

---

# O que muda no tratamento da depressão: antigos *versus* novos antidepressivos

## *What changes in the treatment of depression: "old" versus "new" antidepressants*

Neury José Botega<sup>1</sup>

### INTRODUÇÃO

Ao longo da vida, uma em cada vinte pessoas é acometida por episódio depressivo moderado ou grave. De cada 50 casos de depressão, um necessita de internação e 15% dos deprimidos graves suicidam-se<sup>1</sup>. Um levantamento realizado em amostras estratificadas de três capitais brasileiras revelou que 3% dos entrevistados sofriam de depressão grave<sup>2</sup>. Em outro estudo nacional, transtornos depressivos foram detectados em 33% dos pacientes internados em uma enfermaria de clínica médica<sup>3</sup>.

Embora altamente prevalente, nem sempre a depressão é reconhecida no consultório do médico geral. O paciente pode trazer à consulta uma combinação de sintomas (depressão, ansiedade, preocupações, fadiga, insônia) freqüentemente acompanhados de várias queixas corporais (dores, tontura, zumbido, fraqueza) que podem dificultar o raciocínio clínico. O médico também pode estar movido por preconceitos em relação à depressão e aos transtornos mentais em geral e, assim, deixar de detectar e oferecer tratamento para o paciente deprimido<sup>4</sup>.

Erros comumente cometidos pelo médico diante de um paciente deprimido.

- "Esta depressão é compreensível = não vou tratar"
- "Depressão só dá em quem tem fraqueza de caráter"
- "Isso é consequência natural do envelhecimento..."
- "Só depende de você": força de vontade cura a depressão!"

- "Antidepressivos são perigosos = só vou passar 1 cápsula dia"
- "Primeiro vou tentar algumas vitaminas para estresse..."
- "Retorne daqui a um mês e então conversaremos mais longamente..."

Há quem compare o tratamento da depressão, em psiquiatria, ao da hipertensão arterial em medicina interna. Ainda não sabemos todos os passos da etiologia e fisiopatologia desses transtornos, mas nem por isso faltam-nos opções de tratamento farmacológico. Casos de menor gravidade (reações depressivas breves, luto) respondem bem a psicoterapia de apoio. Casos de distímia, de sintomatologia mais leve, porém de longa duração<sup>11</sup>, e casos graves necessitam de antidepressivos, uma modalidade de tratamento que se mostra efetivo em pelo menos 70% dos casos<sup>5</sup>.

Na década passada, os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores da monoaminaoxidase (IMAO) eram as drogas-padrão no tratamento da depressão. Foram descobertas ao acaso: a imipramina quando se buscava a síntese de novos sedativos e hipnóticos e, os IMAO quando da observação de mudança do humor em pacientes tuberculosos tratados com a isoniazida<sup>6</sup>.

A farmacoterapia antidepressiva evoluiu das descobertas ao acaso à síntese calculada de drogas mais específicas, reflexo do refinamento e testagem de teorias a respeito dos mecanismos de ação dos antidepressivos. Embora seja hipotética a relação entre o mecanismo antidepressivo aventado e a resposta terapêutica observada, os antidepressivos podem ser classificados segundo seus mecanismos de ação (Tabela 1).

O objetivo deste artigo é descrever alguns inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) surgidos no Brasil nos últimos dez anos, comparando-os com os ADT e IMAO, no que diz respeito a eficácia, tolerância e segurança.

---

<sup>(1)</sup> Professor Titular, Livre Docente, Departamento de Psicologia Médica e Psiquiatria da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Tabela 1. Classificação dos antidepressivos, segundo mecanismo de ação.

Classificação	Exemplos
Inibidores da recaptação da noradrenalina e da serotonina	imipramina*, amitriptilina*, clomipramina*, nortriptilina*, venlafaxina, mirtazapina
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram
Inibidores da recaptação de serotonina e antagonismo a receptores 5-HT <sub>2</sub>	nefazodone
Inibição da recaptação de dopamina	amineptina
Inibidores da monoaminoxidase	
- irreversíveis	tranilcipromina
- reversíveis	moclobemida

(\*) Antidepressivos tricíclicos

### **TRICÍCLICOS E INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE**

Além de aumentar a disponibilidade de catecolaminas nas sinapses, esses antidepressivos, notadamente os ADT, atuam em diversos sistemas de neurotransmissão. Isso pode ser interessante sob o ponto de vista terapêutico, uma vez que ainda não se conhece um mecanismo fisiopatológico único da depressão<sup>6</sup>. Essas drogas poderiam, assim, ser consideradas como “antidepressivos de largo espectro”. Mesmo diante da disponibilidade de antidepressivos mais específicos e toleráveis, como é o caso dos ISRS, esse “largo espectro” de ação tem garantido aos ADT e IMAO um lugar no tratamento de casos graves de depressão.

No entanto, múltiplos mecanismos de ação (Tabela 2) implicam diversas ações indesejáveis. A Tabela 3 relaciona os principais efeitos colaterais de antidepressivos e a fluoxetina figura como protótipo dos ISRS. Os efeitos colaterais costumam ser mais pronunciados com as amins terciárias (amitriptilina, por exemplo) do que com as secundárias (nortriptilina). Dentre os principais sintomas decorrentes do bloqueio de receptores muscarínicos (efeito anticolinérgico), encontram-se: boca seca, visão turva, taquicardia, sensação de calor, retenção urinária e obstipação. Em pacientes idosos há risco maior do surgimento de quadro confusional devido à ação anticoninérgica. A sedação (anti-histamínica), se desejável em pacientes deprimidos que apresentam ansiedade e inquietude, pode também significar piora do desempenho cognitivo e acidentes.

Ocorrências frequentes em pacientes idosos são as quedas e fraturas em consequência da sedação e da hipotensão ortostática (alfa bloqueio), essa última mais pronunciada com os IMAO. Níveis plasmáticos elevados de ADT têm sido associados a quadros confusionais e convulsão<sup>5,6,7</sup>.

A cardiotoxicidade representa o maior perigo que acompanha a utilização dos ADT. A inibição da ATPase e da bomba Na/K leva à estabilização da membrana celular. Pode haver diminuição da velocidade de condução cardíaca, bloqueio de ramo e arritmias. Isso já ocorre em doses inferiores aos níveis terapêuticos, impede a utilização de ADT em cardiopatas, e pode ser fatal em casos de intoxicação involuntária<sup>7</sup>.

Os ADT apresentam interações farmacodinâmicas com várias drogas sedativas, anti-histamínicas e anticolinérgicas. Interações medicamentosas também podem influir na farmacocinética dos antidepressivos e de seus metabólitos. Embora os ADT tenham pouco efeito no perfil farmacocinético de outras drogas, seu metabolismo pode ser alterado por substâncias que interagem com o citocromo P450, como, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, clorpromazina e fluoxetina. Devido à pequena janela terapêutica, ao potencial de toxicidade, à falta de relação entre dose ingerida e concentração plasmática, bem como à correlação positiva entre essa última e o efeito terapêutico, concentrações plasmáticas de ADT deveriam ser rotineiramente realizadas<sup>10</sup>. Em nosso meio, entretanto, isso não é prática corrente.

Tabela 2. Mecanismos de ação dos antidepressivos.

Drogas	Nome Comercial	Bloqueio de Recaptação			Faixa Terapêutica mg/dia
		NA	5 - HT	DA*	
Amitriptilina	Tryptanol <sup>®</sup>	+/-	++	0	75-300
Imipramina	Tofranil <sup>®</sup>	+	+	0	75-300
Clomipramina	Anafranil <sup>®</sup>	++	+++	0	75-300
Nortriptilina	Pamelor <sup>®</sup>	++	+/-	0	50-150
Tranilcipromina	Parnate <sup>®</sup>		- inibição da MAO -		20-60
Moclobemida	Aurorix <sup>®</sup>		- inibição da MAO - (reversível)		300-600
Maprotilina	Ludiomil <sup>®</sup>	++	0	0	75-225
Amineptina	Survector <sup>®</sup>	0	0	++	100-200
Fluoxetina	Prozac <sup>®</sup>	0	+++	0	20-40
Paroxetina	Aropax <sup>®</sup>	0	+++	0	20-40
Sertralina	Zoloft <sup>®</sup>	0	+++	0	50-150
Nefazodona	Serzone <sup>®</sup>	0	+++	0	200-600
Citalopram	Cipramil <sup>®</sup>	0	+++	0	20-40
Venlafaxina	Efexor <sup>®</sup>	++	+++	0	37,5-75
Mirtazapina	Remeron <sup>®</sup>	++	+++	0	15-45

(\*) NA = noradrenalina  
5-HT = serotonina  
DA = dopamina

Tabela 3. Principais efeitos colaterais dos antidepressivos, variando de 0 (ausente) a 4 (muito pronunciado).

Drogas	Anti-Colin.	Sedação	Insônia/ Agitação	Hipotensão	Arritmia	Gastrintestinal	Ganho de Peso
Amitriptilina	4	4	0	4	3	0	4
Imipramina	3	3	1	4	3	1	3
Nortriptilina	1	1	0	2	2	0	1
Maprotilina	2	4	0	0	1	0	2
Fluoxetina	0	0	2	0	0	3	0
IMAO	1	1	2	2	0	1	2

Os IMAO apresentam menos interações medicamentosas, mas são extremamente perigosos quando da ingestão de alimentos ricos em tiramina (como, por exemplo, queijos, vinhos, alimentos em conserva). Pode haver a precipitação de crise hipertensiva grave, com infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Também não podem ser utilizadas preparações que contenham simpatomiméticos (como, por exemplo, anestésico local com adrenalina, descongestionantes nasais e sistêmicos). Esses problemas foram minimizados com o surgimento de inibidores

reversíveis da monoaminoxidase, como é o caso da moclobemida<sup>6</sup>.

## SEROTONINÉRGICOS

Diversas metanálises tem demonstrado que, globalmente, os ISRS são tão eficazes quanto os ADT. Comparações dos ISRS entre si quanto à eficácia não se encontram disponíveis, principalmente quando utilizados em casos de depressão grave em pacientes internados<sup>8</sup>.

Nesses casos muitos psiquiatras ainda pendem para a prescrição de um ADT<sup>5</sup>.

A principal vantagem dos ISRS em relação aos ADT e IMAO é seu perfil farmacodinâmico mais específico, o que resulta em menos abandono de tratamento por efeitos colaterais. Os ISRS não têm sido associados a transtornos na condução cardíaca, hipotensão ortostática, sedação, retenção urinária ou prejuízo da memória. A maioria de seus efeitos colaterais relaciona-se com o bloqueio de recaptção de serotonina, levando a uma “síndrome serotoninérgica”: náusea, vômito, fezes amolecidas, insônia e disfunção sexual<sup>6</sup>. Os ISRS parecem menos relacionados com a precipitação de convulsões e “virada maníaca” do que os ADT<sup>5</sup>.

Alguns pacientes podem se queixar de ansiedade, inquietude, tremor e sensação de cabeça vazia (esses sintomas devem-se à hiperestimulação serotoninérgica [5-HT<sub>1c</sub>] na substância nigra, levando a uma redução da liberação de dopamina no *striatum*). Esses efeitos colaterais não causam conseqüências médicas sérias e, geralmente, são passageiros. No entanto, podem ser bastante desconfortáveis e levar ao abandono do tratamento. São doses dependentes, no entanto, podem ser contornados pelo médico, quer iniciando o tratamento com doses menores, quer reduzindo a dose total diária, até que o paciente se adapte ao medicamento. É interessante lembrar que o paciente que interrompe o uso de um ISRS por causa dos efeitos colaterais pode tolerar outra droga desse mesmo grupo<sup>7</sup>.

Ao contrário dos ADT, os ISRS não necessitam de monitoração de dosagem plasmática. Sua janela terapêutica é ampla. São menos perigosos que os ADT em casos de auto-envenenamento. São efetivos em baixas dosagens, geralmente um ou dois comprimidos diários. Em alguns pacientes, por exemplo, 20mg por dia de fluoxetina pode ser mais do que necessário. Para outras drogas, como paroxetina, sertralina e citalopram, um aumento de dose pode ser necessário. Como regra geral, a fim de evitar dosagens exageradas (com maiores efeitos colaterais) a dose inicial não deveria ser aumentada antes de pelo menos duas semanas<sup>8</sup>.

Os ISRS variam quanto à seleção de receptores serotoninérgicos e quanto à potência. As diferenças mais importantes, no entanto, encontram-se na farmacocinética (meia-vida plasmática, metabólitos, interações medicamentosas). Citalopram, fluoxetina e sertralina são convertidas em metabólitos ativos, ao contrário da paroxetina. Norfluoxetina, por exemplo, o metabólito da fluoxetina, é três vezes mais seletiva e, provavelmente, mais importante no tratamento do que a droga original<sup>8</sup>.

A meia-vida plasmática das drogas anteriormente citadas giram em torno de 15 e 36h. A exceção fica por conta da norfluoxetina, 7 e 15 dias. Isso deve ser levado em conta quando da decisão de trocar um antidepressivo por outro. Entre a interrupção da fluoxetina e o início de um novo antidepressivo devem-se aguardar de 4 e 5 semanas. Iniciar um ADT ou um IMAO antes desse prazo pode ser letal. Para os outros ISRS, basta uma semana (após interrupção da sertralina, ou de um IMAO, 2 semanas).

Um ponto importante e pouco conhecido, em relação aos ISRS é sua ação inibitória sobre as enzimas do citocromo P450. Muitas drogas utilizadas em medicina são metabolizadas por esse sistema, notadamente pelas enzimas 2D6 e 3A4. Citam-se, entre as principais drogas metabolizadas pela enzima 2D6: anti-arrítmicos, betabloqueadores, cimetidina, digitalícos, neurolépticos, antibióticos, anti-histamínicos, anti-epilépticos e ADT. A situação complica-se com o polimorfismo genético (7% dos caucasianos são metabolizadores lentos), o que pode agravar a eliminação de drogas e ocasionar intoxicações. Inibem a enzima 2D6, com potência em ordem decrescente: sertralina, fluoxetina, paroxetina. Nefazodone, citalopram e venlafaxina são inibidores fracos. Inibem a enzima 3A4 nefazodone e fluoxetina, interferindo com o metabolismo da terfenadina, astemizol, cetoconazol, carbamazepina, triazolam, alprazolam e midazolam, entre outras drogas<sup>9</sup>.

## CONCLUSÃO

Ficam esboçadas algumas advertências e regras gerais:

1. A indústria farmacêutica investe pelo menos US\$250 milhões na produção de um antidepressivo. Quer dizer que ela fará todo o possível para prescrevermos as novas drogas lançadas em um mercado bastante competitivo. Para se obter a aprovação do Food and Drug Administration (FDA) norte-americano, em torno de 2 500 pacientes participam de ensaios terapêuticos com a nova droga. Após esta fase de pesquisa, efeitos colaterais raros e outros problemas originados pelo amplo uso da droga podem deixar de ser registrados com o mesmo cuidado<sup>5</sup>. Ou seja, algum tempo após as belas “monografias” de lançamento de um produto, o médico comum poderá ficar bastante mal informado.

2. Os pacientes selecionados para testar novos antidepressivos são especialmente selecionados: tendem

a ser mais jovens e saudáveis do que os que atendemos em nossos consultórios, não tomam outros medicamentos e têm quadro clínico menos grave. A maioria toma o novo antidepressivo por período inferior a 4 meses. Não se sabe muito bem como os ISRS comportam-se, comparativamente, com subgrupos específicos de pacientes, utilizados por longos períodos de tempo.

3. De um modo geral os novos antidepressivos são tão eficazes no tratamento da depressão quanto os ADT (por volta de 65 e 70% dos pacientes melhoram). Mas são superiores no perfil de efeitos colaterais e na segurança. São, entretanto, bem mais caros. Os que não melhoram com o primeiro antidepressivo, têm uma probabilidade parecida de melhorar com a segunda droga prescrita. Mas deve-se estar atento à dose correta e ao tempo mínimo (4 e 5 semanas) de uso de um antidepressivo, antes de decidirmos pela mudança.

4. Pouco sabemos sobre a farmacodinâmica e farmacocinética dos metabólitos dos novos antidepressivos. Outro campo onde o conhecimento é apenas incipiente é o da interação medicamentosa. Em pacientes que tomam vários medicamentos, geralmente pessoas mais idosas e que já apresentam problemas para metabolizar drogas, a escolha de um ISRS deve recair sobre os que apresentam um perfil farmacocinético mais favorável e menores efeitos sobre o sistema P450. Vale a regra de utilizar apenas os medicamentos que se conhecem e, sempre que possível, ler literatura independente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH. *Depression in primary care: detection, diagnosis and treatment: quick reference guide for clinicians*. New York : AHCPR Publication, 1993.
2. ALMEIDA FILHO, N. et al. Estudo multicêntrico de morbidade psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras: Brasília, São Paulo, Porto Alegre. *Rev Assoc Bras Psiquiat*, São Paulo, v.4, p.93-104, 1992.
3. BOTEGA, N.J. et al. Transtornos do humor em uma enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública*, São Paulo, v.29, n.5, p.355-363, 1995.
4. \_\_\_\_\_, SILVEIRA, G.M. General practitioners' attitudes towards depression: a study in primary care setting in Brazil. *Int Soc Psychiatry*, London, v.42, n.3, p.230-237, 1996.
5. BURKE, M.J., PRESKORN, S.H. Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants. In: BLOOM, F.E., KUPFER, D.J. (Ed.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York : Lippincott-Raven Press, 1995. p.1053-1065.
6. HARDMAN, J.G. et al. *Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. New York : McGraw Hill, 1995.
7. MENDELS, J. Clinical management of the depressed geriatric patient: current therapeutic options. *Am J Med*, Newton, v.94, supplement 5A, p.13S-18S, 1993.
8. MONTGOMERY, S.A. Selective serotonin reuptake inhibitors in the acute treatment of depression. In: BLOOM, F.E., KUPFER, D.J. (Ed.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York : Lippincott-Raven Press, 1995. p.1043-1051.
9. NEMEROFF, C.B., DE VANE, C.L., POLLOCK, B.G. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system. *Am J Psychiatry*, Washington DC, v.153, n.3, p.311-320, 1996.
10. PRESKORN, S.H., FAST, G. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry*, Memphis, v.52, supplement 6, p.23-33, 1991.
11. WPA Dysthymia Working Group. Dysthymia in clinical practice. *Br J Psychiatry*, London, v.166, p.174-183, 1995.

**Recebido para publicação em 23 de abril de 1997.**