

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CURSO DE FARMÁCIA

THIAGO MELO MAGALHÃES

**FUTUROS FÁRMACOS QUE CONTROLAM A ANSIEDADE E DEPRESSÃO POR
MEIO DA VIA DE SINALIZAÇÃO DO FATOR LIBERADOR DE
CORTICOTROFINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

MACEIÓ – ALAGOAS

2022

THIAGO MELO MAGALHÃES

**FUTUROS FÁRMACOS QUE CONTROLAM A ANSIEDADE E DEPRESSÃO POR
MEIO DA VIA DE SINALIZAÇÃO DO FATOR LIBERADOR DE
CORTICOTROFINA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao corpo docente do curso de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas como requisito
parcial para a obtenção do título de
Farmacêutico.

Orientadora: Prof^a Dr^a Êurica Adélia Nogueira
Ribeiro.

MACEIÓ – ALAGOAS

2022

**Catálogo na fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico**
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4

M189f Magalhães, Thiago Melo.

Futuros fármacos que controlam a ansiedade e depressão por meio da via de sinalização do fator liberador de corticotrofina: uma revisão da literatura / Thiago Melo Magalhães. – 2022.
32 f. : il. color.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.
Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 30-32.

1. Fator liberador de corticotrofina. 2. Estresse. 3. Ansiedade. 4. Depressão. 5. Farmacoterapia. I. Título.

CDU: 615.4

Por que o SENHOR dá a
sabedoria e da sua boca vem o
conhecimento e o entendimento.

Provérbios 2:6

RESUMO

O eixo hipotálamo-hipófise é uma região que desempenha importantes papéis na integração do sistema nervoso e endócrino no organismo humano. O hipotálamo é uma região pequena do encéfalo desempenha funções importantes como regulação da temperatura, fome e pressão arterial. O hipotálamo produz hormônios que controlam a secreção dos hormônios hipofisários, dentre eles o fator liberador de corticotrofina (CRF), que controla a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise. O ACTH é um peptídeo com cerca de 39 aminoácidos que é produzido pela hipófise anterior. Esse hormônio é o principal responsável pelo controle da secreção de esteroides na glândula adrenal, sendo assim é um importante regulador da síntese de cortisol e aldosterona que são os hormônios de respostas a estressores, atuando no organismo controlando o estresse, a manter a pressão arterial e controlando os níveis de açúcar no sangue. O estresse está ligado a diversas patologias, dentre elas a ansiedade e depressão onde o excesso de estresse pode facilitar o desenvolvimento ou agravar o quadro clínico de pacientes com essas patologias. Diante do exposto esse trabalho teve por objetivo relacionar o CRF com o estresse e a ansiedade e depressão assim como pesquisar compostos que atuem de forma agonista CRF visando novas terapêuticas para controle do estresse e atuação na ansiedade e depressão. O trabalho foi realizado por meio de pesquisas nos seguintes bancos de dados: Google Acadêmico, Pubmed e Scielo. As palavras chaves utilizadas foram: estresse, antagonistas do CRF, ansiedade, depressão e suas correspondentes em inglês. Foram selecionados 25 artigos pois se enquadravam melhor nas palavras chaves utilizadas na pesquisa. Compreendemos que o CRF é a resposta inicial do hipotálamo ao estímulo de estressores, onde após sua liberação ocorre a síntese do ACTH responsável pela estimulação das glândulas suprarrenais. Compostos com ação antagonista ao CRF vem sendo alvo de estudos pois tem por objetivo a diminuição dos problemas causados por estresse no organismo como a diminuição de índices de ansiedade e depressão. No entanto, os compostos estudados ainda não apresentaram resultados clínicos favoráveis à sua comercialização.

Palavras chaves: Estresse. Fator liberador de corticotrofina. Corticotrofina. Ansiedade. Antagonista. Drogas. Depressão

ABSTRACT

The hypothalamic-pituitary axis is a region that plays important roles in the integration of the nervous and endocrine systems in the human body. The hypothalamus is a small region of the brain that performs important functions such as temperature regulation, hunger and blood pressure. The hypothalamus produces hormones that control pituitary secretion, including corticotropin-releasing factor (CRF), which controls the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by the pituitary. ACTH is a peptide of about 39 amino acids that is produced by the anterior pituitary. This hormone is primarily responsible for controlling the secretion of steroids in the adrenal gland, so it is an important regulator of the synthesis of cortisol and aldosterone, which are the hormones that respond to stressors, acting in the body to control stress, maintain blood pressure and controlling blood sugar levels. Stress is linked to several pathologies, including anxiety and depression, where excess stress can facilitate the development or worsen the clinical condition of patients with these pathologies. Given the above, this work aimed to relate CRF with stress and anxiety and depression as well as research compounds that act in a CRF agonistic way aiming at new therapies for stress control and acting in anxiety and depression. The work was carried out through searches in the following databases: Google Scholar, Pubmed and Scielo. The keywords used were: stress, CRF antagonists, anxiety, depression and their corresponding words in English. 25 articles were selected because they fit better in the keywords used in the research. We understand that CRF is the initial response of the hypothalamus to the stimulus of stressors, where after its release occurs the synthesis of ACTH responsible for the stimulation of the adrenal glands. Compounds with antagonistic action to CRF have been the subject of studies as it aims to reduce the problems caused by stress in the body, such as the reduction of anxiety and depression rates. However, the compounds studied have not yet presented favorable clinical results for their commercialization.

Key words: Stress. Corticotropin releasing factor. Corticotropin. Pathologies. Anxiety. Antagonist. Drugs. Depression.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.0: Sistema porta hipotalâmico-hipofisário.	17
Figura 2.0: Secreção dos hormônios pelas diferentes zonas do córtex adrenal.	19
FIGURA 3.0: Síntese de hormônios no córtex suprarrenal.	20
FIGURA 4.0: Sistemas efetores de resposta ao estresse	22
FIGURA 5.0: Representação de afinidade frente aos receptores. (Linha contínua alta afinidade e linha tracejada menor afinidade.)	23
FIGURA 6.0: Visão geral do eixo hipotalamo-hipófise-suprarrenal.....	24
FIGURA 7.0: Temas selecionados para pesquisa	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.0: Hormônios liberadores e inibidores hipotalâmico que controlam secreção de hipófise. -----18

TABELA 2.0: Trabalhos científicos de compostos que atuam de forma antagonista de CRF.-----27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
AVP	Arginina Vasopressina
cAMP	Adenosina Cíclico
CRF	Fator Liberador de Corticotrofina
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PVN	Paraventricular hipotalâmico
POMC	Pró-opiomelanocortina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
3 METODOLOGIA	16
4 REVISÃO DA LITERATURA	17
4.1 Fisiologia do eixo hipotálamo hipófise	17
4.2 Fisiologia do eixo hipotálamo hipófise suprarrenal.	19
4.2.1 Hormônios no córtex da suprarrenal	20
4.3 Fator liberador de corticotrofina (CRF)	21
4.3.1 Base histórica do CRF.	21
4.3.2 O CRF	21
4.3.3 Urocortina	23
4.3.4 Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH)	23
4.4 O estresse	24
4.5 Relação entre estresse, ansiedade e depressão	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6 CONCLUSÃO	30
7 REFERENCIA	32

1 INTRODUÇÃO

Um dos primeiros cientistas a realizar estudos/análises sobre o estresse foi o endocrinologista Hans Selye (1902-1982). Segundo ele, o estresse é definido como uma resposta inespecífica do corpo a qualquer demanda, independentemente de sua natureza. Em sua observação, o endocrinologista percebeu que diferentes organismos tem uma mesma resposta a determinadas atividades sensoriais ou psicológicas quando essas causam algum dano ao organismo. Existem dois tipos de atividades estressoras: as físicas/sensoriais e as psicológicas; podendo ser desencadeadas ao mesmo tempo. Correr, subir escadas, sofrer mudança de temperatura e praticar natação são exemplos de atividades sensoriais, ditas como estressores físicos. Já os estressores psicológicos ocorrem em nível mental, com a ativação cognitiva, sem qualquer contato com o organismo, como por exemplo vivenciar uma tristeza profunda, mudar de moradia e cuidar de parentes com doença degenerativa (RUSSELL G; LIGHTMAN S, 2019).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o estresse é classificado como uma epidemia de âmbito global, e estima que 90% da população mundial é afetada pelos efeitos negativos do estresse. Desde sintomas mais brandos aos mais severos, poucas pessoas estão livres do desequilíbrio psíquico e/ou físico que é decorrente do estresse. Vários tipos de sintomas podem ser desencadeados pelo estresse, sendo os sintomas mais característicos a dor de cabeça, insônia, falta de concentração, inquietude, baixa autoestima, depressão, ansiedade e os distúrbios estomacais. O estresse, por causar esses sintomas, faz com que ocorra uma diminuição na imunidade do indivíduo, facilitando o desenvolvimento de doenças ou piorando doenças pré-existentes. Diversas doenças ou sintomas podem ser acentuados pelo estresse, dentre eles podem ser citados os mais conhecidos como problemas cardíacos, distúrbios do trato gastrointestinal, ansiedade e depressão. (SECRETÁRIA DE SAÚDE GÓIAS, 2019)

O estresse é uma resposta fisiológica e comportamental a estímulos externos e internos. Quando ocorre uma desregulação dos hormônios relativos ao estresse, é ativado um mecanismo de sinalização de feedback para diminuição/aumento da síntese de Fator Liberador de Corticotrofina (CRF). Vários estressores fazem com que ocorra a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), onde esses fazem com que sejam acionadas várias partes que tem papel na resposta fisiológica do estresse, dentre esses locais temos: estruturas límbicas, amígdala central, os núcleos do leito da estria terminal e o hipocampo. No processo de regulação fisiológica o hormônio de destaque é o CRF cuja função é fazer com que ocorra a modulação do eixo. Ele é sintetizado no núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) em resposta ao estresse e é importante pois inicia a ativação do HPA. As células nervosas do fator liberador de corticotrofina exprimem arginina vasopressina (AVP), neurotensina, encefalina e colecistomina que são importantes na resposta ao estresse. No processo de estresse o hormônio norepinefrina e o aminoácido glutamato estimulam a liberação de CRF, enquanto que o CRF é regulado por entradas GABAérgicas que impedem sua liberação. A vasopressina e os neurônios do CRF estimulam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por meio de efeitos sinérgicos. Esse hormônio secretado é responsável pela estimulação de secreção de glicocorticóides como: corticosterona e cortisol por meio de glândulas adrenais. (KAGEYM K; et al 2021)

O isolamento do CRF foi um dos primeiros passos para o processo de pesquisa de possíveis fármacos que inibissem a ação da corticotrofina visando a diminuição do estresse. Os receptores do CRF são acoplados à proteína G de classe B. Quando o receptor é acoplado transmite sinais de hormônios e neurotransmissores e a principal sinalização ocorre por meio de estimulação do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Quando o hormônio de CRF é administrado em animais são verificados comportamentos de estresse e ansiedade, e quando são administrados antagonistas de CRF ocorre a reversão desse quadro. Dessa forma, há indícios de que a inibição deste hormônio pode resultar em novas formas de farmacoterapia para casos de estresse, ansiedade e depressão. A descoberta dessa potencial farmacoterapia impulsionou diversas empresas farmacêuticas a desenvolver pesquisas para novos fármacos. No entanto, nenhum composto foi aprovado para a sua comercialização. (WILLIAMS J. 2013)

Portanto, fica claro que o CRF atua de forma estimular a síntese de ACTH que é de extrema importância na produção de hormônios pelas glândulas suprarrenais. Os hormônios produzidos por essa glândula são corticoides e o cortisol é um dos principais. O cortisol é intimamente ligado a respostas a estresse e atua em vários mecanismos no organismo humano. De acordo com alguns estudos o estresse está relacionado ao desenvolvimento e/ou agravamento da ansiedade e depressão. Compostos estão sendo estudados para atuar de forma antagônica ao CRF visando o tratamento de psicopatias como essas citadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

A revisão teve como objetivo geral conhecer, analisar e abordar a farmacoterapia que atua na ansiedade e depressão por uma ação antagonista do fator liberador de corticotrofina e novas perspectivas de futuros fármacos.

2.2 Objetivos Específicos

1. Conhecer a relação do fator liberador de corticotrofina e o estresse, visando novas terapêuticas para a ansiedade e depressão;
2. Observar estudos de novos fármacos que atuem na via sinalizadora de corticotrofina.

3 METODOLOGIA

No desenvolvimento deste trabalho foram realizadas pesquisas nos seguintes banco de dados: PubMed, Medline e Google Scholar. Na pesquisa foram usadas as seguintes palavras chaves: Corticotropin (corticotrofina), corticotropin antagonist (antagonista de corticotrofina) e stress (estresse). A pesquisa foi realizada entre os meses de janeiro e abril do ano de 2022.

A pesquisa não selecionou artigos baseados no idioma; os artigos incluídos foram publicados nos últimos 10 anos e possuem títulos e temas relacionados aos assuntos de interesse desta revisão.

No processo de seleção de artigos foram obedecidos alguns critérios de exclusão como:

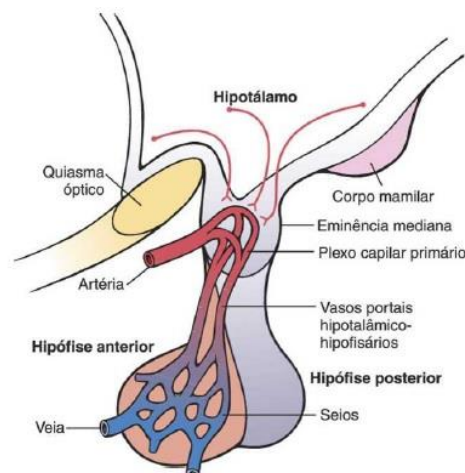
- Diferença entre o tema relacionado e o objetivo do trabalho;
- Artigos repetidos;
- Artigos que não relacionam o fator liberador de corticotrofina ao estresse.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Fisiologia do eixo hipotálamo hipófise

Localizado na região abaixo ao tálamo, o hipotálamo é uma região pequena, no entanto de grande importância pois é responsável por controlar o sistema nervoso autônomo, a hipófise e diversas ações comportamentais. As regulações dos neurônios pré-ganglionares autônomos na medula espinal e oblonga são reguladas pelo hipotálamo medial. Hormônios são originados do hipotálamo medial podendo ser secretado na circulação sanguínea como ocorre com a vasopressina, ou por um sistema porta que controlam a secreção de hormônios da adeno-hipófise. O sistema porta é caracterizado por uma ordenação de vasos que faz a conexão entre a região do hipotálamo e a adeno-hipófise. A hipófise é constituída por dois órgãos: a adeno-hipófise que sua origem é decorrente do tecido ectodérmico e a neuro hipófise que por sua vez é proveniente da superfície ventral do diencefalo. A hipófise é localizada na sela túrgica e é dividida anatomicamente em: lobo anterior, lobo intermediário e lobo superior. O hipotálamo atua de forma que integra os sinais neurais proveniente do cérebro e converte em mensageiros químicos que atuam na regulação do eixo hipofisário. O controle do hipotálamo perante a adeno-hipófise ocorre por meios da secreção de hormônio no sistema vascular porta-hipotalâmico-hipofisário conforme mostra a Figura 1.0. (GOLAN, DAVID E. et al,2019)

FIGURA 1.0: Sistema porta hipotalâmico-hipofisário.



Fonte: GUYTON; HALL (2011, Cap.75 pg:943)

Os neurônios do hipotálamo são distribuídos por ramos da artéria hipofisária superior que faz parte da constituição do leito capilar inicial do sistema porta. A liberação de fatores hipotalâmicos na corrente sanguínea ocorre devido a fenestras endoteliais no leito capilar, a adeno-hipofise é drenada por capilares e as veias se ramificam banhando as células endócrinas da adeno-hipófise. Na neuro-hipófise ocorre uma conexão direta com hipotálamo armazenando hormônios hipotalâmicos em terminações neuronais até a o estímulo de liberação (GOLAN, David E. et al, 2009). Na estimulação dos hormônios hipofisários, cada neurônio estimula seu hormônio específico no plexo hipotalâmico que são encaminhados para adeno-hipófise. Esses hormônios hipotalâmicos se ligam aos seus respectivos receptores e estimulam a síntese de hormônios hipofisários correspondente. Esses hormônios hipofisários prosseguem até as glândulas onde estimula a liberação ou síntese de hormônios endócrinos alvo (GUYTON; HALL, 2011).

A adeno-hipófise produz hormônios que são proteínas e glicoproteínas, eles são divididos em três grupos: somatotróficos, glicoproteicos e o tireoestimulante. O primeiro consiste no hormônio do crescimento (GH) e na prolactina, possui uma quantidade de 191 a 198 aminoácidos de comprimento respectivamente. Já os hormônios glicoproteicos consistem em hormônio luteizante(LH), hormônio folículo-estimulante(FSH) e o hormônio tireoestimulante(TSH) são proteínas heterodiméricas, com carboidratos fixados a certos resíduos. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é pertencente a uma classe diferente pois é proteólise por meio de uma proteína maior (GOLAN, David E. et al, 2009). Os hormônios sintetizados a partir de neurônios hipotalâmicos podem ser liberatórios ou inibitórios e controlam a hipófise anterior. Os principais hormônios liberatórios e inibitórios estão listados na tabela 1.0 dispondo acerca da estrutura e sua ação. (GUYTON; HALL, 2011).

TABELA 1.0: Hormônios hipotalâmicos que controlam secreção de hipófise.

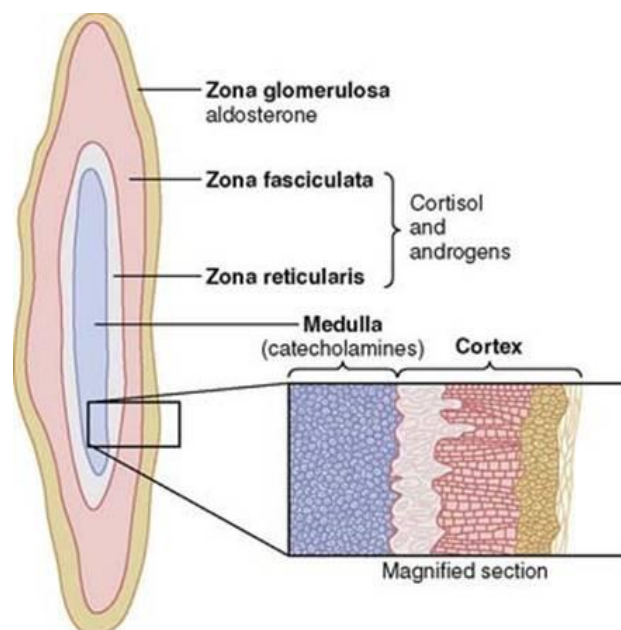
Hormônio	Estrutura	Ação Primária Sobre a Hipófise Anterior
Hormônio liberador da tireotropina (TRH)	Peptídeo com três aminoácidos	Estimula a secreção de TSH pelos tireotropos
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Cadeia única com 10 aminoácidos	Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotropos
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Cadeia única com 41 aminoácidos	Estimula a secreção de ACTH pelos corticotropos
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Cadeia única com 44 aminoácidos	Estimula a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotropos
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina)	Cadeia única com 14 aminoácidos	Inibe a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotropos
Hormônio inibidor da prolactina (PIH)	Dopamina (uma catecolamina)	Inibe a secreção de prolactina pelos lactotropos

Fonte: GUYTON; HALL (2011, Cap.75 pg:944)

4.2 Fisiologia do eixo hipotálamo hipófise suprarrenal

Na porção paraventricular do hipotálamo seus neurônios produzem e liberam o hormônio liberado de corticotrofina (CRH) que é transportado pelo sistema porta hipotálamo-hipófise se liga a receptores superficiais nos corticotrofos da adeno-hipófise(GOLAN, David E. et al, 2009). A hipófise quando recebe essa sinalização do hipotálamo secreta um hormônio que é estimulante da adrenal, esse hormônio é chamado de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e ele tem a função de sinalizar as células do córtex anterior adrenal para a produção de corticosteroides (LEE D et al, 2015). Ocorre a clivagem do proopiomelanocortina (POMC) que é um polipeptídeo precursor de diversas células efetoras, a clivagem da POMC faz com que seja produzido o ACTH, o hormônio melanócito estimulante(MSH), a lipotropina e a beta-endorfina. Quando secretado o ACTH é liga-se a seus receptores na célula do córtex suprarrenal especificadamente em sua zona fasciculada demonstrada na Figura 2.0. Os esteroides adrenocorticais são estimulados pelo ACTH e são secretados, dentre esses esteroides estão os glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios (GOLAN, DAVID E. et al, 2009).

Figura 2.0: Secreção dos hormônios pelas diferentes zonas do córtex adrenal.

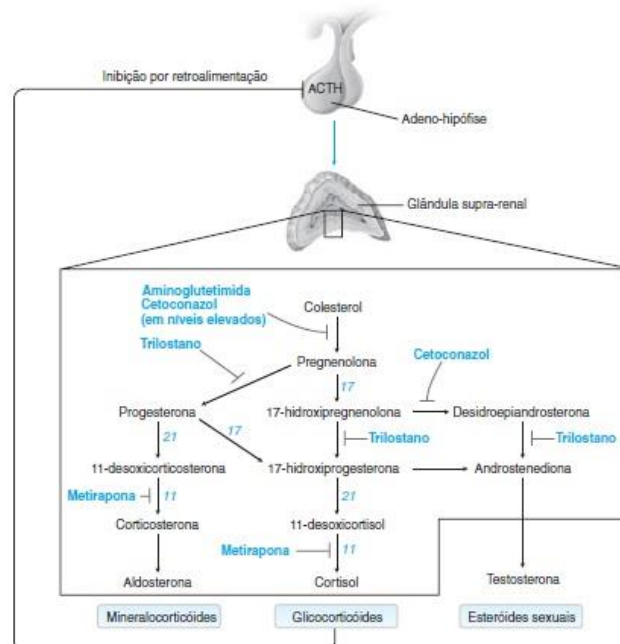


Fonte: GUYTON; HALL (2011, Cap.77 pg:969)

4.2.1 Hormônios no córtex da suprarrenal

O colesterol é de onde derivam os hormônios do córtex da suprarrenal. A modificação do colesterol em pregnenolona é fundamental para limitação da velocidade de biossíntese dos hormônios suprarrenais, esse processo ocorre pela enzima de clivagem da cadeia lateral. Por via desse processo, a pregnenolona pode ser encaminhada para produção de aldosterona, cortisol e androstenediona que são os principais hormônios produzidos na suprarrenal. No processo de modificação estrutural o colesterol é convertido em um precursor de 21 carbonos e este precursor pode seguir por três vias podendo produzir mineralocorticoides, glicocorticoides ou andrógenos suprarrenais, onde uma enzima é responsável pela catalização de cada etapa nessa síntese dos hormônios adrenocorticais. No córtex existem diferentes zonas e cada zona tem uma base bioquímica para produção de determinado hormônio, ou seja, na zona fasciculada possui enzimas específicas para produção de cortisol enquanto na zona glomerulosa tem para produção de aldosterona. (GOLAN, DAVID E. et al, 2009).

FIGURA 3.0: Síntese de hormônios no córtex suprarrenal.



Fonte: GOLAN, DAVID E. et al (2009, Cap.27 pg:460)

4.3 Fator liberador de corticotrofina (CRF)

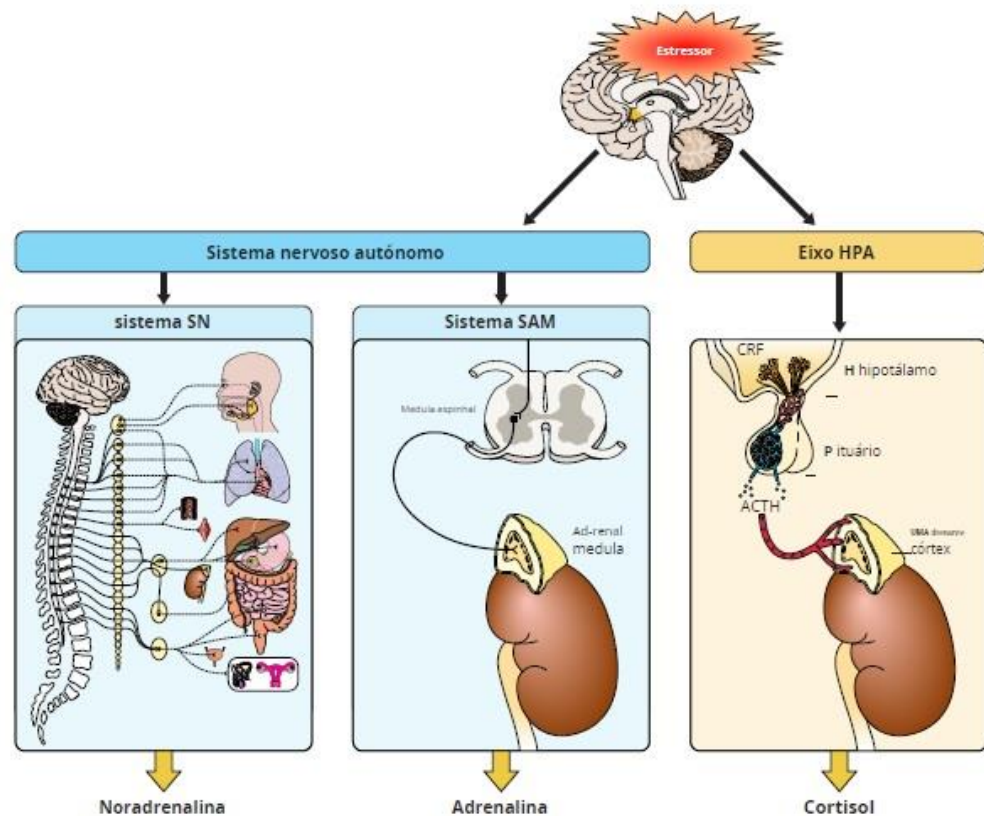
4.3.1 Base histórica do CRF

O conceito de neurosecreção foi desenvolvido pelos pesquisadores Bernard, Cannon e Seye. Esses pesquisadores foram importantes no desenvolvimento de estudo da neuroendocrinologia. Em 1930 o pesquisador Seye postulou o seguinte: “. . . [A]través de algum caminho desconhecido, o “primeiro mediador” viaja diretamente da área alvo lesada para a hipófise anterior. Ele notifica o último que existe uma condição de estresse e, assim, o induz a liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)”. Geoffrey W. Harris apresentou um conceito sobre controle neuro-hormonal do nervo anterior. Ele postulou que substâncias humorais são liberadas por meio das fibras nervosas do hipotálamo e atingem a hipófise anterior atuando nas células para liberação dos hormônios na circulação geral. Os primeiros a denominar esse mediador como fator liberador de corticotrofina(CRF) foram Shally e Saffra. Em 1981 o pesquisador Wyle W. Vale juntamente com sua equipe do Salk Institute isolou o fator liberador de ACTH, possuía cerca de 41 aminoácidos que tinha por principal função estimular a liberação de ACTH tanto *in vitro* como *in vivo*. (DEUSSING J; CHEN A, 2018)

4.3.2 O CRF

O fator liberador de corticotrofina(CRF) é um neuropeptídeo que possui 41 aminoácidos e sua identificação foi fundamental para entender sobre a estimulação a liberação de ACTH como respostas a estímulos estressores. Foram descobertos os seus receptores CRFr1 e CRFr2, além de ligantes adicionais de receptores CRF como as urocortinas (WILLIAMS J, 2013). O fator liberador de corticotrofina é um hormônio produzido no hipotálamo que atua na estimulação da síntese do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e aumentando a síntese de proopiomelanocortina (POMC) onde está é clivada tornando-se responsável pela síntese de diversas celular efetores. (KAGEYMA K et al 2021)

FIGURA 4.0: Sistemas efetores de resposta ao estresse.



Fonte: DEUSSING J; CHEN A (2018)

O CRF tem participação muito importante em distúrbios relacionados ao estresse crônico, ansiedade e depressão. No processo de regulação de liberação e inibição o CRF recebe estimulação durante o estresse da epinefrina e glutamato enquanto na inibição é feita por entradas GABAérgicas. No processo de estimulação feita pelo CRF ocorre a secreção do ACTH que por sua vez é responsável pela estimulação da síntese de corticosterona e cortisol que são os principais glicocorticóides humanos. (KAGEYMA K et al 2021)

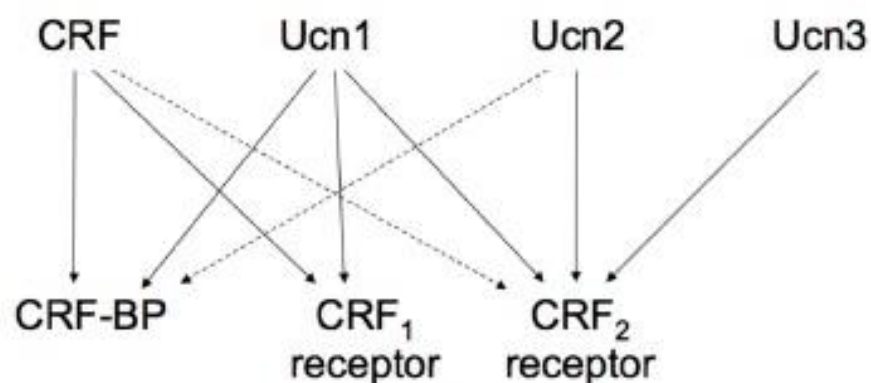
No processo de regulação do fator liberador de corticotrofina no hipotálamo vários neurotransmissores e neuropeptídeos estão associados à sua ativação. Os principais são: serotonina, noradrenalina, neuromedina C e hormônio de tireotropina que atuam no Ca^{+2} ativando os neurônios de CRF. (Kageyma K et al 2021) O mecanismo de atividade biológica do fator liberador de corticotrofina é mediado por dois receptores (CRFr1 e CRFr2) que são acoplados a proteína G. O CRFr1 está

associado a respostas ao estresse, anorexia, depressão e convulsão, enquanto o CRFr2 está associado a ansiólise do cérebro. O fator liberador de corticotrofina possui mais afinidade para o CRFr1 do que para o CRFr2. (DEUSSING J; CHEN A, 2018)

4.3.3 Urocortina

As urocortinas são ditas como da família do fator liberador de corticotrofina. Existem três urocortinas identificadas como de mamíferos, a urocortina 1 atua na modulação do sistema cardíaco e na supressão do apetite, já a urocortina 2 atua de forma mais potente no sistema cardiovascular de forma inotrópica e vasodilatadora que o CRF, a urocortina 3 tem ação na modulação da secreção da insulina e melhora as respostas ao estresse celular. As urocortinas possuem diferentes afinidades diante dos receptores, a urocortina 1 possui mais afinidade para os CRFr1 e CRFr2 enquanto as urocortinas 2 e 3 possuem maior afinidade para o CRFr2. (KAGEYMA K et al 2021)

FIGURA 5.0: Representação de afinidade frente aos receptores.
(Linha contínua alta afinidade e linha tracejada menor afinidade.)



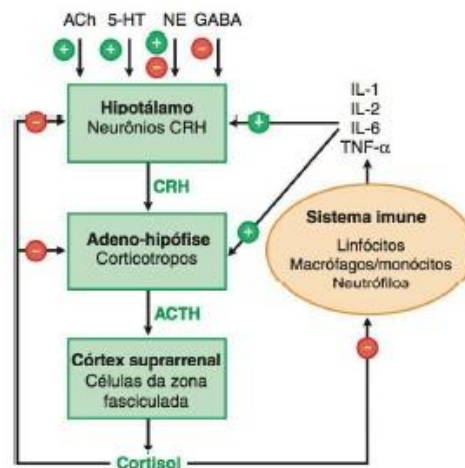
Fonte: KAGEYMA K et al, (2018)

4.3.4 Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH)

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é um peptídeo formado por 39 aminoácidos. Suas ações e das outras melanocortinas são mediadas por meio de

suas interações específicas com 5 subtipos de melanocortinas. O córtex suprarrenal é estimulado pelo ACTH a produzir glicocorticoides, mineralocorticoides e ao precursor androgênico, a desidroepiandrosterona(DHEA). No seu mecanismo de ação o ACTH estimula a síntese e liberação dos hormônios adrenocorticais. Por meio da ligação do ACTH com MC2R ocorre uma ativação da via G5-adenililciclase-AMP cíclico-PKA. Duas fases são divididas a resposta das células adrenocorticais ao ACTH, a fase aguda e a crônica, onde a primeira em grande parte, um suprimento aumentado do substrato colesterol para as enzimas esteroidogênicas e a segunda em grande parte, da transcrição aumentada das enzimas esteroidogênicas. (BRUTON, L.L. GOODMAN & GILMAN, 2012)

FIGURA 6.0: Visão geral do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal



FONTE: BRUTON, L.L. GOODMAN & GILMAN, (2012, cap.42 pg.1213)

4.4 O estresse

Em sua definição o estresse é uma resposta a estímulos aversivos seja interno ou externo que são responsáveis pela alteração da homeostase fisiológica. Quando ocorre a exposição a diversas condições de adversas o corpo produz uma serie de resposta adaptativa para manter a estabilidade. A probabilidade de sobrevivência é o objetivo final de todas adaptações a estressores, visando a homeostase fisiológica. (RAY A. et al, 2016)

Para o desenvolvimento da cascata fisiológica do estresse ocorre, inicialmente, uma sinalização por meio de mensageiros do sistema nervoso que chegam ao hipotálamo. Esses sinais são: expressões de dor, medo, pensamentos depressivos ou excitantes e outros. O hipotálamo é um grande centro de informações coletadas relativas a diversos sentimentos humanos e assim ele exerce o controle de importantes hormônios que são sintetizados para atuar na hipófise. Neurônios do hipotálamo produzem hormônios liberadores e inibidores que atuam na hipófise anterior. Grande parte dos hormônios hipotalâmicos são produzidos pela terminação nervosa da eminência e logo após são levadas para a hipófise. Os hormônios que são liberados pelo hipotálamo são estimulados eletricamente por essas terminações nervosas. (GUTON; HALL,2011)

Na maior parte da secreção hipofisária o controle é feito pelo hipotálamo, no processo de sinalização da região anterior da hipófise os sinais hormonais são transmitidos por um pequeno vaso sanguíneo que é conhecido como vaso porta hipotálamo-hipofisários. Em sua região anterior da hipófise os hormônios liberadores e inibidores agem sobre as glândulas de forma que controlam a sua secreção. A hipófise quando recebe essa sinalização do hipotálamo secreta um hormônio que é estimulante da adrenal, esse hormônio é chamado de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e ele tem a função de sinalizar as células do córtex anterior adrenal para a produção de corticosteróides. (LEE D; KIM E, CHOI M, 2015)

4.5 Relação entre estresse, ansiedade e depressão

O estresse tem importante papel no aparecimento e desenvolvimento da ansiedade e da depressão, múltiplos fatores são concebidos como a ação de estressores e ações prolongadas de estressores durante o período da infância fazendo com que ocorra uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O aumento do fator liberador de corticotrofina e consequentemente do cortisol estão associadas também ao aumento da atividade da amígdala do hipocampo e diminuição da atividade serotoninérgica que torna maior a vulnerabilidade ao estresse. O CRF tem participação em processos neurobiológicos subjacente ao transtorno de humor e

ansiedade, o aumento da concentração de CRF no LCR foi constatado em pacientes que possuíam depressão ou comportamentos suicidas. (TAFET, GUSTAVO E. 2016)

Diversos estudos clínicos mostram a relação entre o estresse e a ansiedade, onde várias situações estressoras sejam emocionais ou ambientais pode levar ou precipitar transtornos de ansiedade. Ansiedade e depressão são psicopatias que são comuns a pessoas que sofrem de estresse crônico (RAY A. et al, 2016). A compressão da carga de estresse em pessoas com ou tendências de depressão é fundamental para estratégias de tratamento ou prevenção. (ABELSONB JAMES L., 2018)

Em indivíduos deprimidos são achados frequentemente alterações no eixo HPA. O cortisol e polimorfismo genético dos seus receptores são preditores da função cognitiva dos indivíduos deprimidos (GM SOUSA J. et al, 2021). O eixo HPA hiperativo é encontrado em pacientes ansiosos e com transtorno de humor, além disso, pacientes com estresse pós traumático demonstraram hipersecreção de CRF que apresenta uma suscetibilidade a depressão. (KAGEYMA K et al, 2021)

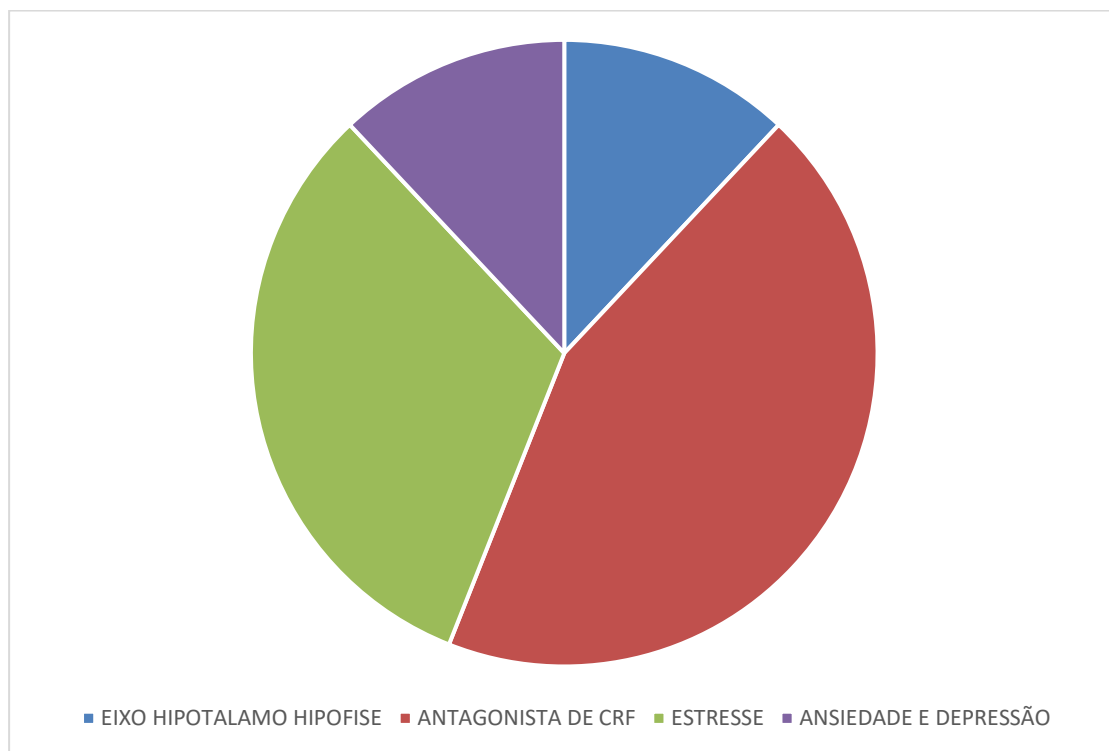
Portanto, pesquisas sobre fármacos que atuam de forma antagonista ao CRF foram realizadas visando o tratamento de patologias como ansiedade e depressão. Antagonista de CRF podem se tornar muito uteis no tratamento de estresse pós traumático e depressão pois existe evidências que relaciona o CRF endógeno a doenças relacionadas ao estresse onde o bloqueio dos receptores que medeiam o efeito do CRF pode gerar bons resultados clínicos nessas patologias. (RIVER, JEAN E. 2013)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na pesquisa realizada na base dados foram selecionados 63 artigos onde foram utilizados 25 para a demonstração do estudo pois as palavras chaves tiveram mais proximidade de relevância de acordo com o tema. Os 38 artigos não foram selecionados pois apresentavam divergências relativas à temática, irrelevância ao tema e apresentava repetição de artigos. Os artigos foram arranjados conforme a similaridade do tema onde apresentava informações inerentes ao fator liberador de

corticotrofina e sua relação com estresse e a inibição do CRF para tratamento de patologias como ansiedade e depressão. Dos 25 artigos que foram selecionados 3 abordam a temática do eixo hipotálamo hipófise, 11 sobre antagonista de CRF, 8 aborda sobre o estresse e 3 sobre a ansiedade e a depressão conforme ilustração do gráfico 1.

FIGURA 7.0: Temas selecionados para pesquisa.



FONTE: AUTOR,2022.

TABELA 2.0: Trabalhos científicos de compostos que atuam de forma antagonista de CRF.

COMPOSTOS	PATOLOGIA	EFEITO FARMACOLÓGICO	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
NBI34041	Depressão	Antagonismo de CRF.	Apresentou bons indicativos iniciais e futuros testes	Chen, C. et al 2004

			serão realizados.	
R121919	Depressão e ansiedade.	Antagonismo de CRF.	Tratamento descontinuo devido alterações hepáticas.	Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, et al., 2000
IRC antagonista CP316.311	Depressão.	Antagonismo de CRF.	Apresentou ineficácia na melhora do quadro de depressão	Binneman B, Feltner D, Kolluri S, et al., 2008
Diastereoisômero do tripeptideo H3N⁺-Leu-Met-Ile-COO^y	Depressão	Bloqueio da capacidade de ativar o receptor.	Apresentou resultados iniciais promissores.	LIAPAKIS G et al, 2020
Verucerfont	Ansiedade	Antagonista de CRF.	Apresentou imprecisão no tratamento da ansiedade.	Baas JM, Grillon C, Bocker KB, Brack AA, CA III Morgan, Kenemans JL, et al., 2015
Pexacerfont	Ansiedade	Antagonista de CRF.	Apresentou imprecisão no tratamento da ansiedade.	Epstein D et al, 2016
Antalarmina	Ansiedade	Antagonista de CRF.	Apresentou melhora nos quadros de ansiedade e precisa de	KOSARI-NASABI M et al, 2019

			mais estudos futuros.	
T-3047928	Ansiedade e depressão.	Antagonista de CRF.	Apresentou eficácia inibitória da liberação de ACTH, apresentando problemas de constipação como possível efeito adverso.	ITOMI Y et al, 2019.

FONTE: AUTOR, 2022

A relação da inibição do fator liberador de corticotrofina no tratamento de ansiedade e depressão já está documentada e novas pesquisas vem sendo realizadas para que novos compostos sejam testados afim de novas terapêuticas eficaz no tratamento dessas patologias. O CRF é um hormônio que desempenha importante papel na liberação de ACTH que tem ação diretamente na síntese de glicocorticoides.

Referente aos dois primeiros compostos da tabela foi realizado um estudo aberto com paciente deprimidos onde esses apresentaram índices de depressão e ansiedade. Após a administração dos compostos foi observada uma melhora nos aspectos relativos a depressão e a ansiedade. No entanto, em alguns pacientes foram observadas lesões hepáticas levando a interrupção do estudo. O composto IRC antagonista CP316.311 onde foi testado durante 6 semanas com duas doses administrada ao paciente ao dia, o composto apresentou ineficácia na melhora no quadro de depressão. (WILLIAMS J, 2013)

O estresse está envolvido no desenvolvimento ou acentuação de diversas patologias e o mecanismo de síntese hormonal está relacionado ao CRF e seus receptores, onde a desregulação hormonal faz com que ocorra uma

vulnerabilidade do indivíduo provocando a incidência de distúrbios, ansiedade e depressão. Um estudo foi realizado acerca de uma nova substância que atuem no receptor de CRF, foi utilizado dois diastereoisômero do tripeptídeo H₃N⁺-Leu-Met-Ile-COO⁻ que foram testados acerca de estabilidade, Ph, ensaios de proliferação e propriedades antagônicas. Na análise desse composto ficou concluído que o tripeptídeo(R)-LMI proteoliticamente estável bloqueia a capacidade do CRF de ativar o receptor. Esse estudo proporcionou o estabelecimento de uma base na perspectiva de estudos de novos antagonistas do CRF. (LIAPAKIS G et al, 2020)

Com relação aos compostos: paxacerfont e verucerfont, os estudos foram realizados com pessoas que apresentavam ansiedade. O quadro clínico dessas pessoas não apresentou indicativo de melhora, dessa forma sendo descontinuado o estudo para tratamento de ansiedade, no entanto novas indicação terapêutica está sendo estudadas para esses compostos (WILLIAMS J, 2013). Os receptores de CRF são de extrema importância nas respostas ao estresse e comportamentos relacionados a ansiedade. Estudos mostraram que o bloqueio de receptores de CRF faz com que comportamentos ansiogênicos sejam revertidos. O composto antalarmina em teste realizados em macacos rhesus onde comprovou eficácia em questões ansiolíticas e na normalização do eixo HPA em resposta ao estresse. (KOSARI-NASABI M et al, 2019)

Após anos de pesquisa sobre CRF acerca do mecanismo de ação, distribuição dos receptores e o potencial para novas terapêuticas. O desenvolvimento de antagonistas ou superantagonistas de CRF abre margens para novas pesquisas afim de novos tratamentos para diversas patologias. (ERCHEGYI J et al, 2016)

6 CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto, fica claro que o fator liberador de corticotrofina é um hormônio chave no mecanismo de resposta a um estressor, ele desempenha o papel de ativador na corticotrofina que atua nos estímulos a produção de glicocorticoides. Diversas patologias como ansiedade e depressão estão relacionadas ao estresse conforme mostrado nesse trabalho e um fármaco que atue na inibição do

CRF tornou-se uma busca de vários pesquisadores ou instituto de pesquisas. Vários compostos estão sendo pesquisados como forma de inibição da ação do fator liberador de corticotrofina. Portanto são necessários mais testes com diversos compostos para ação de antagonismo de CRF. Os compostos relatados nesses trabalhos apresentaram problemas seja em relação a efeitos adversos ou na ineficácia perante a ação de inibição do CRF.

REFERÊNCIAS

BACKSTROM T, WINBERG S. Central corticotropin releasing factor and social stress. **Frontiers in Neuroscience**. 2013.

Binneman B, Feltner D, Kolluri S, et al. Um estudo randomizado, controlado por placebo, de 6 semanas de CP-316.311 (uma antagonista de CRH1) no tratamento de depressão maior. 2008

CONTOREGGI C, LEE M, CHROUSOS G. Addiction and corticotropin-releasing hormone type 1 receptor antagonist medications. **Annals of the New York Academy of Sciences**. p. 107-118, 2013.

Chen, C., Wilcoxon, K. M., Huang, C. Q., Xie, Y. F., McCarthy, J. R., Webb, T. R., et al. (2004). Design of 2,5-dimethyl-3-(6-dimethyl-4-methylpyridin-3-yl)-7-dipropylaminopyrazolo[1,5-a]-pyrimidine (NBI 30775/R121919) and structure–activity relationships of a series of potent and orally active corticotropin-releasing factor receptor antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, 47, 4787–4798.

DEUSSING J, CHEN A. The corticotropin-releasing factor family: Physiology of the stress response. **Physiological Reviews**. p. 2225-2286, 2018.

DARENSKAYA K, KOLESNIKOVA L, KOLESNIKOV S. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**. p.179-189, 2021.

GOLAN, David E. e col. Princípios de Farmacologia. A Base Fisiopatológica da Farmacologia. 3ª edição, 2014.

ERCHEGYI J, WANG L, GULYAS J et al. Characterization of Multisubstituted Corticotropin Releasing Factor (CRF) Peptide Antagonists (Astressins). **Journal of Medicinal Chemistry**. p.854-866, 2016.

GOLBIDI S, FRISBEE J, LAHER I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: Animal models and clinical outcomes. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**. 2015.

GOODMAN & GILMAN. Hormônios e seus antagonista. **As bases farmacológicas da terapêutica Goodman & Gilman**. V. 12 cap. 38 pag. 1103-1129. 2011.

GUYTON & HALL. Hormônios adrenocorticais. **Tratado de fisiologia médica**. v.12cap. 77 p. 969-986, 2011.

ITOMI Y, TANAKA T, MATSUSHITA K et al. Pharmacological evaluation of a novel corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist T-3047928 in stress-induced animal models in a comparison with alosetron. **Neurogastroenterology and Motility**. 2020.

KAGEYMA K, IWASAKI Y, DAIMON M. Hypothalamic regulation of corticotropin-releasing factor under stress and stress resilience. **Journal of molecular Sciences**. nov.2021.

LIAPAKIS G, KARAGEORGOS V, ANDREADELIS I et al. Discovery of a stable tripeptide targeting the N-domain of CRF1 receptor. **Amino Acids**. p. 1337-1351,2020.

LEE D, KIM E, CHOI M. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. **BMB Relatórios**. p.1-2, 2015

LIU M, LI N, LI W et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Neurological Research**. 2017.

MARCOVECCHIO M, CHIARELLI F. The effects of acute and chronic stress on diabetes control. **Science Signaling**. 2012.

MOHAMMADI S, ZANDI M,DOUSTI KATAJ P et al. Chronic stress and Alzheimer's disease. **Biotechnology and Applied Biochemistry**. 2021.

MOCHIZUKI M, KOJIMA T, KOBAYASH K et al. Discovery of 4-chloro-2-(2,4-dichloro-6-methylphenoxy)-1-methyl-7-(pentan-3-yl)-1H-benzimidazole, a novel CRF1receptor antagonist. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. p. 1556-1570,2017.

PARAGLIOLA R, PAPI G, PONTECORVI A et al. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. **International Journal of Molecular Sciences**. 2018.

POLOPULOS M, BAEKEN C, DE READT R. Cortisol response to stress: The role of expectancy and anticipatory stress regulation. **Hormones and Behavior**. 2020.

RUSSELL G; LIGHTMAN S. The human stress response. **Nature Reviews Endocrinology** v.15, p. 525-534, 2019.

SECRETARIA DE SAÚDE DE GOIAS. **Estresse**. Disponível em:<<https://www.saude.go.gov.br/biblioteca/7598-estresse>> Acessado em: 08 fev. 2022.

TAFET G, NEMEROFF C. The links between stress and depression: Psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**. p. 77-88, 2016.

WILLIAMS J. Corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonists: a patent review. **Informa Healthcare**. 2013.

ZOBEL A, NICKEL T, KUE H et al. Effects of the high-affnity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the 20 patients treated, **Journal of Psychiatric Research**, 2000.