

Summer 2020 Issue ■ Portuguese Translation

Ciência na fronteira de Anestesiologia e Psiquiatria

Dr. Boris D. Heifets, PhD

Professor Assistente, Departamento de Anestesiologia, Perioperatório e Medicina da Dor

Stanford University School of Medicine

Quando encontro um paciente na manhã da cirurgia, às vezes brinco com eles que “prometo devolver você à sua família em pelo menos a condição mais adequada que te encontrei”. Essa troca parece tranquilizar os pacientes (eu acho) porque aborda uma fonte comum de ansiedade sobre os riscos da anestesia, quase independentemente do risco da cirurgia planejada. Como anestesista, sei que os números estão muito a favor dos meus pacientes, e muitas vezes me pergunto se, talvez, tenhamos colocado uma barreira muito baixa para o sucesso. Estamos administrando os medicamentos mais poderosos que alteram a consciência na medicina, e nosso melhor cenário é que, após a cirurgia, esses medicamentos desaparecem do paciente sem deixar vestígios? Acredito que estamos sentados em uma mina de ouro de potencial inexplorado para projetar estados cerebrais terapêuticos duradouros por meio de fisiologia e farmacologia direcionadas.

Se a idéia parece absurda, que uma dose única de um medicamento pode exercer um efeito terapêutico de anos, considere o recente renascimento da psicofarmacologia no tratamento de doenças psiquiátricas. MDMA, psilocibina e cetamina, os dois primeiros ainda classificados como drogas de abuso do *DEA Schedule 1*, estão rapidamente avançando nos estudos de fase três para o tratamento da depressão e do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ¹. Embora os detalhes de cada medicamento diferam em aspectos importantes, eles compartilham uma propriedade notável: doses únicas altamente psicoativas ajudaram uma proporção notável de pacientes refratários ao tratamento a alcançar remissão sintomática que supera em muito os níveis detectáveis de medicamento no corpo ^{2,3}. Compreender como esses medicamentos desencadeiam benefícios tão duradouros é o primeiro passo para o desenho de terapias de precisão ^{1,4}.

O melhor exemplo dessa "terapia de injeção única" vem de ensaios clínicos com MDMA. O MDMA, ou “êxtase”, é uma anfetamina substituída e uma droga recreativa bem conhecida que promove sentimentos de euforia, bem-estar e, exclusivamente, empatia e um profundo sentimento de conexão social ⁵. Na década de 1970, um grupo de psiquiatras pioneiros na Califórnia começou a usar o MDMA como um complemento das sessões de psicoterapia para tratar pacientes com uma variedade de problemas psicológicos ⁶. O uso disseminado na comunidade psiquiátrica se espalhou para a venda e distribuição não regulamentada e sem receita médica de MDMA em todo o país para uso recreativo, chamando a atenção do DEA (Drug Enforcement Administration.)

Em uma sessão de emergência em 1985, o DEA considerou o testemunho do congresso de médicos, cientistas e agências de aplicação da lei e colocou o MDMA na categoria do Anexo 1, reservada para drogas de abuso sem valor médico. Grupos de defesa sem fins lucrativos assumiram a causa do financiamento, organização e execução de estudos randomizados controlados por placebo para MDMA, focados no teste de psicoterapia assistida por MDMA para o tratamento de TEPT. Em 2011, o primeiro estudo sugeriu um tamanho de efeito enorme, em que aproximadamente 80% dos pacientes com TEPT grave e debilitante não preenchiam mais os critérios para TEPT dois meses após o tratamento psicoterapêutico com MDMA; notavelmente, esse efeito foi mantido ao longo de um acompanhamento de quase quatro anos ^{7,8}. Os ensaios subsequentes estenderam esses promissores resultados iniciais, e o FDA concedeu a designação de Terapia Breakthrough de psicoterapia assistida por MDMA em 2017.

A psicoterapia assistida por MDMA pode realmente mudar a forma como o TEPT é tratado, mas não é um pacote terapêutico ideal. O MDMA tem um potencial óbvio de abuso e o uso a longo prazo está associado a uma série de complicações neurológicas, psiquiátricas e cardiovasculares ⁹. Nosso laboratório decidiu determinar se o mecanismo neural subjacente ao efeito terapêutico e pró-social do MDMA poderia ser separado de seu potencial de abuso ¹⁰. Felizmente, os alvos farmacológicos do MDMA e seu mecanismo de ação molecular são razoavelmente bem caracterizados - possui interações de alta afinidade com os transportadores de recaptação de serotonina (5-HT) e dopamina (DA) (SERT e DAT, respectivamente), onde ambos podem inibir a monoamina recaptação e transporte reverso, resultando em níveis suprafisiológicos de liberação de neurotransmissores. A administração de MDMA também pode resultar na liberação de outros neuro-hormônios importantes, como a ocitocina, que, como 5-HT e DA, têm sido implicados na biologia do comportamento pró-social. Quais desses neuromoduladores e onde no cérebro eles poderiam agir para produzir os vários efeitos comportamentais do MDMA não eram claros. Com base em trabalhos recentes em nosso laboratório ¹¹, hipotetizamos que o 5-HT liberado pelo MDMA, especificamente no núcleo accumbens (NAc), poderia explicar o efeito pró-social do MDMA, mas não suas propriedades viciantes.

Modelamos a recompensa pró-social e não-social do MDMA em camundongos e investigamos o mecanismo desses processos usando farmacologia específica da região cerebral, manipulações transgênicas, eletrofisiologia e imagiologia de cálcio *in vivo*. Encontramos evidências convergentes de experimentos de microinjeção de drogas e estudos com camundongos condicionais SERT knockout, demonstrando que o MDMA atua em terminais 5-HT contendo SERT dentro do NAc. Essa interação foi necessária e suficiente para explicar o efeito pró-social do MDMA, mas não sua recompensa não-social às drogas, que foi mediada pela sinalização de DA no NAc. Usamos imagens de cálcio *in vivo* em ratos comportando-se para mostrar que os aferentes 5-HTérgicos no NAc eram preferencialmente ativos em contextos sociais, e que o efeito do MDMA nesses terminais era devido a um mecanismo de transporte reverso via SERT.

Os terapeutas envolvidos em ensaios clínicos de psicoterapia assistida pelo MDMA levantam a hipótese de que os benefícios duradouros do MDMA decorrem de seus efeitos agudos nos pacientes, promovendo sentimentos de abertura e conexão ^{2,11}. Essa estrutura aponta para a importância do efeito agudo do MDMA no desencadeamento da adaptação neural e comportamental duradoura, fornece um momento para o mecanismo do MDMA. Nossos dados até este ponto sugeriram um local para esse processo - o NAc. Assim, passamos para uma preparação experimental mais adequada para eletrofisiologia detalhada para explorar como fazê-lo. Registramos correntes sinápticas de vários subtipos neuronais de NAc em fatias de cérebro de camundongos enquanto estimulamos eletricamente aferentes excitatórios. Nesse sistema, descobrimos que uma breve aplicação do MDMA poderia induzir uma depressão a longo prazo (LTD) da força sináptica excitatória, sugerindo

um possível análogo sináptico do efeito terapêutico duradouro do MDMA. Descobrimos que este LTD exigia a ativação do receptor 5-HT_{1b}, era imitado pela d-fenfluramina, um medicamento seletivo para liberação de 5-HT, e não exigia a ativação do receptor da ocitocina. Esses achados eletrofisiológicos correspondiam diretamente aos nossos dados comportamentais: o comportamento pró-social induzido por MDMA foi bloqueado por um antagonista de 5-HT_{1b} infundido no NAC; foi imitado por d-fenfluramina; e, notavelmente, era completamente independente da sinalização do receptor de ocitocina. Com base nesses dados, prevemos que talvez um agonista de 5-HT_{1b} ou mesmo d-fenfluramina, no contexto da psicoterapia, possa produzir efeitos subjetivos benéficos semelhantes ao MDMA sem o potencial viciante.

Essas experiências são um ponto de partida para desvendar a fisiologia complexa que define um estado pró-social terapêutico. Além disso, o MDMA é apenas um exemplo de medicamento que pode ter benefícios duradouros quando administrado em circunstâncias controladas. A cetamina, bem conhecida por nós na sala de cirurgia, encontrou nova fama com seu uso disseminado como antidepressivo de ação rápida e a aprovação da esketamina pela FDA como o primeiro antidepressivo com um novo mecanismo em décadas. Estudos iniciais altamente promissores sugerem que outros medicamentos em nossas gavetas (e ventiladores) podem ter efeitos terapêuticos de ação rápida e duradoura para doenças psiquiátricas, incluindo N₂O₁₂, isoflurano¹³ e propofol¹⁴. Modelos animais e experimentos clínicos cuidadosamente construídos serão necessários para revelar o que a fisiologia e a farmacologia neurais explicam por seus benefícios. A reprodução desses estados fisiológicos com ferramentas farmacológicas precisas, talvez combinadas com técnicas emergentes de estimulação cerebral não invasiva, abrirá novos campos de possibilidades para o tratamento de pacientes e para a evolução de nosso campo de anestesiologia

Referências:

1. Heifets, B. D. & Malenka, R. C. Disruptive Psychopharmacology. *JAMA Psychiatry* (2019) doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1145.
2. Mithoefer, M. C., Grob, C. S. & Brewerton, T. D. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry* **3**, 481–488 (2016).
3. Berman, R. M. *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* **47**, 351–354 (2000).
4. Icaza, E. E. & Mashour, G. A. Altered states: psychedelics and anesthetics. *Anesthesiology* **119**, 1255–1260 (2013).
5. Greer, G. & Tolbert, R. Subjective Reports of the Effects of MDMA in a Clinical Setting. *Journal of Psychoactive Drugs* **18**, 319–327 (1986).
6. Passie, T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law* **4**, 205032451876744 (2018).
7. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L. & Doblin, R. The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* **25**, 439–452 (2011).
8. Mithoefer, M. C. *et al.* Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* **27**, 28–39 (2013).
9. McCann, U. D. & Ricaurte, G. A. Effects of MDMA on the Human Nervous System. in *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System* 475–497 (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-12-418679-8.00015-0.

10. Heifets, B. D. *et al.* Distinct neural mechanisms for the prosocial and rewarding properties of MDMA. *Sci Transl Med* **11**, (2019).
11. Walsh, J. J. *et al.* 5-HT release in nucleus accumbens rescues social deficits in mouse autism model. *Nature* **560**, 589–594 (2018).
12. Nagele, P. *et al.* Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biol. Psychiatry* **78**, 10–18 (2015).
13. Weeks, H. R. *et al.* Antidepressant and Neurocognitive Effects of Isoflurane Anesthesia versus Electroconvulsive Therapy in Refractory Depression. *PLoS ONE* **8**, e69809 (2013).
14. Mickey, B. J. *et al.* Propofol for Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **21**, 1079–1089 (2018).