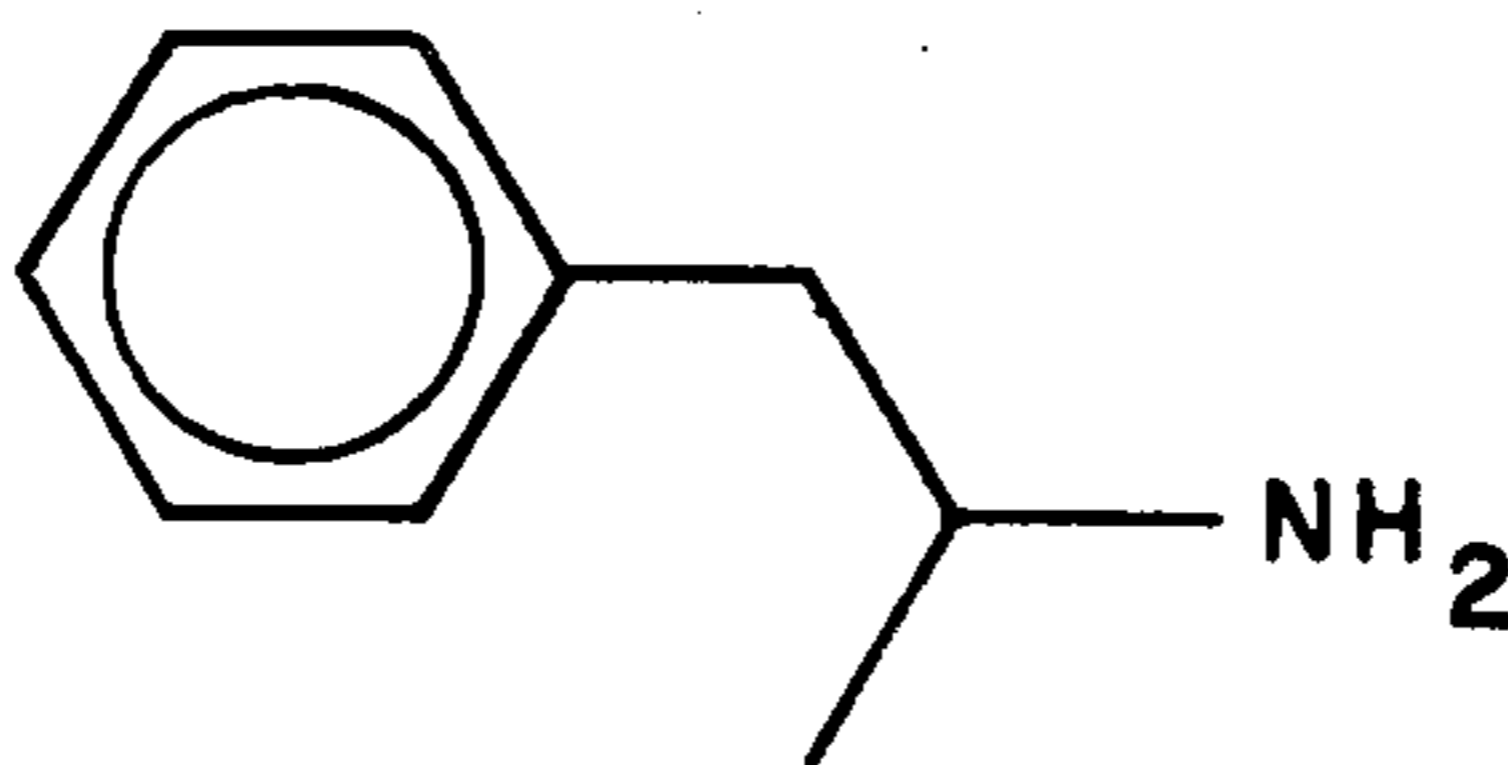
Nome Comercial

Tefamin

Captagon

TABELA XIII

ESTIMULANTES PSÍQUICOS DERIVADOS FENALQUILAMÍNICOS



anfetamina

Nome Oficial

Anfetamina

Benzfetamina

Dexanfetamina

Fenilpropanolamina

Fenmetrazina

Metanfetamina

Metilfenidato

Pipradrol

Nome Comercial

Benzedrine

Didrex

Dexedrine

Propadrine

Preludin

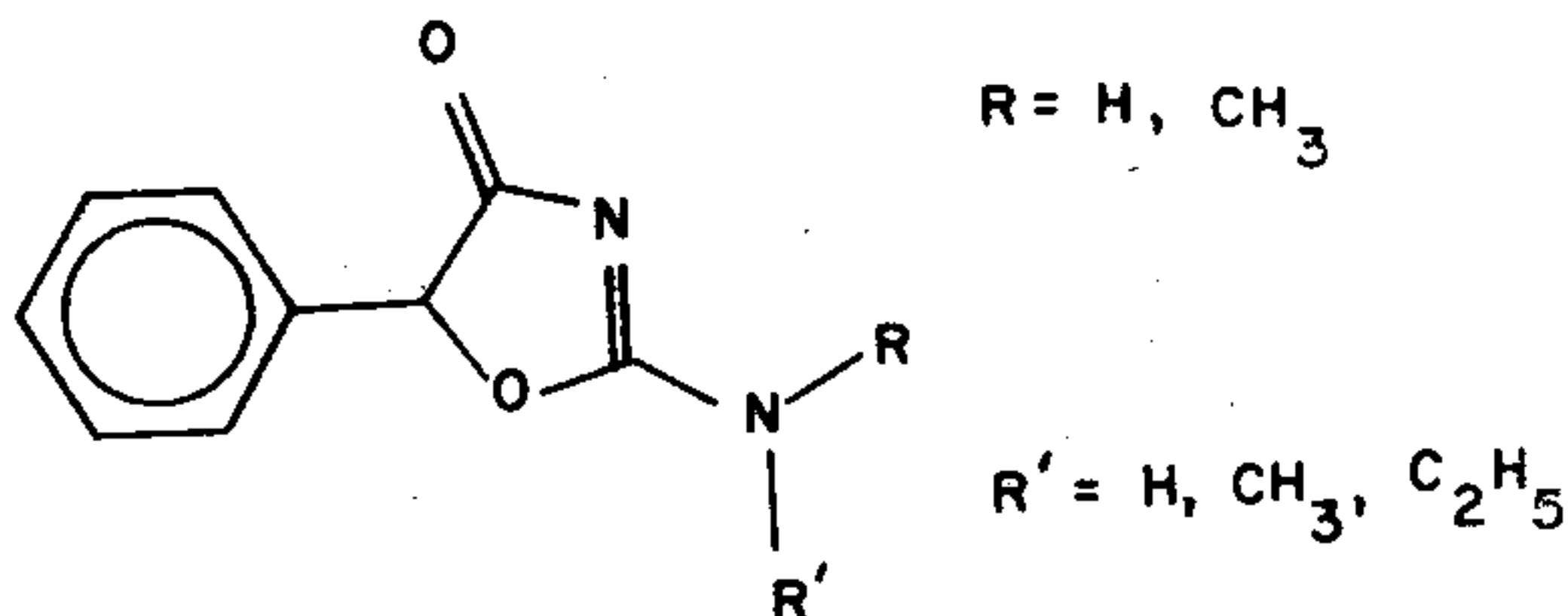
Methedrine

Centedin, Ritalin

Luxidin, Meratran

TABELA XIV

ESTIMULANTES PSÍQUICOS COMPOSTOS DIVERSOS



Nome Oficial

Fenozolona

Pemolina

Tozalinona

Nome Comercial

Ordinator

Endolin, Kethamed, Volital

Stimsen

As metilxantinas, especialmente a teofilina, devem a sua ação à inibição competitiva da fosfodiesterase nucleotídica cíclica, enzima que catalisa a conversão do 3',5'-adenosina fosfato cíclico (3',5'-AMP) em 5'-adenosinamonofosfato (5'-AMP), conforme mostra a Figura 8. Em resultado, aumenta a concentração do 3',5'-AMP cíclico nos músculos e também no sistema nervoso central.

O mesmo efeito é produzido pelas catecolaminas, mas por mecanismo diferente: estímulo da adenilciclase para converter o ATP em 3',5'-AMP cíclico, que desempenha papel fundamental em promover a glicogenólise. Portanto, o aumento em 3',5'-AMP cíclico causa o estímulo psíquico observado pela administração de metilxantinas.

Quanto às anfetaminas e simpatomiméticos relacionados, sabe-se que devem a sua ação *periférica* à liberação de catecolaminas, principalmente noradrenalina, dos locais de armazenamento nas terminações nervosas simpáticas (Figura 1). Suas ações *centrais*, todavia, não são perfeitamente conhecidas. Propuseram-se diversas teorias; nenhuma, porém, é de aceitação geral. Uma pretende que, considerando que elas atravessam a barreira hemato-encefálica e são atacadas pela MAO à velocidade mais baixa do que outras aminas simpatomiméticas, as fenalquilaminas poderiam atuar sobre os receptores da serotonina no cérebro. Outra, que goza de maior aceitação, afirma que a ação estimulante das anfetaminas é em grande parte mediada pelas vias catecolaminér-

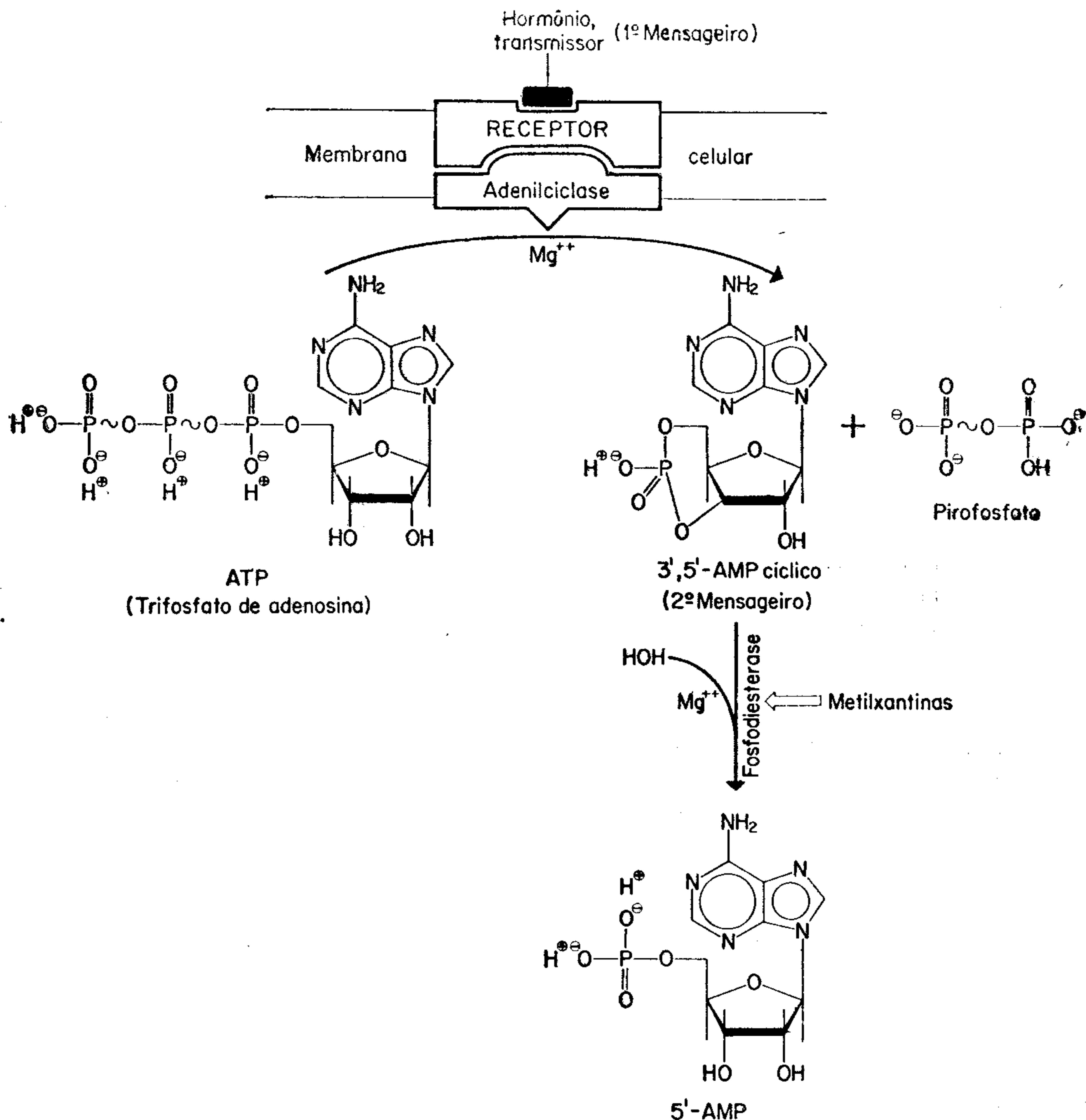


FIGURA 8

Mecanismo de ação dos metilxantínicos: inibição da fosfodiesterase, enzima que catalisa a conversão do 3',5'-AMP cíclico em 5'-AMP.

gicas, mormente dopaminérgicas. Segundo esta última teoria, as anfetaminas produzem seus efeitos centrais liberando, dos reservatórios intraneuronais lábeis de aminas recém-sintetizadas, dopamina e norepinefrina nas terminações nervosas. As anfetaminas atuam também por outros mecanismos: estímulo do próprio receptor de determinados neurotransmissores, inibição da MAO e bloqueio da recaptação dos neurotransmissores. Seja como for, os efeitos das anfetaminas resultam do estímulo cortical e possivelmente estímulo do

sistema reticular. Há também indícios de que as fenalquilaminas anorexigênicas podem atuar mediante estímulo dos núcleos laterais ou do centro de alimentação no hipotálamo.

Sugeriu-se que o mecanismo de ação dos sais e derivados do dimetilaminoetanol está relacionado com a biossíntese da acetilcolina, que se processa pelas seguintes etapas: serina → beta-etanolamina → colina → acetilcolina. Considerando que o dimetilaminoetanol é estruturalmente semelhante à colina, os sais e derivados do primeiro atuariam como precursores da biossíntese da acetilcolina que podem atravessar a barreira hemato-encefálica melhor do que a colina. Entretanto, não há nenhuma prova de que as condições anormais para as quais estes medicamentos têm sido receitados resultem da deficiência de acetilcolina no cérebro, tampouco que os efeitos produzidos por eles sejam consequência do aumento na concentração daquele transmissor químico.

E. Alucinogênicos — Os alucinogênicos, também chamados psicotomiméticos, psicossomiméticos, psicotogênicos, psicodislépticos, psicodélicos e místicomiméticos, embora de escassa aplicação terapêutica, apresentam grande interesse prático, porque o seu consumo ilegal constitui grave problema em vários países.

Visto que as bases farmacológicas e fisiológicas da potência alucinogênica ainda não foram elucidadas, não é possível propor uma teoria geral da alucinogênese (5,11). Contudo, há muito foi observado o antagonismo entre a LSD, alucinogênico extremamente potente, e a serotonina (10), fenômeno que pesquisas recentes confirmaram (1). Conhece-se também a tolerância cruzada entre a LSD, a psilocibina e a mescalina. Isto fez com que se aventasse a hipótese de que os alucinogênicos devem a sua ação por competirem com a serotonina pelos mesmos receptores centrais. De fato, conforme mostra a Figura 9, a LSD, por apresentar características estruturais e dimensionais complementares às do receptor da serotonina, pode complexar-se com este receptor, agindo como antagonista competitivo (18).

Em apoio dessa hipótese apontam-se, por um lado, as semelhanças estruturais entre as várias classes de alucinógenos mais potentes (Figura 10). Observe-se que todos eles têm, ou por ciclização parcial da cadeia lateral podem assumir, conformação indolalquilamínica, ou melhor triptamínica, que os torna análogos estruturais totais da serotonina ou parciais da LSD (19), se bem que Chothia & Pauling (6) discordem dessa interpretação e proponham conformações em que as cadeias laterais das moléculas dos alucinógenos triptamínicos e fenetilamínicos se encontram estendidas, imitando apenas parcialmente a conformação da LSD.

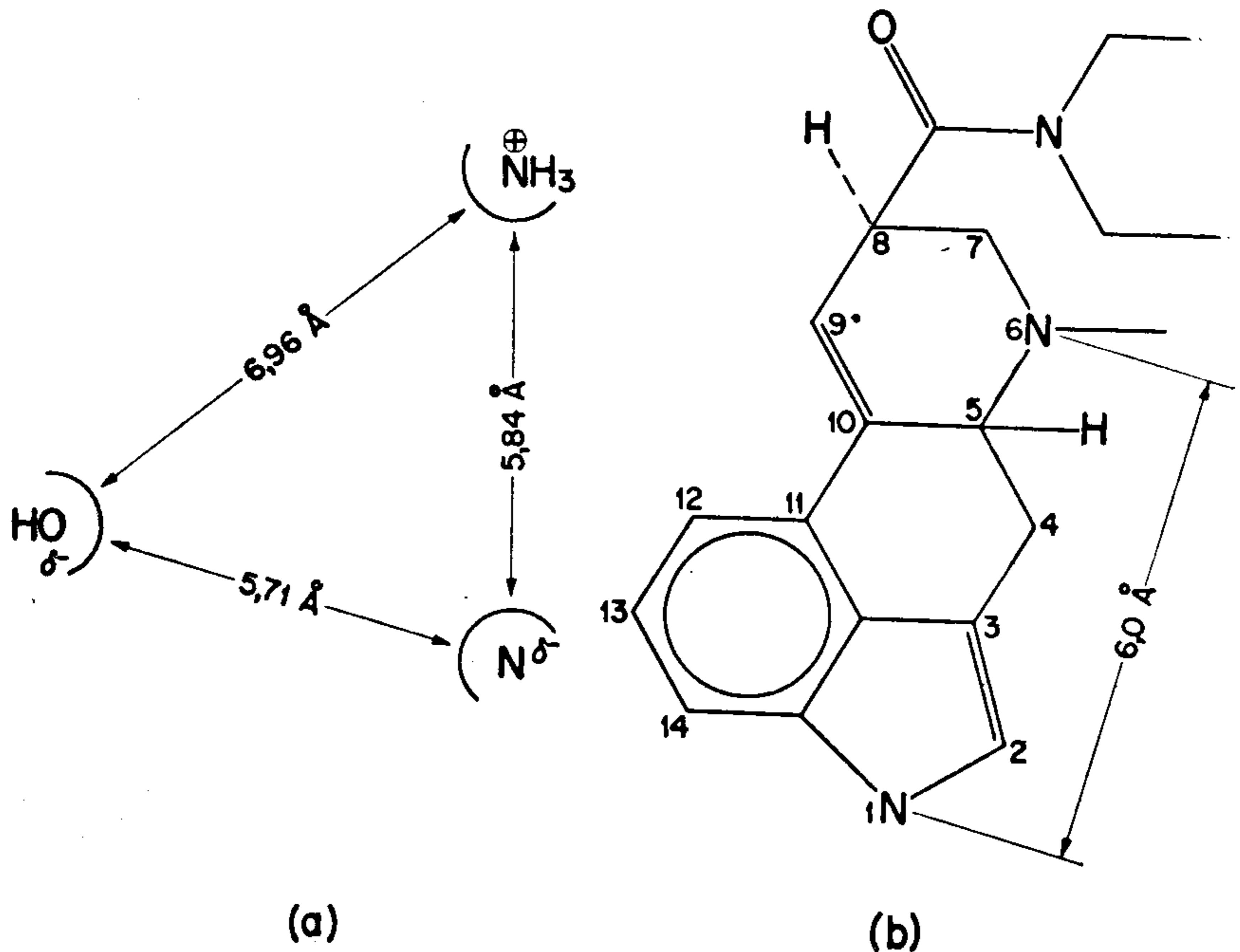


FIGURA 9

a) Características estruturais e dimensionais complementares às do receptor da serotonina, segundo Kier (17); b) A LSD complexa-se com este receptor, atuando como antagonista competitivo, segundo Kier (18).

Cálculos de orbital molecular, por outro lado, indicam que os alucinógenos têm HOMO entre 0 e +0,5 e, portanto, podem atuar como doadores de elétrons em complexos de transferência de carga (18,25), ainda que esta capacidade não seja tão acentuada como nos fenotiazínicos (Tabela XV).

TABELA XV
ATIVIDADE ALUCINOGENICA E INDICE HOMO

Psicotrópico alucinogênico	Atividade	kHOMO
LSD	3700	0,218
Psilocina	31	0,460
6-Hidrodietiltriptamina	26	0,470
2,4,5-Trimetoxifenetilamina	17	0,481
Mescalina	1	0,535

Segundo Kier (18).

A potência dos alucinógenos é, portanto, em parte determinada pela capacidade de (⁵): a) assumirem estrutura parcialmente análoga à da LSD e b) doarem elétrons.

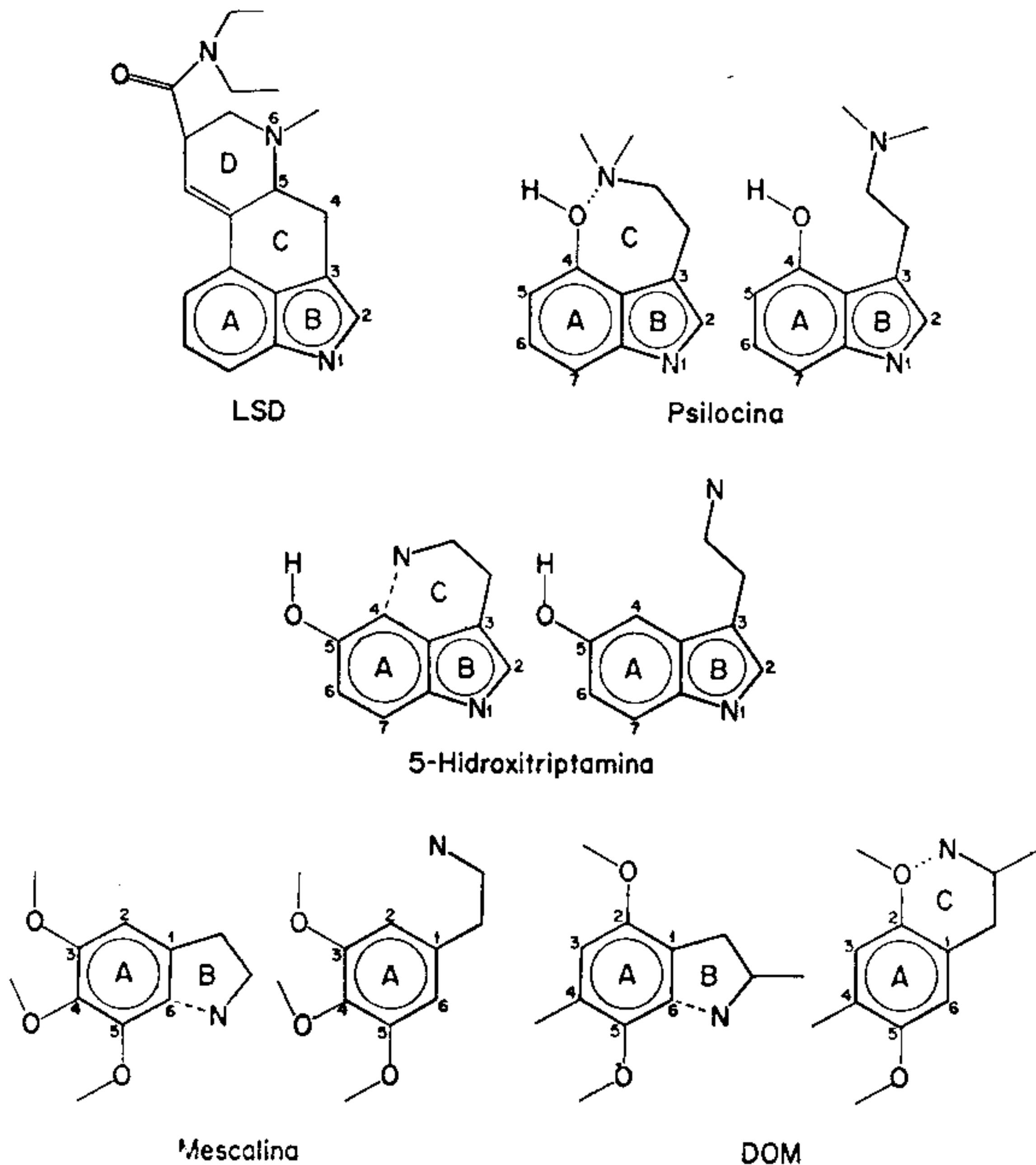


FIGURA 10

Semelhança estrutural entre as várias classes de alucinógenos (19).

Quanto à interação com o receptor, Green & Kang (¹³) opinam que ela se dá da seguinte maneira:

1. A posição 4 ou 5 ou 6 (ou mais de uma) da triptamina interage com um eletrófilo do receptor.
2. O grupo amino da triptamina ou estabelece uma atração eletrostática com um grupo ácido ou, menos prova-

velmente, forma uma ponte de hidrogênio com um doador de elétrons do receptor.

CONCLUSÃO

Desta análise sucinta depreende-se que pouco se sabe sobre o assunto exposto. De um lado, em grande número de psicofármacos eficazes não se descobriram, ainda, inequivocamente, quais as características estruturais essenciais para sua ação, isto é, não se sabe quais são os grupos psicofarmacofóricos. De outro, não se conhece, em muitos casos, o local exato de sua ação, tampouco a topografia dos hipotéticos receptores com que os psicofármacos se complexam ou interagem.

Não obstante, esforços vêm sendo feitos no sentido de elucidar essas questões. Com os progressos da psicofarmacologia, decorrentes dos modernos recursos e das pesquisas neste campo, espera-se que não levará muito tempo para que se esclareça perfeitamente o mecanismo de ação dos psicofármacos ao nível molecular. Isso auxiliará a introduzir medicamentos mais seletivos, mais potentes e menos tóxicos e assim enriquecer e melhorar o já vasto arsenal terapêutico de que os médicos dispõem para o tratamento das psicoses.

SUMMARY

PSYCHOPHARMACOLOGY AT THE MOLECULAR LEVEL

Psychotropic drugs acting in the central nervous system are commonly used in the treatment of mental disease.

Their mechanisms of action have not been fully understood. These actions are analysed and are correlated with an interaction or interference with catecholamines. Elective receptors for these may exist and be affected selectively.

This way of acting would be in accordance to the theory that attributes mental disease to a derangement of chemical activity at a molecular level. There still is doubt as to where these specific receptors might be localized.

The pharmacologic activity of all drugs that do act on the nervous system are reviewed, although in many instances the structures that are essential for their activity have not been definitely identified.

REFERÊNCIAS

1. Aghajanian G K — LSD and CSN transmission. *Annu Rev Pharmacol*, 12: 157-168, 1972.
2. Akiskal H S & McKinney W T Jr — Depressive disorders: toward a unified hypothesis. *Science*, 182:20-29, 1973.
3. Belleau B & Moran J — The mechanism of action of the 2-phenylcyclopropylamine type of monoamine oxidase inhibitors. *J Med Pharm Chem*, 5:215-219, 1962.
4. Belleau B & Moran J — Deuterium isotope effects in relation to the chemical mechanism of monoamine oxidase. *Ann N Y Acad Sci*, 107:822-839, 1963.
5. Brawley P & Duffield J D — The pharmacology of hallucinogens. *Pharmacol Rev*, 24:31-66, 1972.
6. Chothia C H & Pauling P J — Conformations of hallucinogenic molecules and their correlation. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 63:1063-1070, 1969.

7. Délay J & Deniker P — Méthodes Chimiothérapiques en Psychiatrie. Masson, Paris, 1961.
8. Dewhurst W G — New theory of cerebral amine function and its clinical application. *Nature (London)*, 218:1130-1133, 1968.
9. Gabay S & Harris S R — Mode and site of action of phenothiazines: an enzyme approach. *Top Med Chem*, 3:57-89, 1970.
10. Gaddum J H & Picarelli Z P — Two kinds of tryptamine receptor. *Brit J Pharmacol Chemother*, 12:323-328, 1957.
11. Giarman N J & Freedman D X — Biochemical aspects of the actions of psychotomimetic drugs. *Pharmacol Rev*, 17:1-25, 1965.
12. Gordon M — Phenothiazine drugs. *Top Med Chem*, 2:97-112, 1968.
13. Green, J P & Kang S — The correlation of electronic structures of indole derivatives with their biological activities. In Kier, L B, Ed, *Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology*, Springer, Berlin, pp. 105-120, 1970.
14. Ho B T — Monoamine oxidase inhibitors. *J Pharm Sci*, 61:821-837, 1972.
15. Horn A S & Snyder S H — Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 68:2325-2328, 1971.
16. Janssen P A J — Chemical anatomy of neuroleptic drugs. *Farm Rev* 65: 272-294, 1966.
17. Kier L B — Preferred conformation of serotonin and a postulate on the nature of its receptor from molecular orbital calculations. *J Pharm Sci*, 57: 1188-1191, 1968.
18. Kier L B — *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic, New York, 1971.
19. Korolkovas A — Interação da serotonina e antagonistas com os receptores. *Rev Paul Med*, 81:43-48, 1973.
20. Maxwell R A, Chaplin E, Eckhardt S B, Soares J R & Hite G — Conformational similarities between molecular models of phenethylamine and of potent inhibitors of the uptake of tritiated norepinephrine by adrenergic nerves in rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther*, 173:158-165, 1970.
21. Maxwell R A, Kennan P D, Chaplin E, Roth B & Eckhardt, S B — Molecular features affecting the potency of tricyclic antidepressants and structurally related compounds as inhibitors of the uptake of tritiated norepinephrine by rabbit aortic strips. *J Pharmacol Exp Ther*, 166:320-329, 1969.
22. Salama A I, Insalaco J R & Maxwell R A — Concerning the molecular requirements for the inhibition of the uptake of racemic 3H-norepinephrine into rat cerebral cortex slices by tricyclic antidepressants and related compounds. *J Pharmacol Exp Ther*, 178: 474-481, 1971.
23. Seeman P — The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. *Pharmacol Rev*, 24:583-655, 1972.
24. Sharma H L, Banerjee S P, Sharma V N & Mital R L — Possible conformation of phenothiazine drugs in interacting with CNS [central nervous system] receptor sites. *Ann Soc Sci Bruxelles, Ser 1*, 34:55-68, 1970.
25. Snyder S H — Psychodelic drug activity: electronic, steric and biochemical correlates. In Kier, L B, Ed, *Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology*, Springer, Berlin, pp. 238-261, 1970.
26. Stein L & Wise C D — Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science*, 171:1032-1036, 1971.
27. Sulser F & Sanders-Bush E — Effects of drugs on amines in the CNS. *Annu Rev Pharmacol* 11:209-230, 1971.
28. Wise C D, Berger B D & Stein L — Benzodiazepines: anxietyreducing activity by reduction of serotonin turnover in the brain. *Science*, 177:180-183, 1972.
29. Wise C D & Stein L — Dopamine- β -hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. *Science*, 181:344-347, 1973.