

VANTAGENS DO

ARIPIPRAZOL

EM COMPARAÇÃO COM OUTROS ANTIPSICÓTICOS

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIIC com base no artigo original:

Dopamine System Stabilizers, Aripiprazole and the Next Generation of Antipsychotics — Part 1. “Goldilocks” Actions at Dopamine Receptors

Autor: **Stahl S.M.**

Instituição: **University of California, San Diego, EUA**

Fonte: **Journal of Clinical Psychiatry 62(11): 841-842, Nov 2001**

O antipsicótico aripiprazol é o protótipo de estabilizador do sistema dopaminérgico. Seu mecanismo de ação apresenta vantagens em relação ao de antipsicóticos clássicos, já que, além de ser eficaz, o fármaco não causa efeitos adversos motores significativos.

O ARIPIPRAZOL É UM ESTABILIZADOR DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Os estabilizadores do sistema dopaminérgico, como o aripiprazol, são antipsicóticos eficazes que não causam efeitos adversos motores significativos. Isso porque não bloqueiam os receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) como os antipsicóticos clássicos, cuja ação terapêutica se fundamenta no controle do aumento dos níveis sinápticos que ocorre na psicose. O bloqueio causado pelos antipsicóticos típicos se dá no nível da via mesolímbica e, embora seja eficaz do ponto de vista sintomático, traz como desvantagem o fato de ser inespecífico. A falta de especificidade do bloqueio dopaminérgico D_2 desencadeia efeitos adversos. Por exemplo, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos localizados na via nigroestriatal pode provocar sintomas extrapiramidais, parkinsonismo e discinesia tardia. Ou seja, os antipsicóticos clássicos se ligam aos receptores dopaminérgicos D_2 de forma não seletiva nas vias dopaminérgicas cerebrais. Eles promovem ainda um antagonismo dopaminérgico acentuado e sustentado ao longo do tempo.

O conjunto de efeitos adversos motores dos antipsicóticos típicos tornou evidente a necessi-

dade de desenvolvimento de fármacos eficazes, que produzissem ação sináptica associada a níveis aceitáveis de tolerabilidade. Embora se tenha tentado diminuir os sintomas psicóticos por mecanismo de ação alternativo ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos D_2 , esse objetivo não foi alcançado. Por outro lado, foi possível modificar o modo de ligação dos fármacos com os receptores D_2 , com conseqüente diminuição dos efeitos adversos motores. Esse perfil de ação caracteriza tanto os antipsicóticos atípicos como os fármacos mais novos, como o aripiprazol, que agem pela estabilização do sistema dopaminérgico.

Os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração, possuem melhor perfil de ligação com os receptores dopaminérgicos D_2 , em comparação com os antipsicóticos típicos, pois eles atuam principalmente nas regiões cerebrais onde se detecta o aparecimento dos sintomas psicóticos; sua ação sobre as regiões relacionadas ao aparecimento de efeitos adversos motores é menor. Esse perfil de ação é observado em razão da diminuição da atividade antagonista D_2 pelo bloqueio simultâneo dos receptores dopaminérgicos 5-HT_{2A} ou pela ligação do fármaco com os receptores dopaminérgicos por

um período limitado. Deve-se destacar que a redução do nível de agonismo dopaminérgico D_2 nem sempre é uma ação benéfica.

Os antipsicóticos de terceira geração, como o aripiprazol, atuam como estabilizadores do sistema dopaminérgico. Ou seja, não afetam os níveis do neurotransmissor em regiões em que não é necessária sua ação, como na via nigroestriatal. Como resultado, o aripiprazol pode ser adotado como um antipsicótico eficaz, que não produz efeitos adversos significativos. Ele pode aumentar a atividade dopaminérgica em certas regiões cerebrais, como a via mesocortical, favorecendo a melhora dos pacientes.

A ESTABILIZAÇÃO DO SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Como já mencionado, a estabilização do sistema dopaminérgico é o mecanismo de ação de determinados fármacos antipsicóticos que não afetam a função motora, como o aripiprazol. Em condições normais, há um equilíbrio entre a estimulação dos receptores D_2 pré e pós-sinápticos, o que promove uma ativação dopaminérgica apropriada nas diferentes regiões cerebrais. Embora os receptores D_2 pré-sinápticos modulem a liberação do neurotransmissor, a sensibilidade dos receptores D_2 pós-sinápticos para a detecção da presença de dopamina é maior. Consequentemente, a neurotransmissão é finalizada quando os níveis de dopamina são suficientemente elevados para causar uma estimulação pós-sináptica que interrompa a liberação do neurotransmissor.

A atividade e a sensibilidade dos neurônios dopaminérgicos diferem conforme a região cerebral considerada. Essas diferenças são mais significativas com a administração de determinados psicofármacos, ou em pacientes que apresentam certas doenças. A estabilização da neurotransmissão dopaminérgica pela administração de antipsicóticos tem como objetivo aumentar ou diminuir os níveis do neurotransmissor, conforme a hipoatividade e a hiperatividade dopaminérgica, respectivamente. Isso traz vantagens tanto em termos terapêuticos como de tolerabilidade.

ESTABILIZAÇÃO DOPAMINÉRGICA MEDIADA POR PSICOFÁRMACOS

Os fármacos estabilizadores do sistema dopaminérgico permitem que o paciente atinja o equilíbrio da neurotransmissão conforme sua demanda fisiológica. Quando os níveis de dopamina estão muito baixos, eles favorecem o aumento da atividade da via dopaminérgica. Por outro lado, na presença de níveis elevados de dopamina, o efeito dos estabilizadores do sistema dopaminérgico resulta na diminuição da atividade dessa via. Do ponto de vista farmacológico, o efeito dos estabilizadores do sistema dopaminérgico é chamado de “agonismo parcial”. Até o momento, não existem dados precisos a respeito dos mecanismos de ação

molecular dos agonistas parciais dos receptores D_2 . É possível que a ação farmacológica dos agonistas parciais dos receptores D_2 seja influenciada pela localização desses receptores nas sinapses e pela sua distribuição cerebral, entre outros fatores. Diferentemente do que se poderia interpretar a partir da denominação “agonista parcial”, a atividade dos fármacos com esse mecanismo de ação não é incompleta. Na realidade, os estabilizadores do sistema dopaminérgico não são fármacos menos eficazes do que os antipsicóticos que atuam por outros mecanismos de ação.

CONCLUSÃO

O antipsicótico aripiprazol é o protótipo de estabilizador do sistema dopaminérgico. Sua administração permite diminuir os sintomas psicóticos de forma eficaz e, ao mesmo tempo, reduzir o risco de efeitos adversos, que são observados com o uso dos antipsicóticos clássicos. Ou seja, a administração do aripiprazol promove efeito antipsicótico sem afetar o funcionamento motor. Isso ocorre pela preservação da atividade dopaminérgica ao nível da via nigroestriatal, com conseqüente redução do aparecimento de sintomas motores. Essa ação se associa ao efeito antipsicótico promovido pela diminuição da atividade do neurotransmissor ao nível da via mesolímbica. Resumindo, o aripiprazol é eficaz e causa menos efeitos adversos devido à ação estabilizadora que produz no sistema dopaminérgico.

COMENTÁRIO

O aripiprazol é uma molécula com características farmacológicas diferentes dos outros antipsicóticos, uma vez que seu mecanismo de ação envolve a modulação da neurotransmissão dopaminérgica. O tratamento com aripiprazol traz benefícios significativos aos pacientes, pois além da estabilização do quadro clínico, ele se associa com bom perfil de tolerabilidade. Assim, o aripiprazol é uma opção terapêutica de primeira linha e é útil na terapia de manutenção. Entre suas vantagens, destacam-se o menor tempo para atingir a resposta terapêutica e a boa tolerabilidade.

Comentário desenvolvido pelo comitê de médicos da SIIC.