

A depressão maior é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns. Os sintomas de depressão são freqüentemente sutis e passam despercebidos tanto para o paciente quanto para o médico.

Uma classificação simplificada, baseada na suspeita origem do transtorno, é a seguinte:

- (1) **depressão reativa ou secundária** (a mais comum): ocorre em resposta a estímulos reais como perda, doença;
- (2) **depressão melancólica ou recorrente**: distúrbio bioquímico geneticamente determinado que se manifesta pela incapacidade de sentir prazer ou lidar com acontecimentos habituais da vida;
- (3) **depressão associada ao distúrbio afetivo bipolar (maníaco-depressivo)**.

Farmacologia dos antidepressivos:

Química:

Antidepressivos Tricíclicos (ATC):

A **amitriptilina** e a **imipramina** são os protótipos dessa classe como inibidores mistos da captação de norepinefrina e de serotonina.

Agentes de segunda geração e subsequente:

A **amoxapina** e a **maprotilina** se assemelham aos tricíclicos, enquanto a **trazodona** e a **bupropiona** são distintas. Os mais recentes (3ª geração) são a **venlafaxina**, a **mirtazapina**, a **nefazodona** e a **duloxetina**.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS):

Fluoxetina: um antidepressivo efetivo e mais seletivo, com toxicidade autônoma mínima. Tornaram-se muito populares por apresentarem menos efeitos adversos do que os antidepressivos tricíclicos.

Inibidores da MAO:

Podem ser classificados como hidrazidas (**fenelzina** e **isocarboxazida**) ou como não-hidrazidas, (**tranilcipromina**). As hidrazidas combinam-se de modo irreversível com a MAO, enquanto a tranilcipromina possui duração prolongada dos efeitos, apesar de não se ligar de forma irreversível.

Farmacocinética:

Antidepressivos Tricíclicos (ATC):

Sofrem absorção incompleta e significativo metabolismo de 1ª passagem. Circulam altamente ligados a proteínas e têm lipossolubilidade elevada, portanto, apresentam grande volume de distribuição.

Agentes de segunda geração e subsequente:

Semelhante às drogas tricíclicas. A trazodona e a venlafaxina possuem MV curtas, tornando necessário o uso de doses fracionadas durante o dia no início do tto, embora mais tarde, seja possível administrar uma dose única ao dia.

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS):

O metabólito da fluoxetina, a norfluoxetina, apresenta MV longa (7-9 dias). A sertralina e a paroxetina apresentam farmacocinética semelhante a dos ATC, enquanto o citalopram e a fluvoxamina assemelham-se à fluoxetina.

Inibidores da MAO:

São facilmente absorvidos pelo TGI. A inibição da MAO persiste, mesmo quando essas drogas já não são mais detectáveis no plasma. É prudente pressupor que o efeito do fármaco irá persistir de 7 dias (tranilcipromina) a 2 ou 3 semanas (fenelzina) após suspensão do fármaco.

Farmacodinâmica:

Ação dos antidepressivos sobre as aminas biogênicas neurotransmissoras:

Os ATC bloqueiam os transportadores de norepinefrina e de serotonina (NET e SERT). Esses transportadores interrompem a neurotransmissão amínica. O bloqueio desses transportadores permite uma maior permanência do NT no espaço intra-sináptico.

Os IMAO bloqueiam uma importante via de degradação dos neurotransmissores amínicos, permitindo o acúmulo de mais aminas nas reservas pré-sinápticas, bem como a liberação de maiores quantidades. Alguns antidepressivos de

2ª geração exercem efeitos semelhantes aos neurotransmissores amínicos, enquanto outros apresentam efeitos moderados ou mínimos sobre a recaptação ou o metabolismo.

A trazodona, a nefazodona e a mirtazapina atuam como antagonistas de subtipos de receptores de serotonina (5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}). Além disso, a mirtazapina atua ainda como antagonista dos receptores de norepinefrina α_2 .

A bupropiona altera a produção de norepinefrina após administração crônica.

Efeitos sobre os receptores e pós-receptores:

Os efeitos pós-sinápticos a longo prazo do aumento dos NT nas sinapses receberam considerável atenção. Os tricíclicos diminuem as concentrações de AMPc. Além disso, o número de receptores dos NT pode diminuir no decorrer do mesmo tempo que a melhora clínica observada nos pacientes.

Mais recentemente, alterações intracelulares a longo prazo envolvendo a fosforilação de vários elementos regulares, incluindo aqueles presentes no interior do núcleo, foram implicadas como relevantes na ação dos antidepressivos.

Efeitos de antidepressivos específicos:

ATC: demonstram graus variáveis de seletividade pela bomba de recaptação da norepinefrina e serotonina, enquanto a seletividade é muito menor para os ISRS.

Fármacos de segunda geração: Amoxapina possui ação antipsicótica e antagonismo dos receptores dopamínicos (pode acusar parkinsonismo; síndrome da amenorréia-galactorréia; acatisia; e discinesia tardia). A combinação das ações pode torná-la apropriada como fármaco para o tratamento da depressão em pacientes psicóticos.

Agentes não ISR de gerações subsequentes: Nefazodona é relacionada com a trazodona porém é menos sedativa. Produz menos efeitos adversos sexuais do que os ISRS. A **venlafaxina** é um inibidor forte da recaptação da serotonina e um inibidor fraco do transporte de norepinefrina de modo que quando administrada em doses baixas comporta-se como um ISRS. Em doses altas provoca aumento da FC e PA em função da recaptação da norepinefrina. A **mirtazapina** é um potente anti-histamínico com grandes efeitos sedativos podendo causar aumento do peso corporal. É um antagonista dos receptores 5-HT₂ (serotonina) e dos receptores α -adrenérgicos.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina: esses fármacos atingem uma alta relação de inibição do SERT versus NET. Embora não se tenha demonstrado uma maior eficácia, eles carecem de muitas das toxicidades dos antidepressivos tricíclicos e heterocíclicos. Por conseguinte, a aceitação dos pacientes tem sido grande, apesar de seus próprios efeitos adversos.

Inibidores da MAO: a MAO-A é responsável pelo metabolismo da norepinefrina, da serotonina e da tiramina. A MAO-B é mais seletiva para dopamina. Os inibidores irreversíveis disponíveis nos EUA bloqueiam ambas. Podem causar hipotensão significativa.

Indicações clínicas:

Depressão - Episódios de depressão maior (endógena). A fase de depressão da doença bipolar exige tratamento em função da alta incidência de suicídio, em geral são adicionados antidepressivos convencionais ao lítio ou a outro fármaco antiamínico. Os ISRS têm menos tendência a produzir mania do que os ATC.

Distúrbio do pânico – Imipramina é útil nos ataques agudos de ansiedade. Os ISRS, a venlafaxina e a duloxetina são efetivos no tratamento de pânico, TAG (transtorno de ansiedade generalizada) e fobia social.

Transtornos obsessivo-compulsivos – Grande eficácia dos ISRS (fluoxetina).

Enurese – é a micção involuntária e freqüente. Tratada com ATC, porém a terapia farmacológica não é a abordagem preferida.

Dor crônica - ATC e venlafaxina. ISRS não são úteis para dor crônica.

Outras indicações – Distúrbios da alimentação como bulimia (fluoxetina). Distúrbio hipercinético de déficit de atenção (imipramina e desipramina).

Escolha do fármaco:

Esses fármacos têm aproximadamente a mesma eficácia. Os tricíclicos e os de segunda e terceira gerações diferem principalmente no grau de sedação (maior com amitriptilina, doxepina, trazodona e mirtazapina) e nos efeitos antimuscarínicos.

Os ISRS são desprovidos de efeitos sedativos e são seguros em superdosagem.

Em contraste, a amoxapina e a maprotilina parecem ter tantas ações sedativas e autônomas quanto à maioria dos tricíclicos. Estes são tão perigosos quanto os tricíclicos quando tomados em superdosagem.

Os mais recentes (bupropiona, venlafaxina e duloxetina) são desprovidos destes efeitos.

Os inibidores da MAO continuam sendo úteis, a despeito de seus efeitos adversos; todavia, são reservados para pacientes que não conseguiram responder a pelo menos dois cursos de monoterapia ou a um tratamento de combinação com deferentes classes de antidepressivos.

Efeitos adversos:

ATC: Sedação, sonolência; simpaticomiméticos (tremor, insônia); antimuscarínicos (visão turva, constipação, hesitação urinária, confusão); cardiovasculares (hipotensão ortostática, defeitos da condução, arritmias); psiquiátricos (agravamento da psicose, síndrome da abstinência); neurológicos (convulsões); metabólico-endócrinos (ganho de peso, distúrbios sexuais).

IMAO: Ganho de peso; distúrbios do sono; distúrbios sexuais; hipotensão postural; cefaléia (vasodilatação).

Mirtazapina: Sonolência; aumento do apetite; ganho de peso; tonteira.

Trazodona (2ºg) e Nefazodona (3ºg): Sonolência; tonteira; insônia; náusea; agitação.

Fluoxetina e outros inibidores da recaptação da serotonina: Sintomas gastrintestinais; diminuição da libido; disfunção sexual; ansiedade; insônia; tremor.

Interações farmacológicas:

Antidepressivo não deve ser ingerido com álcool, se não teremos um somatório dos efeitos sedativos.

Os inibidores da MAO aumentam as reservas de catecolaminas e sensibiliza o paciente aos simpaticomiméticos de ação indireta como a tiramina (encontrada em alimentos fermentados) e drogas simpaticomiméticas (diethylpropiona, fenilpropanolamina ou fitoterápicos com efedrina). Essa sensibilização pode resultar em reações hipertensivas perigosas. Pode ocorrer interação farmacodinâmica quando a fluoxetina ou outros ISRS são utilizados na presença de um inibidor da MAO. Essa combinação pode levar a **síndrome de serotonina** (hipertermia, rigidez muscular, mioclonia e alterações rápidas do estado mental e sinais vitais).

Superdosagem:

ATC: São perigosos quando tomados em quantidades excessivas e os pacientes deprimidos tem maior tendência ao suicídio do que os outros pacientes.

Segunda e terceira geração: Amoxapina (neurotoxicidade com crises convulsivas); **Maprotilina** (convulsões e cardiotoxicidade).

Inibidores da MAO: Rara intoxicação. Agitação, delírio, excitabilidade neuromuscular, obnubilação, convulsões, choques e hipertermia.

ISRS: A probabilidade de casos fatais em decorrência de superdosagem de ISRS é extremamente baixa.