


 **Psicofarmacologia**

Antidepressivos

Prof. Herval Bonfante

 **Roteiro da Aula**


- Depressão – definição
- Neurobiologia da depressão
- Fisiopatologia da depressão
- Antidepressivos - classificação – mecanismo de ação
- Efeitos adversos
- Usos clínicos
- Mensagem final – pontos importantes

 **Depressão**



- Transtorno do Humor
- Transtorno depressivo maior
- Transtorno afetivo bipolar

Homem Velho com a Cabeça em Suas Mãos, de Vincent Van Gogh

 **Depressão – aspectos gerais**

- Transtorno mental frequente.
- Mundo: mais de 300 milhões de pessoas acometidas.
- Mulheres são mais afetadas que homens.
- Grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar.
- Depressão pode levar ao suicídio – 800 mil a cada ano.

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde



Depressão- aspectos gerais

-Intensidade leve, moderada ou grave

Prejuízo no funcionamento social e profissional e o grau de sofrimento

-Duração: semanas ou anos



Depressão e Doenças

- Infarto do miocárdio recente - 33%.
- Pacientes com câncer – 47%.
- Pacientes internados por qualquer doença física a prevalência varia entre 22% e 33%.

Pleck MP et al. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(Supl 1):S7-17.



Depressão - manifestações

Incapacidade de sentir prazer (anedonia)

Desvalia ou culpa, pessimismo

Fadiga, perda de energia, distúrbio do sono e apetite, perda de libido

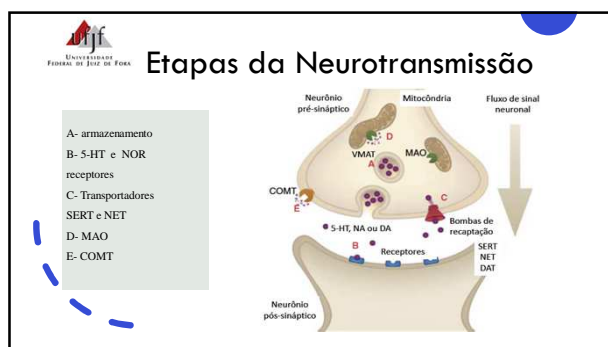
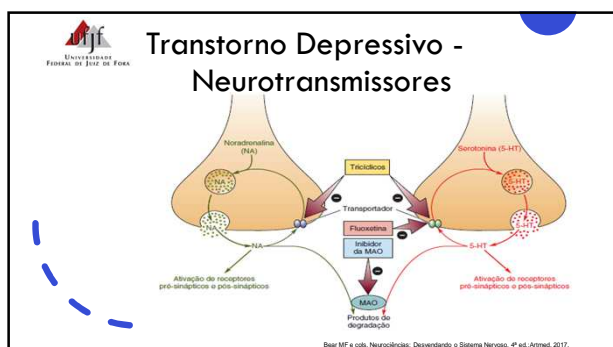
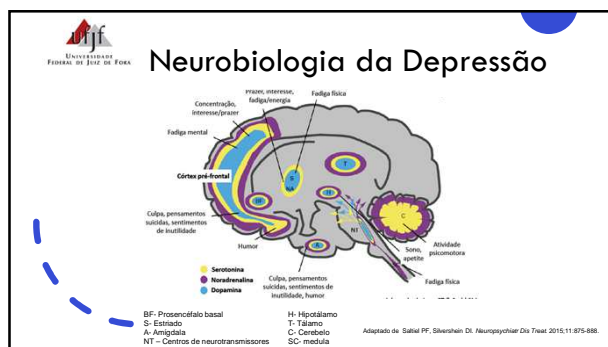
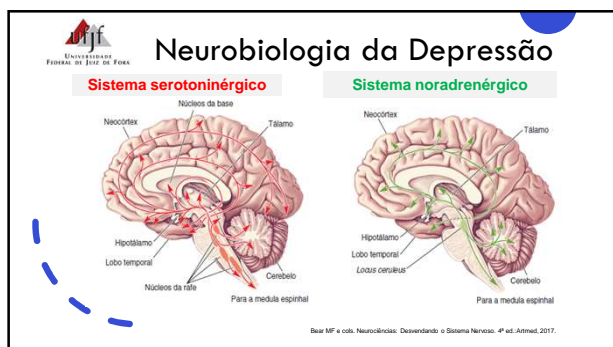
Pensamento de morte



Transtorno Depressivo Maior Possível Origem

- Predisposição genética
- Alterações bioquímicas cerebrais
- Características de personalidade (pessimismo, negativismo, redução da autoestima, preocupação excessiva)
- Estressores psicossociais

Rodrigues EJB. Transtornos Emocionais: bases neuroquímicas e farmacoterápicos. 2012.



Transtorno Depressivo - Neurotransmissores

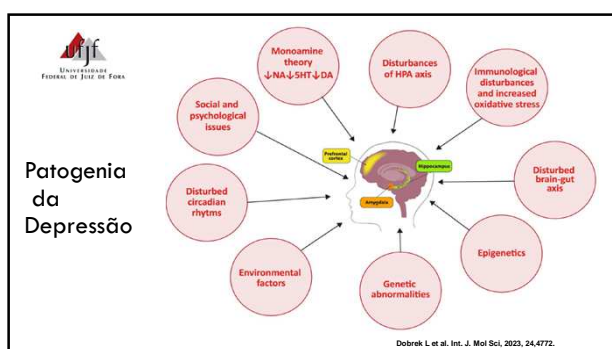
Alterações bioquímicas cerebrais

Déficit funcional Nor e 5-HT

Sucesso do enfoque terapêutico - ↑ Nor e 5-HT

Fisiopatologia da Depressão

- Hipótese monoaminérgica
- Hipótese neurotrófica (BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro)
- Mecanismos neuroendócrinos (eixo hipotálamo –hipófise-SR)



Fisiopatologia da Depressão

Ligação de um neurotransmissor (NA ou 5-HT) a um receptor acoplado a uma proteína G .

↓

Resultaria aumento de expressão da proteína BDNF



Fisiopatologia da Depressão

Metade dos doentes, uma hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-SR

↑ Cortisol - poderia resultar em redução do BDNF

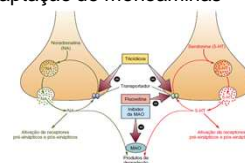
Integração das hipóteses



Antidepressivos - Classificação

Histórico

- Inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas - Tricíclicos
- Inibidores da MAO



Antidepressivos - Classificação

Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT

Inibidores da recaptação de 5-HT - NOR

Outros antidepressivos:

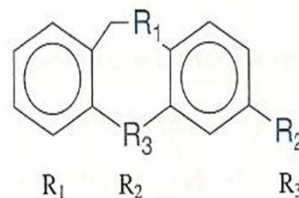
Inibição da captação de monoaminas (Nor e DA)

Antagonistas dos receptores de monoamina

Agonista da melatonina



Antidepressivos Tricíclicos



Antidepressivos Tricíclicos

Histórico

Imipramina – 1957.
 Amitriptilina – 1961.
 Nortriptilina → metabólito ativo da amitriptilina

Antidepressivos Tricíclicos

Farmacocinética

Via oral

Rapidamente absorvidos

Longa duração

Aumenta nos idosos

Antidepressivos Tricíclicos

Mecanismo de Ação

Bloqueiam a captação de NOR e Serotonina

Início de ação – 2 a 4 semanas

Antidepressivos Tricíclicos – Efeitos Adversos

Efeitos anticolinérgicos:

Xerostomia, visão turva, exacerbação de glaucoma

Alterações cardiovasculares, constipação

Retenção urinária, disfunção erétil.

UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Antidepressivos Triciclicos – Efeitos Adversos

bloqueio adrenérgico:

Hipotensão postural, taquicardia reflexa,
tontura, distúrbio de ejaculação

UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Antidepressivos Triciclicos – Efeitos Adversos

Efeitos anti-histamínicos:

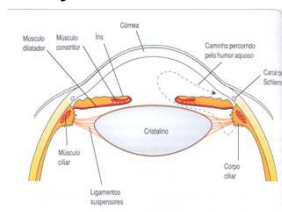
Ganho de peso - ↑ exagerado da ingestão de carboidratos

Efeito sedativo – uso à noite

UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Antidepressivos Triciclicos – Contra Indicações

Glaucoma de
ângulo fechado



UNIVERSIDADE
FEDERAL DE JUIZ DE FORA

Antidepressivos Triciclicos – Contra Indicações

Bloqueio AV

Associação com IMAO

IMAO

Tranilcipromina

Inibe irreversivelmente a
MAO-A

Interações

Elevação da PA

Crises hipertensivas

IMAO

Tranilcipromina

Restrição pelos efeitos adversos e interações
com outros fármacos

“Reação ao queijo”

Cerveja, vinho, alimentos contendo tiramina

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Mudança importante em redução de efeitos adversos

Inibem seletivamente a recaptação de serotonina

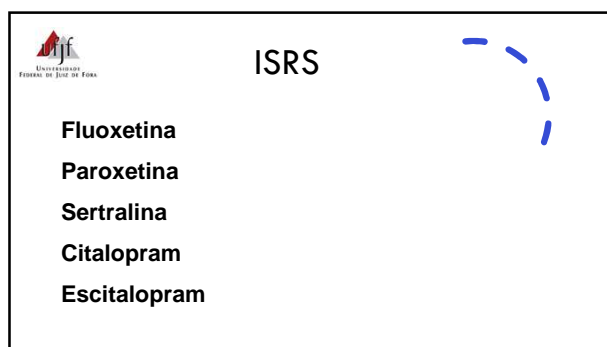
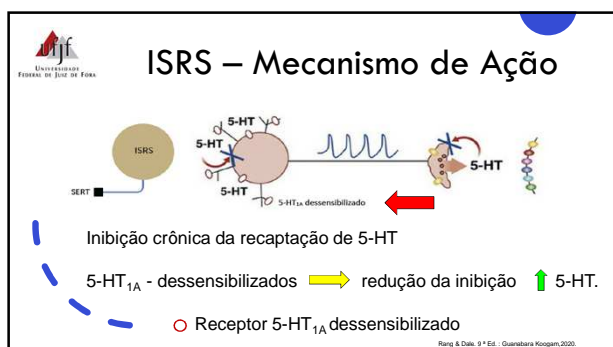
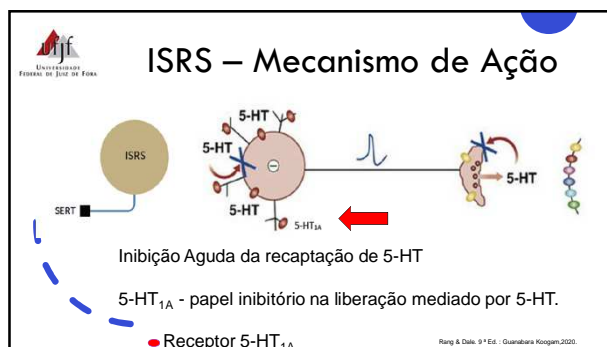
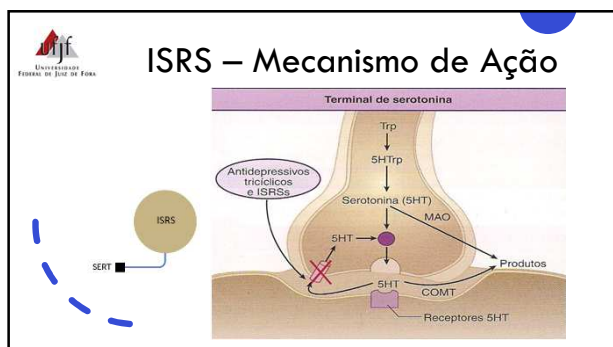
Fluoxetina


Início uso clínico → final da década de 80

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Mais seguros que ADT e IMAO

Atualmente os mais prescritos




 **ISRS**

Farmacocinetica

Bem absorvidos por via oral

Efeitos após 2 a 4 semanas


Metabolizados principalmente pela CYP 2D6

 **ISRS**

| ISRS | Doses (mg) | Inibição CYP |
|--------------|------------|---------------------|
| Fluoxetina | 20-40 | 2D6 * |
| Paroxetina | 20-60 | 2D6 * |
| Sertralina | 25-200 | 2C9, 2C19, 3A4, 2D6 |
| Citalopram | 10-60 | 2D6, 3A4 |
| Escitalopram | 5-20 | - |

*Mais intenso
• Substratos e inibidores da CYP 2D6

Burton, et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, 2013.

 **ISRS – Efeitos Adversos**


Náuseas, diarreia, cólicas e desconforto GI

Anorexia

Insonia e agitação (uso manhã)

Perda de libido

Monitorar risco de hiponatremia (síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético) – idosos e uso de diuréticos.

 **ISRS – Cuidado**

Contra Indicado em associação com IMAO

Síndrome da serotonina

Tremor

Hipertermia

Hipotensão

Morte

Inibidores da recaptação de 5-HT - NOR IRSN

Venlafaxina

Desvenlafaxina – metabólito ativo da venlafaxina

Duloxetine

IRSN

Venlafaxina

Inibe SERT > NET

Não bloqueia receptores M,H, α

IRSN

Desvenlafaxina

Inibe NET > SERT

Não bloqueia receptores M,H, α

IRSN

Duloxetine

Inibe SERT > NET

Não bloqueia receptores M,H, α

IRSN

| IRSN | Doses (mg) | Inibição CYP |
|----------------|------------|--------------|
| Venlafaxina | 75-375 | 2D6 |
| Desvenlafaxina | 50-200 | |
| Duloxetina | 60-120 | 2D6 |

Burton, et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, 2019.

Outros Antidepressivos

Atípicos

Multimodais

Outros Antidepressivos

Bupropiona (atípicos)

Atua na melhora da neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica

Tabagismo

Contra indicada em epilepsia
Aumenta risco de convulsão

Outros Antidepressivos

Mirtazapina (atípicos)


Antagonista de receptores α_2 centrais - ↑ Liberação de NOR e 5-HT.

Antagonista de receptores 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} e 5-HT₃


Bloqueia receptores H₁


| Antagonismo α_2 e 5-HT _{2C} | Antagonismo 5-HT _{2A} e 5-HT ₃ | Antagonismo H ₁ |
|---|--|----------------------------|
| Antidepressivo | Náuseas e disfunção sexual | Sedação |

Rating & Data, 9ª Ed. - Guarulhos: Vozes, 2005.

 **Outros Antidepressivos**

Agomelatina (atípicos)
 Agonista de receptores MT1 e MT2





 **Outros Antidepressivos**

Trazodona (multimodais)
 Antagonista dos receptores 5-HT2A e 5-HT2C
 Inibe o transportador de serotonina

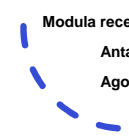
| Antagonista α_2 | Antagonista 5-HT 2 C | Antagonista 5-HT2A | Inibidor SERT |
|--|--|---|--|
| Aumento neurotransmissão NOR e serotonina córtex pré-frontal | Aumento da atividade da Nor e dopamina no córtex pré-frontal | Efeitos benéficos na ansiedade, função sexual, sono e apetite | Aumento na neurotransmissão serotoninérgica. |


Brunton, et al. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman, 2019.




 **Outros Antidepressivos**


Vortioxetina (multimodais)
 Mecanismo multimodal
 Inibe a recaptação de 5-HT
 Modula receptores 5-HT
 Antagonista 5-HT3
 Agonista 5-HT 1A



 **Antidepressivos – Usos Terapêuticos**


Transtorno Depressivo Maior (TDM)
 Outros usos terapêuticos






Antidepressivos – Usos Terapêuticos

- Transtorno de Pânico
- Transtorno de Ansiedade generalizada (TAG)
- Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT)
- Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC)




Antidepressivos – Usos Terapêuticos


- Dor neuropática
- Enxaqueca
- Fibromialgia
- Transtorno Disfórico pré-menstrual (TDPM)
- Incontinência Urinária




Antidepressivos - Gravidez




- Fluoxetina
- Sertralina
- Paroxetina



Antidepressivos - Idoso




- Citalopram
- Escitalopram
- Sertralina
- Vortioxetina

 **Fármacos Antimaníacos –
Estabilizadores do Humor**

Síndrome Maníaca


- Euforia – alegria desproporcional
- Ideias de grandeza
- Aceleração das funções psíquicas- agitação
- Elação (expansão do Eu)
- Irritabilidade e até agressividade
- Duração (episódio) de 1 semana a 3 meses

Dalgalarrondo P. Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais. 3ª ed. Artmed

 **Fármacos Antimaníacos –
Estabilizadores do Humor**

Lítio

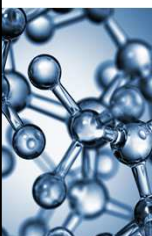
- Introduzido em 1949
- Índice terapêutico Baixo
- Manter concentrações séricas (0,6 a 1,25 mEq/l)
- Intoxicação aguda: vômitos, diarreia, tremor, ataxia, convulsão

 **Tratamento da Mania - distúrbio
bipolar**

Tolerabilidade limitada ao lítio

Anticonvulsivantes

- Ácido Valproico
- Carbamazepina
- Lamotrigina

 **Mensagem Final - Pontos Importantes**

- Depressão – transtorno de alta prevalência
- Antidepressivos – mecanismo de ação ?
- Antidepressivos – usos clínicos no transtorno depressivo
- Antidepressivos – uso além da depressão