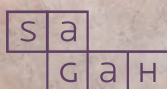


FARMACOLOGIA APLICADA

Lucimar Filot da Silva Brum



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS



Fármacos que afetam o sistema nervoso central: antidepressivos

Objetivos de aprendizagem

Ao final deste texto, você deve apresentar os seguintes aprendizados:

- Diferenciar o mecanismo de ação das diferentes classes de fármacos antidepressivos.
- Identificar os efeitos adversos e interações medicamentosas dos fármacos antidepressivos.
- Descrever os sintomas e o manejo da intoxicação com antidepressivos e da síndrome de descontinuação dos antidepressivos.

Introdução

A depressão se constitui como uma das doenças mentais mais comuns, em que em torno de 15% da população pode apresentar pelo menos um episódio em algum momento de sua vida, sendo que a mulher apresenta maior propensão. A depressão, em geral, é classificada como depressão maior (depressão unipolar) ou depressão bipolar (doença maniaco-depressiva).

Os episódios depressivos são caracterizados por sintomas de sensação de melancolia, pessimismo, diminuição do interesse por atividades laborais, incapacidade de sentir prazer, bem como alterações no sono (insônia ou aumento do sono) e no apetite, podendo levar à perda ou ao ganho de peso, retardo psicomotor, sentimento de culpa, perda da libido e, em situações mais graves, tendências suicidas. Nesse contexto, são extremamente importantes o diagnóstico e o tratamento adequado da depressão em tempo hábil. Em algumas situações clínicas, é necessário o ajuste de dose, a implementação de terapia adjuvante ou até mesmo a troca do medicamento antidepressivo, além do acompanhamento psicoterápico.

Com relação à fisiopatologia, a hipótese mais aceita é a **teoria das monoaminas**, na qual acredita-se que a depressão esteja relacionada com a diminuição da disponibilidade de monoaminas (serotonina e/ou norepinefrina) no cérebro. Os fármacos utilizados para tratar a depressão incluem inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSNs), antidepressivos atípicos, antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Outras condições para as quais alguns antidepressivos são usados incluem transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno afetivo bipolar, dor crônica e enurese.

Apesar da segurança relativa da maioria dos agentes antidepressivos, o uso racional dessa classe de medicamentos requer uma clara compreensão do mecanismo de ação, dos parâmetros farmacocinéticos, das reações adversas e das potenciais interações medicamentosas. Além disso, um dos cuidados no manejo da terapia antidepressiva está relacionado à retirada da medicação, que deve ser gradual, pois há o risco de causar “síndrome de descontinuação dos antidepressivos” se o tratamento for suspenso de modo súbito, desencadeando cefaleia, irritabilidade, nervosismo e insônia.

Neste capítulo, vamos abordar o mecanismo de ação, os efeitos adversos e as interações medicamentosas dos fármacos antidepressivos. Também serão abordadas a síndrome da descontinuação dos antidepressivos e a intoxicação com antidepressivos.

Fármacos antidepressivos

Observa-se na prática clínica que a maioria dos fármacos antidepressivos aumenta, direta ou indiretamente, as ações da norepinefrina e/ou da serotonina no SNC, o que corrobora com a **teoria das aminas biogênicas**, que propõe a hipótese de que a depressão acontece em razão de uma diminuição de serotonina e norepinefrina no SNC.

Os medicamentos mais comumente usados, muitas vezes chamados de antidepressivos de segunda geração, são os ISRSs e os IRSNs, que têm maior eficácia e segurança em relação à maioria dos medicamentos mais antigos, ou seja, os ADTs e os antidepressivos IMAOs. Mais recentemente, foram disponibilizados os inibidores relativamente seletivos da recaptção de norepinefrina (por exemplo, maprotilina).

Veja a seguir os aspectos farmacológicos das diferentes classes de fármacos antidepressivos, incluindo mecanismo de ação, efeitos adversos e interações medicamentosas envolvendo fármacos antidepressivos.

Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Os ADTs e os antidepressivos IMAOs foram os primeiros antidepressivos a serem empregados na clínica no tratamento da depressão. Como exemplos de fármacos ADTs, pode-se citar: amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina e nortriptilina. Os ADTs são bem absorvidos por via oral e se distribuem amplamente pelo SNC em razão da alta lipossolubilidade. Esses fármacos são metabolizados pelo sistema microsomal hepático e, portanto, sua metabolização é susceptível a variação em razão de possíveis interações medicamentosas, quando administrados simultaneamente com fármacos indutores ou inibidores enzimáticos. São excretados como metabolitos inativos na urina.

Mecanismo de ação: o mecanismo de ação dos ADTs envolve a inibição dos mecanismos de recaptação de norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), responsável pelo término das ações sinápticas de NE e 5-HT no cérebro. Dessa forma, tal ação produz um aumento das ações dos neurotransmissores nos receptores pós-sinápticos e, conseqüente, aumento da neurotransmissão noradrenérgica e serotoninérgica. Além disso, os ADTs também bloqueiam os receptores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos. Porém, ainda não se conhece exatamente quais os benefícios relacionados à atividade antidepressiva de tais fármacos. Por outro lado, as ações dos ADTs nesses receptores são responsáveis por muitos dos seus efeitos adversos.

Efeitos adversos: os ADTs apresentam inúmeros efeitos adversos em razão da ação em outros neurotransmissores: (a) bloqueio dos receptores colinérgicos muscarínicos causa visão turva, xerostomia (boca seca), retenção urinária, taquicardia, constipação e agravamento do glaucoma de ângulo fechado; (b) bloqueio dos receptores α -adrenérgicos causa hipotensão ortostática, tonturas e taquicardia reflexa; e (c) bloqueio dos receptores H₁ histamínicos causa sedação, que pode ser significativa, especialmente durante as primeiras semanas do tratamento.

Além disso, os ADTs estão relacionados com o aumento de peso. Também estão relacionados à disfunção sexual, porém em uma minoria de pacientes, e a incidência é menor do que a associada com o ISRSs. Os ADT podem agravar certas condições médicas, como hiperplasia prostática benigna, epilepsia e arritmias preexistentes.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs)

Fluoxetina (protótipo do grupo), sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina e paroxetina são exemplos de fármacos antidepressivos que são ISRSs. São bem absorvidos por via oral e todos sofrem metabolismo hepático, tendo meias-vidas de 18 a 24 horas. Entretanto, a fluoxetina forma um metabólito ativo com meia-vida de vários dias. A fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da isoenzima CYP450 (CYP2D6) e, quando administrados com outros fármacos simultaneamente, induzem interações medicamentosas, com a consequente diminuição da metabolização dos outros fármacos (ADTs, antipsicóticos e alguns antiarrítmicos e β -antagonistas adrenérgicos). A dosagem de todos os ISRSs deve ser diminuída em pacientes com insuficiência hepática.

Mecanismo de ação: os ISRSs bloqueiam a recaptação de serotonina, levando, assim, ao aumento da concentração do neurotransmissor na fenda sináptica.

Efeitos adversos: embora os ISRSs apresentem efeitos adversos menos graves do que os ADTs e os IMAOs, eles não são isentos de efeitos adversos, como cefaleia, sudorese, ansiedade e agitação, efeitos gastrointestinais (náuseas, êmese e diarreia), fraqueza e cansaço. Disfunções sexuais, incluindo perda de libido, ejaculação retardada e anosgarmia, são comuns com os ISRSs. O manejo de tais efeitos pode ser realizado por meio da troca por outro antidepressivo (como bupropiona ou mirtazapina).

Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNs)

Exemplos de fármacos antidepressivos da classe dos IRSNs incluem a venlafaxina e a duloxetina. Tais fármacos são úteis em casos de depressão não responsiva aos ISRSs e também são usados em pacientes depressivos com quadro de dor crônica, como dor lombar ou muscular, neuropática, etc.

Mecanismo de ação: o mecanismo de ação envolve a inibição da recaptação de serotonina e norepinefrina.

Efeitos adversos: os IRSNs apresentam vantagem sobre os ADTs, pois têm pouca atividade em receptores adrenérgicos α , bem como pouca atividade em receptores muscarínicos ou histamínicos. Porém, tem se relatado náuseas, cefaleia, insônia, constipação e disfunções sexuais com uso de venlafaxina e duloxetina.

Um dos cuidados no emprego de terapia antidepressiva com venlafaxina e duloxetine está relacionado à retirada da medicação, que deve ser gradual, pois há o risco de causar “síndrome de descontinuação dos antidepressivos” se o tratamento for suspenso de modo súbito, desencadeando cefaleia, irritabilidade, nervosismo e insônia.

Antidepressivos atípicos

Antidepressivos atípicos constituem um grupo de fármacos que diferem na estrutura química e no mecanismo de ação, não estando relacionados aos ADTs ou ISRSs, mas que, por outro lado, tem sido demonstrado um melhor perfil de eficácia e efeitos adversos, quando comparado aos ADTs ou ISRSs. Exemplos de antidepressivos atípicos incluem bupropiona, mirtazapina, trazodona e nefazodona.

Mecanismo de ação: a *bupropiona* promove efeito antidepressivo por meio de fraca inibição de recaptação de norepinefrina e também inibe recaptação de dopamina (ação que leva à redução na compulsão e diminui síndrome de abstinência à nicotina).

O efeito antidepressivo da mirtazapina está associado ao bloqueio de receptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos, o que resulta no aumento da neurotransmissão da serotonina e da norepinefrina. Seu efeito antidepressivo também está relacionado ao bloqueio de receptores 5HT₂.

Trazodona e nefazodona são fracos inibidores da recaptação de serotonina, porém sua atividade antidepressiva está relacionada ao bloqueio de receptores 5HT₂.

Efeitos adversos: os efeitos adversos da bupropiona incluem boca seca, sudorese, irritabilidade e pouca incidência de disfunções sexuais, porém é contraindicado para pacientes epiléticos, pois apresenta risco de convulsões.

Em razão da ação anti-histamínica, a mirtazapina causa sedação, porém é desprovido de ação antimuscarínica e não interfere na função sexual, sendo recomendado como alternativa terapêutica no manejo da depressão em homens.

Os efeitos adversos da trazodona e da nefazodona incluem sedação e risco de hepatotoxicidade (nefazodona).

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Os fármacos antidepressivos IMAOs disponíveis atualmente na clínica médica são a fenelzina, a tranilcipromina, e a selegelina. Os IMAOs (por exemplo, fenelzina e tranilcipromina) têm estrutura similar à das anfetaminas, sendo ativos quando administrados por via oral.

Mecanismo de ação: o mecanismo de ação envolve a inibição da MAO-A, enzima responsável pela metabolização de norepinefrina, serotonina e tiramina, bem como a MAO-B, que metaboliza a dopamina.

Efeitos adversos: os IMAOs são indicados somente em casos de pacientes não responsivos a outras classes de antidepressivos anteriormente descritos, pois apresentam reações adversas graves e imprevisíveis e há riscos de interações medicamentosas, principalmente interações fármaco-alimentos. Pode causar hipotensão ortostática.

Inúmeros alimentos, como queijos, carne, fígado, peixes em conserva ou defumados e vinho tinto, são ricos em tiramina, que é inativada pela MAO no intestino. Pacientes que fazem uso de antidepressivos IMAO têm diminuída a capacidade de degradação da tiramina obtida na dieta e que favorece a liberação de grande quantidade de catecolaminas, podendo desencadear uma crise hipertensiva severa, caracterizada por agitação psicomotora, taquicardia, rigidez no pescoço, arritmias cardíacas e convulsões. Nesse cenário, é extremamente importante a educação do paciente quanto à restrição do consumo de tais alimentos.

Além das interações com alimentos ricos em tiramina, os IMAOs também interagem com antidepressivos ISRSs. Portanto, não devem ser usados concomitantemente, pois há o risco de síndrome serotoninérgica, que pode ser fatal. É necessário interromper o uso de IMAOs pelo menos seis semanas antes do início da administração de ISRSs, e vice-versa. A interação entre IMAO e bupropiona pode causar convulsões.

Síndrome da descontinuação de antidepressivos

A “síndrome da descontinuação de antidepressivos” consta na DSM-5 – categoria de distúrbios do movimento de induzidos por medicamentos e outros efeitos adversos da medicação.

Essa síndrome caracteriza como um conjunto de sintomas podem ocorrer após a retirada abrupta ou a redução acentuada da dose do antidepressivo

tomado de forma contínua por pelo um mês. Os sintomas, em geral, iniciam dentro de dois a quatro dias e incluem sintomas sensoriais e somáticos (sensação de choque elétrico, náuseas e hipersensibilidade a luz e ruídos) e sintomas de ansiedade, medo e agitação. Em geral, os sintomas são aliviados pelo reinício do uso do mesmo antidepressivo, pelo início de uso de antidepressivo de mecanismo de ação similar e/ou ajuste da dosagem do antidepressivo.

O risco de desenvolvimento da síndrome da descontinuação de antidepressivos é maior em pacientes que fazem uso de antidepressivos com tempo de meia-vida curto e com doses mais elevadas. Em geral, aparece após o uso contínuo em torno de oito semanas.

A síndrome da descontinuação de antidepressivos ocorre com todos os antidepressivos da classe IMAOs, em que o paciente apresenta agitação, distúrbios de movimento e alteração do padrão do sono e da fala. Com relação aos ADTS, com frequência é observada em pacientes que fazem uso de amitriptilina, desipramina e imipramina. No grupo dos antidepressivos ISRSs, é observada com o uso da fluoxetina e, principalmente, com a paroxetina, em razão do curto tempo de meia-vida, e também com antidepressivos atípicos, venlafaxina, mirtazapina, trazodona e duloxetina.

Os pacientes apresentam maior propensão para interromper sua medicação antidepressiva depois que começam a se sentir melhores. Dessa forma, predispõe ao surgimento da síndrome de descontinuação de antidepressivos. Nesse cenário, os pacientes devem ser orientados quanto aos riscos da recaída da doença, aos efeitos indesejáveis decorrentes da retirada abrupta dos medicamentos, bem como à importância da continuidade da farmacoterapia de manutenção. Quando necessária a interrupção do tratamento, deve ser feita por meio de descontinuação gradual dos medicamentos, que pode levar até três meses.

Intoxicação induzida por antidepressivos

Alguns antidepressivos são altamente tóxicos e potencialmente letais quando ingeridos em grande quantidade, o que pode ser comumente observado em pacientes deprimidos que intencionalmente ingerem grande quantidade do medicamento deliberadamente como tentativa de suicídio. Superdosagem por antidepressivos também pode ocorrer de forma acidental, como com crianças que venham a ter acesso aos frascos de medicamentos. As medidas gerais para tratar uma intoxicação aguda induzida por antidepressivos incluem a detecção

precoce dos sinais e dos sintomas, a interrupção do uso do medicamento e a instituição de medidas gerais de cuidado ao paciente.

Veja os principais sinais e sintomas relacionados à superdosagem com as diferentes classes de antidepressivos:

1. **Superdosagem com ISRSs:** os sintomas incluem náuseas, vômito, agitação psicomotora e outros sinais de estimulação do SNC. O protocolo inclui medidas de tratamento sintomático e de suporte geral, manutenção da via aérea e ventilação adequada e administração de carvão ativado.
2. **Superdosagem com ADTs:** os sintomas iniciam em torno de uma a quatro horas após a ingestão e consistem basicamente em depressão do SNC e efeitos cardiovasculares; a morte é decorrente de insuficiência cardíaca, respiratória e circulatória. As medidas incluem lavagem gástrica, administração de carvão ativado para interferir na absorção e medidas de suporte ventilatório e cardiocirculatórios.
3. **Superdosagem de bupropiona:** os sintomas incluem agitação psicomotora, náuseas, vômitos e convulsões. Implementar medidas que interferem na absorção (lavagem gástrica e carvão ativado) e administração de benzodiazepínico para controle de convulsões.



Leituras recomendadas

BHAT VENKAT, M. D.; KENNEDY, S. H. Recognition and management of antidepressant discontinuation syndrome. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, Ottawa, v. 42, n. 4, p. E7-E8, jul. 2017.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

CLARK, M. A. et al. *Farmacologia ilustrada*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica*. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. *Farmacologia básica e clínica*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. (Lange).

PANUS, P. C. et al. *Farmacologia para fisioterapeutas*. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2011.

WILLIAMSON, E.; DRIVER S.; BAXTER, K. *Interações medicamentosas de Stockley*. Porto Alegre: Artmed, 2012.

Encerra aqui o trecho do livro disponibilizado para esta Unidade de Aprendizagem. Na Biblioteca Virtual da Instituição, você encontra a obra na íntegra.

Conteúdo:



SOLUÇÕES
EDUCACIONAIS
INTEGRADAS