Teng Chei Tung
Frederico Navas Demetrio
Taís Michele Minatogawa-Chang

PSICOFARMACOLOGIA APLICADA

MANEJO PRÁTICO DOS TRANSTORNOS MENTAIS

3ª Edição

Atheneu

Psicofarmacologia Aplicada

Manejo Prático dos Transtornos Mentais

3ª Edição


SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO LEITOR
Tel.: 08000267753
www.atheneu.com.br
(21) 99165-6798 Facebook.com/editoraatheneu Twitter.com/editoraatheneu Youtube.com/atheneueditora

Psicofarmacologia Aplicada

Manejo Prático dos Transtornos Mentais

3ª Edição

Teng Chei Tung

Frederico Navas Demetrio

Taís Michele Minatogawa-Chang

Atheneu

Rio de Janeiro • São Paulo

2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo	—	*Rua Maria Paula, 123 - 18º andar* *Tel.: (11) 2858-8750* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*
Rio de Janeiro	—	*Rua Bambina, 74* *Tel.: (21) 3094-1295* *E-mail: atheneu@atheneu.com.br*

CAPA: Paulo Verardo

PRODUÇÃO EDITORIAL: Alice Barducci

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T282p
3. ed.

Teng, Chei Tung, 1966-
Psicofarmacologia aplicada : manejo prático dos transtornos mentais / Teng Chei Tung, Frederico Navas Demetrio, Taís Michele Minatogawa Chang. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 21 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-700-8

1. Psicofarmacologia. 2. Psicotrópicos. I. Demetrio, Frederico Navas. II. Chang, Taís Michele Minatogawa. III. Título.

23-84375 CDD: 615.78
CDU: 615.214

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

06/06/2023 13/06/2023

TUNG TC, DEMETRIO FN, MINATOGAWA-CHANG TM
Psicofarmacologia Aplicada – Manejo Prático dos Transtornos Mentais – 3ª edição

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU — Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

1

Bases Fisiológicas da Psicofarmacologia

Lucas Tokeshi
Odeilton Tadeu Soares

O domínio dos processos fisiológicos envolvidos na ação dos psicofármacos é importante para a escolha adequada de medicações, sua prescrição e o reconhecimento de eventuais efeitos adversos. A resposta clínica à medicação é modulada por cascatas de eventos que ocorrem desde a introdução da medicação no organismo do paciente até sua eliminação, sempre no contexto de características específicas de cada medicação e de cada indivíduo, que introduzem nuances nas considerações necessárias à boa prática clínica.

A farmacocinética estuda os aspectos relacionados ao movimento dos fármacos pelo organismo, desde sua absorção, passando por sua distribuição pelo organismo, sua metabolização e sua eliminação (excreção). A farmacodinâmica estuda os processos relacionados à ação do princípio ativo em seu sítio de ação.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

O primeiro passo após a administração da medicação é sua absorção, ou seja, a passagem do fármaco do sítio de aplicação para a corrente sanguínea. Essa passagem apresenta diversos moduladores, como a via de administração e as características específicas do fármaco (como acidez ou caráter básico, peso molecular, polaridade da molécula) e do organismo que o recebe (**Figura 1.1**).

A *via oral* é utilizada como preferencial para os tratamentos de longo prazo, por sua segurança (p. ex., não há risco de infecções por perda de continuidade da pele), ausência de dor, praticidade e economia (não necessita de seringa, agulha, acesso ou soro).

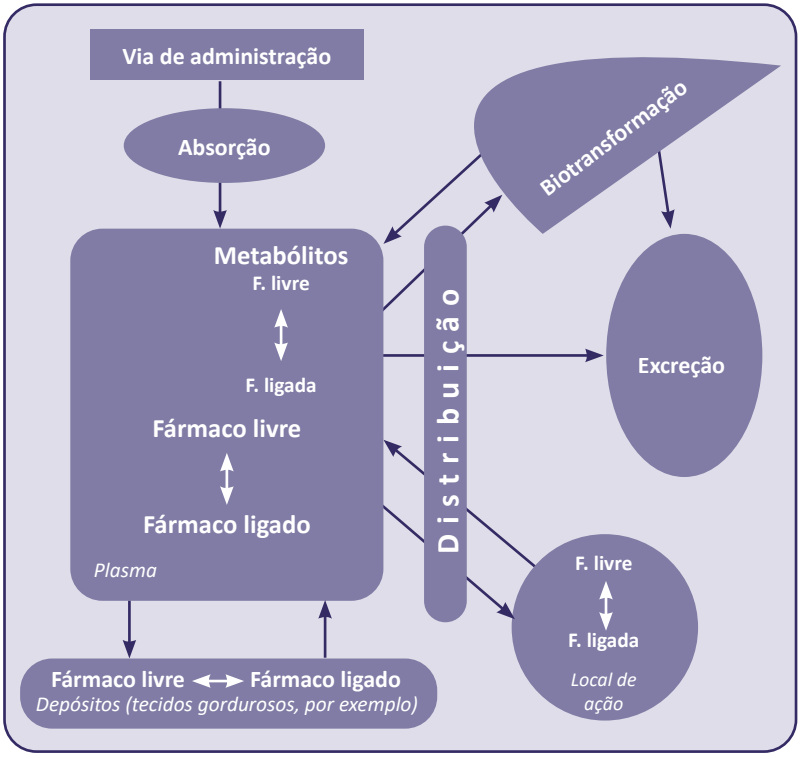

Figura 1.1. Etapas envolvidas na farmacocinética.
Fonte: acervo da autoria do capítulo.

Porém, cuidados especiais devem ser tomados, quando a ingesta é associada à nutrição parenteral. A utilização de carbamazepina e escitalopram nesse contexto pode ocasionar obstrução na sonda pela formação de precipitados.

O tempo de absorção pela via oral é modulado, para algumas substâncias, pela presença de alimentação concomitante à ingestão medicamentosa, e alterado pelo caráter ácido ou básico da substância ou pela apresentação da forma farmacêutica (**Tabela 1.1**).

Assim sendo, algumas medicações devem ser administradas em jejum, pois sua absorção é substancialmente prejudicada se ingeridas com alimentos, como é caso de levodopa, levotiroxina e omeprazol. Outras agem inversamente, como a ziprasidona, cuja absorção pode ser reduzida em mais de 50% quando administrada em jejum. A interação entre alimentos e medicações pode ocorrer ainda

em virtude da modificação da disponibilidade do fármaco, como a observada no uso de haloperidol gotas com café ou chá, devido à formação de cristais que podem deixar de ser ingeridos.

É importante ressaltar que a compreensão desse mecanismo tem implicações clínicas relevantes. Seguindo o exemplo da ziprasidona, esse tipo de fármaco deve ser administrado próximo às refeições ou no exato momento em que forem realizadas, pois há diminuição de sua disponibilidade com a ingesta em jejum. A correlação mais importante da absorção desse fármaco é com o número de calorias da refeição, não havendo relação com seu conteúdo lipídico, a despeito do entendimento inicial de que, por ser lipofílica, a absorção da ziprasidona estaria ligada a esse perfil de alimentação.

Fármacos de caráter ácido são mais bem absorvidos no estômago, onde o pH é baixo, enquanto medicamentos de caráter básico são absorvidos preferencialmente no intestino, onde o pH chega a 11.

Em função da capacidade de metabolização do epitélio gastrointestinal e da anatomia dos sistemas gastrointestinal e porta hepático, após a absorção pela via oral, algumas medicações apresentam **metabolização de primeira passagem**, quando pode haver uma primeira redução da disponibilidade do fármaco, ou a metabolização de forma inativa, absorvida oralmente, em uma forma ativa. Alguns fármacos podem sofrer interações farmacocinéticas

Tabela 1.1. Apresentações orais mais comuns de medicamentos

Apresentação oral	Vantagens
Cápsula gelatinosa	Rapidamente dissolvida no pH ácido estomacal, favorecendo absorção rápida
Comprimidos e drágeas	Formas mais econômicas As doses podem ser fracionadas se sulcados
Soluções	Fracionamento de doses com maior precisão Absorção rápida
Comprimidos orodispersíveis ou sublinguais	Facilidade para deglutição (pacientes com dificuldade para ingerir cápsulas ou resistentes à tomada de medicação) Rapidez na absorção
Liberação lenta, sustentada, prolongada	Maiores intervalos entre as doses ou doses únicas diárias Menos efeitos colaterais

Fonte: desenvolvida pela autoria do capítulo.

com indução ou inibição de enzimas que colaboram para esse processo. Um exemplo interessante seria a influência que a ingestão de toranjas exerce no metabolismo de enterócitos do antipsicótico quetiapina. A inibição da enzima que metaboliza esse medicamento pode acarretar maior concentração e, consequente, aumento de eventos adversos.

A *via intramuscular* não é utilizada preferencialmente no dia a dia, pois há risco de infecções por perda de continuidade da pele, é dolorosa e, por vezes, a absorção é errática. Como contraponto, é uma via fácil para a obtenção de níveis séricos terapêuticos rapidamente, sendo utilizada rotineiramente em situações de crise, como agitações psicomotoras.

A capacidade de absorção por essa via é claramente impactada pela apresentação da forma farmacêutica (solução aquosa, gelatinosa ou de depósito) e pelo caráter ácido ou básico da substância. O diazepam, p. ex., precipita-se quando administrado por via intramuscular, em função da diferença de pH entre a solução e o meio.

A via intramuscular é também utilizada para alguns antipsicóticos de depósito, que permitem a administração semanal, quinzenal, mensal ou trimensal, como haloperidol, risperidona e paliperidona, habitualmente indicados para pacientes pouco aderentes ao regime de tratamento.

A *via endovenosa* é pouco utilizada na Psiquiatria, pois necessita de acesso venoso, há risco de infecções e é incômoda para o paciente, que, quando agitado, frequentemente a mobiliza, provocando sangramentos e risco de contaminação para a equipe (como por HIV, vírus da hepatite C, sífilis). Essa modalidade apresenta a mais rápida velocidade de absorção, que é linear e total, possibilitando, concomitantemente, altas doses terapêuticas e eventos adversos mais significativos.

A *via intranasal*, que tem recebido atenção por ser a via de aplicação da escetamina, um fármaco cada vez mais utilizado no tratamento de quadros depressivos, é vantajosa porque, além de prática, possibilita a autoaplicação e dispõe de maior biodisponibilidade, o que viabiliza a utilização de menores doses e, subsequentemente, exibe melhor perfil de efeitos colaterais. Dessa forma, o uso de benzodiazepínicos por essa via, por vezes utilizada no contexto de síndromes de abstinência alcoólica graves, deve ser realizado lentamente, sob supervisão médica, observando-se o risco de sedação excessiva e depressão respiratória.

Outras vias, como a *intrarretal*, a *subcutânea* e a *transdérmica*, são pouco utilizadas em Psiquiatria. Como exemplo dessa via, temos os adesivos de nicotina para tabagistas. A *via inalatória*, usada para a administração de escetamina intranasal em quadros depressivos, demonstra resultados promissores.

Um conceito importante relacionado intimamente à absorção é o da biodisponibilidade, que se refere à velocidade e à fração do fármaco que alcança a circulação após sua utilização. A biodisponibilidade de medicações administradas por via oral é menor e mais lenta, conforme anteriormente discutido quanto à metabolização de primeira passagem e a eventuais frações não absorvidas da medicação, enquanto a biodisponibilidade de medicamentos administrados por via endovenosa é rápida e completa, uma vez que alcançam diretamente a circulação geral.

A administração de clorpromazina por via oral apresenta, em função da primeira passagem, níveis significativamente inferiores aos da administração da mesma dose por via intramuscular (até cinco vezes menores). Frequentemente, os pacientes não toleram a administração por via endovenosa em decorrência de quedas abruptas da pressão arterial e arritmias cardíacas.

Distribuição

A distribuição é o passo que envolve a passagem do fármaco, a partir do plasma, para os tecidos e o estabelecimento de um equilíbrio, que pode ocorrer pelo uso regular do fármaco ou por sua eliminação total.

No plasma, a medicação pode estar ligada a proteínas transportadoras, apresentando, no equilíbrio, determinada proporção entre a fração livre (dissolvida) e a fração ligada. Assim, quando a primeira, que é a fração ativa, é distribuída para os tecidos, parte da fração ligada se torna livre, mantendo uma proporção fixa. Devemos levar em conta que, para que esse equilíbrio ocorra, deve haver estabilidade da proteína transportadora, quando estiver presente, e nos tecidos de depósito.

A ligação a proteínas plasmáticas geralmente ocorre, para substâncias com caráter ácido, à albumina e, para substâncias de caráter básico, à alfa-1-glicoproteína ácida. Algumas substâncias, como o lítio, administrado oralmente como carbonato de lítio, não se ligam às proteínas plasmáticas, apresentando relação direta entre os níveis plasmático e terapêutico. Para outras substâncias, a

fração livre apresenta relação mais fidedigna com a quantidade da substância no sítio de ação e sua efetividade.

Pacientes com desnutrição apresentam menores níveis de albumina sérica, provocando uma alteração na fração disponível de medicamentos de caráter ácido. Da mesma maneira, pacientes com processos inflamatórios, p. ex., favorecem a elevação dos níveis da alfa-1-glicoproteína ácida, modificando a fração livre de medicamentos de caráter básico.

Oscilações de peso determinam modificações de volumes de água e gordura corporal que podem impactar a reserva dos depósitos e a distribuição das medicações, motivando a necessidade de eventuais ajustes para que a fração ativa disponível no tecido alvo seja mantida.

Outros determinantes de variações da velocidade de distribuição incluem o fluxo sanguíneo regional e eventuais barreiras, como a hematoencefálica, a qual determina algumas características específicas da medicação, visto que facilita a passagem de moléculas pequenas (de baixo peso molecular), lipossolúveis e de baixo grau de ionização.

Quando dois medicamentos com os mesmos princípios ativos apresentam biodisponibilidade similar, bem como tempo para o pico de concentração sanguínea, diz-se que possuem **bioequivalência**. Os genéricos são, por definição, bioequivalentes aos medicamentos considerados de referência.

Biotransformação (metabolização)

A alteração química pela ação de grupos enzimáticos específicos que os fármacos sofrem no organismo, favorecendo a neutralização e a excreção, é denominada metabolização. Chamamos de biotransformação especificamente quando o processo envolve substâncias endógenas. Apesar de, classicamente, apenas o fígado ser associado à metabolização, o processo pode ocorrer em diversos sítios, incluindo trato gastrointestinal, rins, pele e tecido adiposo, além do próprio tecido cerebral. Esse processo determina a velocidade de eliminação da substância, sendo o tempo necessário para a redução da concentração plasmática em 50% denominado meia-vida.

A transformação pode originar, além de substâncias neutras, inativas, substâncias com atividade farmacológica ou, eventualmente, toxicidade. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, apresenta como metabólito ativo com ação noradre-

nérgica a norfluoxetina; a risperidona, cuja meia-vida é relativamente curta, de 3 horas, é metabolizada em 9-hidroxi-risperidona, substância com meia-vida mais longa (22 horas), permitindo a tomada de apenas uma dose diária.

Algumas faixas etárias apresentam limitações específicas da atividade metabólica. Os recém-nascidos, p. ex., exibem atividade metabólica reduzida, com dificuldade para metabolizar alguns fármacos e a bilirrubina (incapacidade de conjugação glicurônica), o que pode ocasionar icterícia. Os idosos demonstram menor atividade enzimática, favorecendo o uso de menores doses de medicamentos e o aparecimento mais frequente de reações adversas e interações medicamentosas.

Em geral, a metabolização ocorre em duas etapas: a primeira, no retículo endoplasmático, que visa à "funcionalização", onde a substância é transformada em hidrofílica, principalmente por meio da oxidação, mediada pelo sistema mono-oxigenase do citocromo p450. A segunda fase é a conjugação, que ocorre no citoplasma celular, em que o grupo funcional é ligado ao substrato mediante uma ligação covalente, em especial ligando-se a ácido glicurônico, sulfato e acetato, o que torna o produto menos lipossolúvel do que a molécula original.

As enzimas do citocromo p450, proteínas de membrana do retículo endoplasmático que contêm um grupo heme, recebem esse nome por apresentarem pico de absorção na espectofotometria quando expostas a ondas de 450 nm. Atualmente, centenas já foram identificadas, sendo mais de 50 funcionais em seres humanos. Para a denominação de cada uma, geralmente se utiliza o prefixo CYP seguido pelo número da família, sendo CYP1, CYP2 e CYP3 as três famílias mais frequentemente envolvidas na biotransformação em humanos. As principais enzimas são a CYP2D6 e a CYP3A4, sendo a última responsável pela metabolização de grande parte dos fármacos em conjunto com a CYP3A3 (que é estrutural e funcionalmente parecida) e por mais de 50% de todas as isoformas presentes no fígado humano.

Outras vias enzimáticas importantes incluem as uridina difosfato glicuronosil-transferases (UGT) e a flavina-mono-oxigenase (FMO), que atuam na metabolização do ácido valproico, da carbamazepina, da imipramina e da clomipramina.

Essas enzimas podem apresentar polimorfismos genéticos, com capacidades maiores ou menores de ação, que clinicamente se traduzem na presença populacional de metabolizadores rápidos e lentos. Essas apresentações são relacionadas a características

genéticas, sendo observadas diferentes prevalências em diferentes raças. Os orientais, p. ex., apresentam prevalência de 20% de metabolizadores lentos dos substratos da CYP2C19, enquanto, entre europeus, a prevalência é de 3% a 5%.

Inibição e indução enzimáticas

A atividade do citocromo p450 é modulada por diversas substâncias, incluindo compostos ingeridos diariamente, como alimentos, poluição e medicamentos (**Figura 1.2**). A modulação pode estar associada a porções envolvidas na metabolização daquela substância, afetando o nível sérico da própria substância ingerida, ou a porções envolvidas na metabolização de outras substâncias/fármacos.

Entre os fenômenos observados, é evidente que alguns fármacos induzem ao aumento da atividade enzimática, elevando a capacidade metabolizadora da via e facilitando a redução do nível plasmático das substâncias que são transformadas por ela. Um exemplo é a carbamazepina, que reduz o nível sérico de diversos antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos e de anticonvulsivantes, incluindo o dela própria.

Outras substâncias inibem a atividade enzimática, reduzindo a capacidade metabolizadora da via e facilitando o aumento do nível plasmático das substâncias que transformadas por ela. O fluconazol, um antifúngico, é um importante inibidor enzimático, favorecendo o aumento de diversos psicotrópicos. Os inibidores da

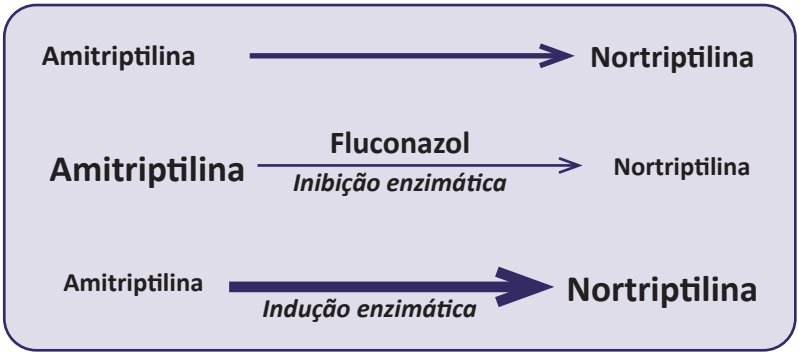

Figura 1.2. Representação gráfica de exemplos de indução e inibição enzimáticas na função do citocromo p450.
Fonte: acervo da autoria do capítulo.

monoamino-oxidase (IMAO) inibem a ação dessa enzima, responsável pela metabolização de serotonina, dopamina e noradrenalina, aumentando suas concentrações nos sítios de ação.

Quando a via de metabolização de um fármaco está inibida ou induzida, sua concentração sérica é aumentada ou reduzida, respectivamente. Assim, podemos eventualmente observar modificações do impacto de efeitos adversos com determinado tratamento. Clinicamente, como muitas medicações são metabolizadas por mais de uma via, impactos variáveis são verificados. O tempo para início dessas interações geralmente é curto, mas algumas substâncias podem induzir ou inibir a atividade de sistemas enzimáticos semanas ou meses após o início da ingesta.

Excreção

A excreção, que é a eliminação do fármaco e de seus metabólicos, ocorre usualmente após a metabolização, na qual as substâncias se tornam mais hidrossolúveis, facilitando sua eliminação.

A eliminação pode se dar por via renal, como ocorre com a maioria dos psicofármacos. Nos glomérulos, ela é preferencialmente de moléculas de baixo peso (inferior a 20.000) que estejam sendo transportadas em sua forma livre. Em pacientes com intoxicação exógena, podemos aumentar a eliminação do fármaco e de seus metabólitos com a administração de substâncias que acidifiquem ou alcalinizem a urina. Nos túbulos contorcidos proximais, ocorre transporte ativo, o qual não é afetado pela ligação plasmática das substâncias.

A eliminação intestinal, além das substâncias transformadas e eliminadas pela bile, conta com a parte das medicações que não foi absorvida pelo organismo. Essas substâncias podem ser reabsorvidas pelo intestino (ciclo entero-hepático), favorecendo a ação do fármaco por um período mais longo (como é o caso da clorpromazina).

A excreção por via pulmonar geralmente se restringe a medicamentos anestésicos. As diversas glândulas do corpo, como as sudoríparas, lacrimais, salivares e mamárias, também eliminam, em menor quantidade, os fármacos e seus metabólitos. Assim, a administração de medicamentos a pacientes que estão amamentando deve ser cuidadosamente avaliada e, preferencialmente, a amamentação deve ser realizada longe da ingestão medicamentosa.

FARMACODINÂMICA

A farmacodinâmica estuda a ação de um fármaco em seu sítio final de ação ou receptor e a influência desse fármaco no efeito de outro. O mecanismo de ação das medicações psiquiátricas habitualmente envolve processos pré-sinápticos, modificando a função sináptica, ou tem ação direta em receptores pré ou pós-sinápticos, sendo modulado pela afinidade, que é a capacidade de ligação do fármaco ao sítio de ação, e pela atividade intrínseca, que é a capacidade de produzir ou bloquear a produção de um estímulo.

Impulso

A membrana celular do neurônio encontra-se permanentemente polarizada, com predomínio de cargas elétricas negativas no interior da célula. A concentração de sódio é 10 vezes maior no meio extracelular, ocorrendo o inverso com a de potássio.

Para manter esse equilíbrio, uma proteína da membrana funciona como uma bomba que transporta sódio para fora e introduz potássio no meio intracelular utilizando a energia resultante da oxidação dos alimentos. Esse mecanismo permite a formação de impulsos elétricos e sua propagação. Um impulso nervoso é uma onda de despolarização provocada pela abertura súbita de canais de sódio, possibilitando a passagem rápida de sódio para o interior da célula, com inversão da polaridade da membrana. Esse evento dura milésimos de segundo; logo a seguir, os canais de sódio são inativados e a membrana é repolarizada com a saída de quantidade equivalente de potássio. Assim, o impulso vai sendo propagado pela célula.

Neurotransmissão

Os neurotransmissores (**Tabela 1.2**) são sintetizados dentro da própria célula a partir de precursores. O precursor da serotonina é o aminoácido triptofano, que é convertido em 5-hidroxitriptofano (5HTP) pela enzima triptofano hidroxilase. O 5HTP é convertido em serotonina pela enzima aromática aminoácido descarboxilase. O aminoácido precursor da noradrenalina e da dopamina é a tirosina, a qual é convertida em dopa por meio da enzima tirosina hidroxilase. A dopa é transformada em dopamina pela enzima dopadescarboxilase e, por último, a dopamina é transformada em noradrenalina pela ação da enzima dopamina beta-hidroxilase.

Tabela 1.2. Principais neurotransmissores no SNC

Neurotransmissores	
Serotonina (5HT)	Neurotensina
Dopamina (DA)	Colecistocinina (CCK)
Noradrenalina (NA)	Gastrina
Adrenalina	Secretina
Acetilcolina (ACH)	Betaendorfina
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Angiotensina
Ácido glutâmico (glutamato)	Glucagon
Ácido aspártico (aspartato)	Insulina
Glicina	Leptina
Substância P	Hormônios tireoidianos
Neurocininas A e B	Ocitocina
Óxido nítrico	Vasopressina
Monóxido de carbono	Prolactina

Fonte: desenvolvida pela autoria do capítulo.

No interior da célula, os neurotransmissores são armazenados em vesículas, as quais são de natureza lipídica, e, quando liberados delas, são destruídos por enzimas como MAO e catecol-O-metiltransferase (COMT) ou pela ação do cálcio que entra na célula com a chegada do impulso nervoso. O neurotransmissor é lançado no espaço entre as membranas pré e pós-sináptica denominado fenda sináptica (**Figura 1.3**).

Na fenda sináptica, as moléculas do neurotransmissor têm acesso aos receptores, que são estruturas tridimensionais predominantemente proteicas, cuja estrutura complementa a dos neurotransmissores. Depois de sofrerem alteração em sua conformação, são capazes de interagir entre si, formando um complexo neurotransmissor-receptor que provoca a abertura de canais iônicos específicos, alterando a polaridade da membrana e ativando enzimas formadoras de mensageiros químicos (segundos mensageiros) no citoplasma do neurônio pós-sináptico.

Esses segundos mensageiros modificam as reações químicas no citoplasma e no núcleo desse neurônio, alterando seu funcionamento e causando um efeito biológico. Em cada célula existem dezenas de milhões de receptores. Entretanto, apesar de haver mais de um trilhão de colisões por segundo entre o neurotransmissor

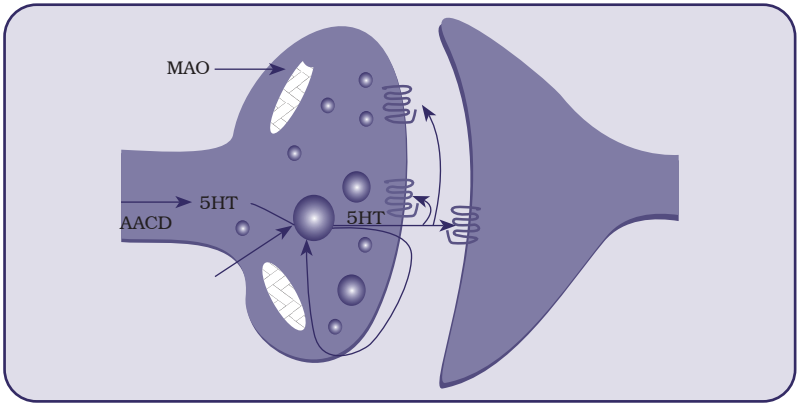

Figura 1.3. Neurônio serotonérgico e mecanismos de recaptação e degradação pela monoamino-oxidase (MAO).
Fonte: acervo da autoria do capítulo.

e o receptor, somente alguns milhões são eficazes. Esses números demonstram o dinamismo desse processo, mostrando que, mesmo que uma substância tenha afinidade pelo receptor, outros fatores vão interferir na ação das diversas substâncias e em seus consequentes efeitos farmacológicos.

Agonismo, antagonismo, afinidade e atividade intrínseca

O efeito do fármaco sobre a via é classificado em: antagonismo (bloqueio da ação), agonismo (mimetização) e agonismo inverso (quando ocorre o efeito oposto). Além disso, o efeito pode ser classificado em relação à via pela qual ocorre (direta ou indireta) e quanto à capacidade dessa ligação de produzir efeito sobre o receptor (parcial ou total).

A levodopa, que eleva a disponibilidade da dopa, um precursor da dopamina, e os IMAO, que diminuem a desnaturação de neurotransmissores, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica, são exemplos de medicamentos com ação em processos intracelulares pré-sinápticos, agonistas indiretos.

A carbegolina é uma molécula cuja ação ocorre diretamente sobre o receptor pós-sináptico dopaminérgico, preferencialmente os receptores do tipo D2, sendo um fármaco utilizado frequentemente no tratamento da doença de Parkinson (agonista). Os benzodiazepínicos e o álcool são estimulantes (agonistas) dos receptores pós-sinápticos do GABA e apresentam efeito inibidor sobre o

sistema nervoso central (SNC). As betacarbolinas são substâncias que, ligando-se aos mesmos receptores, têm efeitos opostos aos dos benzodiazepínicos (agonistas inversos).

Os antipsicóticos típicos e atípicos (exceto o aripiprazol) atuam sobre os receptores dopaminérgicos, também especialmente sobre os receptores D2, causando o bloqueio desses (antagonistas). Além da ação dos antipsicóticos atípicos como antagonistas parciais de receptores serotoninérgicos, outra diferenciação entre essas duas classes está relacionada à intensidade de ligação aos receptores dopaminérgicos. O aripiprazol, antipsicótico atípico, é um antagonista de receptores serotoninérgicos tipo 5HT2a e agonista parcial dopaminérgico que apresenta alta ligação aos receptores, modulada pela afinidade ao sítio de ligação, mas que origina um estímulo de menor intensidade (agonismo parcial) em relação à dopamina (aproximadamente 30%).

A ação em receptores pré-sinápticos pode ser exemplificada pela ação antagonista alfa-2-adrenérgica da mirtazapina no receptor pré-sináptico, que desencadeia um aumento da liberação de noradrenalina e serotonina na fenda sináptica.

Modulações neuroadaptativas

A estimulação crônica provocada pelo uso contínuo pode desencadear fenômenos neuroadaptativos que aumentam ou reduzem a ação dos fármacos. Em função do aumento crônico da liberação do neurotransmissor ou do agonismo do fármaco, ocorre uma redução da produção de receptores ou *down-regulation*, fenômeno relacionado à tolerância decorrente do uso contínuo de benzodiazepínicos.

A discinesia tardia, evento potencialmente atribuível à *up-regulation*, ocorre em função do bloqueio crônico de receptores dopaminérgicos por antagonistas (os antipsicóticos) no estriado motor. Esse bloqueio crônico daria origem a aumento da produção e hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos anômalos, correspondendo clinicamente a movimentos involuntários.

Tolerância

O uso crônico de substâncias psicoativas pode estar associado à redução do efeito do fármaco inicialmente observado. Diversos fenômenos estão relacionados à indução de tolerância, como mecanismos de metabolização, *down-regulation* e fatores ambientais.

O uso crônico do álcool está associado à indução de enzimas metabolizadoras do citocromo p450, levando à metabolização mais rápida de diversas substâncias, incluindo o próprio álcool. Os benzodiazepínicos e o álcool, que se ligam aos receptores GABAérgicos, provocam o *down-regulation* das vias moduladas pelos receptores GABA.

Período de latência

O período entre o início da administração de um fármaco e o início do efeito terapêutico esperado é variável. Uma distinção necessária diz respeito ao efeito farmacológico esperado, como ocorre com os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e sua ação na ejaculação precoce. O efeito farmacológico esperado sobre a ejaculação precoce está associado à ligação direta a receptores serotoninérgicos tipos 5HT2a e 5HT2c.

O efeito antidepressivo e o efeito no tratamento de transtornos ansiosos estão relacionados não só à ação em receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos serotoninérgicos, mas também a alterações de segundos mensageiros intracelulares, conformação da fenda sináptica e fenômenos neuroadaptativos. Esses processos geralmente ocorrem de forma progressiva e têm significância clínica a partir de duas a três semanas para os antidepressivos em geral.

Fatores que modulam a resposta à substância

Conforme já discutido, características individuais modificam a resposta à medicação (**Tabela 1.3**), principalmente mediante a modulação de aspectos farmacocinéticos. O gênero do paciente altera a proporção de água e gordura do organismo, modificando a distribuição de gordura. Os homens, p. ex., apresentam maior atividade de enzimas do citocromo p450. A idade modifica a efetividade das enzimas do citocromo p450. Portanto, recém-nascidos e idosos demonstram maior dificuldade na metabolização de diferentes fármacos.

O conhecimento e a revisão constante desses fatores são importantes tanto para a escolha do medicamento quanto para a posologia prescrita, assim como para compreender possíveis efeitos terapêuticos passíveis de serem modificados (em relação ao tempo para o início da manifestação) e efeitos adversos que podem se tornar mais ou menos presentes.

Tabela 1.3. Fatores individuais que modificam a resposta à medicação

Gênero
Idade
Estado nutricional (ligação a proteínas plasmáticas)
Gestação
Comorbidades clínicas
Genética (metabolizadores rápidos/lentos)
Medicamentos em uso

Fonte: desenvolvida pela autoria do capítulo.

BIBLIOGRAFIA

- Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a sinopsis. J Affect Disord. 2001;62(1):101-11.
- Bach R. Nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) in the brain. Neurochem Int. 1993;23(4):297-318.
- Bazire S. Psychotropic Drug Diretory 2003/2004. London: Fivepin Publising Limited, 2003.
- Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. Br J Psychiatr. 2001;178:399-405.
- Benarroch EE. Neuropeptides in the sympathetic system: presence, plasticity, modulation and implications. Ann Neurol. 1994;36(1):6-13.
- Bhamre S, Bhagwat SV, Shankar SK, Boyd MR, Ravindranath V. Flavin-containing monooxygenase mediated metabolism of psychoactive drugs by human brain microsomes. Brain Res. 1995,672(1-2):276-80.
- Boullata JI. Drug-Nutrition Interactions and the Brain: It's Not All in Your Head. Curr Nutr Rep. 2019;8(2):92-8.
- Camarini R, Gorenstein C. Farmacocinética e Farmacodinâmica. In: Louzã Neto MR, Elkis H. Psiquiatria Básica. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive tooral antidepressant therapy in treatment-resistant depression. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):139-48.
- Darragh A, Kenny M, Lambe RF, O'Kelly DA. Adverse effects of caffeine. Irish Journal of Medical Science. 1981;150(1):47-53.
- Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. J Neurosci, 1994;14(9):5147-59.
- DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. Clin Ther. 2004 May; 26(5): 649-66.
- Emamghoreishi M, Li PP, Schlichter L, Parikh S, Cooke R, Warsh JJ. Associated disturbances in calcium homeostasis and G protein-mediated cAMP signaling in bipolar I disorder. Biol Psychiatry. 2000;48(7):665-73.
- Fischbach GD. Mind and brain. Scientific American. 1992;267(3):48-60.

- Ghahramani P, Ellis SW, Lennard MS, Ramsay LE, Tucker GT. Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. Br J Clin Pharmacol. 1997;43(2):137-44.
- Golding DW. A pattern confirmed and refined-synaptic, nonsynaptic and parasynaptic exocytosis. Bioessays. 1994;16(7):503-8.
- Graeff F G. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. 2. ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária; 1990.
- Jessell TM, Kandel ER. Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication. Cell. 1993;72(Suppl):1-30.
- Kelly RB. Storage and release of neurotransmitters. Cell. 1993;72(Suppl):43-53.
- Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. Pharmacol Ther. 2005;106(1):97-132.
- Lader MH, Gentil Filho V. Conceitos básicos em psicofarmacologia clínica. Folha Médica. 1977;75:147-53.
- Klang M, McLymont V, Ng N. Osmolality, pH, and compatibilityof selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(5): 689-94.
- Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. Trends Neurosci. 1993;16(6):233-40.
- Lincoln J, Stewart ME, Preskorn SH. How sequential studies in-form drug development: evaluating the effect of food intake onoptimal bioavailability of ziprasidone. J Psychiatr Pract. 2010;16(2):103-14.
- Lundberg JM, Hökfelt T. Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. Trends Neurosci. 1983;6:325-33.
- Mandrioli R, Forti GC, Raggi MA. Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450. Curr Drug Metab. 2006:7(2):127-33.
- Mattos JP, Mattos VMBC. Novos agonistas dopaminérgicos. Arq Neuropsiquiatr. 1999;57(2A):329-32.
- Mazzio E, Becker A, Soliman KF. Characterization of neurotransmitters and dopamine attenuation of inducible nitric oxide synthase in glioma cells. J Neuroimmunol. 2002;131(1-2):70-82.
- Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on Urine Alkalinization. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42(1):1-26.
- Quintana DS, Steen NE, Andreassen OA. The promise of intranasal esketamine as a novel and effective antidepressant. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):123-4.
- Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. Mol Interv. 2004;4(5):259-72.
- Ramos RT. As bases biológicas do transtorno do pânico. Rev Psiquiatr Clin. 2001;28(1):9-11.
- Soares OT. Guia de interações medicamentosas em Psiquiatria. Rio de Janeiro: EPUC; 2006.
- Stahl SM. Neuronal traffic signals in tardive dyskinesia: notenough “stop” in the motor striatum. CNS Spectr. 2017;22(6):427-34.

- Sthal SM. Sthal´s essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3. ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
- Uno S, Dalton TP, Derkenne S, Curran CP, Miller ML, Shertzer HG, et al. Oral exposure to benzo[a]pyrene in the mouse: detoxication by inducible cytochrome P450 is more important than metabolic activation. Mol Pharmacol. 2004;65(5):1225-37.
- Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. Curr Drug Metab. 2008;9(5):410-8.
- Wang HY, Friedman E. Increased association of brain protein kinase C with the receptor for activated C kinase-1 (RACK1) in bipolar affective disorder. Biol Psychiatry. 2001;50(5):364-70.
- Wijnen PA, Op den Buijsch RA, Drent M, Kuipers PM, Neef C, Bast A, et al. Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. Aliment Pharmacol Ther. 2007:26(Suppl 3):211-9.
- Zanini AC, Oga S. Farmacologia aplicada. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1989.