

Ana Margarida Ferreira de Oliveira

TSP0 - Novo alvo terapêutico no tratamento de Distúrbios de Ansiedade

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Margarida Ferreira de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027388, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro, que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de Julho de 2014

(Ana Margarida Ferreira de Oliveira)

A Tutora,

Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos
(Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santos)

A Aluna,

Ana Margarida Ferreira de Oliveira
(Ana Margarida Ferreira de Oliveira)

*“Precisamos ser pacientes, mas não ao ponto de perder o desejo;
devemos ser ansiosos, mas não ao ponto de não sabermos esperar.”*

Max Lucado

“A luta ansiosa pela felicidade é o que dá infelicidade a muita gente.”

Hermógenes

AGRADECIMENTOS

Os anos passaram, pessoas entraram e saíram da minha vida e eu estava ali, sobre livros, cadernos, resumos e/ou secretárias. Foram longos anos dedicados aos estudos. Muitos pensaram que eu nunca iria deixar esta vida, “a eterna estudante”, e para estes eu digo... até que enfim, o FIM.

Como todo o ser humano, pensei muitas vezes em desistir e baixar os braços, mas nesses momentos pude contar com todos os meus amigos, colegas e, principalmente, com a minha família e namorado, que me mostraram ou pelo menos tentaram mostrar-me o quanto o meu esforço iria valer a pena. A monografia é minha, mas ela não teria sido realizada sem a ajuda de cada um de vocês.

Devo agradecer à Professora Doutora Sónia Alexandra Pinto Ribeiro Silva Santo, que aceitou a orientação deste trabalho, agradeço a sua total disponibilidade desde o começo, as críticas e sugestões relevantes, a enorme dedicação. Obrigada por todo o apoio e por me amparar durante as intercorrências, que não foram poucas. Uma excelente orientadora e um exemplo de dedicação profissional.

Aos meus pais, David e Manuela pelo seu amor e apoio em todas as etapas da minha vida. Sem o exemplo deles, não teria hoje esta sede de trabalho, nem um grande optimismo para encarar o que por aí se avizinha. A eles, o mais sincero obrigada.

Ao meu namorado, José Diogo, pelo o seu amor, pela grande amizade, cumplicidade, paciência e por me fazer tão feliz. Por estar ao meu lado neste momento especial, dando-me apoio e contribuindo na construção deste trabalho.

Ao meu querido irmão, Ricardo, pela sua amizade, conselhos e por compartilhar comigo tantos momentos especiais da minha vida.

Às minhas amigas, Sílvia Dias, Marta Rodrigues e Diana Santos, que encontrei no início desta jornada e que agora fazem parte da minha vida. Vocês foram fundamentais durante toda esta caminhada, vocês incentivaram-me, ouviram-me, entenderam todas as minhas angústias e desesperos. Obrigada por todas as gargalhadas e momentos de diversão, que não foram poucos. Como bem disse o poeta, *“Eu poderia suportar, embora não sem dor, que tivessem morrido todos os meus amores, mas enlouqueceria se morressem todos os meus amigos”*.

Fica também aqui expresso um sincero agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este trabalho é um espelho das aprendizagens que levo desta casa. A melhor ferramenta que hoje tenho é, sem dúvida, o saber pensar.

ÍNDICE

Índice de Figuras	II
Abreviaturas	III
Resumo	IV
Abstract	V
1 Introdução	1
2 Distúrbios de Ansiedade	2
2.1 Epidemiologia	2
2.2 Fisiopatologia	3
3 Farmacologia	4
3.1 Benzodiazepinas	4
3.2 Antidepressores	6
4 Potenciais alvos terapêuticos	7
5 TSPO	9
5.1 Descoberta da TSPO	9
5.2 Estrutura e Localização da TSPO	10
5.3 Funções da TSPO	11
5.3.1 Papel da TSPO na neuroesteroidogénese	12
5.3.2 Papel da TSPO nos Distúrbios Psiquiátricos	13
6 Ligandos TSPO	14
6.1 Etifoxina	15
6.2 XBD173	16
7 Considerações Finais	18
8 Bibliografia	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Comparação da Prevalência das Perturbações Psiquiátricas nos Adultos (exceto perturbações psicóticas esquizofreniformes e delirantes), em Portugal, alguns países da Europa e nos EUA (2013) ⁽⁶⁾	3
Figura 2 Locais de ligação para diferentes moduladores no recetores GABA _A retido de Nothdurfter et al, 2012 ⁽¹⁴⁾	8
Figura 3 Estrutura molecular e localização da TSPO e suas proteínas associadas nas membranas mitocondriais. Retirado de Scarf et al, 2009. ⁽³¹⁾	10
Figura 4 Biossíntese e metabolismo de neuroesteróides. Retirado de Nothdurfter et al. 2012. ⁽³¹⁾	12
Figura 5 Ação ansiolítica dos neuroesteróides induzidos pela ligação do ligando TSPO. Retirado de Nothdurfter et al. 2012. ⁽²³⁾	13
Figura 6 Locais de ligação dos ligandos na TSPO da mitocôndria. Retirado de Korkhov et al. 2010 ⁽²⁵⁾	14
Figura 7 Estrutura molecular: A (PK11195) e B (Ro5-4864). Retirado de Scarf et al. ⁽²²⁾	15
Figura 8 Estrutura molecular da Etifoxina. Retirado de Nothdurfter et al. 2012. ⁽¹⁴⁾	16
Figura 9 Estrutura molecular da XBD173. Retirado de Nothdurfter et al. 2012. ⁽¹⁴⁾	16
Figura 10 Efeito de XBD173 na neurotransmissão GABAérgica, de acordo com Rupprecht et al. ⁽³⁷⁾	17

ABREVIATURAS

- ANT** – *Adenine Nucleotide Transporter*
- BZD** – Benzodiazepina
- CBR** – *Central Benzodiazepine Receptor*
- CRAC** – *Cholesterol Recognition Amino acid Consensus*
- DA** – Distúrbio de Ansiedade
- DAG** – Distúrbio de Ansiedade Generalizada
- DBI** – *Diazepam-Binding Inhibitor*
- GABA** – *Gama-AminoButyric Acid*
- ISRS** – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
- ISRSN** – Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina
- PBR** – *Peripheral Benzodiazepine Receptors*
- SNC** – Sistema Nervoso Central
- SNP** – Sistema Nervoso Periférico
- THDOC** – *Tetrahydrodeoxycorticosteron*
- TOC** – Transtorno Obsessivo-Compulsivo
- TP** – Transtorno de Pânico
- TSPO** – *Translocator Protein (18kDa)*
- TSPT** – Transtorno de Stress Pós-Traumático
- UE** – União Europeia
- VDAC** – *Voltage-Dependent Anion Channel*

RESUMO

Os Distúrbios de Ansiedade (DA) são doenças frequentes, altamente incapacitante e com grande impacto socioeconómico. A ansiedade é um problema psicológico que se traduz por um sentimento de insegurança ou medo sem fundamento real. Todos nós somos ansiosos em determinado momento da vida sem que isso seja patológico.

Para o tratamento a curto prazo de DA, as Benzodiazepinas (BZDs) são úteis devido ao seu rápido início de ação ansiolítica. No entanto, estes compostos possuem propriedades sedativas, podem induzir tolerância, apresentam potencial de abuso e podem provocar sintomas de abstinência se suspensos de forma abrupta. Para o tratamento a longo prazo de DA, os fármacos de primeira linha são os antidepressores, mais propriamente os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). A principal desvantagem destes compostos é o seu início de ação lento.

É óbvio que há uma necessidade de novas abordagens farmacológicas que combinam a eficácia ansiolítica rápida com a falta de indução de tolerância, de potencial de abuso e sintomas de abstinência.

Até agora, um dos alvos farmacológicos mais importantes para o desenvolvimento de compostos ansiolíticos é o sistema GABAérgico. Os neuroesteróides são potentes moduladores de recetores do ácido γ -aminobutírico do tipo A (*Gamma-AminoButyric Acid* – GABA).

Tendo em conta a neuroesteroidogénese, a Proteína Translocadora (18 KDa) (*Translocator Protein* (18 kDa), TSPO) foi recentemente identificada como um potencial novo alvo terapêutico. A TSPO é suposto ter um papel importante na síntese de neuroesteróides. Os ligandos TSPO, como a Etifoxina e a XBD173, podem promover a síntese de neuroesteróides, através da indução da translocação de colesterol para a membrana interna mitocondrial.

Este trabalho concentra-se na fisiopatologia dos distúrbios de ansiedade e na TSPO como um novo alvo terapêutico no tratamento destes distúrbios.

Palavras-Chave: Distúrbios de Ansiedade, Benzodiazepinas, Antidepressores, recetores GABA_A, Neuroesteróides, TSPO, ligandos TSPO, Etifoxina, XBD173.

ABSTRACT

Anxiety disorders are common and highly disabling diseases with major socio-economic impact. Anxiety is a psychological problem, which results in a feeling of insecurity or fear without any real foundation. We are all anxious at some point in life without this being pathological.

For short-term treatment of anxiety disorders, benzodiazepines are useful due to their rapid onset of anxiolytic action. However, these compounds have sedative properties, may induce tolerance, have abuse liability and can cause withdrawal symptoms if abruptly suspended. The first-line choices for long-term treatment are antidepressants, namely, the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Selective Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors. The major disadvantage of these compounds is their delayed onset of action.

It is obvious that there is a need for novel pharmacological approaches that combine a rapid anxiolytic efficacy with the lack of tolerance induction, abuse liability and withdrawal symptoms.

Until now, one of the most important targets for the development of anxiolytic compounds pharmacological is the GABAergic system. Neurosteroids are potent receptor modulators of GABA_A receptors.

Regarding endogenous neurosteroidogenesis, recently TSPO has been identified as a potential novel therapeutic target. TSPO is supposed to play an important role for the synthesis of neuroactive steroids. TSPO ligands, such as Etifoxina and XBD173 may promote the synthesis of neurosteroids by inducing the cholesterol translocation to the inner mitochondrial membrane.

This work focuses on the pathophysiology of anxiety disorders and TSPO as a new therapeutic target in the treatment of these disorders.

Key-words: Anxiety Disorders, Benzodiazepines, Antidepressives, GABA_A receptors, Neuroactive steroids, TSPO, TSPO ligands, Etifoxina, XBD173.

I INTRODUÇÃO

A origem da palavra ansiedade deriva do alemão, cuja raiz *angh*, significa estreitamento ou constrição, aperto. Para o radical Grego *Anshein*, significa: estrangular, sufocar, oprimir. No latim, o seu sinónimo seria *angustus*, que expressa desconforto ou *angor* que significa falta de ar, opressão ou ainda *angere* que significa constrição, sufocação, pânico.

As estratégias terapêuticas mais eficazes para os DA são o tratamento farmacológico e a psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental), ou uma combinação de ambos.⁽¹⁾ Contudo, o tratamento farmacológico destes distúrbios é ainda um desafio terapêutico, uma vez que "o composto ideal ansiolítico" ainda não foi desenvolvido.

Atualmente, a medicação de emergência ou de curto prazo e a medicação a longo prazo podem ser claramente diferenciadas.

As BZDs, como moduladores diretos do recetor $GABA_A$, são utilizadas como medicamento de emergência no tratamento de DA, devido à sua rápida ação. No entanto, as BZDs atuam como sedativos e induzem tolerância e apresentam potencial de abuso associado a sintomas de abstinência. Os antidepressores com propriedades ansiolíticas são também usados como tratamento de primeira linha de DA a longo prazo ou ansiedade crónica. Mas em contrapartida, o início de ação dos antidepressores leva várias semanas, dada a latência para o efeito terapêutico que os caracteriza.

Obviamente, são necessárias novas abordagens farmacológicas que combinem uma rápida ação ansiolítica com a falta de indução de tolerância, de abuso e sintomas de abstinência.

Os neuroesteróides são moduladores alostéricos da função do recetor $GABA_A$, que desempenham um papel importante na fisiopatologia de DA. A TSPO, por sua vez, é fundamental para a síntese de neuroesteróides, promovendo o transporte de colesterol a partir do exterior da membrana mitocondrial interna, que é o passo limitante da velocidade na neuroesteroidogénese. Os ligandos TSPO aumentam a neurotransmissão $GABA_A$, promovendo a neuroesteroidogénese sem efeitos diretos no recetor $GABA_A$. Esses compostos podem, portanto, também ser valiosos para o tratamento de doenças neurológicas. Por esta razão, a TSPO mostra ser um potencial alvo terapêutico para o desenvolvimento de novos fármacos ansiolíticos.

Este trabalho concentra-se na fisiopatologia dos distúrbios de ansiedade e na TSPO como um novo alvo terapêutico no tratamento destes distúrbios.

2 DISTÚRBIOS DE ANSIEDADE

Os psiquiatras e neurologistas explicam a ansiedade como provocada pela libertação de hormonas e neurotransmissores; os psicólogos explicam como consequência de aspectos mentais, como pensamentos, crenças e incertezas; os terapeutas alternativos já dizem que se deve ao desequilíbrio energético e dos *chakras*.

A ansiedade é uma emoção cujos componentes são psicológicos e fisiológicos, fazendo parte do espectro normal das experiências humanas. Esta é considerada um sinal de alerta, permitindo ao indivíduo ficar atento a um perigo iminente e utilizar recursos necessários para lidar com essa ameaça. Ela permite ao indivíduo reunir os comportamentos eficientes para lidar da melhor maneira com uma determinada situação. Por outras palavras é um sentimento útil, nem sempre é a vilã da história. Foi ela que preservou a nossa espécie até aos dias atuais.⁽²⁾ Segundo Nardi⁽²⁾, “*sem ansiedade estaríamos vulneráveis aos perigos e ao desconhecido, sendo algo que está presente no desenvolvimento normal, nas mudanças e nas experiências inéditas*”.

A ansiedade pode ser uma reação normal a estímulos desestabilizadores ou que possam amedrontar as pessoas. Essa reação pode ocorrer com sintomas psicológicos, como apreensão, desconforto, medos variados, e também com sintomas físicos, como taquicardia, aumento da frequência respiratória, alterações de pressão arterial, entre outros. Quando a ansiedade ocorre sem que existam motivos objetivos, reais e proporcionais para isso, dizemos que ela é patológica.

O Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, elaborado pela *American Psychiatric Association* fornece uma classificação de DA, que inclui Distúrbio de Ansiedade Generalizado (DAG), Transtorno de Pânico (TP) (episódio de medo insuportável em associações a sintomas somáticos como sudorese, taquicardia, dor torácica, tremor, asfixia) com ou sem agorafobia, ansiedade situacional (fóbica) desencadeada por estímulo específico (espaços fechados, aranhas, interações sociais), que inclui as fobias específicas, fobia social, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Transtorno de Stresse Pós-Traumático (TSPT). Entre estes, a DAG e TP são os mais comuns.⁽³⁾

2.1 Epidemiologia

Os distúrbios mentais são responsáveis por mais de 12% da carga global de doença em todo o mundo, valor que sobe para 23% nos países desenvolvidos.⁽⁴⁾ Estimativas do Conselho Europeu do Cérebro indicam que 27,4% da população da União Europeia (UE) com idade entre 18 e 65 anos sofre, em cada ano, de um qualquer tipo de problema de

saúde mental, número que foi atualizado em 2013 para 38,2% após a inclusão dos dados de uma ampla avaliação da infância e adolescência, e do ingresso de novos membros na UE.⁽⁴⁾

Muitas pessoas têm um distúrbio diagnosticável, outras têm problemas de saúde mental “subliminares”, o que significa que não cumprem os critérios de diagnóstico de distúrbios mentais, mas também estão em sofrimento e, portanto, devem beneficiar de intervenção.⁽⁴⁾

Portugal apresentou a prevalência mais elevada dos oito países da Europa que integraram o estudo (22,9%), sendo o 2º a nível mundial dos nove então divulgados (depois dos Estados Unidos da América, com 26,4%), situação tão mais preocupante quanto alguma evidência prévia correlacionou diretamente a taxa de prevalência das doenças mentais com os índices nacionais de desigualdades sociais e de saúde (Fig. 1).⁽⁵⁾

Comparação da Prevalência					
	Perturbações da Ansiedade	Perturbações Depressivas	Perturbações Impulsividade	Perturbações do Álcool	Todas
Portugal	16,5	7,9	3,5	1,6	22,9
Bélgica	6,9	6,2	1,0	1,2	12,0
França	12,0	8,5	1,4	0,7	18,4
Alemanha	6,2	3,6	0,3	1,1	9,1
Itália	5,8	3,8	0,3	0,1	8,2
Holanda	8,8	6,9	1,3	3,0	14,9
Espanha	5,9	4,9	0,5	0,3	9,2
Ucrânia	7,1	9,1	3,2	6,4	20,5
EUA	18,2	9,6	6,8	3,8	26,4

Figura 1 Comparação da Prevalência das Perturbações Psiquiátricas nos Adultos (exceto perturbações psicóticas esquizofreniformes e delirantes), em Portugal, alguns países da Europa e nos EUA (2013).⁽⁶⁾

2.2 Fisiopatologia

Toda a emoção é uma experiência subjetiva acompanhada de manifestações fisiológicas detectáveis por métodos da neurociência. Esses correlatos fisiológicos, que são respostas do sistema nervoso autónomo, podem ser detectáveis também por meio de manifestações comportamentais (respostas motoras), e portanto, observáveis e quantificáveis. Nos seres humanos, a experiência subjetiva é de difícil acesso dificultando a exata identificação destas manifestações.⁽⁷⁾

A fisiopatologia dos DA carrega algumas características comuns. Parece haver uma maior ativação de áreas relacionadas com a emoção, como a amígdala, e uma ineficácia/falha do córtex pré-frontal em controlar as regiões híper-excitadas. Normalmente o córtex pré-frontal, (área cortical filogeneticamente envolvida em processos cognitivos superiores) exerce o controlo e regulação de repostas emocionais sobre o sistema límbico,

especialmente sobre a amígdala. Este desequilíbrio está relacionado com a diminuição da atividade inibitória do sistema GABAérgico e a uma consequente excitação pelos sistemas neurotransmissores glutamatérgicos. Outro fator comum a alguns DA é a desregulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, no qual se supõe um aumento dos níveis de cortisol.⁽⁷⁾

3 FARMACOLOGIA

Em geral, os DA são tratados com psicofármacos, tipos específicos de psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental), ou ambos. As opções de tratamento dependem do tipo de distúrbio e da preferência da pessoa. Antes do início do tratamento, o médico deve realizar um cuidadoso diagnóstico para determinar se os sintomas do doente são causados por um DA ou por um problema físico. Se é diagnosticado um DA, o tipo de distúrbio ou a combinação de distúrbios que estão presentes devem ser identificados, bem como quaisquer condições coexistentes, tais como depressão ou abuso de substâncias.⁽¹⁾

O tratamento psicofarmacológico continua a ser um desafio, porque "o composto ansiolítico ideal" ainda não foi desenvolvido. O uso de psicofármacos é muito frequente e é em geral muito eficaz, porém, o seu uso pode trazer efeitos adversos e, em alguns tipos de psicofármacos, risco de dependência. Além disso, a suspensão deste tipo de tratamento costuma favorecer o retorno dos sintomas de ansiedade (ansiedade de ricochete ou *rebound*).

A medicação de emergência/curto prazo e a medicação a longo prazo devem ser diferenciadas, um vez que, ambas têm as suas indicações e vantagens/desvantagens específicas.

3.1 Benzodiazepinas

As BZDs são fármacos sedativos e hipnóticos que foram, pela primeira vez, introduzidos em Portugal em 1960. Foram consideradas como tranquilizantes eficazes com menos efeitos adversos em contraste com os barbitúricos e fármacos relacionados, tendo sido substituídos rapidamente estes últimos como hipnóticos e sedativos. São frequentemente utilizadas para uma variedade de situações que incluem o controlo de convulsões, ansiedade, espasmos musculares, sedação pré-operatória, desordens que provoquem movimentos involuntários, na abstinência do álcool, insónia e condições cardiovasculares e gastrointestinais (síndrome do cólon irritável).⁽⁸⁾

Devido ao seu consumo generalizado, estes fármacos têm um grande potencial de abuso, pelo que, o seu consumo durante longos períodos tem sido desaconselhado, devido ao risco de conduzir a habituação, tolerância e dependência, o que pode levar a síndromes

de privação aquando da interrupção do tratamento. Quanto ao uso crónico, para além dos riscos de dependência, tem efeitos ao nível das capacidades psicomotoras. Além disso, estão muitas vezes associados a episódios de *overdose*, isoladamente ou em combinação com outras substâncias.⁽⁹⁾

A ação molecular das BZDs baseia-se em duas atividades fundamentais: facilitam a transmissão fisiológica inibitória mediada pelo GABA e fixam-se no Sistema Nervoso Central (SNC) em sítios específicos com uma afinidade que tem uma estreita relação com a sua potência ansiolítica.⁽¹⁰⁾ A ligação das BZDs ao recetor GABA_A leva a um aumento da frequência de abertura dos canais de cloreto associados a este recetor. A abertura destes canais resulta numa hiperpolarização da membrana o que vai levar à inibição da excitação neuronal. Assim a ligação das BDZs potencia a ação do GABA no complexo recetor GABA_A – recetor de benzodiazepínicos. Enquanto que o local de ligação do GABA está situado entre as subunidades α e β , o local de ligação dos compostos benzodiazepínicos encontra-se entre as subunidades α e γ . Os compostos benzodiazepínicos ligam-se portanto a locais distintos do local de ligação do GABA, atuando de modo alostérico aumentando a afinidade do GABA para o recetor quando este se encontra em baixas concentrações, e por conseguinte, aumenta a frequência de abertura do canal iónico. Em concentrações de GABA semelhantes às observadas nas sinapses, a desativação do recetor é prolongada, indicando aumento da ligação do GABA e/ou probabilidade aumentada de abertura do canal. O consequente influxo aumentado de cloreto provoca hiperpolarização da membrana e diminui a excitabilidade neuronal. Concluindo assim, que o efeito máximo dos agonistas dos recetores de benzodiazepínicos está limitado pela quantidade de GABA na biofase e pela intensidade máxima dos efeitos desse composto endógeno. Esta condição explica a escassa toxicidade aguda destes fármacos, que, mesmos administrados em doses múltiplas das terapêuticas, são desprovidos de efeitos depressores do SNC fatais.

O aumento da neurotransmissão do GABA resulta em diversas ações farmacológicas tais como sedação/hipnose, ansiólise (sedação mínima), relaxamento dos músculos esqueléticos, por inibição na espinhal medula da transmissão a nível do neurónio aferente primário do arco reflexo e efeitos anticonvulsionantes. A estimulação dos recetores GABA do Sistema Nervoso Periférico (SNP) pode ainda causar uma diminuição da contractilidade cardíaca e vasodilatação. Estas mudanças podem ter o potencial para alterar a perfusão tecidual.

3.2 Antidepressores

Os antidepressores foram desenvolvidos para tratar casos de depressão, mas também podem ser utilizados para ajudar pessoas com DA. No entanto, apesar de começarem a alterar a química do cérebro logo após a primeira toma, é geralmente necessário cerca de 4 a 6 semanas para que os sintomas de ansiedade comecem a desaparecer. Torna-se, portanto, importante manter a medicação por tempo suficiente para usufruir dos seus efeitos ansiolíticos.

Os antidepressores procuram o equilíbrio das substâncias químicas naturais do cérebro responsáveis pela transmissão de potenciais de ação entre neurónios. Estas substâncias químicas são chamadas de neurotransmissores, e afectam o nosso humor e as nossas respostas emocionais. A noradrenalina e a serotonina são os mais relevantes no processo.

Dentro dos antidepressores, a classe mais popular no tratamento de DA é a dos ISRSs. Os ISRSs como a fluoxetina, sertralina, o escitalopram, a paroxetina, e o citalopram são normalmente prescritos neste tipo de distúrbios.⁽¹¹⁾ Outra classe de antidepressores, de aparecimento mais recente, é a dos ISRSN que são desprovidos de afinidade para recetores, o que contribui para a minimização de reações adversas a nível do SNC e do aparelho cardiovascular. A venlafaxina, um ISRSN, é normalmente utilizada para tratar a DAG.

No tratamento de DA, os antidepressores são geralmente prescritos inicialmente em doses muito baixas, aumentando a dose com o passar do tempo. Alguns antidepressores tricíclicos também funcionam em casos de ansiedade. Por exemplo, a imipramina é prescrita no TP e DAG. A clomipramina é utilizada no tratamento de TOC. Estes são igualmente prescritos em doses muito baixas de início e aumentados com o passar do tempo.

Em suma, os antidepressores devido à ausência de desenvolvimento de tolerância e de potencial de abuso, são mais adequados para o tratamento a longo prazo de DA. Os ISRSs e os IRSNs são geralmente considerados como a opção de tratamento de primeira linha, como resultado de sua ampla eficácia ansiolítica e boa tolerabilidade. No entanto, a agitação e insónia, são efeitos adversos que podem ocorrer devido ao tratamento com ISRS/IRSN, podendo apresentar um impacto negativo sobre a adesão à terapêutica dos doentes. Além disso, o início da eficácia ansiolítica dos antidepressores normalmente leva várias semanas.

4 POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS

Até agora, um dos alvos farmacológicos mais importantes para o desenvolvimento de compostos ansiolíticos é o sistema GABAérgico.

O GABA é considerado o neurotransmissor mais abundante do SNC dos mamíferos onde cerca de 30 a 40% de todas as sinapses estão envolvidas com a transmissão desse mensageiro. As membranas celulares da maioria dos neurónios e astrócitos do SNC de vertebrados expressam recetores GABA, que diminuem a excitabilidade neuronal através de vários mecanismos. Em virtude da sua distribuição disseminada, estes recetores influenciam muitos circuitos e funções neurais. Os fármacos que modulam os recetores GABA afetam a reatividade e a atenção, a formação da memória, a ansiedade, o sono e o tónus muscular. A modulação da sinalização GABA também constitui um mecanismo importante para o tratamento da hiperatividade neuronal focal ou disseminada na epilepsia.⁽¹²⁾

O GABA medeia os seus efeitos neurofisiológicos através da ligação a recetores GABA. Existem dois tipos de recetores GABA: os recetores GABA ionotrópicos ($GABA_A$ e $GABA_C$) que consistem em proteínas de membrana de múltiplas subunidades que se ligam ao GABA, e os recetores GABA metabotrópicos ($GABA_B$) que são recetores heterodiméricos acoplados à proteína G que afetam as correntes iónicas neuronais através de segundos mensageiros.

Os recetores $GABA_A$ desempenham um papel importante como alvos farmacológicos para compostos ansiolíticos.⁽¹³⁾ Estes recetores são glicoproteínas transmembranares pentaméricas organizadas para formar um poro iónico central circundado pelas cinco subunidades, tendo cada uma delas, quatro domínios que atravessam a membrana. Na atualidade, já foram identificadas 16 subunidades diferentes do recetor $GABA_A$ ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ). Os recetores $GABA_A$ sinápticos consistem, na sua maioria, em duas subunidades α , duas subunidades β e uma subunidade γ .⁽¹²⁾

O GABA é o ligando endógeno que causa a abertura do recetor $GABA_A$. Uma vez ligado o GABA, este provoca mudanças na conformação da membrana, o que acaba por promover a abertura dos poros, a fim de permitir a entrada de iões cloreto de acordo com o gradiente eletroquímico.⁽¹²⁾

Os recetores $GABA_A$ contêm sítios de ligação para muitos moduladores diferentes (Fig. 2).⁽¹⁴⁾

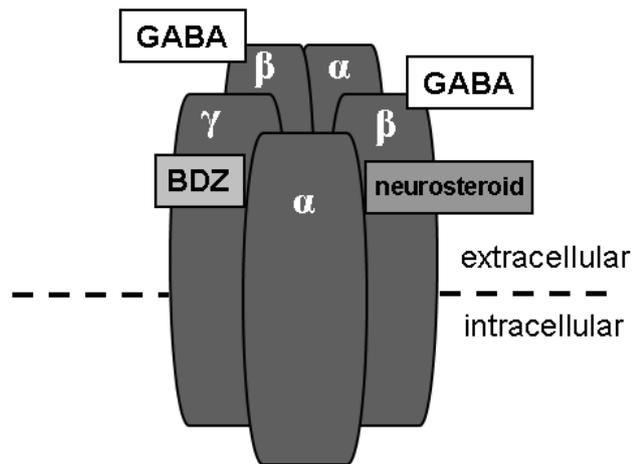


Figura 2 Locais de ligação para diferentes moduladores no recetores GABA_A retido de Nothdurfter et al, 2012⁽¹⁴⁾

As BZD, por exemplo, ligam-se a um local entre as subunidades α e γ como já referido anteriormente. Os recetores de BZDs centrais (*Central Benzodiazepine Receptors – CBRs*) estão localizados no cérebro e formam um local alostérico no complexo recetor GABA_A – recetor de benzodiazepínicos. Quando as BZDs ou outros agonistas ligam-se ao CBR, atuam sinergicamente com o GABA para aumentar o fluxo de cloreto através do canal de iões, causando uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica.⁽¹⁵⁾ Estudos comportamentais mostraram que os CBRs são responsáveis pela ansiólise e sedação do GABA_A, tornando os ligandos que atuam neste local de importante significado terapêutico.⁽¹³⁾

Para melhorar a segurança e reduzir os efeitos adversos, incluindo tolerância e dependência física, foram feitos muitos esforços para desenvolver novos moduladores de recetores GABA_A. Modelos animais com mutação seletiva de subunidades dos recetores GABA_A revelaram a obtenção de sedação/hipnose através de um aumento na atividade dos recetores contendo subunidades $\alpha 1$. Em contrapartida, a ansiólise é produzida pela modulação dos recetores contendo $\alpha 2$ ou $\alpha 3$, enquanto a amnésia está associada a recetores contendo $\alpha 5$. Além disso, alguns medicamentos que estão disponíveis potencializam a neurotransmissão GABAérgica por mecanismos diferentes das BZDs. Embora a maioria destes compostos sejam utilizados no tratamento de perturbações convulsivas, o potencial ansiolítico de alguns destes fármacos pode ser demonstrados com mais ou menos êxito. Obviamente, existe uma necessidade para o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas para o tratamento de DA, que combinem a elevada potência ansiolítica sem os efeitos secundários das BZDs, tais como a sedação, a indução de tolerância e potencial de abuso, que estão associados com sintomas de abstinência.⁽¹⁴⁾

Os neuroesteróides endógenos são moduladores da função do recetor GABA_A. São sintetizados no cérebro e são derivados de colesterol.⁽¹⁶⁾ A evidência tem apontado que a

TSPO parece ter um papel importante para a síntese de neuroesteróides. A TSPO está basicamente localizada na membrana mitocondrial externa; medeia o transporte de colesterol para a membrana mitocondrial interna, facilitando assim a síntese de neuroesteróides.⁽¹⁷⁾ Tem sido correlacionada a prevalência de vários tipos de estados e distúrbios relacionados com a ansiedade, com a reduzida expressão de TSPO em células de sangue periférico.⁽¹⁸⁾ Além disso, também os níveis de expressão de TSPO no cérebro foram correlacionados com ansiedade.⁽¹⁹⁾

Sendo assim a TSPO representa um alvo farmacológico apelativo para o desenvolvimento de compostos ansiolíticos.

5 TSPO

5.1 Descoberta da TSPO

Em 1977, Braestrup e Squires⁽²⁰⁾ descobriram que as BZDs que atuam nos recetores centrais, como por exemplo o diazepam, também se ligam a locais que não estão associados com o complexo recetor $GABA_A$ – recetor de benzodiazepínicos, no SNP e no SNC. Originalmente encontrados no rim do rato, esses recetores farmacologicamente distintos dos até agora conhecidos, os CBRs, foram denominados "recetores benzodiazepínicos periféricos" (*Peripheral Benzodiazepine Receptors* – PBRs). Quando foi identificado pela primeira vez, o PBR foi classificado de acordo com a sua distribuição nos tecidos e de acordo com a classe de ligandos para os quais apresentava afinidade. Ao contrário dos CBRs, os PBRs estão localizados nas membranas mitocondriais e no plasma de tecidos por todo o corpo.⁽¹²⁾

A função do PBR é principalmente em torno da síntese de esteróides. As Porfirinas, tais como a protoporfirina IX e o heme, são os mais conhecidos potentes ligandos endógenos do PBR.⁽²¹⁾ Outros ligandos endógenos do PBR são as endozepinas, uma família de neuropeptídeos que podem deslocar as BZDs do seu local de ligação do recetor $GABA_A$. As endozepinas resultam do processamento proteolítico de um precursor polipéptido, o Inibidor da Ligação do Diazepam (*Diazepam-Binding Inhibitor* – DBI), cuja interação com a proteína promove a translocação de colesterol para o interior da membrana mitocondrial, e assim, a síntese de esteróides.⁽²²⁾

No entanto, com a descoberta contínua de diversos ligandos sintéticos do PBR e a distribuição generalizada do PBR em locais, tanto centrais como periféricos, levou à necessidade de uma mudança de nomenclatura.

Em 2006, Papadopoulos e colaboradores⁽¹⁷⁾ propuseram um novo nome para o PBR, a "Translocator Protein (TSPO) (18 kDa)", que reflete melhor a função e a distribuição nos tecidos desta proteína.

Entre as principais razões para a mudança do nome destacam-se:

1. Não apenas os benzodiazepínicos tem afinidade por estas moléculas, mas também o colesterol e as porfirinas;
2. Já foram descritos sítios centrais como, por exemplo, em células da glia;
3. Falta de conhecimento sobre a via de transdução do sinal e ausência de factos que comprovem ser esta proteína um recetor clássico devido à sua localização celular variável (mitocondrial ou nuclear).

Esta mudança de nomenclatura foi submetida e aprovada pelo *HUGO Gene Nomenclature Committee*.⁽¹⁷⁾

5.2 Estrutura e Localização da TSPO

A TSPO forma um complexo com outras proteínas mitocondriais específicas, tais como, o canal de aniões dependente da voltagem (*Voltage-Dependent Anion Channel – VDAC*) e o transportador do nucleótido adenina (*Adenine Nucleotide Transporter – ANT*) (Fig 3).⁽¹⁴⁾

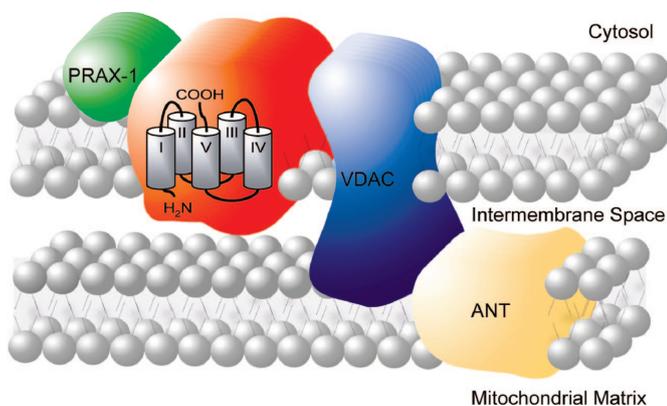


Figura 3 Estrutura molecular e localização da TSPO e suas proteínas associadas nas membranas mitocondriais. Retirado de Scarf et al, 2009.⁽³¹⁾

A ligação específica dos ligandos à TSPO requer apenas a proteína TSPO, no entanto, pensa-se que a TSPO requer o VDAC e o ANT, a fim de ser uma unidade funcional, uma vez que a ligação sem estas proteínas associadas é de pouco significado funcional. Assim, sugere-se que a TSPO por si só transporta os sítios de ligação específicos de ligandos.⁽²³⁾

A TSPO também interage com as proteínas que não estejam localizadas entre as membranas mitocondriais. A PRAX-I é uma proteína caracterizada recentemente com 220-250 kDa que se encontra no citoplasma da célula e a única proteína citoplasmática conhecida

que co-localiza com TSPO na mitocôndria.⁽²³⁾ A PRAX-I funciona como uma proteína adaptadora, isto é, recruta ligandos a partir do citoplasma para que eles interajam com a TSPO.⁽²³⁾

A TSPO é uma proteína de 18-kDa com 169 aminoácidos e com cinco domínios transmembranares.⁽²⁴⁾ No entanto, sendo uma proteína ligada à membrana, a TSPO é um alvo extremamente difícil de estudar. Problemas com a expressão, purificação e estabilização da proteína têm dificultado a determinação da sua estrutura cristalina. Em vez disso, os pesquisadores tentaram elucidar a estrutura molecular utilizando outras abordagens, como simulações termodinâmicas, imunodeteção, ressonância magnética nuclear, entre outras.⁽²⁵⁾

A TSPO distingue-se farmacologicamente dos recetores do SNC acoplados a recetores GABA_A localizados nos neurónios e não têm relação com o GABA ou com os iões cloreto. Além disso, diferencia-se também desses recetores quanto aos aspectos anatómicos, estruturais e fisiológicos.⁽²⁶⁾

A TSPO é expressa em vários órgãos, embora os mais elevados níveis de expressão são encontrados em tecidos que contêm células que sintetizam esteróides (por exemplo, suprarrenais, gónadas e as células cerebrais).⁽²⁰⁾ Dentro do SNC, a TSPO é expressa em células da glia e microglia.⁽²⁶⁾

5.3 Funções da TSPO

Apesar de serem extensamente caracterizadas do ponto de vista farmacológico e bioquímico e implicadas em vários processos biológicos, as ações da TSPO não estão totalmente elucidadas.⁽²⁶⁾

Tem sido demonstrado que a TSPO modula a produção de esteróides por facilitar a ligação e a translocação do colesterol do meio extracelular para o meio intracelular da mitocôndria, onde é transformado em pregnenolona, que é a forma primária da síntese de todos as hormonas esteróides. Adicionalmente, outros trabalhos têm indicado a presença desses recetores no núcleo, no complexo de *Golgi*, nos lisossomas, nos peroxissomas e, até mesmo, na membrana plasmática.⁽²⁷⁾

Tem sido correlacionada a prevalência de vários tipos de estados e distúrbios relacionados com a ansiedade, com a reduzida expressão de TSPO em células de sangue periférico.⁽¹⁸⁾ Além disso, também os níveis TSPO no cérebro foram associados com ansiedade.⁽¹⁹⁾

5.3.1 Papel da TSPO na neuroesteroidogénese

A TSPO medeia o transporte de colesterol a partir do exterior para o interior da membrana mitocondrial, o que é o passo limitante da síntese de neuroesteróides^(17,18), incluindo estradiol, testosterona, pregnenolona, sulfato de pregnenolona, tetrahydroprogesterona, alopregnanolona, tetrahydrodeoxicorticosterona (*tetrahydrodeoxycorticosteron* – THDOC), desidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, entre outros (Fig. 4).⁽¹⁶⁾

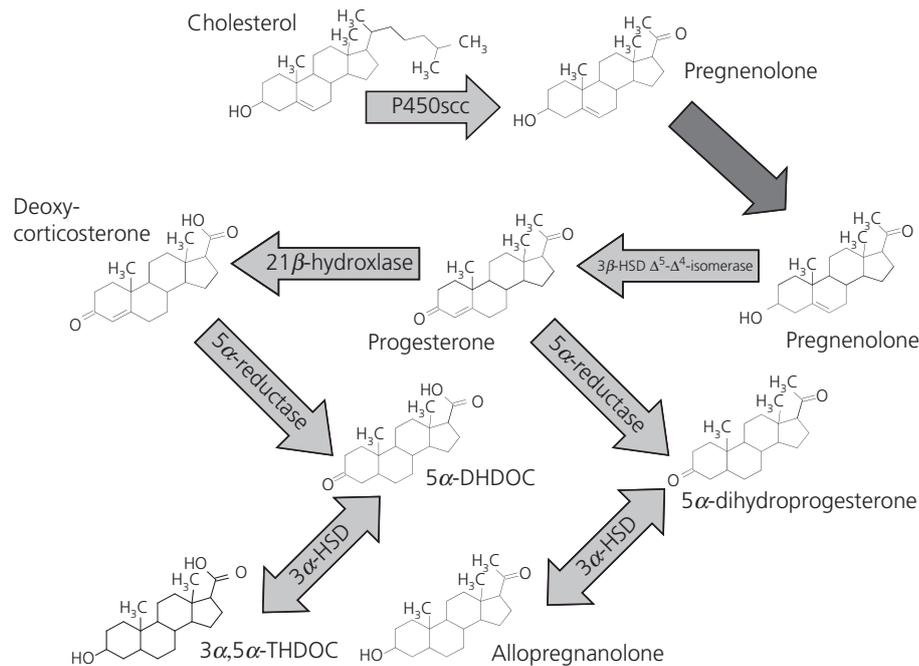


Figura 4 Biossíntese e metabolismo de neuroesteróides. Retirado de Nothdurfter et al. 2012.⁽³¹⁾

Os neuroesteróides são potentes moduladores de quase todos os tipos de transmissão sináptica. Eles podem alterar tanto a libertação de vários neurotransmissores, como a atividade de recetores de neurotransmissores⁽²⁶⁾ e, portanto, podem agir como inibidores ou estimuladores da excitabilidade neuronal.^(26,30) Foi demonstrado pela primeira vez que os neuroesteróides alopregnanolona e 3 α ,5 α -THDOC podem modular a excitabilidade neuronal através da sua interação com os recetores GABA_A (Fig. 5).⁽²³⁾

Os neuroesteróides ao atuarem sobre o sistema GABAérgico exercem uma ação ansiolítica importante.⁽²³⁾ A formação de neuroesteróides induzida por ligandos TSPO pode resultar, portanto, num acessório para inibição neuronal GABAérgica de uma região específica do cérebro. Os neuroesteróides sintetizados nos neurónios glutamatérgicos principais do córtex podem atuar nos recetores GABA_A autócrinos (isto é, nos recetores da mesma célula neuronal) e/ou parácrinos (isto é, nos recetores localizados nos neurónios distais).⁽³²⁾

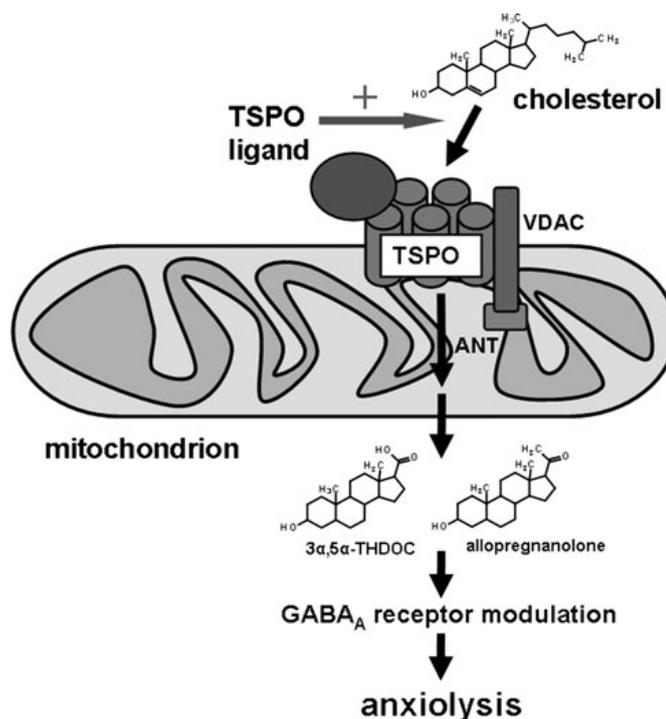


Figura 5 Ação ansiolítica dos neuroesteróides induzidos pela ligação do ligando TSPO. Retirado de Nothdurfter et al. 2012.⁽²³⁾

No que diz respeito às redes neuronais envolvidas na modulação do recetor GABA_A por neuroesteróides, o mecanismo mais provável parece ser a libertação parácrina de neuroesteróides a partir das células gliais e microglia.⁽³¹⁾ No entanto, existem estudos *in vitro* que sugerem que os neurónios também podem expressar TSPO, o que ainda não pode ser confirmado *in vivo*.⁽³¹⁾

A questão de os interneurónios GABAérgicos expressarem TSPO ainda precisa de ser esclarecida.

5.3.2 Papel da TSPO nos Distúrbios Psiquiátricos

Até ao momento, realizaram-se poucos estudos que investigassem a relação entre a expressão de TSPO e os distúrbios psiquiátricos.

No que diz respeito à depressão e ansiedade, os neuroesteróides demonstraram agir como moduladores destes distúrbios.⁽²⁹⁾ A expressão de TSPO em células do sangue periférico e plaquetas é reduzida em indivíduos ansiosos.⁽¹⁸⁾ A expressão reduzida de TSPO também foi encontrada em linfócitos e plaquetas de doentes que sofrem de DAG, transtorno de ansiedade social, TSPT e TP na presença de DA de separação de adultos. A depressão não tem sido associada com níveis reduzidos de expressão da TSPO. No entanto, em doentes que sofrem de depressão ou bipolaridade ou suicídio, uma redução de expressão de TSPO poderia ser demonstrada. Na esquizofrenia, foi relatada uma relação entre a reduzida expressão da TSPO com a ansiedade, angústia e agressão.⁽³¹⁾

No que diz respeito à eficácia terapêutica, ligandos TSPO parecem ser uma abordagem terapêutica promissora, indicando, assim, um papel fundamental do TSPO na fisiopatologia de DA.

6 LIGANDOS TSPO

Face ao exposto até agora, a forte evidência experimental indica que os ligandos TSPO podem ser utilizados para o tratamento de distúrbios psiquiátricos. A maioria destes ligandos foram desenvolvidos principalmente como agentes de neuroimagem e ferramentas de diagnóstico para a inflamação do cérebro associada com uma variedade de condições neuropatológicas.⁽³²⁾ Os fármacos ligandos TSPO foram inicialmente descobertos para estimular a formação de esteróides nas células esteroidogênicas e mitocondriais isoladas, e para induzir a translocação de colesterol a partir do exterior para o interior da membrana mitocondrial. No entanto, alguns deles também podem chegar a investigação clínica para a ansiedade.

No que diz respeito aos locais de ligação dos ligandos TSPO, o colesterol liga-se ao terminal carboxilo da TSPO que se encontra no citosol da célula que contém um domínio CRAC (*Cholesterol Recognition Amino acid Consensus*) (Fig. 6). No entanto, também foram relatados outros sítios de ligação para as BZDs que se sobrepõem.⁽¹⁷⁾

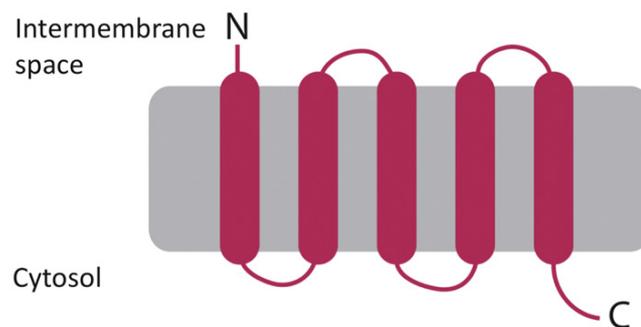


Figura 6 Locais de ligação dos ligandos na TSPO da mitocôndria. Retirado de Korkhov et al. 2010 ⁽²⁵⁾

O PK 11195 e o Ro5-4864 são ligandos sintéticos clássicos da TSPO. O PK 11195 (Fig. 7A) liga-se exclusivamente à TSPO, enquanto que o Ro5-4864 (Fig. 7B) exige outros componentes proteicos mitocondriais para exibir a sua capacidade de ligação. LeFur e colaboradores⁽³³⁾, classifica o PK 11195 como antagonista e o Ro5-4864 como agonista ou agonista parcial da TSPO, com o PK11195 a ser capaz de reverter completamente a ligação do Ro5-4864. No entanto, existem vários casos em que estes dois compostos podem ter ações opostas ou muito semelhantes. A síntese contínua de novos ligandos específicos da TSPO, em conjunto com métodos genéticos, é necessária a fim de obter mais informação

sobre a estrutura e significado funcional do sítio de ligação à TSPO. Estas isoquinolinas tornaram-se, portanto, ferramentas importantes de diagnóstico para a caracterização, expressão e função da TSPO.

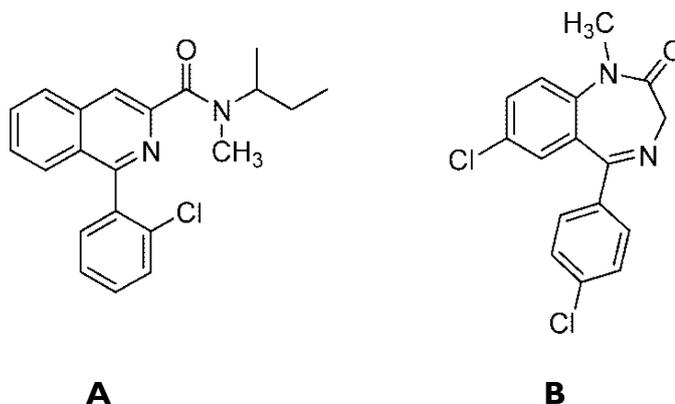


Figura 7 Estrutura molecular: **A** (PK11195) e **B** (Ro5-4864). Retirado de Scarf et al.⁽²²⁾

Ao longo das últimas duas décadas, vários outros ligandos TSPO têm sido desenvolvidos. O alpidem imidazopiridina, por exemplo, foi aprovado para o tratamento da ansiedade, na França, em 1991. No entanto, foi retirado em 1994, como resultado da ocorrência de disfunção hepática grave.⁽³¹⁾

Curiosamente, algumas BZDs clássicas com relevância clínica, tais como o Clonazepam e o Diazepam, que atuam primariamente como moduladores alostéricos do recetor GABA_A, são ligandos TSPO e assim podem promover a síntese de neuroesteróides.⁽³⁴⁾

Recentemente, um tipo de mecanismo duplo de ação tem sido postulado para o midazolam, em que este composto inibe a potenciação de longa duração e a aprendizagem através da neurosteroidogénese mediada pela TSPO.⁽³⁵⁾

6.1 Etifoxina

A Etifoxina (Fig. 8) foi o primeiro ligando TSPO que mostrou efeitos ansiolíticos num ensaio clínico.⁽³⁵⁾ Neste ensaio duplamente-cego e randomizado, doentes que sofreram de transtornos de ajustamento com ansiedade foram tratados durante 28 dias com Etifoxina, ou com o Lorazepam. Além de menos efeitos adversos, a eficácia ansiolítica da Etifoxina acabou por ser comparável à do Lorazepam. Além disso, o grupo tratado com Etifoxina experimentou menos efeitos de ansiedade, uma semana depois da suspensão do tratamento.

Nos neurónios hipotalâmicos, a Etifoxina melhora a inibição tónica através de recetores GABA_A extrasinápticos, um efeito que foi parcialmente bloqueado pela finasterida, inibidor da 5 α -redutase, enzima envolvida na síntese de neuroesteróides. Em linha com esta

observação, a Etifoxina causou uma elevação dos níveis plasmáticos e cerebrais de pregnenolona, progesterona, 5 α -dihidroprogesterona e alopregnanolona, independentemente das glândulas suprarrenais. Estes dados sugerem que a ativação da neuroesteroidogénese contribui parcialmente para os efeitos ansiolíticos da Etifoxina. No entanto, esta molécula é não só um ligando TSPO, mas também um modulador direto fraco de recetores GABA_A.⁽¹⁴⁾

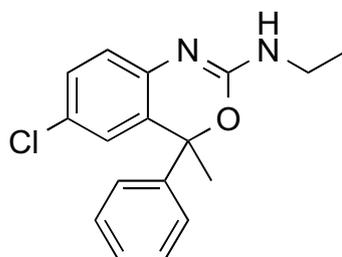


Figura 8 Estrutura molecular da Etifoxina. Retirado de Nothdurfter et al. 2012.⁽¹⁴⁾

A Etifoxina exibe bons efeitos ansiolíticos, mas nenhuma investigação a longo prazo sobre a eficácia clínica e o perfil de efeitos adversos estão disponíveis. O facto de Etifoxina também atuar através da modulação direta do recetor de GABA_A semelhante às BZDs, indica que se o composto for aplicado como um tratamento a longo prazo pode ocorrer o desenvolvimento de tolerância.

6.2 XBD173

XBD173 (AC-5216, Emapunil) é uma nova fenilpurina de elevada afinidade seletiva para a TSPO que tem sido recentemente investigada para o tratamento da ansiedade (Fig. 9).

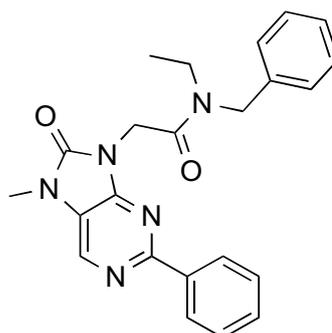


Figura 9 Estrutura molecular da XBD173. Retirado de Nothdurfter et al. 2012.⁽¹⁴⁾

A XBD173 exerce propriedades ansiolíticas em modelos animais e em humanos, aumentando a neuroesteroidogénese em zonas específicas do cérebro, potenciando deste modo a amplitude e duração das correntes pós-sinápticas de inibição mediada pelo GABA, como demonstrado em neurónios do córtex pré-frontal de rato (Fig. 10A). Este efeito potenciador na neurotransmissão GABAérgica foi bloqueado pela finasterida (Fig. 10B). Além disso, em contraste com as BZDs, a XBD173 não aumentou as correntes de cloreto

mediadas por recetores $GABA_A$ nas células WSS-1 (células que expressam as subunidades $\alpha 1\gamma 2$ nos rato e subunidades $\beta 3$ nos humanos do recetor $GABA_A$), demonstrando assim que não tem efeitos moduladores diretos no recetor $GABA_A$. Assim, o aumento da neurotransmissão $GABA$ érgica por XBD173 parece ser mediada indiretamente por meio de geração de neuroesteróides.⁽³⁷⁾

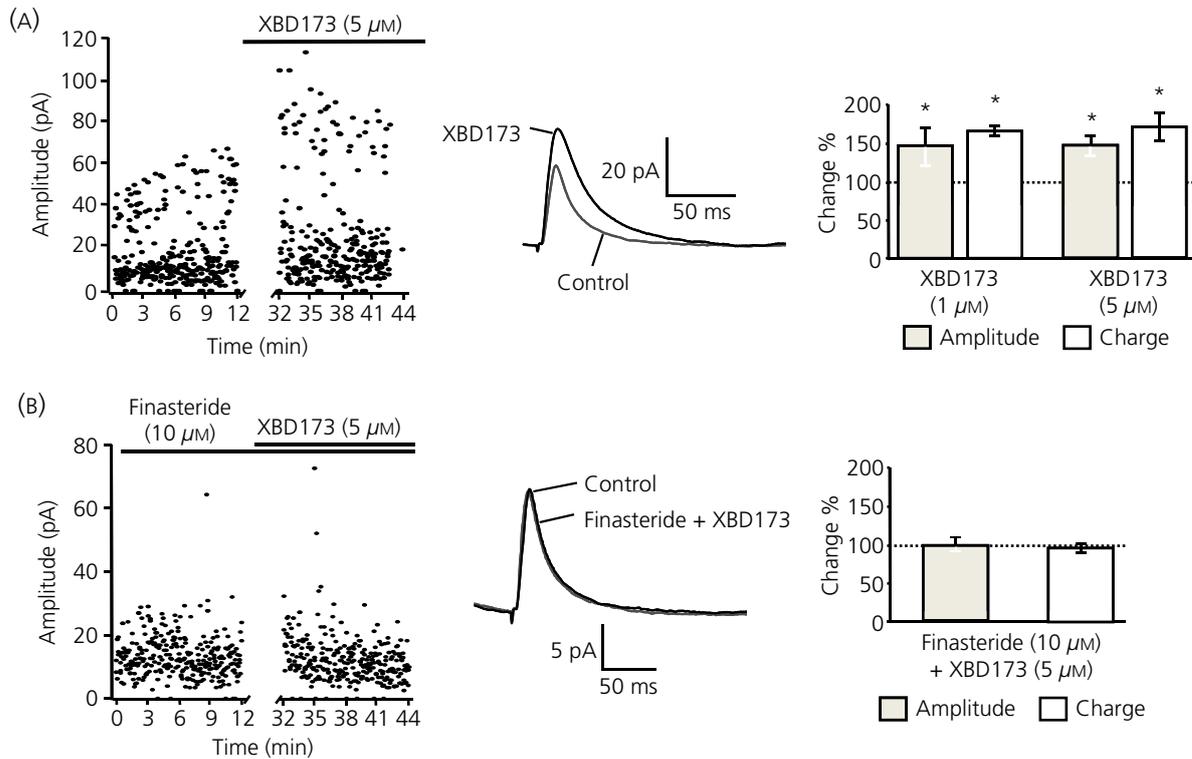


Figura 10 Efeito de XBD173 na neurotransmissão $GABA$ érgica, de acordo com Rupprecht et al.⁽³⁷⁾

In vivo, a XBD173 contrariou os TP induzidos farmacologicamente em roedores, sem exercer efeitos sedativos. Também em humanos, a XBD173 revelou um início rápido de efeitos antipânico. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, a eficácia antipânico de XBD173 foi comparável à do alprazolam durante o pânico induzido farmacologicamente pelo tetrapeptídeo colecistoquinina (CCK-4).⁽³⁷⁾

Em contraste com o grupo alprazolam, o grupo XBD173 não sofreu de sedação nem de sintomas de abstinência após 7 dias de tratamento, indicando assim, um melhor perfil de efeitos laterais. Estes resultados sugerem potentes e rápidas propriedades ansiolíticas e menos efeitos laterais para a XBD173 em comparação com BZDs em seres humanos, o que torna este composto um candidato promissor para uma nova classe de ansiolíticos.⁽³⁷⁾

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito de moduladores diretos do sistema GABAérgico como compostos ansiolíticos deriva de experiências clínicas com BZDs. No entanto, as BZDs apresentam um perfil de efeitos laterais desfavoráveis devido ao desenvolvimento de tolerância e potencial de abuso.

A TSPO medeia um largo espectro de funções biológicas no SNC, tornando os ligandos TSPO úteis como ferramentas de diagnóstico para a monitorização de processos fisiológicos e patológicos. Além disso, os ligandos TSPO estão em desenvolvimento para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, tais como DA, a qual pode constituir uma nova classe de compostos relacionados com a fisiopatologia destas doenças. Embora os ensaios clínicos iniciais sejam promissores, existem várias questões que continuam por resolver neste contexto: a eficácia a médio e longo prazo de ligandos TSPO tem de ser determinada; o perfil de efeitos laterais dos ligandos TSPO sob administração prolongada tem que ser avaliado tendo em vista a elevada expressão de TSPO em tecidos periféricos, a qual também podem reduzir a especificidade dos fármacos. Por outro lado, a especificidade dos fármacos é também ameaçada pelo facto de ligandos TSPO não aumentarem seletivamente os neuroesteróides relevantes para a ansiedade. Portanto, os efeitos laterais provocados pelos ligandos TSPO, como resultado da melhoria global da síntese neuroesteróides, ainda precisam de ser determinados.

A Etifoxina, que foi autorizada em França para o tratamento de DA desde 1982, e a XBD173, composto mais recentemente desenvolvido, revelaram-se promissores nos ensaios clínicos iniciais. Há no entanto que esclarecer, se há realmente um benefício aumentado, juntamente com um melhor perfil de efeitos laterais em relação às opções de tratamento já existentes. Essas perguntas só podem ser respondidas por estudos clínicos sistemáticos envolvendo a administração prolongada e monitorização de segurança. Acresce que, são necessárias mais investigações sobre os mecanismos moleculares subjacentes destes compostos que podem contribuir para explicar o perfil de efeitos laterais favoráveis.

A necessidade de compostos alternativos é óbvia. A modulação indireta da função do recetor $GABA_A$ via neurosteroidogénese, pode potencialmente constituir uma abordagem promissora como ansiolíticos de ação rápida, sem os efeitos adversos das BZDs. No entanto, estes compostos emergentes terão de provar a sua utilidade em condições clínicas apropriadas.

8 BIBLIOGRAFIA

1. BALDWIN, D. S., ANDERSON, I. M.; NUTT, D. J.; BANDELOW, B.; BOND, A.; DAVIDSON, J. R.; den Boer, J. A.; FINEBERG, N. A.; KNAPP, M.; SCOTT, J.; WITTCHEN, H. U. – Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacology*, 2005, 19, 567-596.
2. NARDI, A. E. – Comentários do debatedor: escalas de avaliação de ansiedade. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 25, p. 331-333, 1998. Acedido a 21 de Junho
<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/vol25/n6/ansi256i.htm>
3. KESSLER RC, BERGLUND P, DEMLER O, JIN R, MERIKANGAS KR, WALTERS EE. – Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602.
4. XAVIER, M.; BATPTISTA, H.; MENDES, J.; MAGALHÃES, P.; CALDAS-DE-ALMEIDA, J. – Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal – rationale, design and fieldwork procedures. *International Journal of Mental Health Systems* 2013, 7:19.
5. WILKINSON, R and PICKETT, K (2009) – The Spirit Level. Why Equality is better for Everyone [Em linha] [Acedido em Julho 2014]. Disponível em:
<https://www.dur.ac.uk/resources/wolfson.institute/events/Wilkinson372010.pdf>
6. PORTUGAL. Direcção-Geral da Saúde – Saúde Mental em Números - 2013. Lisboa: DGS, 2013.
7. MARTINELLI, RESSLER KJ, BINDER E, NEMEROFF CB. – The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinical North Am.* 2009 Sep;32(3):549-75.
8. OBSERVATÓRIO DO MEDICAMENTO E DOS PRODUTOS DE SAÚDE – Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001. 2002; [Em linha] [Acedido em Julho 2014] Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/INTRODUCAO_DE_FICHEIROS/rel_benzodiazepinas.pdf.
9. CARMONA R, BICHO C. – Serão as benzodiazepinas a panaceia para todos os males dos portugueses? *Boletim de Farmacovigilância*. 2001;5(1):2-3. [Em linha] [Acedido em Julho 2014] Disponível em:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/BOLETIM_FARMACOVIGILANCIA/ANOS_ANTERIORES/bf5-1-1trim2001.pdf.
10. FLÓREZ J, ARMIJO J, MEDIAVILLA A. – *Farmacología Humana*. 3ª Edição ed. Barcelona: Masson, SA; 1998.
11. MORENO, RA; MORENO, DH; SOARES MB. – *Psicofarmacologia de antidepressivos*. Depressão. vol. 21 maio, 1999.
12. FORMAN SA, CHOU J, STRICHARTZ RG, LO H. – *Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica*. Princípios de Farmacologia do Sistema Nervoso Central. Cap 11: 146-165
13. KALUEFF, A. V.; NUTT, D. J. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*, 2007, 24, 495-517.
14. NOTHDURFTER CI, RUPPRECHT R, RAMMES G. – Recent developments in potential anxiolytic agents targeting GABAA/BzR complex or the translocator protein (18kDa) (TSPO). *Curr Top Med Chem*. 2012;12(4):360-70.
15. JOHNSON MR, MARAZZITI D, BRAWMAN-MINTZER O, EMMANUEL NP, WARE MR, MORTON WA, ROSSI A, CASSANO GB, LYDIARD RB. – Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 306–309.
16. RUPPRECHT R, HOLSBOER F. – Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neuroscience* 1999; 22: 410–416.
17. PAPADOPOULOS, V.; BARALDI, M.; GUILARTE, T.R.; KNUDSEN, T.B.; LACAPÈRE, J.J.; LINDEMANN, P.; NOREMBERG, M.D.; NUTT, D.; WEIZMAN, A.; ZHANG, M.R.; GAVISH, M. – Translocator Protein (18 kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacology. Sci.*, v. 27, p. 402– 409, 2006.
18. NAKAMURA K, FUKUNISHI I, NAKAMOTO Y, IWAHASHI K, YOSHII M. – Peripheral-type benzodiazepine receptors on PLATELETS are correlated with the degrees of anxiety in normal human subjects. *Psychopharmacology* 2002; 162: 301–303.
19. DA SETTIMO, F.; SIMORINI, F.; TALIANI, S.; LA MOTTA, C.; MARINI, A. M.; SALERNO, S.; BELLANDI, M.; NOVELLINO, E.; GRECO, G.; COSIMELLI, B.; DA POZZO, E.; COSTA, B.; SIMOLA, N.; MORELLI,

- M.; MARTINI, C. – Anxiolytic-like effects of N,N-dialkyl-2-phenylindol-3-ylglyoxylamides by modulation of translocator protein promoting neurosteroid biosynthesis. *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 5798-5806.
20. BRAESTRUP, C.; SQUIRES, R. – Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high affinity [³H]diazepam binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1977, 74, 3805–3809.
 21. VERMA A, NYE JS, SNYDER SH. – Porphyrins are endogenous ligands for the mitochondrial (peripheral-type) benzodiazepine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 2256–2260.
 22. SCARF AM, ITTNER LM, KASSIOU M. – The translocator protein (18 kDa): central nervous system disease and drug design. *J Med Chem.* 2009 Feb 12;52(3): 581-9.
 23. NOTHDURFTER CI, BAGHAI TC, SCHÜLE C, RUPPRECHT R. – Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for anxiety and neurologic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012 Nov;262 Suppl 2:S107-12.
 24. JOSEPH-LIAUZUN, E.; FARGES, R.; DELMAS, P.; FERRARA, P.; LOISON, G. – The mr 18,000 subunit of the peripheral-type benzodiazepine receptor exhibits both benzodiazepine and isoquinoline carboxamide binding sites in the absence of the voltage-dependent anion channel or of the adenine nucleotide carrier. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 28102– 28106.
 25. KORKHOV VMI, SACHSE C, SHORT JM, TATE CG – Three-dimensional structure of TspO by electron cryomicroscopy of helical crystals. *Structure.* 2010 Jun 9;18 (6): 677-87.
 26. CASELLAS, P.; GALIEGUE, S.; BASILE, A. S. – Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochem. Intern.*, v. 40, p. 475-486, 2002.
 27. TALIANI, S.; DA SETTIMO, F.; DA POZZO, E.; CHELLI, B.; MARTINI, C. – Translocator protein ligands as promising therapeutic tools for anxiety disorders. *Curr. Med. Chem.*, 2009, 16, 3359-3380.
 28. ROMEO E, CAVALLARO S, KORNEYEV A, KOZIKOWSKI AP, MA D, POLO A, COSTA E, GUIDOTTI A. – Stimulation of brain steroidogenesis by 2-aryl-indole- 3-acetamide derivatives acting at the mitochondrial diazepam-binding inhibitor receptor complex. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 462–471.
 29. PAPADOPOULOS, V.; LIU, J.; CULTY, M. – Is there a mitochondrial signaling complex facilitating cholesterol import? *Mol. Cell Endocrinol.*, 2007, 265-266, 59-64.
 30. LACAPERE JJ, PAPADOPOULOS V. – Peripheral-type benzodiazepine receptor: structure and function of a cholesterol-binding protein in steroid and bile acid biosynthesis. *Steroids* 2003; 68: 569–585.
 31. NOTHDURFTER CI, RAMMES G, BAGHAI TC, SCHÜLE C, SCHUMACHER M, PAPADOPOULOS V, RUPPRECHT R. – Translocator protein (18 kDa) as a target for novel anxiolytics with a favorable side-effect profile. *J Neuroendocrinol.* 2012 Jan; 24(1):82-92.
 32. SCARF AM, KASSIOU M. – The translocator protein. *J Nucl Med.* 2011 May; 52(5):677-80.
 33. LE FUR, G.; PERRIER, M.L.; VAUCHER, N.; IMBAULT, F.; FLAMIER, A.; BENAVIDES, J.; UZAN, A.; RENAULT, C.; DUBROEUCQ, M.C.; GUEREMY, C. – Peripheral benzodiazepine binding sites: effect of PK 11195, 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-propyl)-3-isoquinoline carboxamide. *Life Sci.*, v. 32, p. 1839-1847, 1983.
 34. GAVISH M, BACHMAN I, SHOUKRUN R, KATZ Y, VEENMAN L, WEISINGER G, WEIZMAN A. – Enigma of the peripheral benzodiazepine receptor. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 629–650.
 35. TOKUDA K, O'DELL KA, IZUMI Y, ZORUMSKI CF. – Midazolam inhibits hippocampal long-term potentiation and learning through dual central and peripheral benzodiazepine receptor activation and neurosteroidogenesis. *J Neurosci* 2010; 30: 16788–16795.
 36. NGUYEN, N.; FAKRA, E.; PRADEL, V.; JOUVE, E.; ALQUIER, C.; GUERN LE, M.; MICALLEF, J.; BLIN, O. – Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Human Psychopharmacol.*, 2006, 21, 139-149.
 37. RUPPRECHT R, RAMMES G, ESER D, BAGHAI TC, SCHULE C, NOTHDURFTER C, TROXLER T, GENTSCH C, KALKMAN HO, CHAPERON F, UZUNOV V, MCALLISTER KH, BERTAINA-ANGLADE V, LA ROCHELLE CD, TUERCK D, FLOESSER A, KIESE B, SCHUMACHER M, LANDGRAF R, HOLSBOER F, KUCHER K. – Translocator protein (18 kD) as target for anxiolytics without benzodiazepine-like side effects. *Science* 2009; 325: 490–493.