

FUNÇÃO COGNITIVA E OS RECEPTORES SIGMA-1

O comprometimento da função cognitiva é causa e sintoma do transtorno depressivo maior (TDM) e está associado a alterações comportamentais e do desempenho dos pacientes¹. Apesar de sua ação terapêutica, os fármacos antidepressivos podem provocar efeitos deletérios sobre a função cognitiva¹. Foi demonstrado que os receptores sigma-1 têm ação antidepressiva e também neuroprotetora.

FUNÇÃO COGNITIVA NO TDM

Função cognitiva adequada é uma condição fundamental para o bem-estar psicológico e para enfrentar o estresse¹. Uma característica primária dos pacientes com TDM é a piora da função cognitiva, que pode se manifestar como retardo psicomotor, perda de memória, confusão, julgamento prejudicado, medos, pensamentos psicóticos, tomada de decisões de risco, redução da aprendizagem e, em alguns indivíduos, maior risco de suicídio¹.

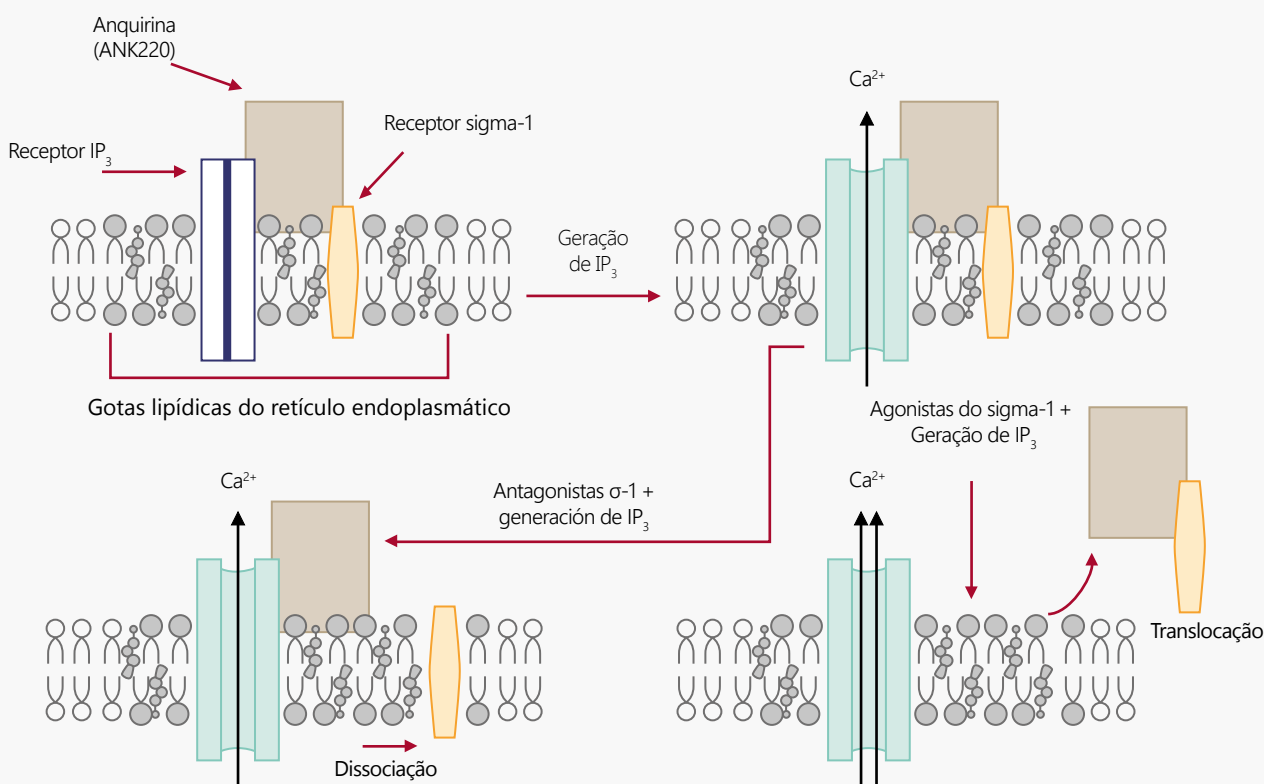
A disfunção cognitiva altera a resposta ao estresse, diminuindo o metabolismo cerebral e induzindo a atrofia neuronal, particularmente no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, sendo um fator etiológico essencial no desenvolvimento da depressão¹. Estas alterações podem persistir como sintomas residuais apesar da terapia antidepressiva, ou surgir como efeito adverso de algum antidepressivo, associando-se ao maior risco de recidiva e ao baixo rendimento psicossocial¹. É importante que os fármacos antidepressivos não causem ou não acentuem a piora do funcionamento cognitivo dos pacientes com TDM, especialmente daqueles com idade avançada ou com capacidade cognitiva já reduzida¹.

ASPECTO CLÍNICO DOS RECEPTORES SIGMA-1

Os receptores sigma-1 estão localizados principalmente no cerebelo, giro cingulado, hipocampo e hipotálamo, também nas regiões afetadas pela depressão ou em regiões que apresentam atrofia cerebral induzida pelo estresse¹. Esses receptores possuem sensibilidade única aos fármacos, pois estarem localizados na membrana celular e no retículo endoplasmático, e funcionam como proteínas dinâmicas que afetam os sistemas de segundos mensageiros intracelulares, particularmente da mobilização do cálcio intracelular¹. Junto com o receptor IP₃ (inositol trifosfato) e a proteína anquirina, o receptor sigma-1 forma um complexo ternário localizado nas gotas lipídicas do retículo endoplasmático².

Na presença de um agonista sigma-1, o complexo do receptor sigma-1-anquirina se dissocia e se transloca do receptor IP₃². Sob essas condições, é potencializada a saída de cálcio quando o IP₃ se une a seu receptor². Por outro lado, na presença de um antagonista sigma-1, a anquirina permanece acoplada ao receptor IP₃, porém o receptor sigma-1 se dissocia do complexo, impedindo a potencialização do efluxo de cálcio (Figu-

FIGURA 1
Aspectos moleculares da função do receptor sigma-1



IP₃: Inositol trifosfato. Adaptado de Cobos EJ y cols. *Curr Neuropharmacol* 2008²

ra 1)². A ativação dos receptores sigma-1 contribui para o funcionamento adequado dos canais iônicos e das vias de sinalização que são essenciais para o bom funcionamento neuronal¹.

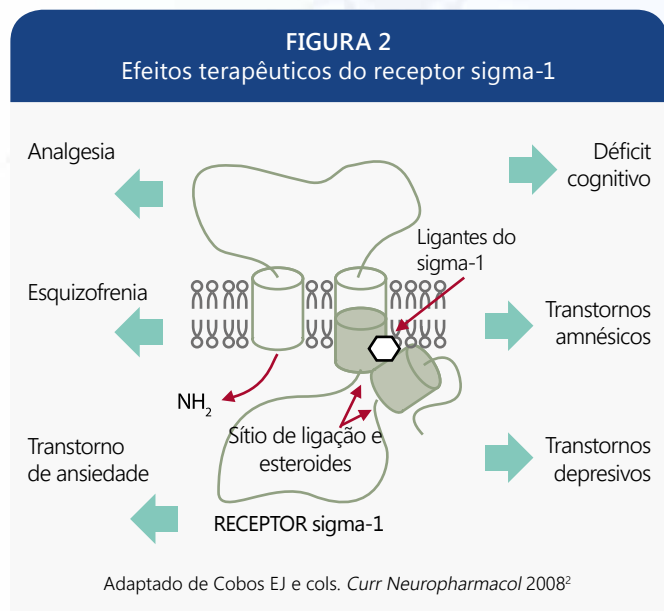
Os receptores sigma-1, que se expressam na membrana mitocondrial associada ao retículo endoplasmático, regulam a entrada de cálcio dependente do IP₃, desde o retículo até a mitocôndria¹. Esse cálcio mitocondrial proveniente do retículo endoplasmático é um ativador-chave de três desidrogenases do ciclo de Krebs, motivo pelo qual os receptores sigma-1 atuam como reguladores da produção bioenergética do ATP celular¹.

Diversos sistemas neurotransmissores participam da fisiopatologia do TDM². Os receptores sigma-1 são capazes de regular a atividade de alguns desses sistemas, incluindo os sistemas glutamatérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico¹. Os agonistas sigma-1 possuem efeito antidepressivo pela regulação da neurotransmissão serotoninérgica e glutamatérgica².

Nesse sentido, foi comprovado que os agonistas sigma-1 potencializam a atividade dos neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rase com dois dias de tratamento, enquanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) só potencializam após semanas. Esse rápido efeito, decorrente da ativação do sigma-1, explica a eficácia antidepressiva mais imediata da fluvoxamina – um agonista sigma-1, em comparação a outros antidepressivos².

Por outro lado, a modulação glutamatérgica por esses receptores promove a neurogênese através do fator de crescimento nervoso (FCN), que, por sua vez, leva à plasticidade neuronal adaptativa como mecanismo de proteção diante do estresse¹. Adicionalmente, a ativação e a regulação dos receptores sigma-1 proporcionam a diferenciação neuronal e têm ação antiapoptótica¹. Os agonistas sigma-1 também estão associados à melhora da memória e da aprendizagem, e dos quadros de

depressão, ansiedade, psicose, estresse, agressividade e farmacodependência (Figura 2)¹.



DIFERENÇAS FARMACOLÓGICAS ENTRE OS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

Existem no mercado diversos fármacos antidepressivos que apresentam eficácia bastante semelhante para o tratamento do TDM³. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são considerados os fármacos de primeira linha em razão de sua menor toxicidade e facilidade de dosagem e por propiciarem maior tolerabilidade ao paciente em tratamento³⁻⁵.

Seis ISRSs estão disponíveis atualmente: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina,

paroxetina e sertralina. Eles compartilham a capacidade de inibir o transportador de serotonina, embora apresentem diferentes propriedades farmacodinâmicas secundárias⁵. A fluvoxamina é o ISRS que tem maior afinidade pelo transportador de serotonina, e seus efeitos dopaminérgicos e noradrenérgicos são mínimos (Tabela 1)^{6,7}. Além disso, a fluvoxamina se destaca pela menor interação com receptores histaminérgicos H1 e com receptores muscarínicos^{6,8}. A ausência de efeitos inespecíficos de interação com esses receptores é importante clinicamente, já que isso evita a ocorrência de eventos adversos relacionados ao seu bloqueio, incluindo boca seca, constipação, tontura, taquicardia, embaçamento visual, retenção urinária, piora da memória, confusão, problemas de concentração, disfunção sexual, sonolência, sedação e ganho de peso corporal⁸.

Nos últimos anos, foi demonstrado que alguns ISRSs apresentam afinidade moderada ou alta pelo receptor do retículo endoplasmático sigma-1 (σ -1), que por sua vez exerce atividade chaperona única no sistema nervoso central, influenciando diferentes sistemas de neurotransmissão⁹. Em 2007, o receptor sigma-1 foi identificado como uma proteína chaperona localizada no retículo endoplasmático. Em seu estado dominante, o receptor sigma-1 forma um complexo com a proteína de ligação à imunoglobulina (BiP, binding immunoglobulin protein) no lúmen do retículo endoplasmático⁹. A ativação do receptor sigma-1 por agonistas promove a dissociação da

TABELA 1

Afinidade dos diferentes ISRSs pelos transportadores de serotonina, noradrenalina e dopamina, e por receptores dopaminérgicos

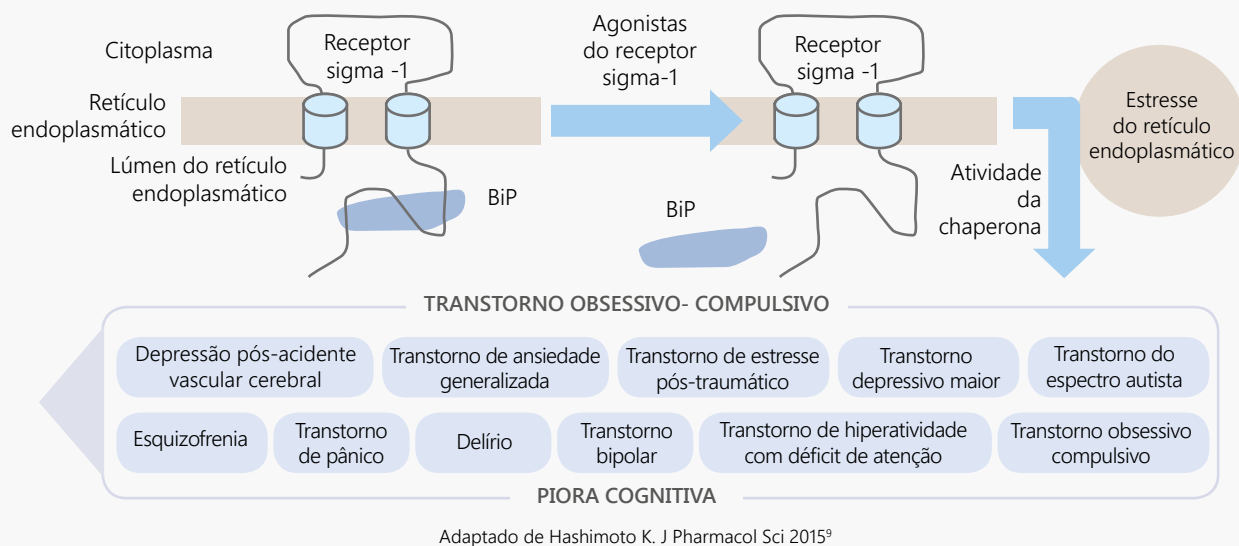
Agentet	Transportador de serotonina (K_D)	Receptor 5-HT _{1A} (K_i)	Receptor 5-HT _{2A} (K_i)	Receptor 5-HT _{2C} (K_i)	Transportador de noradrenalina (K_D)	Transportador de dopamina (K_D)
Fluvoxamina	2.2	Nd	Nd	5796	1300	9200
Paroxetina	0.13	21 168	6320	9034	40	490
Sertralina	0.29	3663	2207	2298	420	25
Citalopram	1.15	Nd	Nd	2051	4070	28 100
Fluoxetina	0.81	8313	141	72	240	3600

K_D : constante de dissociação; K_i : constante de inibição; Nd: não determinado. Adaptado de Renoir T. *Front Pharmacol* 2013⁷

proteína da BiP, estimulando, assim, sua atividade chaperona e a indução de diversos efeitos neuroprotetores. Evidências pré-clínicas sugerem que os receptores sigma-1 regulam diversas funções neuronais, como a sinalização do cálcio mediada pelo IP3 (inositol 1,4,5-trifosfato), a ativação de canais iônicos, a localização de proteoquinases, o estado redox celular, a liberação de neurotransmissores, a sobrevivência neuronal e a sinaptogênese⁹. Foi demonstrado que diversos estímulos, como o estresse oxidativo, a inflamação e as alterações da homeostase do cálcio, causam o desgaste do retículo endoplasmático, resultado do acúmulo de proteínas desenroladas, o que promove o desenvolvimento de diversos transtornos neuropsiquiátricos (Figura 3)⁹.

Considerando o papel regulador do receptor sigma-1 sobre a degradação e o enrolamento das proteínas do retículo sarcoplasmático, a ativação dessa chaperona com fármacos agonistas poderia prevenir o desenrolamento das proteínas e, assim, exercer função neuroprotetora, com benefícios potenciais no alívio de diferentes transtornos neurológicos (Figura 3)⁹. A afinidade e a atividade dos diferentes ISRSs são variáveis e incluem a ação antagônica promovida pela sertralina e a estimulação por outros ISRSs. A fluvoxamina é o ISRS com maior capacidade de estimulação da chaperona, mecanismo que seria responsável pelos efeitos pró-cognitivos e antipsicóticos em pacientes com depressão psicótica e indivíduos com esquizofrenia e piora cognitiva associada^{6,9}.

FIGURA 3
Efeitos terapêuticos de agonistas sigma-1 em pacientes com transtornos neuropsiquiátricos



CONCLUSÕES

Os receptores sigma-1 possuem efeito antidepressivo pela regulação da neurotransmissão serotoninérgica e glutamatérgica. Fármacos agonistas sigma-1 potencializam a atividade dos neurônios serotoninérgicos aumentando a eficácia.

REFERÊNCIAS

- Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:193-200.
- Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr Neuropharmacol* 2008;6:344-366.
- Diagnóstico y Tratamiento del Trastorno Depresivo, México, Secretaría de Salud 2009. Disponível em: www.cenotec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
- Soler Insa PA, Simón Martín O, Safont Lacal G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *Psiquiatr Biol* 2008;15:101-108.
- Telles-Correia D, Guerreiro DF, Oliveira S, Figueira ML. Differences between SSRI's pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acta Med Port* 2007;20:167-174.
- Altamura AC, Caldiroli A, Buoli M. Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:649-660.
- Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013;4:45.
- Westenberg HG, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 2006;60:482-491.
- Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci* 2015;127:6-9.

FLUVOXAMINA

E O AGONISMO SIGMA-1

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma das causas principais de incapacidade em todo o mundo¹. Apesar de sua ação terapêutica, os fármacos antidepressivos podem provocar efeitos deletérios sobre a função cognitiva¹. A fluvoxamina atua sobre os receptores sigma-1 e, assim, contribui para a melhora significativa do desempenho cognitivo em pacientes com episódio de TDM¹. O transtorno depressivo maior é o distúrbio mais comum entre as doenças psiquiátricas, e a falta de tratamento adequado é evidenciada pelo aumento dos níveis de morbimortalidade, diminuição da qualidade de vida e altas taxas de suicídio¹.

FUNÇÃO COGNITIVA NO TDM

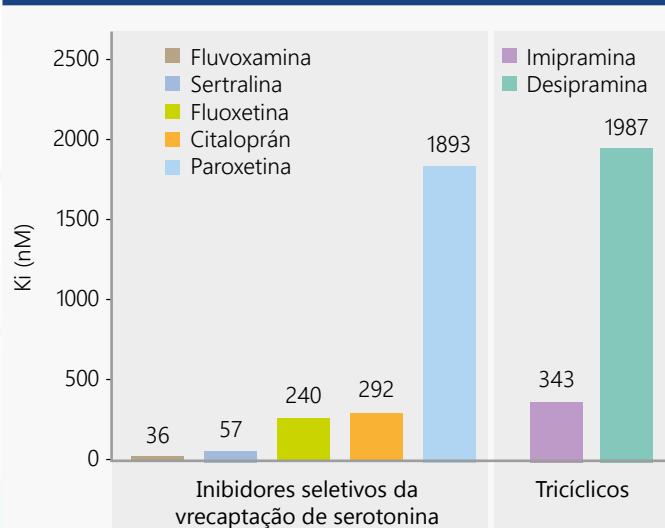
Para a remissão clínica adequada dos sintomas depressivos, é necessário um sistema cognitivo íntegro¹. Para isso, é fundamental que a terapia antidepressiva utilizada não desencadeie efeitos adversos sobre as funções cognitiva e psicomotora¹. A disfunção cognitiva diminui o metabolismo cerebral e promove atrofia neuronal¹. Diversos antidepressivos podem causar efeitos deletérios sobre a função cognitiva por ações anti-histamínicas, anticolinérgicas e α -adrenérgicas¹. Por exemplo, a ação anticolinérgica da paroxetina é responsável pela piora cognitiva, caracterizada por problemas de memória, confusão e déficit de concentração¹. Por outro lado, o perfil favorável da fluvoxamina sobre a função cognitiva está associado à sua capacidade de ligação e ativação dos receptores sigma-1. Tais propriedades se mostraram eficazes na reversão da disfunção cognitiva dos pacientes com esquizofrenia¹.

FLUVOXAMINA E AGONISMO SIGMA-1: BENEFÍCIOS COGNITIVOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Diversos estudos demonstraram o papel do receptor sigma-1 no mecanismo de ação da fluvoxamina¹. Estudos experimentais realizados com dife-

rentes antidepressivos indicam que a fluvoxamina apresenta a maior afinidade pelo receptor sigma-1 cerebral (Figura 1)², com alta ligação do fármaco aos receptores sigma-1 cerebrais após sua administração em doses terapêuticas (50-200 mg)¹. Além disso, foi demonstrado através de tomografia por emissão de pósitrons que, em comparação com a paroxetina 20 mg/dia, uma única administração de fluvoxamina 200 mg diminui o volume de distribuição cerebral de [11C]-SA4503, um ligante seletivo para o receptor sigma-1. Essa alta afinidade da fluvoxamina pelo

FIGURA 1
Antidepressivos e afinidade pelo receptor sigma-1 cerebral



Adaptado de Hindmarch I e Hashimoto K. Hum Psychopharmacol 2010¹

receptor sigma-1 explicaria os efeitos benéficos do fármaco em modelos experimentais de psicose, depressão, estresse, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, agressividade e problemas¹.

Foi descrito que a fluvoxamina, em comparação com a sertralina e a paroxetina, potencializa o crescimento de neurônios induzido pelo fator de crescimento nervoso (FCN) na linhagem celular PC-12 (Figura 2)¹. Esse efeito é bloqueado na presença de NE-100, um antagonista seletivo do receptor sigma-1, o que demonstra que a ação agonista sobre o receptor sigma-1 melhora o crescimento neuronal induzido pelo FCN; demonstra também a possível participação da fluvoxamina nos mecanismos de neuroplasticidade¹.

Além disso, a ativação crônica desses receptores contribui para a formação e a recomposição de microdomínios lipídicos da membrana celular, com consequências diretas sobre a neuroplasticidade¹. A ativação dos receptores sigma-1 potencializa a sinalização do fator neurotrófico e a diferenciação e sobrevivência celular¹.

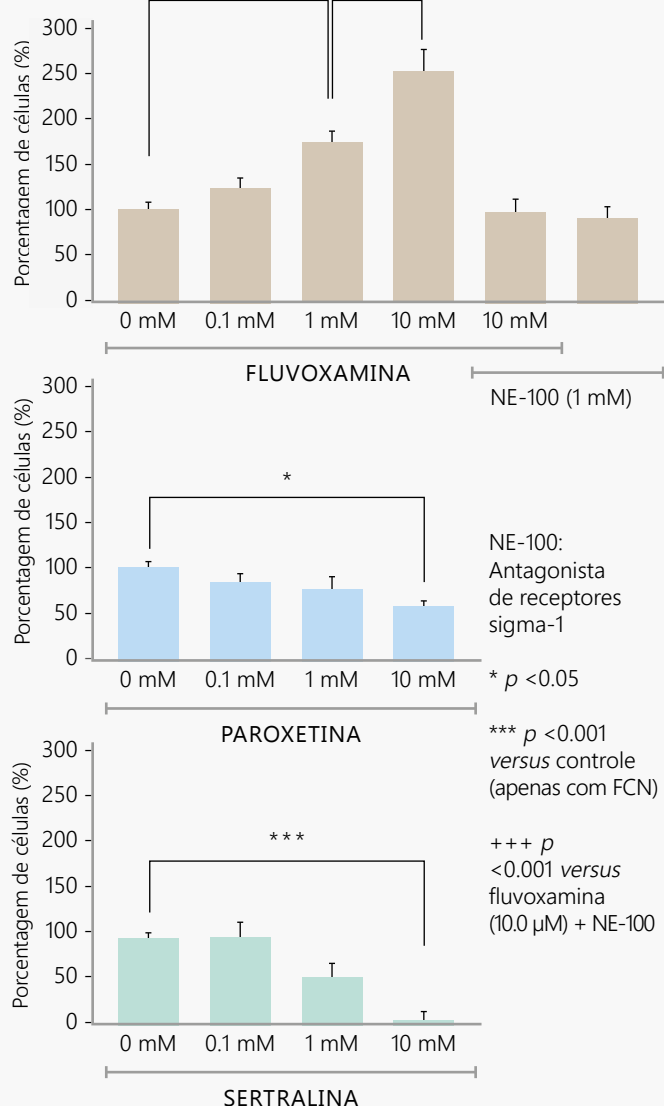
Foi demonstrado que transtornos psiquiátricos podem afetar os testes que avaliam a inteligência, como a Escala de Inteligência de Wechsler Revisada, da mesma forma que os sintomas depressivos têm grande impacto sobre os testes de desempenho cognitivo³. No TDM, os problemas de memória estão relacionados com uma disfunção na região do hipocampo e o comprometimento na execução de tarefas está relacionado com a memória de trabalho³. Após a remissão, há certa melhora do desempenho cognitivo, embora ainda não se conheça a relação temporal entre a recuperação cognitiva e a sintomatologia depressiva³.

A resposta ao tratamento antidepressivo com fluvoxamina está relacionada com a rápida melhora da função cognitiva e com a menor incidência de comprometimento³. Alguns estudos relatam a melhora de determinadas funções cognitivas com o tratamento antidepressivo, como memória e atenção³.

Nesse sentido, um estudo que incluiu 51 pacientes com episódio de TDM avaliou a função cognitiva pela Escala de Inteligência de Wechsler Revisada e sua relação com a melhora precoce da sintomatologia depressiva durante o tratamento com fluvoxamina³. Todos os pacientes foram avaliados pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) de 21 itens no início do estudo e após quatro semanas³. Após um período de washout de sete dias, foi iniciada a administração de fluvoxamina, titulada até a dose de 300 mg/dia³. Considerou-se resposta a redução de 7 ou mais pontos na HAM-D no final do estudo³. Os pacientes foram divididos em dois grupos: respondedores e não respondedores, e foi avaliada a melhora da função cognitiva³. Ao final do estudo, percebeu-se que 66,7% dos pacientes responderam à fluvoxamina³. Os pacientes não

FIGURA 2

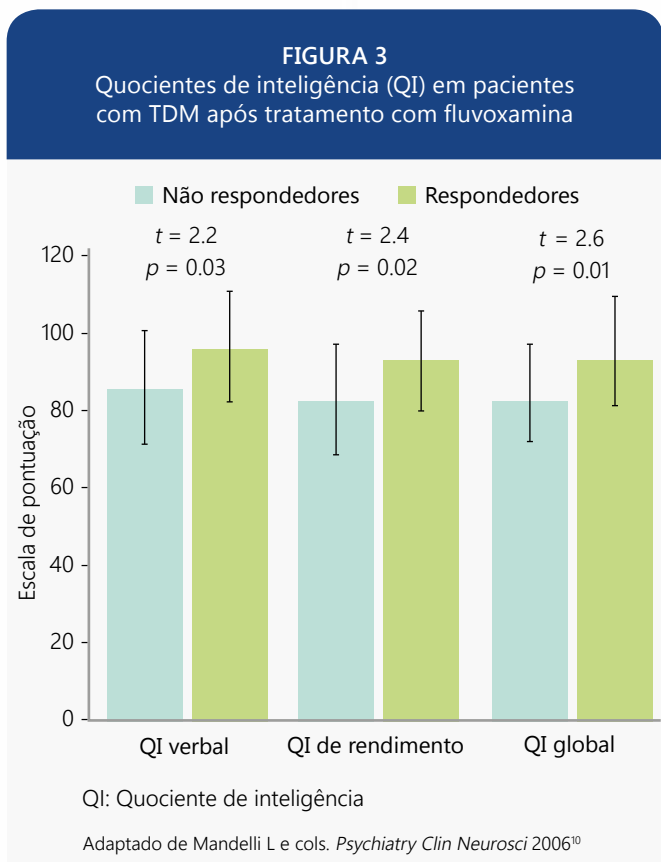
Antidepressivos e crescimento de neuritos:
fluvoxamina x paroxetina x sertralina



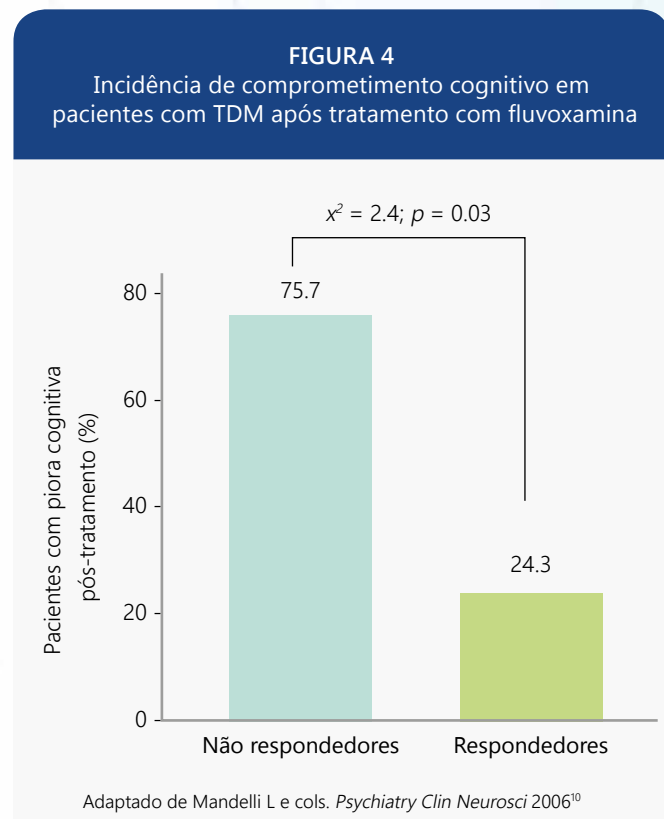
Adaptado de Hindmarch I e Hashimoto K. Hum Psychopharmacol 2010¹

respondedores apresentavam maior gravidade dos sintomas depressivos pela HAM-D no período pré-tratamento ($32,1 \pm 6,5$ vs. $26,4 \pm 4,2$; $p = 0,0004$)³. Os pacientes respondedores tiveram pontuações mais altas que os não respondedores na subescala de compreensão de Wechsler ($9,8 \pm 3,0$ vs. $7,1 \pm 3,2$; $p = 0,04$) e maiores quocientes de inteligência verbal ($98,0 \pm 14,8$ vs. $87,5 \pm 14,6$; $p = 0,03$), de desempenho ($94,3 \pm 13,4$ vs. $83,9 \pm 14,4$; $p = 0,02$) e global ($97,4 \pm 14,3$ vs. $86,4 \pm 13,2$; $p = 0,01$) (Figura 3)³.

($t = 3,7$; $df = 1,645$; $p = 0,0001$)³. Foi observada menor incidência de comprometimento cognitivo entre os pacientes respondedores ao tratamento com fluvoxamina (Figura 4)³. Por fim, os benefícios observados no desempenho intelectual tiveram correlação significativa com a resposta ao tratamento com fluvoxamina (correlação da pontuação HAM-D pós-tratamento com o quociente de inteligência de desempenho: coeficiente de Spearman = $-0,39$; $p = 0,04$). Por sua vez, a pontuação obtida



As pontuações obtidas pelo grupo respondedor foram diferentes das alcançadas pela população sadia ($t = 1,0$; df [graus de liberdade] = $1,665$; $p = 0,32$), ao passo que os não respondedores obtiveram pontuações significativamente mais baixas



na HAM-D pós-tratamento teve correlação com a piora cognitiva ($t = -2,52$; $p = 0,01$)³.

Outro estudo, randomizado e duplo-cego, demonstrou que a fluvoxamina melhorou significativamente o desempenho em um teste de substituição de símbolos e dígitos ($p = 0,02$)¹.

CONCLUSÕES

Existem cada vez mais evidências sobre a participação dos receptores sigma-1 no mecanismo de ação de alguns antidepressivos. Os ligantes do receptor sigma-1, como a fluvoxamina, demonstraram ter ação neuroprotetora e podem exercer papel neuromodulador, com implicações nos níveis de ansiedade, estresse, depressão e psicose. A fluvoxamina é um potente agonista do receptor sigma-1, com vantagens particulares no tratamento de pacientes com TDM, como a rápida melhora da função cognitiva.

REFERÈNCIAS

1. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:193-200.
 2. Soler Insa PA, Simón Martín O, Safont Lacal G. Efectos secundarios de los ISRS sin importancia para la salud que pueden contribuir al mal cumplimiento o al abandono del tratamiento. *Psiquiatr Biol* 2008;15:101-108.
 3. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, Florita M, Santoro A, Rossini D, Zanardi R, Smeraldi E. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:598-604.
-

