

### 013 – “MEZZO-PIANO”: AGONISTAS PARCIAIS DE RECEPTORES DE DOPAMINA

Fabrício de Araújo Moreira

*Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG*

A dopamina foi inicialmente identificada como uma mera substância precursora na síntese de neurotransmissores. Porém, diversas observações levaram à sugestão de que ela exerceria funções próprias no sistema nervoso central, ou seja, seria também um neurotransmissor. De fato, atualmente, são atribuídas à dopamina funções relacionadas ao controle da postura e movimento, emoções, neuro-endócrino, estados de consciência, etc. Portanto, disfunções da neurotransmissão dopaminérgica podem ser as bases biológicas para diversos transtornos neurológicos e/ou psiquiátricos. Sendo assim, fármacos que atuam neste sistema são frequentemente utilizados em patologias como Doença de Parkinson, Esquizofrenia, dentre outras. Tais substâncias podem intensificar as ações da dopamina, sendo precursores ou agonistas de receptores aos quais se ligam este neurotransmissor, ou podem atenuá-las, sendo antagonistas. Porém, esses mecanismos resultam em diversos efeitos colaterais. Considerando isso, outras abordagens farmacológicas vêm sendo propostas e uma delas é o desenvolvimento de agonistas parciais de receptores de dopamina. Tais fármacos poderiam restaurar a neurotransmissão dopaminérgica e induzir efeitos terapêuticos com menos efeitos colaterais quando comparados aos agonistas ou antagonistas. No entanto, muitos estudos básicos e clínicos ainda serão necessários para sustentar ou refutar esta hipótese.

### 014 – MEDIAÇÃO DOPAMINÉRGICA NO MEDO CONDICIONADO

Marcus Lira Brandão

*Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP*

Um número crescente de estudos tem sugerido uma associação entre eventos estressantes e alterações na transmissão dopaminérgica (DA) no sistema nervoso central. Vários estudos convergem na hipótese de que a via mesocorticolímbica, que se origina na área tegmental ventral (ATV), é particularmente sensível a estímulos estressantes. A partir de estudos realizados há algum tempo em nosso laboratório de Neuropsicofarmacologia na USP-RP que mostravam que mecanismos mediados por receptores do tipo D2 estavam envolvidos nesses processos passamos a explorar como os mecanismos dopaminérgicos da via mesocorticolímbica participam do medo condicionado e incondicionado. Nesta última condição mostramos que a dopamina é liberada no córtex pré-frontal de ratos durante a estimulação elétrica de algumas estruturas do chamado sistema cerebral aversivo. Os resultados obtidos em paradigmas de medo condicionado mostram que a mediação dopaminérgica é incrementada no núcleo acumbens (core e Shell) e na amígdala de animais submetidos a eventos ambientais que predizem a ocorrência de estímulos nocivos. Na sequência observamos que a administração intra-ATV de SKF 38393 (um agonista de receptores D1), de SCH 23390 (um antagonista de receptores D1), quimpirole (um agonista de receptores D2), e sulpiride (um antagonista de receptores D2) não produziram quaisquer efeitos no medo condicionado quando administrados *antes da sessão de condicionamento* de medo condicionado (aquisição), mas o quimpirole reduziu significativamente o medo condicionado quando administrado *antes da sessão teste* (expressão). Estas evidências mostram que os auto-receptores dopaminérgicos da ATV não estão envolvidos na aquisição do medo condicionado, mas exercem uma importante regulação na expressão do medo condicionado Pavloviano. Estes resultados apontam para a importância dos mecanismos DA na mediação das consequências emocionais da exposição a estímulos aversivos condicionados e para o potencial terapêutico de drogas DA que atuam no sistema mesocorticolímbico nos distúrbios de ansiedade.

## **015 – MANIFESTAÇÕES NÃO-MOTORAS EM CORÉIA**

Francisco E. Costa Cardoso

*Depto de Clínica Médica – Faculdade de Medicina - UFMG*

Coréia é uma síndrome caracterizada por fluxo contínuo e imprevisível de contrações musculares. A causa mais comum de coréia genética é a doença de Huntington (DH) enquanto doença vascular cerebral em adultos e coréia de Sydenham (CS) em crianças são as mais freqüentes etiologias de coréias não-genéticas. Encontra-se bem estabelecido que os movimentos coréicos resultam da desinibição do tálamo ventral-intermédio em consequência de hipoatividade do núcleo subtalâmico. Há, também, evidências que desinibição de circuitos estriado-frontais não-motores sejam responsáveis por manifestações clínicas em coréias. DH, enfermidade autossômica dominante, é o protótipo da causa de coréia onde manifestações não-motoras estão caracterizadas: todos os pacientes desenvolvem demência com padrão subcortical, são comuns outros problemas cognitivos como redução da fluência verbal e transtornos comportamentais (depressão em 40% dos pacientes, psicose, risco aumentado de suicídio etc) existem na maioria. Outras causas genéticas de coréias como cópias fenotípicas de DH e neuro-acantocitose apresentam perfil de manifestações não-motoras semelhantes a DH. Não há descrição de alterações não-motoras em pacientes com coréia vascular. A CS é manifestação maior de febre reumática, resultante de anticorpos anti-estreptococos que reagem de modo cruzado com antígenos nos núcleos da base. Sob o aspecto cognitivo, há redução da fluência verbal na maioria dos pacientes e comprometimento do desempenho de funções executivas em pequeno sub-grupo de portadores de CS. As modificações comportamentais em CS são melhor caracterizadas e consistem em obsessões, compulsões, hiperatividade, déficit de atenção, irritabilidade e, raramente, psicose e tricotilomania. Em conclusão, manifestações não-motoras comumente coexistem com coréia.

## **016 – DOENÇA DE PARKINSON: UM MODELO NEUROPSIQUIÁTRICO PARA O ESTUDO DA RELAÇÃO ENTRE DOPAMINA E COMPORTAMENTO**

Arthur Melo e Kummer

*Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências- UFMG*

*Professor de Psicopatologia e Psicofarmacologia da Faculdade Metropolitana.*

A doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa que afeta fundamentalmente os neurônios dopaminérgicos. Clinicamente, esse processo neurodegenerativo se manifesta principalmente através de sinais motores. Entretanto, sabe-se que as alterações comportamentais e cognitivas são muito prevalentes e incapacitantes. São comuns quadros de ansiedade, depressão, psicose, distúrbios do sono, transtornos do controle do impulso, apatia e disfunções cognitivas. A patogênese desses transtornos na DP envolve essencialmente os mecanismos degenerativos e aqueles relacionados ao próprio tratamento. Uma das fortes evidências quanto isso é que indivíduos portadores de DP já apresentam transtornos do humor e distúrbios do sono antes mesmo do início dos sintomas motores, bem como há clara associação entre terapia de reposição dopaminérgica e transtornos do controle do impulso. Dessa forma, a DP se constitui em importante modelo neuropsiquiátrico para o estudo da relação entre comportamento e a neurotransmissão dopaminérgica. Algumas limitações desse modelo são o fato de haver certa heterogeneidade do ponto de vista patológico, além de outros sistemas de neurotransmissão também poderem entrar em degeneração. Propostas para a superação dessas limitações incluem uma maior homogeneização das amostras de participantes das pesquisas e o uso de exames de neuroimagem que possibilitem estabelecer uma correlação entre os achados clínicos e o grau de degeneração dos neurônios dopaminérgicos.