

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Departamento de Farmacologia

**Fármacos utilizados no tratamento de
transtornos afetivos (depressão e transtorno
bipolar)**

Felipe Villela Gomes

Esse material é referente a aula sobre antidepressivos e estabilizadores do humor.

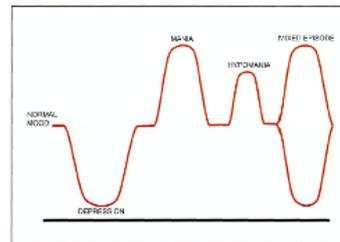
Transtornos Afetivos

Alteração inapropriada e exagerada do humor

- Transtornos Depressivos

- Depressão Maior (40-60% hosp.)
- Distímia
- Tipos não especificados

- Transtornos bipolares



O manual diagnóstico e estatístico da Associação Americana de Psiquiatria, o DSM, em sua quinta edição, descreve dois grupos principais de transtornos afetivos, os transtornos depressivos e os bipolares. Ambos são caracterizados por alteração inapropriada e exagerada do humor.

Os transtornos depressivos incluem:

- 1) a depressão maior – que esta entre os transtornos psiquiátricos mais comuns; responsável por 40 a 60% de todas as hospitalizações por transtornos afetivos.
- 2) distímia (ou transtorno depressivo persistente) – caracterizada por pelo menos dois anos de humor deprimido nas maior parte dos dias, acompanhados por sintomas depressivos mas que não chegam a caracterizar um episódio de depressão maior.
- 3) Tipos não especificado de depressão (como: depressão Pós-parto (ou transtorno afetivo puerperal), que ocorre até 4 semanas após o parto; transtorno pré-menstrual disforico e transtorno afetivo sazonal (principalmente no inverno em países do hemisfério norte)

Já nos transtorno bipolares, a depressão alterna-se com a mania (que é caracterizada por humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável).

Depressão Maior

Manifestações Clínicas

- *Humor deprimido*
- *Anedonia*
- Sentimentos de desesperança
- *Sentimentos de culpa ou desvalia*
- Alterações do peso corporal
- *Agitação ou retardo psicomotor*
- Fadiga ou falta de energia
- *Alterações de ritmos biológicos*
- Alterações endócrinas
- *Alterações imunológicas*
- **Ideias de suicídio**



Sorrow - Van Gogh, 1882

Embora algumas pessoas erroneamente acreditam que a depressão seja uma forma de deficiência moral ou simplesmente tristeza, na qual os indivíduos poderiam se sentir melhores se eles apenas tentarem se animar, a realidade é que a depressão é uma doença que pode ser caracterizada por diferentes sintomas, e não uma escolha.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Americana de Psiquiatria, em sua quinta edição, aponta critérios diagnósticos que possibilitam a clara distinção entre depressão maior de reações normais a determinados eventos como, por exemplo a morte de um ente querido (chamada de depressão reativa e não constitui um transtorno psiquiátrico; ao menos que os sintomas sejam desproporcionais ao evento ou significativamente prolongados).

A depressão maior caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos, com pelo menos duas semanas de humor deprimido ou perda por interesse na maior parte das atividades (anedonia = perda da sensação de recompensa ou incapacidade em experimentar prazer em qualquer coisa), acompanhados de ao menos quatro sintomas adicionais, que podem incluir sentimentos de desesperança, desvalia, culpa; associados a alterações de apetite e sono, fadiga,

retardo ou agitação psicomotora, dificuldade de concentração e raciocínio e pensamentos recorrentes sobre morte, com ou sem tentativas de suicídio.

Características clínicas da depressão maior: Relato de paciente

“Eu duvido completamente de minha habilidade de fazer qualquer coisa bem. Parece que minha mente está lentificada ao ponto de se tornar virtualmente inútil... Eu estou com que assombrado... com a desesperança mais intensa. Outras pessoas dizem: É só temporário, isto passará, você irá melhorar, mas, naturalmente, eles não têm a mínima idéia de como me sinto, embora tenham certeza disto. Se eu não posso sentir, me mover, pensar ou me importar, qual o sentido de tudo?”

Características clínicas da depressão maior: Relato de paciente

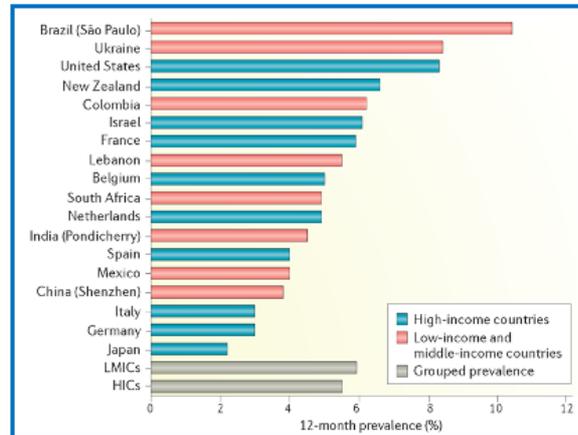
Depressão Maior

Epidemiologia

-Risco durante a vida
Depressão maior: 8,3%

- Em um dado momento:
15-20% da população -
algum sintoma depressivo

Prevalência de depressão maior em 12 meses



Otte et al., Nat Rev Dis Primers, 2017

Acredita-se que cerca de 15 a 20% da população irá experimentar sintomas depressivos em algum momento da vida, sendo que o risco de ocorrência durante a vida é 2 vezes maior em mulheres.

Figura: Prevalência de depressão maior em 12 meses. Embora exista considerável variabilidade na prevalência da depressão maior entre os países, de uma forma geral não se observa uma diferença entre países ricos (HIC – high-income countries) e os demais (low-income and middle-income countries). Mas, observe que os dados de prevalência no Brasil (São Paulo) se destacam.

Depressão Maior

Depressão: altamente incapacitante

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Global	Back pain	MDD	Iron	Neck pain	Hearing	Migraine	Diabetes	COPD	Anxiety	Other MSK
Developed countries	Back pain	MDD	Neck pain	Other MSK	Hearing	Diabetes	Migraine	Falls	Anxiety	COPD
Developing countries	Back pain	MDD	Iron	Neck pain	Hearing	Migraine	Diabetes	COPD	Anxiety	Other MSK
Brazil	Back pain	MDD	Anxiety	Diabetes	Hearing	Stroke	Asthma	Neck pain	Migraine	COPD

Global Burden of Disease Study 2013, Lancet; 2015

<u>Condition</u>	<u>Total Cases</u>	<u>Costs Per Year</u>
Hearing Loss	28 million	\$ 56 billion
All Depressive Disorders	28.8 million	\$ 44 billion
Alzheimer's Disease	4 million	\$ 500 billion
Stroke	4 million	\$ 30 billion
Schizophrenia	3 million	\$ 32.5 billion
Parkinson's Disease	1.5 million	\$ 15 billion
Traumatic Head Injury	1 million	\$ 48.3 billion
Multiple Sclerosis	350,000	\$ 7 billion
Spinal Cord Injury	250,000	\$ 10 billion

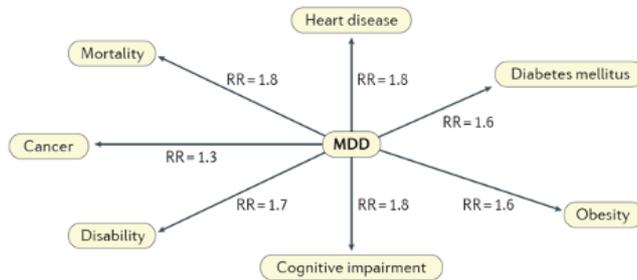
* Estimates provided by the National Institutes of Health and voluntary organizations.

Brain Facts, 2003/SFN

Entre todas as condições médicas, a depressão maior (MDD) é a segunda principal causa de incapacidade entre as doenças crônicas não-fatais e estimativas indicam que ela ocupará o primeiro lugar muito em breve.

A incapacidade associada a doença, faz com que ela gere um alto impacto econômico.

Aumento de risco de comorbidades



USA: perda de 27,2 dias de trabalho por ano

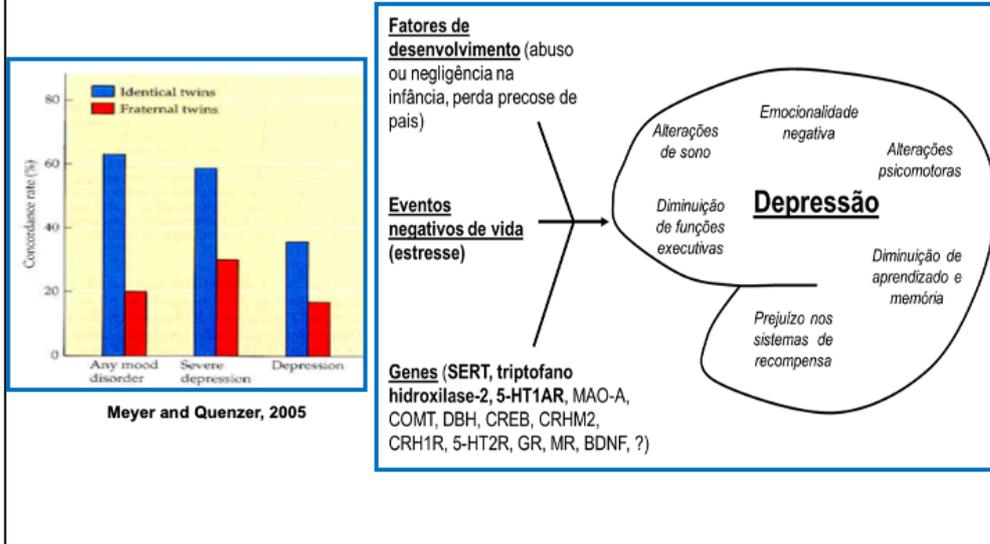
Mortalidade em depressão maior: aumenta 1,8 x

Perda de vida estimada: homens: 10,6 anos
mulheres: 7,2 anos

Risco de suicídio: 20 x maior

Depressão

Influência de fatores genéticos...



Como para a maioria dos transtornos psiquiátricos, as causas da depressão maior ainda não são completamente conhecidas. Estudos com gêmeos, indicam que a taxa de concordância para depressão e depressão severa em gêmeos idênticos (que compartilham o mesmo material genético) é de 20-25%. Indicando que fatores genéticos, de forma isolada, não determinam o desenvolvimento da doença. Assim, acredita-se que os transtornos afetivos resultam de uma interação complexa entre vulnerabilidade genética, fatores ambientais e de desenvolvimento.

Atualmente a depressão maior é vista como um quadro complexo tanto do ponto de vista sintomatológico quanto etiológico, que decorreria da interação entre predisposição genética, problemas no desenvolvimento como perda precoce dos pais, abuso ou negligência na infância e a presença de eventos estressantes na vida

Tratamento Farmacológico da Depressão

Histórico

- ✓ 1952 - Selikoff et al.: iproniazida melhora o humor em pacientes tuberculosos
- ✓ 1952 - Zeller et al.: iproniazida inibe a MAO
- ✓ 1957 - RESERPINA: efeito de letargia e retardo psicomotor (diminui os níveis de monoaminas); revertido pela iproniazida
- ✓ 1957 - N. Kline: IMAOs no tratamento da depressão
- R. Kuhn: imipramina (testada inicialmente sem sucesso na SCZ, mas melhorava o humor de pacientes com SCZ e com sintomas depressivos).

A descoberta dos primeiros Antidepressivos:

No início da década de 1950 foi observado que pacientes com tuberculose tratados com a iproniazida apresentavam melhora do humor. Pouco tempo depois foi descoberto que a iproniazida, além de tuberculostática, também inibe a enzima monoaminoxidase (MAO). Lembrando que a inibição da MAO previne a degradação de monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina).

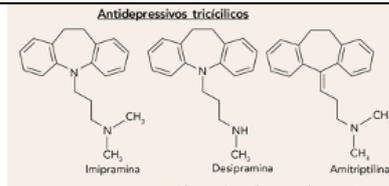
Nessa mesma época, também notou-se que o efeito de letargia e retardo psicomotor provocado pela reserpina (depleta monoaminas ao inibir o mecanismo de transporte vesicular de monoaminas, assim as monoaminas no citoplasma são degradadas pela MAO) era revertido pela iproniazida.

Com isso, foi sugerido pelo psiquiatra norte-americano Nathan Kline que essa droga poderia ter efeitos antidepressivos. Em 1957, Kline e colaboradores foram capazes de demonstrar esse efeito em pacientes deprimidos.

No mesmo período, a imipramina, um composto com estrutura similar ao antipsicótico clorpromazina, foi testada sem sucesso no tratamento da esquizofrenia. No entanto, o psiquiatra suíço Roland Kuhn observou que

pacientes com esquizofrenia com sintomas depressivos melhoravam o humor, e sugeriu que a imipramina teria efeitos antidepressivos. O mesmo pesquisador demonstrou esse efeito logo depois em um ensaio clínico controlado. Assim surgiu, um dos grupos mais empregados no tratamentos afetivos, os do antidepressivos tricíclicos.

Classificação dos antidepressivos (histórica)



Os antidepressivos tricíclicos são assim denominados devido a presença de três anéis de carbono em sua estrutura química.

Tratamento Farmacológico da Depressão

Histórico



Julius Axelrod
Prêmio Nobel de Medicina e
Fisiologia, 1970

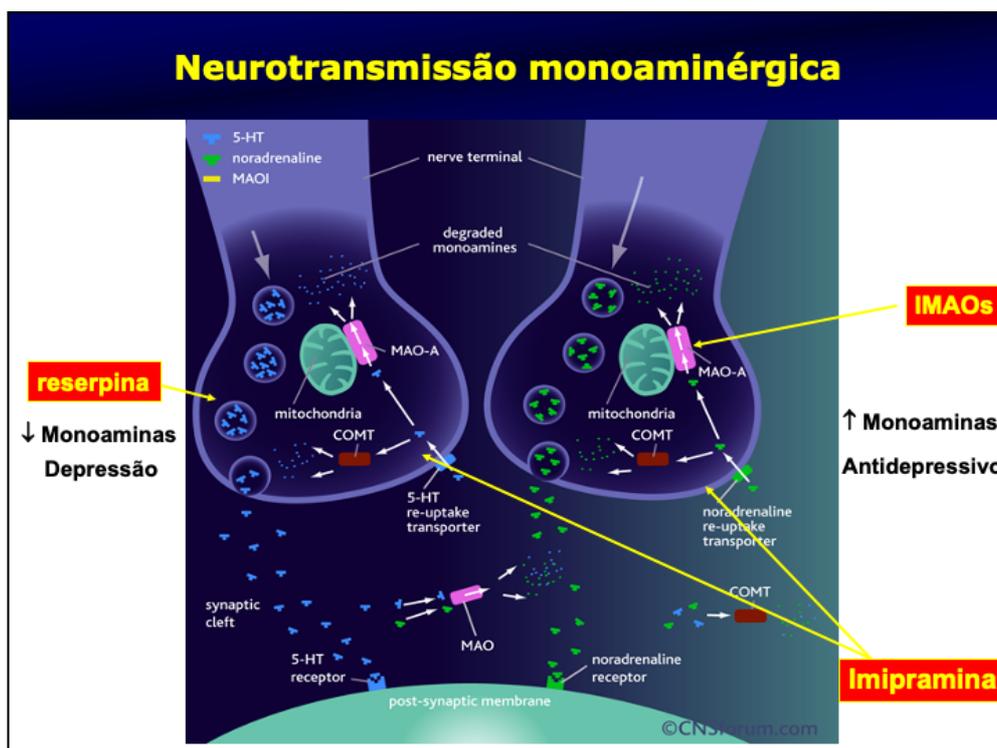
✓ Axelrod & Inscoc, 1963

Imipramina inibe a captação de serotonina

✓ Glowinski & Axelrod, 1964

Imipramina inibe a captação de noradrenalina

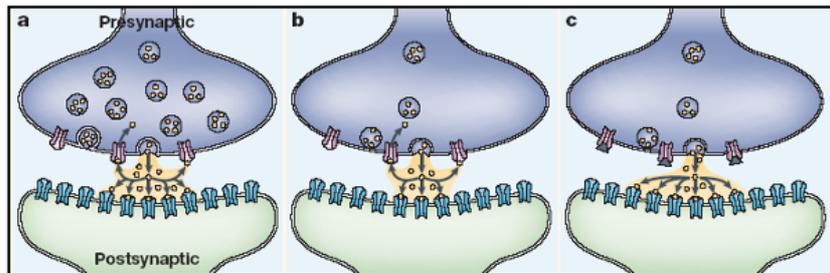
Apenas 10 anos após a descoberta dos antidepressivos, estudos começaram a sugerir como essas drogas agiriam. Na década de 1960, Julius Axelrod sugeriu que drogas como a imipramina tinham a capacidade de bloquear a recaptação neuronal de noradrenalina, observação que foi logo estendida para a recaptação de serotonina.



Então, enquanto a reserpina depleta monoaminas ao inibir o mecanismo de transporte vesicular de monoaminas, resultando em um fenótipo tipo-depressivo em animais, a imipramina, que atua através do bloqueio da recaptacao neuronal de noradrenalina e serotonina, e os inibidores da MAO (IMAO), que também aumento os níveis cerebrais de monoaminas devido ao bloqueio do seu metabolismo, produzem efeitos tipo antidepressivos.

Hipótese Monoaminérgica Clássica da Depressão

Depressão resultaria de prejuízos funcionais na neurotransmissão monoaminérgica no SNC



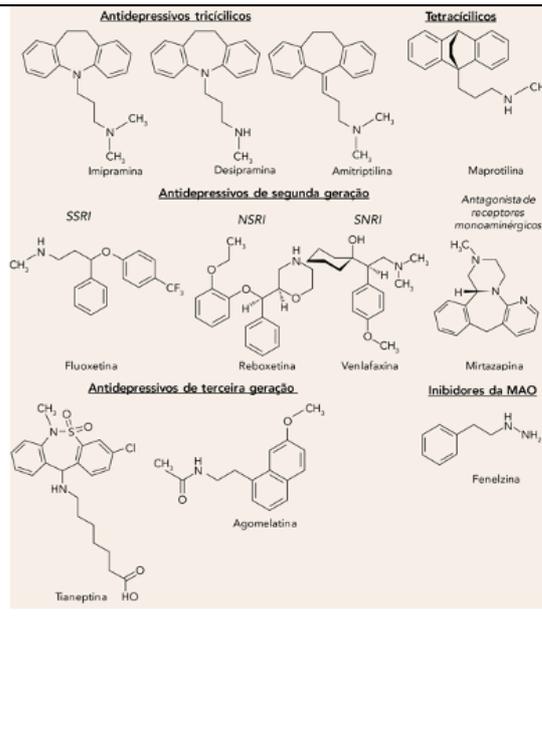
Castrén, 2005

↓ **Noradrenalina** e ↓ **Serotonina**
Schildkraut e Kety, 1965 Lapin e Oxenkrug, 1969

Essas evidências levaram a proposição, por Schildkraut e Kety de que a depressão era causada por diminuição da noradrenalina cerebral e que tratamentos antidepressivos eram eficazes por normalizar essa neurotransmissão. Pouco depois, Lapin e Oxenkrug propuseram algo semelhante em relação a serotonina. Estas duas propostas compõem o que pode ser denominada de teoria clássica monoaminérgica da depressão.

Assim, baseado nessa hipótese, drogas que aumentam os níveis de noradrenalina e serotonina poderiam melhorar ou reverter a depressão.

Classificação dos antidepressivos (histórica)



Após a descoberta dos antidepressivos tricíclicos, vários outros antidepressivos foram desenvolvidos, como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (como a fluoxetina), inibidores seletivos de recaptção de noradrenalina (como a desipramina) e drogas que atuam como antagonistas de receptores adrenérgicos (alfa 2).

Hipótese Monoaminérgica Clássica da Depressão

Antidepressivos facilitam neurotransmissão monoaminérgica

- Inibem recaptção de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina;
- Inibem metabolização de monoaminas (IMAOS)
- Atuam sobre receptores monoaminérgicos (α_2 , 5-HT₂)

**Depressão resultaria de disfunções nos sistemas monoaminérgicos
(Hipótese Monoaminérgica da Depressão)**



Resumindo, os antidepressivos facilitam neurotransmissão monoaminérgica ao:

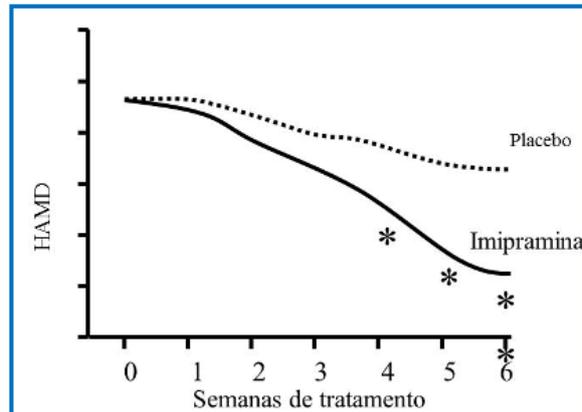
- Inibem recaptção de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina;
- Inibem metabolização de monoaminas (IMAOS)
- Atuam sobre receptores monoaminérgicos (α_2 , 5-HT₂)

Evidências que indicariam que a depressão resultaria de disfunções nos sistemas monoaminérgicos (Hipótese Monoaminérgica da Depressão)

Hipótese Monoaminérgica Clássica da Depressão

✓ A medicação antidepressiva é capaz de restaurar os níveis de monoaminas rapidamente, mas...

✓ ... o efeito clínico do tratamento com drogas antidepressivas só aparece após pelo menos 4 semanas de tratamento



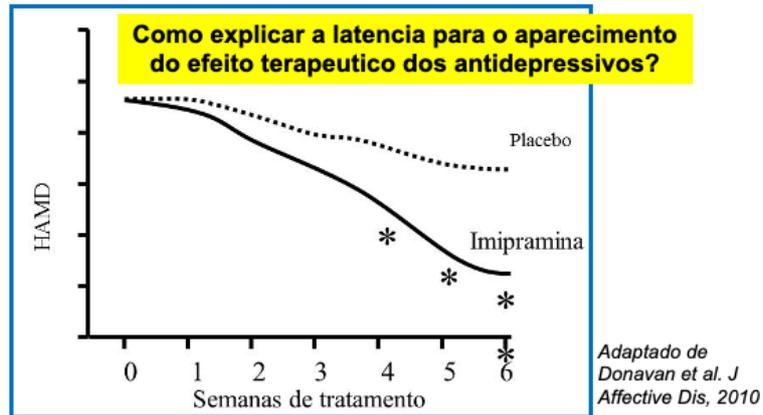
Embora os antidepressivos sejam capazes de restaurar os níveis de monoaminas rapidamente, o efeito clínico do tratamento com drogas antidepressivas só aparece após cerca de 4 semanas de tratamento.

Essa observação da latência para a ocorrência do efeito terapêuticos dos antidepressivos é uma limitação da teoria monoaminérgica clássica da depressão.

Hipótese Monoaminérgica Clássica da Depressão

✓ A medicação antidepressiva é capaz de restaurar os níveis de monoaminas rapidamente, mas...

✓ ... o efeito clínico do tratamento com drogas antidepressivas só aparece após pelo menos 4 semanas de tratamento



Então, como explicar a latência para o aparecimento do efeito terapêutico dos antidepressivos?

Como os antidepressivos funcionam?

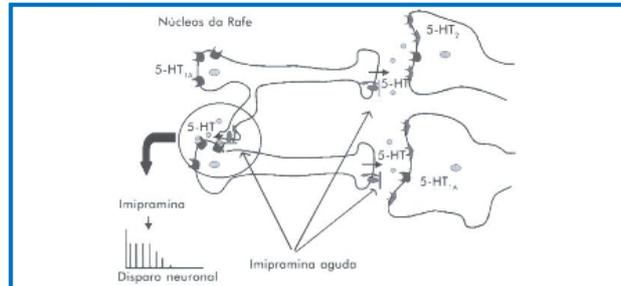
Aumento de serotonina

←..... *latência*

Adaptações neuroadaptativas

Melhora do humor

Teoria da dessensibilização dos receptores 5HT



Uma das propostas de alterações plásticas para explicar a latência nos efeitos de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e outros antidepressivos é baseada no fato de que os antidepressivos, usados repetidamente, dessensibilizam os autoreceptores inibitórios ou facilitam receptores pós-sinápticos.

Antes do tratamento, neurotransmissores, como a serotonina e noradrenalina, teriam sua liberação patologicamente diminuída (de acordo com a hipótese monoaminérgica da depressão).

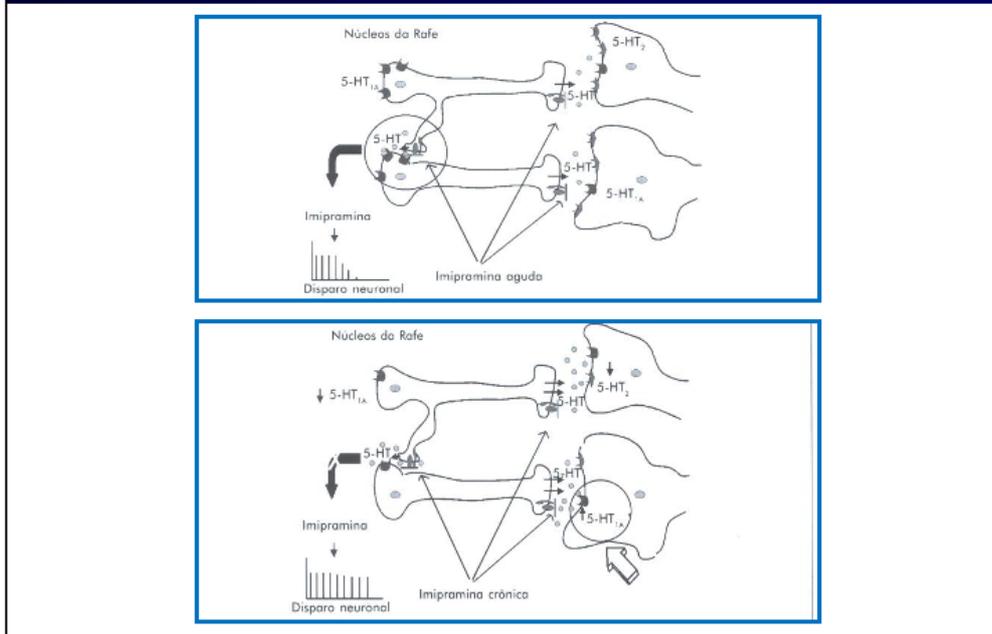
A administração aguda de antidepressivos tricíclicos ou ISRS resulta em aumento do tempo de permanência das monoaminas na fenda sináptica devido ao bloqueio agudo da sua recaptação, o que causa aumento da ativação de autoreceptores inibitórios (diminuindo a atividade elétrica desses neurônios), o que resulta em inibição aumentada da síntese e liberação de neurotransmissores.

Os neurônios monoaminérgicos apresentam autoreceptores pré-sinápticos que controlam a concentração local de transmissores. No caso dos neurônios serotoninérgicos, autoreceptores 5-HT_{1A} no corpo celular. O tratamento agudo com antidepressivos na verdade produz uma diminuição na atividade

eletrofisiológica dos neurônios serotoninérgicos no núcleo da rafe (para serotonina, o mesmo acontece para a noradrenalina no locus coeruleus), devido a inibição aguda via ativação de autoreceptores 5-HT_{1a} em neurônios serotoninérgicos (alfa 2 para noradrenalina em neuronios noradrenergicos). Isto causa uma concomitante diminuição na síntese e liberação de serotonina (noradrenalina).

De fato, estudos eletrofisiológicos de Blier e de Montigny no Canadá mostraram que drogas antidepressivas, por aumentarem a serotonina ao nível dos corpos celulares e ativarem os autoreceptores inibitórios, diminuem a atividade destes neurônios, o que funciona como um “freio” para o aumento da neurotransmissão serotoninérgica; o que limitaria aumentos expressivos da neurotransmissão serotoninérgica no início do tratamento.

Teoria da dessensibilização dos receptores 5HT



Com o uso repetido destas drogas existe uma dessensibilização dos receptores 5HT_{1a} autossômicos, o que permite que estas drogas efetivamente aumentem a neurotransmissão serotonérgica. Mecanismo semelhante existe para o sistema noradrenérgico envolvendo receptores alfa-2

Assim, o uso crônico de antidepressivos induz uma dessensibilização dos autoreceptores inibitórios, resultando em aumento da neurotransmissão monoaminérgica. A alteração na sensibilidade dos autoreceptores demora varias semanas para ocorrer, consistente como o tempo requerido para a resposta terapêutica em pacientes com depressão. Isso poderia explicar a latência para o efeito clinico dos antidepressivos.

Teoria da dessensibilização dos receptores 5-HT

Antidepressivos facilitam a neurotransmissão serotoninérgica após tratamento crônico

Tratamento	Responsividade do autorreceptor 5-HT _{1A} localizado no corpo celular	Função do autorreceptor 5-HT _{1B/D} localizado em terminais serotoninérgicos	Função do autorreceptor α_2 adrenérgico localizado em terminais serotoninérgicos	Responsividade do receptor 5-HT _{1A} pós-sináptico	Efeito geral na neurotransmissão serotoninérgica
SSRIs	↓	↓	=	=	↑
Antidepressivos tricíclicos	= ou ↓	=	?	↑	↑
Agonistas 5-HT _{1A}	↓	=	?	=	↑
Inibidores da MAO	↓	=	↓	= ou ↓	↑

Graeff e Guimarães, Fundamentos de Psicofarmacologia, 2012

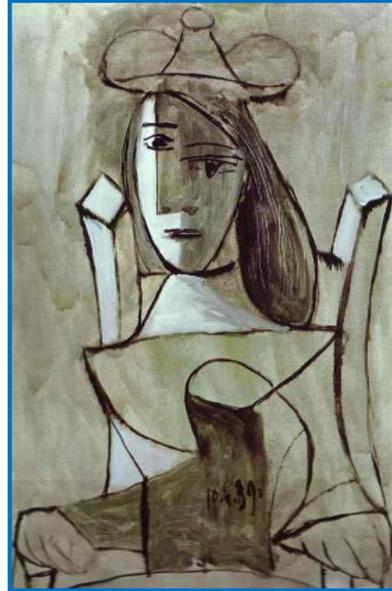
De uma forma geral, o tratamento crônico com antidepressivos provoca alterações na responsividade e função de receptores serotoninérgicos e adrenérgicos resultando uma potencialização da neurotransmissão monoaminérgica. Algumas dessas alterações ocorrem também com tratamento não-farmacológico que apresentam efeito antidepressivo, como o eletrochoque.

Depressão Maior

Por que antidepressivos são antidepressivos?

OU

O que causa a depressão?



Sadness, Picasso

Por que os antidepressivos são antidepressivos? Ou o que causaria a depressão?

Apesar de avanços no entendimento da neurobiologia da depressão, ainda não há um mecanismo estabelecido capaz de explicar todos os aspectos desse transtorno psiquiátrico.

Depressão Maior

Estresse

Em 60% dos casos, o primeiro episódio de depressão é antecedido por um evento de estresse intenso

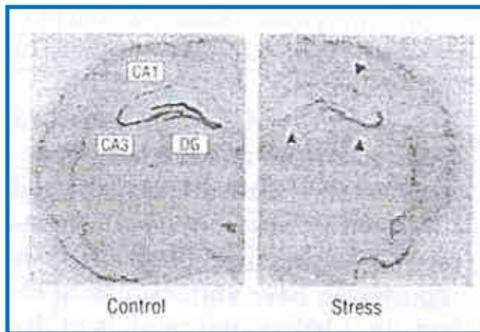


Evidências apontam para uma íntima relação entre o estresse e o desenvolvimento da depressão. Por exemplo, em 60% dos casos, o primeiro episódio de depressão é antecedido por um evento de estresse intenso.

Estresse

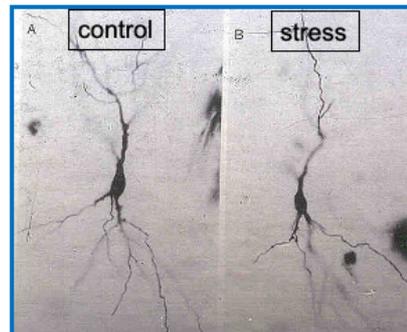
Efeitos do estresse crônico e de níveis elevados de glicocorticóides sobre o SNC

Redução da expressão de fatores tróficos: BDNF



Duman et al., 1998

Redução da arborização dendrítica

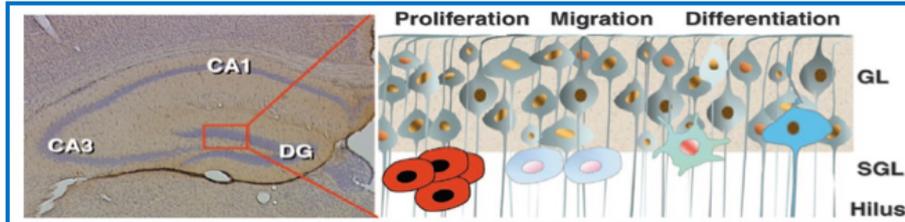


McEwen et al, 1996

A exposição ao estresse crônico eleva os níveis de glicocorticoides (cortisol – “hormônio do estresse”) e resulta em alterações plásticas no Sistema nervoso central, como a redução da expressão de fatores neurotróficos (como o BDNF – fator neurotrófico derivado do cérebro) e a redução da arborização dendrítica.

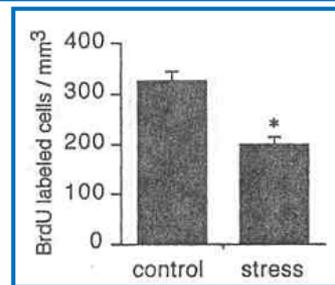
Estresse

Estresse psicossocial reduz a neurogênese no giro denteado do hipocampo



Fuchs et al., 2006; Ming and Song, 2005

Participação de glicocorticóides e de glutamato (Cameron et al., 1998)



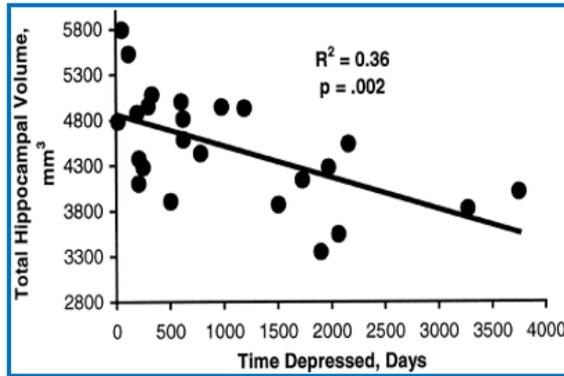
Gould et al., 1998

Além disso, o estresse reduz a neurogenese no hipocampo adulto.

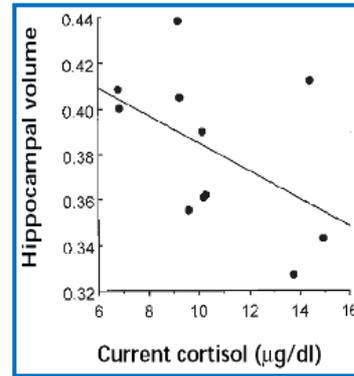
Neurogenese é o processo de formação de novos neurónios no cérebro, provenientes de células-tronco neurais e progenitores neurais.

Estresse

Pacientes com depressão possuem volume hipocampal reduzido



Sheline et al., 1999



Lupien et al., 1998

E, estudos de neuroimagem indicam a presença de alterações estruturais no SNC de pacientes com depressão. Períodos prolongados de depressão estão associados com diminuição do volume do hipocampo.

A diminuição do volume hipocampal em pacientes com depressão tem sido atribuída ao chamado remodelamento neuronal e a diluição da neurogenese.

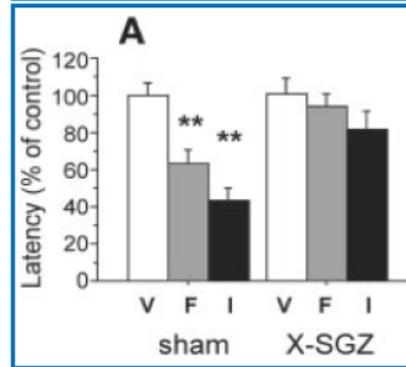
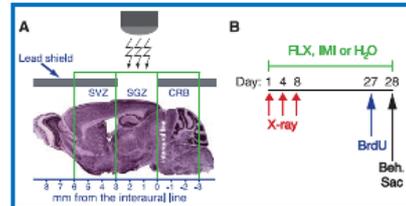
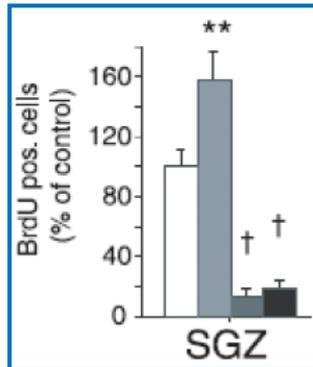
Estresse

Seriam essas alterações induzidas pelo estresse reduzidas pelo tratamento crônico com antidepressivos?

Seriam essas alterações induzidas pelo estresse reduzidas pelo tratamento crônico com antidepressivos?

Antidepressivos e plasticidade no SNC

Neurogênese hipocampal é necessária para o efeito de antidepressivos



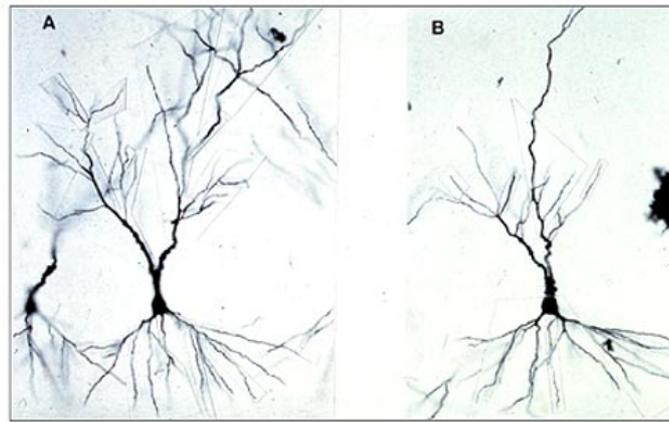
Santarelli et al., 2003. *Science* 301 (5634): 805-9

Enquanto a exposição a estressores diminui a neurogenese no hipocampo, drogas antidepressivas a aumenta.

Em estudo com modelos animais, foi observado que a exposição do hipocampo a radiação raio-X (inibi a neurogenese) impediu que a fluoxetina e a imipramina aumentassem a neurogenese hipocampal e produzissem efeitos comportamentais em determinados testes preditivos para o efeito de drogas antidepressivas, como o da supressão da alimentação pela novidade.

Assim, de uma forma geral, acredita-se que o tratamento crônico, mas não agudo, com antidepressivos aumenta a neurogenese hipocampal e que alguns desses efeitos clínicos podem ser mediados pela neurogenese. Essas evidencias também poderiam ajudar a explicar a latência para o efeito clinico dos antidepressivos.

Mas não é só neurogênese: a interferência no remodelamento neuronal no hipocampo e córtex préfrontal poderia ser outro fator importante



Controle

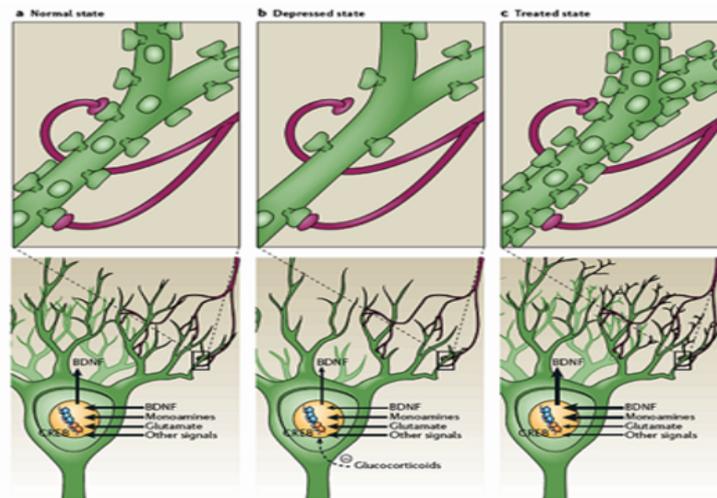
Estressado

McEwen BS et al

Mas não é só neurogênese: a interferência no remodelamento neuronal no hipocampo e córtex pré-frontal poderia ser outro fator importante. A diminuição da arborização dendrítica esta associada a uma diminuição da eficiência sináptica (comunicação entre neurônios, levando a um prejuízo funcional em redes neurais).

Antidepressivos e plasticidade no SNC

Exposição a estressores diminui fatores neurotróficos como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) e causa remodelamento dendrítico



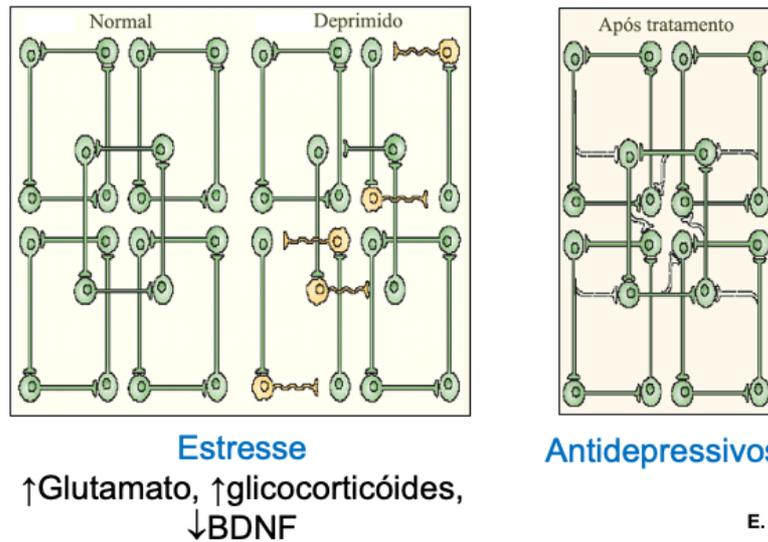
Berton e Nestler, Nature Rev 2006

Nós vimos que a exposição a estressores diminui fatores neurotróficos como o BDNF e diminuição da arborização dendrítica (diminuição de processos e espinhas dendríticas). Esses efeitos também são revertidos pelo tratamento repetido com antidepressivos.

Assim, o estabelecimento da plasticidade neural, via processo que resultaria em aumento da arborização e das espinhas dendríticas, poderia também estar envolvido nos efeitos dos antidepressivos.

Antidepressivos e plasticidade no SNC

Hipótese de alterações em redes neurais

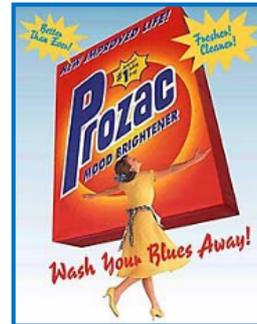


No conjunto, esses achados deram origem a uma nova hipótese sobre a origem da depressão, chamada de hipótese “Neurotrófica” da depressão ou de remodelamento das redes neurais pelo pesquisador finlandês Eero Castrén.

Ela propõe que alterações plásticas induzidas pelo estresse, incluindo diminuição de neurogenese e atrofia de processos e espinhas dendríticas, facilitariam o aparecimento de quadros depressivos. Essas alterações seriam revertidas por drogas antidepressivas via aumento de fatores neurotróficos, como o BDNF.

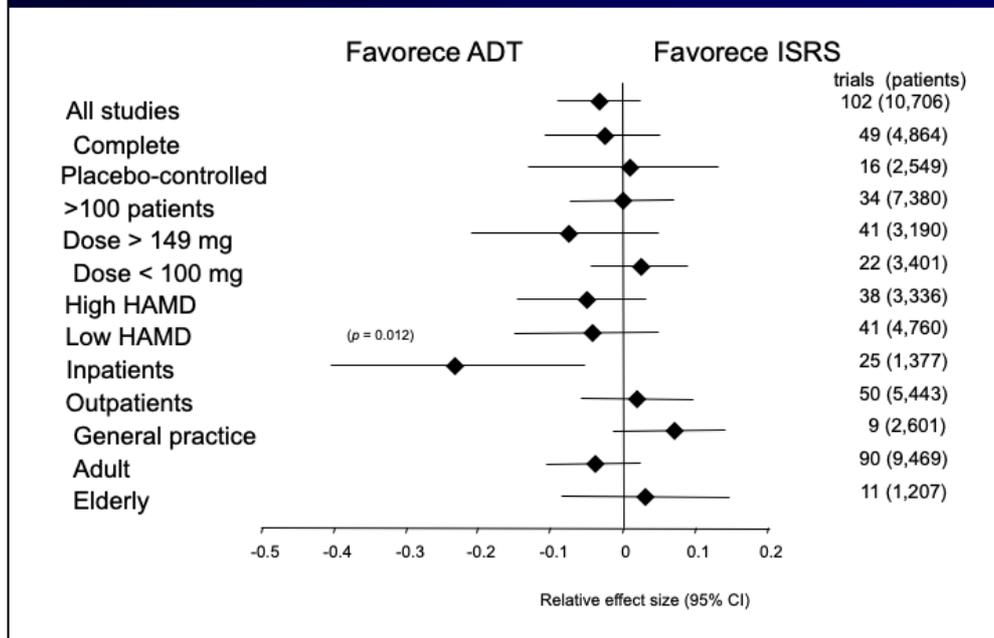
ISRS x tricíclicos

Seriam os ISRS melhores
que os tricíclicos ?



Sobre a eficácia dos antidepressivos, seriam os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (como a fluoxetina) melhores que os antidepressivos tricíclicos?

ISRS x tricíclicos

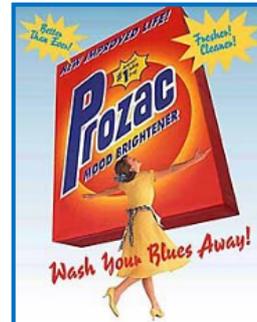


Estudos de meta-análise indicam que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e os antidepressivos tricíclicos são igualmente eficazes no tratamento da depressão.

ISRS x tricíclicos

Seriam os ISRS melhores
que os tricíclicos ?

Com relação ao efeito terapêutico, não
existem diferenças significativas aparentes



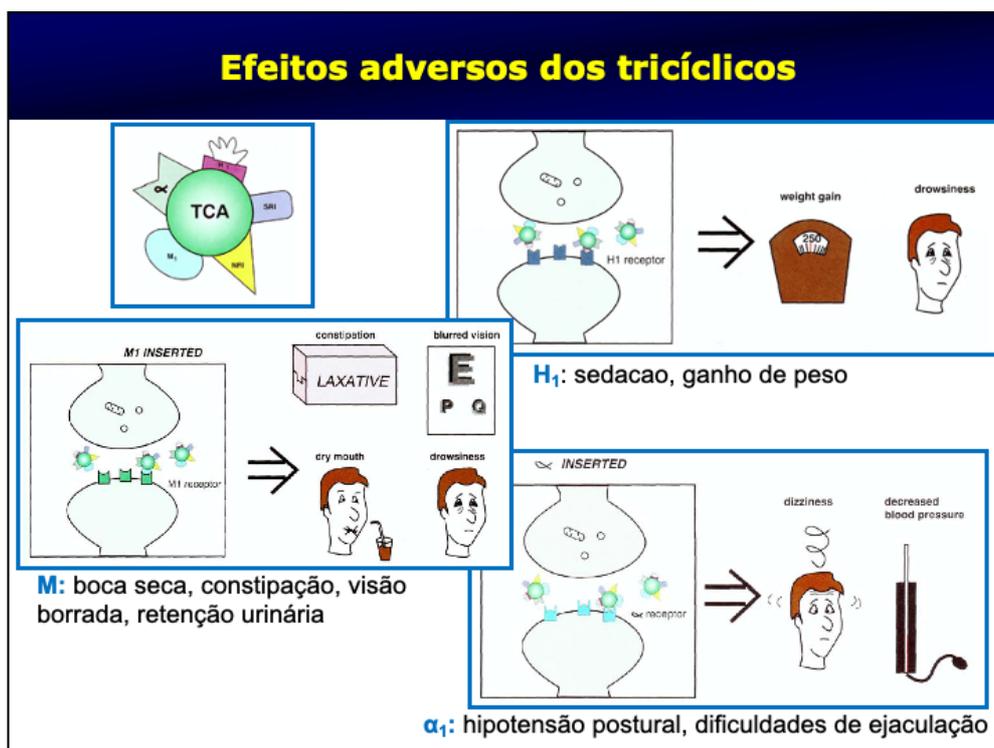
Logo, com relação ao efeito terapêutico (eficácia clínica), não existem diferenças significativas aparentes.

ISRS x tricíclicos

Tabela 6.8
Afinidade de Diferentes Antidepressivos com Receptores Muscarínicos, H₁ e α₁*

Druga	Receptor Muscarínico ¹	Receptor Histamínico de Tipo 1 ²	Receptor Alfa-adrenérgico de Tipo 1 ³
Amitriptilina	18	1,10	27
Imipramina	90	11	90
Doxepina	80	0,24	24
Maprotilina	570	2	90
Mianserina	820	0,40	34
Fluoxetina	2.000	6.200	5.900
Bupropion	48.000	6.600	570
Trazodone	324.000	350	36
Atropina	2,4	—	—
Clorfeniramina	—	15	—
Fentolamina	—	—	15

Graeff e Guimarães, Fundamentos de Psicofarmacologia, 1999



Assim os antidepressivos tricíclicos podem induzir uma variedade de efeitos indesejáveis, a maioria dos quais estão relacionados a ações farmacológicas secundárias em outros alvos do que os transportadores de monoaminas.

Antagonismo de receptores H₁: sedação, ganho de peso

Antagonismo de receptores muscarínicos : boca seca, constipação, visão borrada, retenção urinária

Antagonismo de receptores α₁-adrenérgico: hipotensão postural, dificuldades de ejaculação

Enquanto a maioria desses efeitos indesejáveis são desconfortáveis, mas não sérios. Outros efeitos adversos que podem ser induzidos pelos antidepressivos tricíclicos ameaçam a vida.

Efeitos adversos dos tricíclicos

Além disso...

- bloqueiam canais para sódio: risco de arritmias cardíacas



Risco de toxicidade e morte



Suicídio

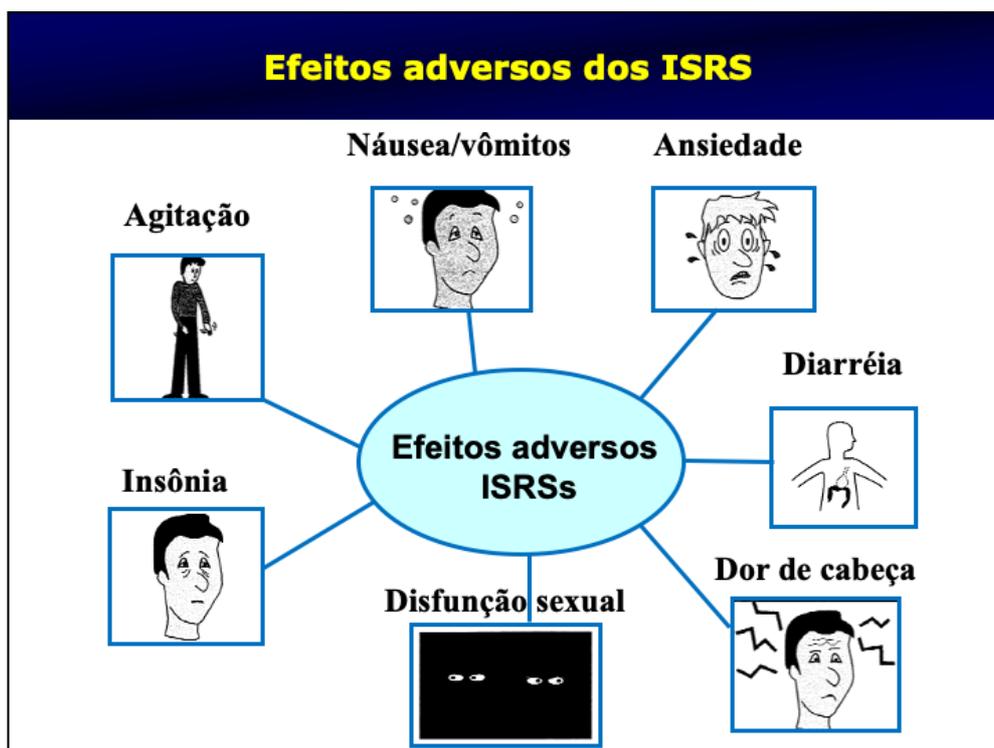
Interações farmacológicas importantes:

- drogas com sig. lig. pt plasmática (aspirina, warfarin, fenilbutazona)
- álcool: risco de morte!
- Anti-hipertensivos

Antidepressivos tricíclicos possuem baixo índice terapêutico – eventos tóxicos podem ocorrer com uma dose de 2 a 6 vezes maior do que a dose terapêutica. A morte por sobredosagem estava entre a mais comum causa de morte relacionadas a drogas nos EUA nos anos 1980.

O efeito mais serio é a interferência na condução dos sinais elétricos cardíacos causando prolongamento dos intervalos ou QT, devido ao bloqueio de canais para sódio, dando lugar a arritmias ventriculares e risco de morte súbita. A morte é mais comumente devido a arritmia cardíaca. Outros efeitos incluem depressão respiratória, delírio, convulsões, choque e coma.

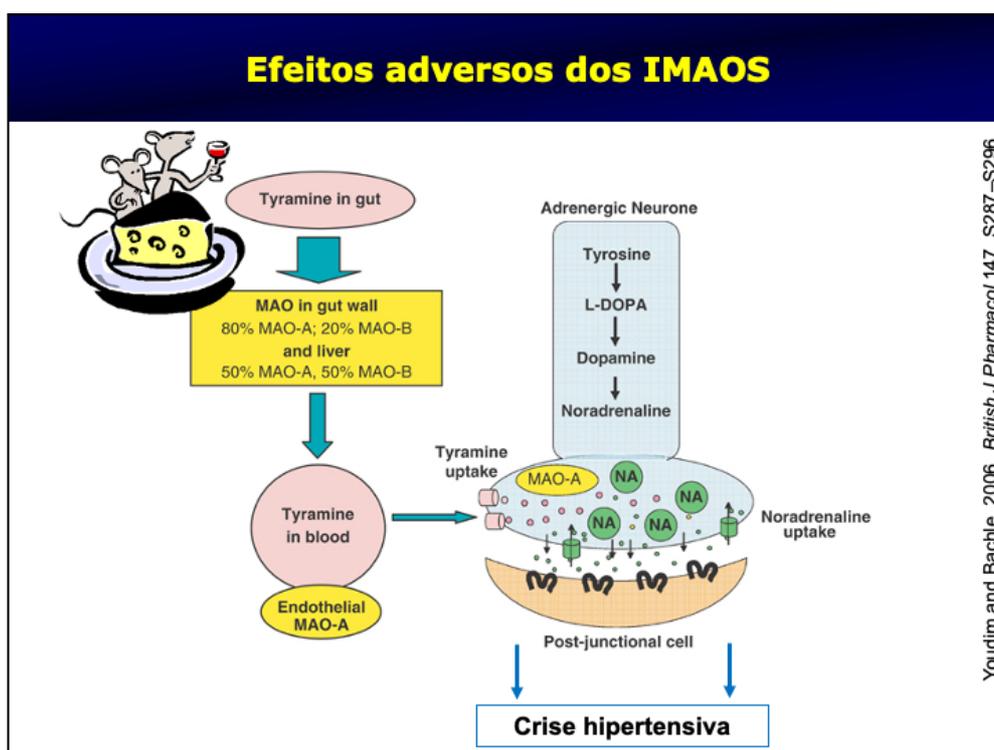
Os antidepressivos tricíclicos são perigosos em superdosagem e eram comumente usados em tentativas de suicídio (lembrando que pacientes com depressão podem apresentar ideação suicida), o que foi um fator importante que levou a introdução de antidepressivos mais seguros, como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina.



Embora, como vimos, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) e os antidepressivos tricíclicos sejam igualmente eficazes, o melhor perfil para indução de efeitos indesejáveis fez com que essa os ISRS tornam-se a mais amplamente classe de fármacos utilizada no tratamento da depressão, desde sua introdução em meados dos ano 1980.

Os ISRS possuem ausência de toxicidade cardíaca – faz com que os ISRSs sejam relativamente seguros na sobredosagem. Entretanto os ISRSs podem induzir: náusea, ansiedade no início do tratamento, diarreia, dor de cabeça, insônia e disfunção sexual (perda do libido, disfunção erétil, retardo ou ausência de orgasmo) em homens e mulheres – o que podem reduzir a adesão dos pacientes ao tratamento. Incidência em torno de 50-70% da pessoas em uso de ISRS.

Um dos efeitos mais sérios do uso dos ISRS é a síndrome serotoninérgica que ocorre quando ISRS são administrados de forma concomitante com inibidores da MAO. A manifestação clínica da síndrome serotoninérgica incluem hipertermia, rigidez muscular, flutuações rápidas no estado mental e dos sinais vitais.



A eficácia dos inibidores da MAO parece semelhante a dos outros antidepressivos. Entretanto são usualmente reservados para pacientes que não responderam aos antidepressivos convencionais de segunda geração e um tricíclico, sozinho ou associado a outras drogas como o lítio. Mas requer restrição dietética apropriada.

Um dos grandes problemas do emprego dos inibidores irreversíveis da MAO é a interação com aminas simpatomiméticas, particularmente a tiramina.

A tiramina atua indiretamente, liberando noradrenalina de seus terminais. Ela está presente em grandes quantidade em determinados alimentos como queijos fortes e vinho tinto. Em geral, a tiramina ingerida é degradada pela MAO presente de forma abundante nas paredes intestinais e fígado. No entanto, a inibição da enzima impede essa degradação, e a grande quantidade de tiramina que atinge a circulação sistêmica pode causar ativação exagerada do sistema simpático e ao aparecimento de crises hipertensivas. Essas são conhecidas como reação do queijo. Esses episódios podem ser revertidos com drogas anti-hipertensivas.

Tratamento Farmacológico da Depressão

Sumário

Antidepressivos:

Inibidores da MAO (Moclobemida)

Tricíclicos (Imipramina)

Inib. Recapt. Serotonina (Fluoxetina)

• Latência para o efeito (várias hipóteses)

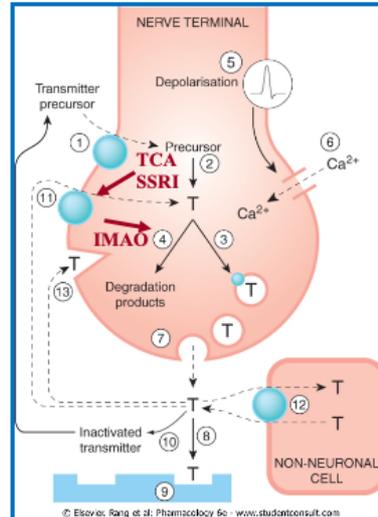
• Eficácias não variam

• Efeitos colaterais

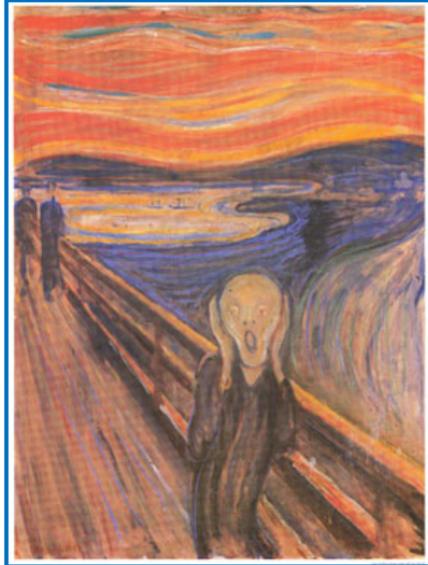
IMAO: ↑ Tiramina – “Síndrome do queijo”

TCA: Antagonismo α_1 / H1 / M e toxicidade/morte em altas doses

SSRI: Disfunção Sexual



Antidepressivos



O grito, E. Munch

Empregos terapêuticos:

Além do tratamento da depressão...

Tratamento de transtornos de ansiedade, transtornos alimentares, síndrome disfórica pré-menstrual (??), controle do apetite (??)

Além da depressão, os antidepressivos apresentam efeitos terapêuticos em vários transtornos não afetivos. Dentre eles destacam-se vários transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático, transtornos alimentares (bulimia) e mesmo não psiquiátricos como dor crônica, fibromialgia, entre outros.



Transtornos Bipolares



-Risco durante a vida: < 1,0% † = †

Tipo I (mais severo, com crises de mania e depressão, que provocam mudanças comportamentais significantes e interferem bastante, na vida do paciente)

Tipo II (menos severa, com crises de hipomania e depressão que interferem menos na vida do paciente)

Em relação aos transtornos bipolares, eles atingem cerca de 1% da população durante a vida e com prevalência similar entre homens e mulheres.

Os transtornos bipolares são subdivididos em tipo I e II.

- TIPO I: mais severo, com crises de mania e depressão, que provocam mudanças comportamentais significantes e interferem bastante, na vida do paciente

- TIPO II: menos severa, com crises de hipomania e depressão que interferem menos na vida do paciente

Fármacos usados em transtornos afetivos

1949- Cade: lítio



LITHIUM SALTS IN THE TREATMENT
OF PSYCHOTIC EXCITEMENT.
By JOHN F. J. CADE, M.D.,
Senior Medical Officer, Victorian Department
of Mental Hygiene.

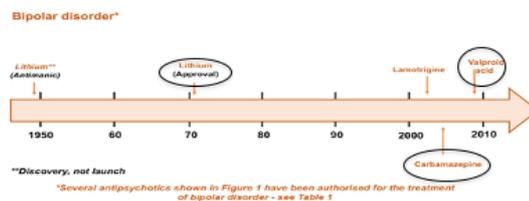
1959- Schou: demonstrou efetividade clínica do lítio

1970: Lítio liberado para uso clínico nos EUA



2000s: anticonvulsivantes (Valproato, carbamazepina
e lamotrigina)

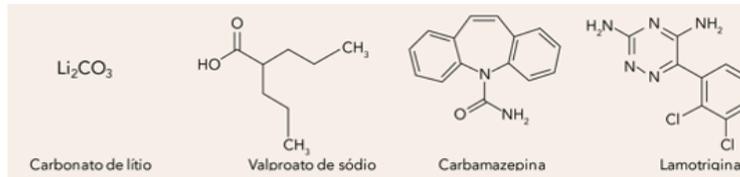
antipsicóticos atípicos (quetiapina)



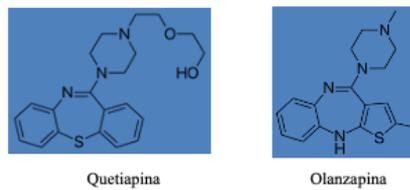
Em relação a farmacoterapia dos transtornos bipolares, as drogas mais comumente utilizadas são o carbonato de lítio, anticonvulsivantes (como o valproate, carbamazepine e lamotrigine) e antipsicóticos atípicos (como a quetiapina).

Fármacos utilizados no tratamento de transtornos bipolares

“Estabilizadores” do humor

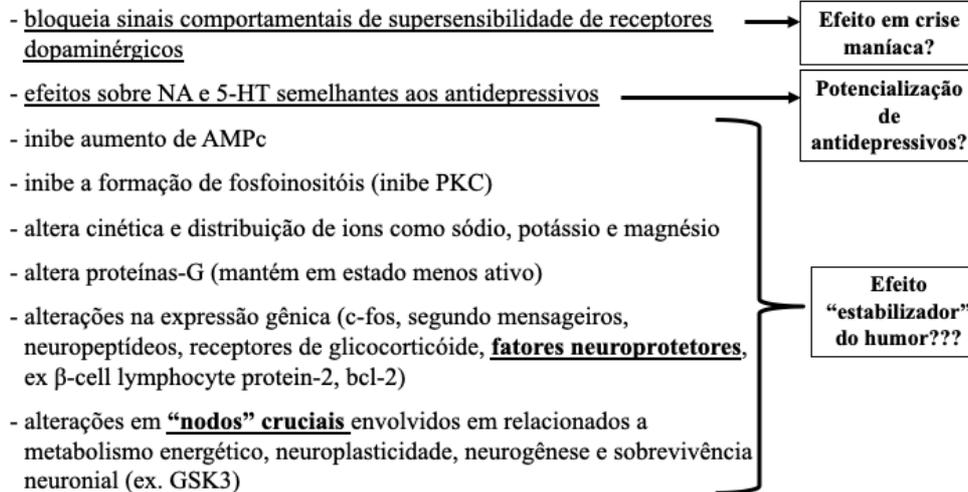


Antipsicóticos atípicos (ex.)



O carbonato de lítio é classificado com um fármaco “estabilizador” do humor, assim como os anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina e lamotrigina) quando utilizados no tratamento de transtornos bipolares

Mecanismos propostos para os efeitos do Lítio



Sobre o lítio, os mecanismos pelos quais o lítio promove seus efeitos no tratamento de transtornos bipolares não são completamente conhecidos, mas podem envolver diferentes alvos.

INTOXICAÇÃO POR LÍLIO		
Severidade	Litemia sérica	Manifestações clínicas
Leve	1,5-2,5mEq/L	Náuseas, vômitos, fadiga, letargia, tremor fino.
Moderada	2,5-3,5mEq/L	Confusão, agitação, disartria, ataxia, hipertonia, hiperreflexia, nistagmo, fraqueza muscular.
Severa	>3,5mEq/L	Coma, convulsões, mioclonia, hipertermia, colapso cardiovascular

Um aspecto importante do uso do lítio é que, devido ao seu baixo índice terapêutico e com potencial para indução de efeitos adversos severos, a monitorização dos níveis plasmáticos de lítio é fundamental para o sucesso da terapia e evitamento de efeitos adversos graves.