

PSICOFARMACOLOGIA DOS ANTIDEPRESSIVOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Bianca de Cássia Alves Barbosa¹; Jefferson Adler Lopes de Freitas²; Anderson Fellyp Avelino Diniz³; Larissa Paloma Lopes de Freitas Guedes⁴; Geovanni Tavares de Sousa⁵.

¹ Faculdade Mauricio de Nassau – bianca14_alves@hotmail.com; ² Faculdade Mauricio de Nassau – jeffersonadler2@gmail.com; ³ Universidade Estadual da Paraíba – andersonfellyp@gmail.com; ⁴ Faculdade Mauricio de Nassau – larissapalomaguedes@gmail.com; ⁵ Faculdade Mauricio de Nassau – eduardobreno@hotmail.com

Resumo: Os antidepressivos (AD) são considerados o tratamento de eleição nas manifestações agudas da depressão moderada e grave, seja para melhoria sintomática, seja para sua remissão completa. São utilizados, ainda, no manejo de outros problemas de saúde, como transtornos de ansiedade e dores crônicas. Apesar dos avanços na pesquisa não dispomos de uma explicação completa e adequada do funcionamento dos antidepressivos, e assim usamos de hipóteses para entender seu mecanismo de ação. Diante disso esse trabalho objetiva fazer uma revisão bibliográfica das principais características farmacocinéticas dos antidepressivos e um levantamento sobre a natureza da depressão e os principais fármacos envolvidos no seu tratamento. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva de revisão a respeito das características farmacocinéticas dos antidepressivos. Para tal, optou-se pela busca de artigos em periódicos nacionais e internacionais, no período de 1997 a 2016, disponíveis nas bases de dados pertinentes. O levantamento bibliográfico mostrou que a depressão é considerada um dos distúrbios afetivos mais comum e que os antidepressivos independentemente da classe a que pertencem, agem aumentando o tônus psíquico melhorando o humor, o conforto emocional e o desempenho de maneira global. Dessa forma pode-se concluir que os avanços da pesquisa em psicofármacos antidepressivos vem oferecendo ao paciente substâncias com perfis farmacocinéticos de tolerabilidade e de interações menores, com uma maior variedade de drogas, a fim de melhorar a qualidade de vida de seus usuários.

Palavras-Chave: Saúde Mental, Antidepressivos, Tratamento.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença crônica que altera o humor recorrentemente ocasionando forte impacto na qualidade de vida do paciente pessoal, profissional, social, econômico e de seus familiares. É um transtorno caracterizado por um forte sentimento de tristeza, culpa, pessimismo, perda de apetite, perda de concentração, diminuição da libido, sentimento suicida e aumento da irritabilidade. (FLECK et al., 2009).

Os antidepressivos (AD) são considerados o tratamento de eleição nas manifestações agudas da depressão moderada e grave, seja para melhoria sintomática, seja para sua remissão completa. São utilizados, ainda, no manejo de outros problemas de saúde, como transtornos de ansiedade e dores crônicas (LIEBERMAN, 2003).

Estudos internacionais de base populacional têm identificado tendência de crescimento no uso de AD, tanto na população adulta geral quanto entre idosos. Esse crescimento deve-se ao incremento da utilização dos inibidores seletivos da recaptura da serotonina que vêm paulatinamente substituindo os antidepressivos tricíclicos como o subgrupo químico mais utilizado (HANSEN et al., 2010).

Os antidepressivos foram descobertos casualmente. No início da década de 1950, investigadores notaram que pacientes com tuberculose apresentavam elevação prolongada do humor quando tratados com iproniazida, um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) prescrito como tuberculostático. A iproniazida mostrou-se ineficaz no tratamento da tuberculose, mas seu impacto no humor levou a alguns dos primeiros estudos duplo-cegos em psicofarmacologia, demonstrando que os IMAOs eram eficazes na depressão. As observações biológica e farmacológica de que os IMAOs eram antidepressivos e de que a monoaminoxidase degradava a noradrenalina e a serotonina tornaram-se a pedra angular da teoria monoaminérgica da depressão (SCHATZBERG, 2005).

Uma parcela importante destes doentes apresenta pensamentos de morte como ideação e tentativa de suicídio. A prevalência média de depressão na população geral é 7.4%, sendo mais prevalente entre mulheres com idade entre 15 e 29 anos e menos prevalente nos indivíduos com idade de 50 ou mais anos. Os doentes com doença clínica e depressão apresentam um pior prognóstico quando comparados com doentes sem depressão; em doentes com diabetes mellitus, a depressão pode levar a alterações

neuroquímicas e hormonais que podem produzir efeitos hiperglicemiantes e ocasionar distúrbios no metabolismo glicêmico (MOREIRA, et al., 2003).

A descoberta dos antidepressivos e sua utilização na prática clínica trouxeram um avanço importante no tratamento e no entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos, o que tornou a depressão um problema médico passível de tratamento, semelhante a outras doenças, como o diabetes e a hipertensão arterial (STAHL, 1997).

Os antidepressivos são substratos do sistema enzimático Citocromo P450 em que existem várias isoformas enzimáticas codificadas por diferentes genes. Assim, variantes desses genes podem determinar enorme variabilidade na capacidade catalítica da enzima, podendo resultar em metabolizadores lentos com maior tendência a efeitos adversos ou tóxicos, metabolizadores normais e metabolizadores ultrarrápidos que também podem apresentar dificuldades na obtenção de concentrações plasmáticas adequadas para uma resposta terapêutica (MEYER, 2000).

Métodos baseados na reação em cadeia da polimerase - PCR já estão disponíveis para genotipagem dessas isoformas, e estudos populacionais demonstram que mutações em CYP2D6

causando decréscimo da atividade enzimática são encontradas em pelo menos 7% dos caucasianos que são pobres metabolizadores, portanto, candidatos a concentrações elevadas ou tóxicas de drogas antidepressivas com uso de doses convencionais. Por outro lado, duplicações do gene CYP2D6, resultando em tradução de maior quantidade da enzima, são encontrados em até 10% dos caucasianos, produzindo metabolizadores ultrarrápidos que frequentemente não conseguem obter concentrações adequadas com uso de doses habituais, e isto é particularmente relevante no uso de antidepressivos tricíclicos em que uma correlação entre a concentração da droga e os efeitos clínicos tem sido demonstrada (STEIMER et al., 2005).

Os medicamentos antidepressivos produzem aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de captura neuronal ou atuação em auto receptores pré-sinápticos (MORENO et al., 1999).

Os antidepressivos podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou as propriedades farmacológicas. A estrutura cíclica (anéis benzênicos) caracteriza os antidepressivos heterocíclicos (tricíclicos e tetracíclicos). Os ADTs se dividem em dois grandes grupos: as aminas terciárias (imipramina, amitriptilina, trimipramina e

doxepina) e as aminas secundárias (desmetilimipramina, nortriptilina e protriptilina).

Atualmente os antidepressivos, preferencialmente, são classificados em função da ação farmacológica, mais útil na prática clínica porque os antidepressivos de nova geração não compartilham estruturas comuns. Podemos dividi-los de acordo com o mecanismo de ação proposto, aumentando a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (particularmente de neurônios noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos). Medicamentos antidepressivos produzem aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em autoreceptores pré-sinápticos (BEZCHLIBNYK et al, 1999).

Apesar dos avanços na pesquisa não dispomos de uma explicação completa e adequada do funcionamento dos antidepressivos, e assim usamos de hipóteses para entender seu mecanismo de ação. Antidepressivos com estruturas químicas diferentes possuem em comum a capacidade de aumentar agudamente a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores, através da ação em diversos receptores e enzimas específicas. Apesar de essencial, este efeito não explica a demora em se obter

resposta clínica (de 2 a 4 semanas em média), sugerindo que a resolução dos sintomas da depressão requeira mudanças adaptativas na neurotransmissão. A principal teoria aceita para explicar tal demora é a da subsensibilização dos receptores pós-sinápticos. O aumento dos níveis de neurotransmissores por inibição da MAO ou bloqueio das bombas de recaptura de monoaminas resulta nesta subsensibilização, cuja resolução se correlaciona com o início da melhora clínica (STAHL, 1997). Dessa forma esse trabalho objetiva fazer uma revisão bibliográfica das principais características farmacocinéticas dos antidepressivos e um levantamento sobre a natureza da depressão e os principais fármacos envolvidos no seu tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica descritiva de revisão a respeito das características farmacocinéticas dos medicamentos antidepressivos. Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos em periódicos nacionais e internacionais, no período de 1997 a 2016, disponíveis nas bases de dados pertencentes.

A pesquisa foi limitada a artigos publicados em periódicos indexados latino-americanos. A análise foi realizada

considerando informações específicas de cada artigo relacionada à autoria, ano de publicação, tipo de pesquisa, instrumento utilizado para coleta de dados, e os resultados encontrados.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Diante do levantamento bibliográfico realizado, a depressão é de modo geral considerada um dos distúrbios afetivos mais comum, classificada primordialmente como um transtorno de humor e que está associada a outras condições psiquiátricas, que podem incluir desde distúrbios alimentares e ansiedade até a dependência de fármacos. Dessa forma os estudos e os avanços na produção de medicamentos antidepressivos vem se tornando cada vez mais frequentes e necessários, a fim de diminuir o uso irracional pela população, os efeitos adversos por estes causados, como também contribuir na melhoria da qualidade de vida dos usuários.

Segundo Mueller et al a depressão é uma condição médica comum, crônica e recorrente. Está frequentemente associada a incapacitação funcional e comprometimento da saúde física. Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar além de uma maior utilização de serviços de saúde.

Murray e Lopez explicaram que a

depressão será a quarta causa específica nos anos 90 de incapacitação através de uma escala global para comparação de várias doenças e a previsão para o ano 2020 é a de que será a segunda causa em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento. Quando comparada às principais condições médicas crônicas, a depressão só tem equivalência em incapacitação às doenças isquêmicas cardíacas graves.

A pesquisa mostrou que os antidepressivos independentemente da classe a que pertencem, agem aumentando o tônus psíquico melhorando o humor, o conforto emocional e o desempenho de maneira global. Quanto aos seus efeitos, as bibliografias estudadas evidenciaram que os efeitos dessas drogas se dão às custas de um aumento da disponibilidade de neurotransmissores no sistema nervoso central, especificamente da serotonina, da noradrenalina e da dopamina, como também relaciona-se com a diminuição no número dos neuroreceptores e aumento de sua sensibilidade.

Segundo Stahl, os antidepressivos possuem em comum a capacidade de aumentar agudamente a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores, através da ação em diversos receptores e enzimas específicos. Apesar de essencial, este efeito não explica a demora para se obter

resposta clínica (de 2 a 4 semanas em média), sugerindo que a resolução dos sintomas da depressão requeira mudanças adaptativas na neurotransmissão. A principal teoria aceita para explicar tal demora é a da subsensibilização dos receptores pós-sinápticos. O aumento dos níveis de neurotransmissores por inibição da MAO ou bloqueio das bombas de recaptura de monoaminas resulta nesta subsensibilização, cuja resolução se correlaciona com o início da melhora clínica.

Os antidepressivos podem pertencer de maneira geral a três classes, ou seja, tricíclicos, inibidores da mono-aminoxidase e inibidores da recaptção seletiva de serotonina. Todas as referências mostraram que os tricíclicos agem no bloqueio da recaptção de noradrenalina e bloqueio parcial da captação e inativação da serotonina. Já os inibidores de monoamionoxidase (MAO) podem bloquear tanto a MAO A como a MAO B e os inibidores da recaptção seletiva de serotonina agem imediatamente inibindo a recaptção de serotonina.

Ballone e Ortalani já afirmavam que os antidepressivos tricíclicos agem no sistema límbico aumentando a noradrenalina e a serotonina na fenda sináptica. Este aumento da disponibilidade dos neurotransmissores na fenda sináptica é conseguido através da inibição na recaptção destas aminas pelos

receptores pré-sinápticos. Os inibidores da MAO promovem o aumento da disponibilidade da serotonina através da inibição dessa enzima responsável pela degradação desse neurotransmissor intracelular. Segundo Ballone et all, a ação dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina é consequência do bloqueio seletivo da recaptção da serotonina.

CONCLUSÃO

A partir do levantamento bibliografico foi possível concluir que os avanços da pesquisa em psicofármacos antidepressivos vem oferecendo ao paciente substâncias com perfis farmacocinéticos de tolerabilidade e de interações menores, com uma maior variedade de drogas. Nesse âmbito, verificou-se um esforço no sentido de aperfeiçoar cada vez mais a ação destas drogas em sítios receptores determinantes da eficácia clínica, evitando aquelas responsáveis pelos efeitos colaterais, estas diferenças tanto na farmacocinética como também no potencial de interações medicamentosas tornam o grupo dos antidepressivos heterogêneo, passível de indicações em diferentes situações clínicas, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida de seus usuários.

REFERÊNCIAS

BALLONE GJ, ORTOLANI IV - *Psicofarmacologia para Não Psiquiatras, Antidepressivos*, in. PsiqWeb, Internet, disponível em <http://www.psiqweb.med.br/>.

BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs. 9th ed. Seattle: Hogrefe & Huber; 1999.*

FLECK MP, BERLIM MT, LAFER B, SOUGEY EB, DEL PORTO JA, BRASIL MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Rev Bras Psiquiatr.** 2009;31Suppl 1:7-17. DOI:10.1590/S151644462009000500003.

HANSEN DG, ROSHOLM JU, GICHANGI A, VACH W. Increased use of antidepressants at the end of life: population-based study among people aged 65 years and above. **Age Ageing.** 2010; 36(4):449-54. DOI:10.1093/ageing/afm056

LIEBERMAN JA. History of the Use of Antidepressants in Primary Care. **J Clin Psychiatry.** 2003.

MEYER, U.A. - Pharmacogenetics and adverse drug reactions. **Lancet** 356: 1667-71, 2000.

MOREIRA RO, PAPELBAUM M, APPOLINARIO JC et al: Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2003;47:19-29

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. e SOARES, M. B. de M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev. Bras. Psiquiatr.** [online], vol.21, suppl.1, pp. 24-40, 1999.

MUELLER TI, LEON AC, KELLER MB, SOLOMON DA, ENDICOTT J, CORYELL W et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. **Am J Psychiatry** 1999;7:1000-6;156.

MURRAY CJL, LOPEZ AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: global burden of disease study. **Lancet** 2000;349:1436-42.

SCHATZBERG AF, COLE JO, DEBATTISTA C. **Manual of clinical psychopharmacology.** 5th ed. Arlington: American Psychiatry Publishing; 2005. p. 239-61.

STAHL SM. **Psychopharmacology of Antidepressants.** London: Martin Dunitz; 1997.

STEIMER, W.; MÜLLER, B.; LEUCHET, S.; KISSLING, W. - Pharmacogenetics: A new diagnostic tool in the management of

antidepressive drug therapy. *Clin Chim
Acta* **308**: 33-41, 2005.