

Efeitos indesejáveis e respostas farmacológicas dos antidepressivos

Undesirable effects and pharmacological responses of antidepressants

Leonardo Tibiriçá Corrêa

Marisa Regina de Fátima Veiga Gouveia

Maria Aparecida Nicoletti

Esther Lopes Ricci

Juliana Weckx Peña Muñoz

André Rinaldi Fukushima

Recebido em 30 de agosto, 2020 aceito em 14 de janeiro, 2021

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol14ed1.461>

**RESUMO**

Os antidepressivos surgiram empiricamente através de observações em pacientes esquizofrênicos e com tuberculose. No caso dos pacientes esquizofrênicos, a imipramina surgiu como sendo uma nova proposta da classe dos neurolépticos devido a semelhança estrutural à clorpormazina, entretanto não houve êxito algum, exceto a melhora no humor em pacientes deprimidos. Já no caso da tuberculose, a iproniazida era usada no tratamento da tuberculose e que também pôde ser observada elevação de humor em pacientes deprimidos. Em 1960, surge a primeira hipótese que tenta esclarecer a causa da depressão: a hipótese monoaminérgica, que dizia que a depressão era uma condição patológica onde o indivíduo apresentava depleção de serotonina, dopamina e noradrenalina e que os antidepressivos deveriam reestabelecer seus níveis em homeostase. Desde o surgimento da psicoterapia até os avanços atuais, ainda não é esclarecido totalmente as vias de neurotransmissores, receptores onde atuam ou mecanismo de ação de fármacos de ação central e isso pode estar relacionado com a sua estrutura, ao qual se denomina relação estrutura-atividade ou com seus receptores. Principalmente através do entendimento farmacodinâmico dos fármacos, é possível evitar interações medicamentosas ou justificar e evitar alguns efeitos colaterais. Com isso, o objetivo deste trabalho é apresentar através da análise das moléculas e padronizar com seus efeitos ou afinidades por determinados receptores, quando for possível estabelecer relação estrutura-atividade e justificar os efeitos colaterais através das interações com receptores para que se possa evitar interações ou potencializações de efeito, uma vez que este pode ser fatal.

Palavras-chave: Antidepressivos. Monoaminas. Neurotransmissor. Relação estrutura-atividade. Relação atividade-receptor.

ABSTRACT

Antidepressants emerged empirically through observations in schizophrenic and tuberculosis patients. In the case of schizophrenic patients, imipramine had emerged as a new proposition of the neuroleptic class due to the structural similarity to chlorpormazine, however there was no success except for mood improvement in depressed patients. In the case of tuberculosis, iproniazid was used to treat tuberculosis and mood elevation could also be observed in depressed patients. In 1960, the first hypothesis emerges that attempts to clarify the cause of depression: the monoaminergic hypothesis, which said that depression was a pathological condition where the individual had serotonin, dopamine, and norepinephrine depletion and that antidepressants should reestablish their levels in homeostasis. From the beginning of psychotherapy to the current advances, the pathways of neurotransmitters, receptors in which they act or mechanism of action of centrally acting drugs are not yet fully understood and this may be related to their structure, which is called structure-activity relationship. or with their receivers. Mainly through pharmacodynamic understanding of drugs, it is possible to avoid drug interactions or justify and avoid some side effects. Thus, the objective of this paper is to present through the analysis of molecules and standardize their effects or affinities with certain receptors, when it is possible to establish structure-activity relationship and justify side effects through interactions with receptors so that interactions or interactions can be avoided. effect potentiations as this can be fatal.

Keywords: Antidepressants. Monoamines. Neurotransmitter. Structure-activity relationship. Activity-receptor relationship.



1 INTRODUÇÃO

O ano de 1949 dá a descrição do primeiro fármaco utilizado na psiquiatria, o lítio, por Cade, no tratamento da mania. Seguido disso, em 1952, há os primeiros relatos da clorpromazina, por Delay e Deniker, sendo o primeiro neuroléptico do mercado. Já em 1954, surgem os primeiros ansiolíticos: meprobamato e clordiazepóxido (1957) seguido pelos inúmeros benzodiazepínicos. A imipramina surge como sendo uma nova proposta da classe dos neurolépticos por ter grande semelhança estrutural com a clorpromazina. Somente em 1956, o psiquiatra Roland Kuhn divulga, no Segundo Congresso Mundial de Psiquiatria, a capacidade da modificação do estado de humor em pacientes deprimidos (KUHN, 1977).

A atividade dos inibidores da monoaminoxidase (MAO) surgiu de forma empírica durante a observação da iproniazida, usada no tratamento da tuberculose, promovendo elevação do humor e euforia. Em 1956, foi introduzida no tratamento da depressão em pacientes hospitalizados por Crane e Kline. Basicamente, até a década de 1980, dispunha-se no arsenal terapêutico apenas os antidepressivos tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase. Embora eficazes, causavam inúmeras interações e efeitos indesejáveis (SCAVONE; GORESTEIN, 1991; KESSEL; SIMPSON, 1995; SNYDER, 1996; STAHL, 1997).

Com isso, a psicofarmacologia da década de 1950 dispunha de antipsicóticos (haloperidol e clorpromazina), antidepressivo tricíclico (imipramina), inibidor da monoaminoxidase (iproniazida), ansiolítico (meprobamato e clordiazepóxido) e antimania (lítio) (GORESTEIN; SCAVONE, 1999).

Na década de 1960, desenvolveram-se hipóteses biológicas para justificar os transtornos mentais, por exemplo, a hipótese monoaminérgica da depressão e dopaminérgica da esquizofrenia. A hipótese monoaminérgica descreve como sendo a causa do déficit de neurotransmissores monoaminérgicos funcionais, enquanto a mania seu excesso. Coppen

reformula a hipótese de Schildkraut, incorporando a serotonina na causa. Posteriormente, surgem os antipsicóticos atípicos a fim de minimizar os efeitos extrapiramidais (SCHILDKRAUT, 1965; COPPEN, 1972; BUNNEY; SESACK; SILVA, 1987; WOLF, 1987; SEEMAN, 1995; STAHL, 2014)

Além da hipótese monoaminérgica, atualmente encontra-se em estudos mais duas hipóteses. A hipótese com base nos receptores, onde há anormalidade nos receptores das monoaminas, levando a um estímulo de adaptação neuronal, produzido pelo aumento da concentração dos neurotransmissores monoaminérgicos, produzindo mais receptores, justificando o tempo de latência entre início do tratamento medicamentoso e as respostas farmacológicas. E a hipótese monoaminérgica de expressão gênica, decorrente da deficiência na transdução de sinais dos neurotransmissores monoaminérgicos e seu neurônio. Existe também uma teoria que o estresse leve a redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF) levando a apoptose neural e diminuição da neurogênese, intermediado pelas vias glutamatérgicas (DRYZGA; MARCINOWSKA; OBUCHOWICZ, 2009; DELUCIA et al., 2007; STAHL, 2013).

Desde a introdução destes psicofármacos, tenta-se elucidar os mecanismos de ação e a fisiopatologia dos distúrbios do sistema nervoso central, bem como desenvolver novos medicamentos com maior seletividade e menores efeitos colaterais (GORESTEIN; SCAVONE, 1999).

Em vista disto, o presente trabalho tem como seu objetivo discutir a ação adjacente a outros receptores e outras proteínas de recaptção com seus efeitos colaterais, bem como aos riscos de interação medicamentosa.

2 MÉTODO

Para a realização deste trabalho, foi feito levantamento bibliográfico em periódicos originais, artigos de revisão e diretrizes práticas na base de dados do PubMed entre 2000 e 2019. Para realização das buscas, foram utilizados como critérios de inclusão: antidepressivo, efeitos



colaterais, relação estrutura-atividade, relação atividade-receptor. Encontraram-se 42 artigos segundo o método e a temática a ser abordada, excluindo os artigos duplicados. Além disso, efetuou a análise individual de cada estrutura molecular dos antidepressivos e cruzou com estruturas onde a atividade já é esclarecida, a fim de estabelecer um padrão para estrutura-atividade. Por fim, efetuou as buscas das ações em receptores e proteínas de recaptura a fim de justificar efeitos colaterais e interações medicamentosas.

3 DEPRESSÃO

A depressão tem se mostrado não ter uma única causa específica, mas sim uma fisiopatologia multifatorial que pode compreender fatores somáticos, genéticos e ambientais (NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013).

Sendo a mania o oposto da depressão, geram-se duas classificações diferentes para o diagnóstico da depressão: depressão unipolar, onde o indivíduo vivencia um episódio único depressivo, e a depressão bipolar, onde o indivíduo vivencia tanto o quadro maníaco quanto o episódio depressivo (STAHL, 2014).

Atualmente, considera-se 3 hipóteses para entendimento da causa e que serve como base para o tratamento da depressão:

Hipótese monoaminérgica: a depressão ocorre por diminuição dos neurotransmissores monoaminas (dopamina, serotonina e noradrenalina) e que os antidepressivos devem restabelecer seus níveis fisiológicos (DELUCIA et al., 2007; NETO; BALDONI; GUIDONI, 2013; STAHL, 2014).

Hipótese com base nos receptores sugere que existe anormalidade nos receptores das monoaminas. Isto é sustentado devido ao fato de haver uma latência entre o início do tratamento e resposta terapêutica. Ou seja, o antidepressivo aumenta os níveis de neurotransmissores e organismo autorregula o número de receptores (DELUCIA et al., 2007; STAHL, 2014; RANG & DALE 2016).

A última hipótese é com base na transdução dos sinais dos neurotransmissores, denominado hipótese monoaminérgica da expressão gênica. O estresse levaria ao aumento de glutamato que, através da via NMDA, diminuiria o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) que por sua vez aumentaria a apoptose neural e diminuiria a neurogênese. Esta hipótese também sustenta o tratamento de agomelatina que visa restaurar o sono e vigília para equilibrar os níveis de BDNF e neurogênese (DRZYZGA; MARCINOWSKA; OBUCHOWICZ, 2009; STAHL, 2013; RANG & DALE, 2016).

O DSM-5 declara que o paciente depressivo deve apresentar em 2 semanas pelo menos 5 sintomas citados abaixo, considerando obrigatório o humor deprimido e perda de interesse e prazer nas atividades:

- Perda ou ganho de peso significativo;
- Insônia ou hipersonia;
- Fadiga ou perda de energia;
- Culpa excessiva;
- Pensamentos suicidas;
- Capacidade diminuída de concentração;
- Agitação ou retardo psicomotor.

O CID-10 classifica a depressão de acordo com os episódios e relaciona com o número de sintomas apresentados (WHO, 1993 apud FLECK et al., 2009)

- Sintomas fundamentais: Humor deprimido, perda de interesse e fadigabilidade;
- Sintomas acessórios: concentração e atenção reduzida, autoestima e autoconfiança reduzidas, ideias de culpa e inutilidade, visões desoladas, pessimistas do futuro, sono perturbado e apetite diminuído.

Tabela 1: Critérios de diagnóstico, segundo CID-10

Grau do episódio	Critério de diagnóstico
Leve	2 fundamentais + 2 acessórios
Moderado	2 fundamentais + 3 ou 4 acessórios
Grave	3 fundamentais + >4 acessórios

Fonte: WHO, 1993 apud FLECK et al., 2009



O tratamento da depressão consiste na integração de diversos meios como psicoterapia e psicofarmacoterapia, além da investigação da doença de base em casos de depressão secundária. O tratamento farmacológico depende majoritariamente do perfil de tolerabilidade do paciente e as interações medicamentosas (STELLA et al., 2002).

Para o tratamento da depressão, estabelece-se meta de acordo com a fase da terapia. Divide-se em 3 fases: aguda (3 a 8 semanas), continuação (6 a 12 meses) e manutenção (superior a 2 anos) (HOTOTIAN; DUAİLBI, 2009; STAHL, 2014):

1. Fase aguda: remissão de sintomas e controle dos efeitos colaterais
2. Fase de continuação: prevenção de recaída e estabilização do paciente a fim de retornar às atividades sociais
3. Fase de manutenção: preservar e recuperar o paciente, além de evitar a recorrência de novos episódios

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS E EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Atualmente, os antidepressivos são classificados preferencialmente segundo seu mecanismo de ação e tem como objetivo aumentar a concentração dos neurotransmissores monoaminérgicos inibindo mecanismo de recaptura, enzimas de degradação ou atuando diretamente em seus receptores (STAHL, 2014; RANG & DALE, 2016).

- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Foram os primeiros antidepressivos clinicamente efetivos a serem descoberto depois de observarem a ação benéfica da iproniazida como antituberculose sobre a depressão em pacientes portadores de tuberculose, todavia sem ações relacionadas a antituberculose (STAHL, 2014).

A enzima monoaminoxidase (MAO) é responsável por degradar as monoaminas e oligaminas. Além disso, sabe-se que ela é apresenta dois subtipos. A MAO-A é encontrada

preferencialmente no cérebro, intestino, fígado, placenta e pele e degrada serotonina, noradrenalina, dopamina e tiramina. A MAO-B é encontrada no cérebro, placenta e linfócitos e degrada dopamina, tiramina e feniletilamina e outras oligoaminas. Com isso, percebe-se que a MAO-A possui relação estreitamente ligada a depressão, sendo esta então o principal interesse farmacológico (GOLAN et al., 2009; STAHL, 2014; CLEARE et al., 2015).

Os inibidores da monoaminoxidase são subclassificados de acordo a seletividade e reversão do efeito. Os não seletivos e irreversíveis: iproniazida, isocarboxazida, tranilcipromina e fenelzina; seletivos e irreversíveis: clorgilina (MAO-A); seletivos e reversíveis: brofaromina, moclobemida, toloxatona, befloxatona. A selegilina é um inibidore irreversível e seletivo da MAO-B, mas não possui ação significativa como antidepressivo, uma vez que os neurotransmissores permanecem sendo degradados pela MAO-A, além de possuir maior ação periférica. Este medicamento é mais utilizado como no tratamento da Doença de Parkinson a fim de diminuir os efeitos periféricos da dopamina (HIMMLHOCH, 1995; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014; STAHL, 2014; CLEARE et al., 2015).

A estrutura desta classe de medicamentos se assemelha as amins biogênicas (Figura 1) e são responsáveis pela interação com a porção flavina, oxidando e inativando os neurotransmissores citados, convertendo em aldeídos correspondentes. Estes agentes não só inibem a MAO, mas interfere no metabolismo hepático de muitos fármacos (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003).

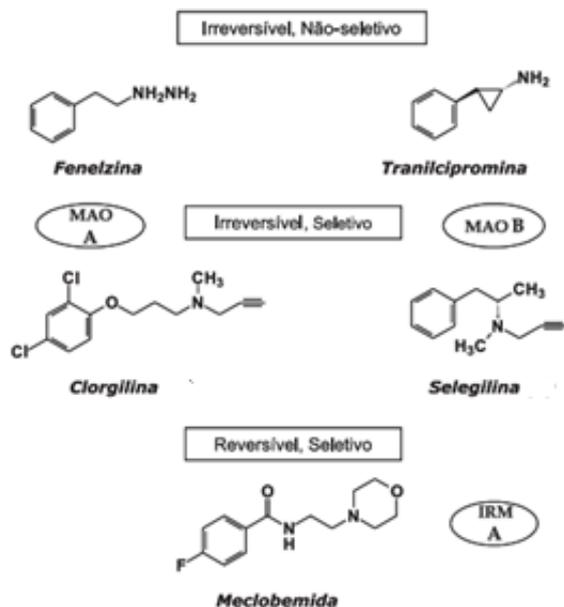


Figura 1: Inibidores da MAO

Devido à inibição da degradação das catecolaminas, dopamina e noradrenalina, o principal efeito colateral desencadeado por estes fármacos é a hipertensão arterial quando interagidos com produtos ricos em tiramina (encontrado em alguns queijos, vinhos e cervejas), pois não havendo sua degradação pela MAO-A no intestino, é absorvida e estimula a liberação de noradrenalina, levando a crise hipertensiva: taquicardia, cefaleia intensa, hemorragias e hipertensão arterial (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; YOUNDIM; BAKHLE, 2006).

É comumente restrita a prescrição concomitante com outros antidepressivos, havendo potencialização dos efeitos serotoninérgicos e noradrenérgicos, desencadeando a síndrome serotoninérgica e crises hipertensivas. Vale ressaltar que existem opioides que inibem a recaptção da serotonina e noradrenalina, também potencializando os efeitos monoaminérgicos citados. Recomenda-se o uso de analgésicos sem envolvimento com os mecanismos de recaptção das monoaminas,

por exemplo, antiinflamatórios não-esteroidais (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; STAHL, 2014).

- Antidepressivos tricíclicos

A estrutura química se assemelha aos primeiros antipsicóticos, por possuir três anéis e amina na extremidade da cadeia alifática. Contudo, não mostrou eficácia no tratamento da esquizofrenia, mas mostrou melhora no humor dos pacientes deprimidos. Descobriu-se que esses agentes antidepressivos inibem a recaptura de noradrenalina e serotonina e, em menor proporção, a dopamina. (KESSEL; SIMPSON, 1995; STAHL, 2014).

A estrutura geral dos antidepressivos tricíclicos se assemelha aos antipsicóticos, entretanto baixo poder de bloqueio dos receptores D2. Subdivide-se em uma estrutura central com 3 anéis: carbocíclico ou heterocíclico saturados ou insaturados de 7 membros, unindo dois anéis de benzeno, conferindo configuração mais angulosa ou torcida que os fenotiazínicos. Além disso, este núcleo central é um bioisómero dos antipsicóticos dibenzazepínicos conforme visto na Figura 2. A cadeia lateral possui um agrupamento de 3 átomos de carbono saturado ou insaturado ligado ao anel central, podendo ser saturada ou insaturada. O agrupamento amino que pode ser encontrada como secundária tendo maior seletividade a recaptura da noradrenalina e ação estimulatória ou terciária tendo maior seletividade a recaptura de serotonina e maior ação sedativa. (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003; STAHL, 2014).

Figura 2: Bioisosterismo antipsicóticos dibenzazepínicos e antidepressivos tricíclicos.



Fonte: ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003



A relação estrutura-atividade: (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003; SCHMITZ; KREUTZ; SUYENAGA, 2015).

- Amitriptilina (Figura 3) apresenta carbocíclico central, insaturação na cadeia lateral e amina terciária caracterizando maior seletividade à recaptção da serotonina. A N-desmetilação da amitriptilina forma a nortriptilina (Figura 4), metabólito ativo com amina secundária e com isso promove maior seletividade a recaptura da noradrenalina e provavelmente menor efeito em H1 e colinérgico.

- A doxepina (Figura 5) também possui cadeia lateral insaturada e amina terciária, entretanto seu anel cíclico da cadeia central possui a presença do heteroátomo oxigênio, resultando em dois isômeros geométricos: cis (Z) e trans (E). O isômero Z possui maior seletividade a serotonina e o isômero E diminui a recaptção de noradrenalina, além da afinidade aos receptores colinérgicos e H1, caracterizando efeitos colaterais anticolinérgicos (boca seca, visão turva e constipação) e sedação significativa.

- A protriptilina (Figura 6) é um isômero estrutural da nortriptilina, ou seja, possui amina secundária que caracteriza maior seletividade a recaptura da noradrenalina, porém possui uma insaturação no anel carbocíclico central. Comparado a nortriptilina, possui maior seletividade a recaptção da noradrenalina com efeito mínimo sobre a serotonina.

- A imipramina (Figura 7) possui estrutura central semelhante aos antipsicóticos fenotiazídicos. Apresenta a amina terciária, promovendo maior seletividade a serotonina e efeito anticolinérgico e sedativo (H1). A desipramina (Figura 8) é resultado de sua N-desmetilação, resultando maior seletividade a recaptura da noradrenalina e menores efeitos anticolinérgicos e sedativos.

- A trimipramina (Figura 9) é um bioisómero da imipramina, com a substituição do H pelo metil na cadeia lateral propil, resultando na introdução de um centro opticamente ativo. Este agrupamento metil reduz a afinidade por

recaptação por noradrenalina e serotonina, mas pode promover maior interação com receptor H1.

- A clomipramina (Figura 10) é 50 vezes mais frequente que a imipramina, diferindo somente pela presença do cloro em um dos anéis aromáticos, efeito significativo no bloqueio dos receptores D2. Este bioisosterismo promove maior distribuição no sistema nervoso central, estabelecendo entre cloro-hidrogênio-amino com maior interação competitiva com transportador.

- A amoxapina (Figura 11) possui um cloro bioisómero do hidrogênio em seu anel aromático e o anel central de 7 membros possui um oxigênio e nitrogênio. A cadeia lateral é formada por um anel piperazina, característica marcante dos antipsicóticos atípicos, possuindo característica significativa no bloqueio 5-HT_{2A}. Estas duas características, além da ação de bloqueio D₂, somado ao bloqueio serotoninérgico, resulta ações antipsicóticas para tratamento da esquizofrenia, entretanto características antidepressivas mais fracas que as aminas secundárias.

- Maprotilina (Figura 12) difere dos demais por apresentar ponte etilênica bicíclica rígida, apresentando maior seletividade à noradrenalina. Induz efeito em H1 promovendo sedação em pacientes deprimidos. Seus efeitos colaterais estão associados a incidências de convulsão dose-dependente, além de efeitos anticolinérgicos e cardiovasculares (incluindo alterações eletrocardiografia, taquicardia e hipotensão postural).

- Lofeparamina (Figura 13) é semelhante a imipramina, entretanto apresenta a substituição de um metil por um agrupamento volumoso, elevando a lipofilicidade e potencializando os efeitos no sistema nervoso central. Apresenta maior seletividade pela recaptção da noradrenalina, inclusive, a conversão para desipramina apresenta maior seletividade pela recaptção da noradrenalina.

Além das interações com receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, α -adrenérgicos e recaptção da noradrenalina e serotonina, em altas dosagens, os antidepressivos

tricíclicos bloqueiam canais de Na⁺ voltagem-dependentes, provocando convulsão e posteriormente coma nos canais do cérebro e arritmia nos canais do coração. Em ambos os casos, o paciente morre (STAHL, 2014).

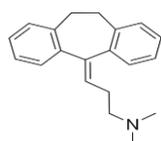


Figura 1:
Amitriptilina

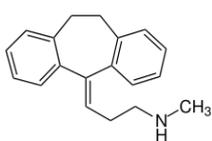


Figura 2: Nortriptilina

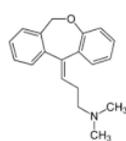


Figura 3: Doxepina

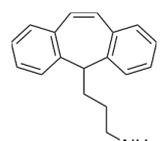


Figura 4:
Protriptilina

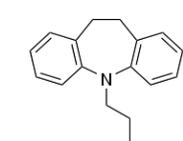


Figura 5: Imipramina

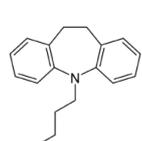


Figura 6: Desipramina

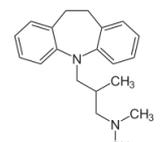


Figura 7:
Trimipramina

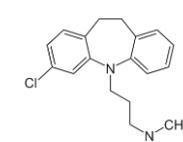


Figura 8: Clomipramina

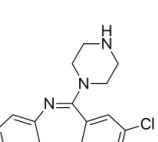


Figura 9: Amoxapina

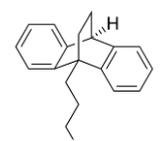


Figura 10:
Maprotilina

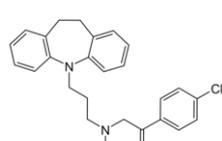


Figura 11: Lofeparamina

- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)

Esta classe de medicamentos, na opinião de Stahl (2014), modificou radicalmente a psicofarmacológica clínica, devido a alta prescrição (6 prescrições por segundo nos Estados Unidos), além da alta eficácia no tratamento da depressão e transtornos como transtorno obsessivo compulsivo (TOC), bulimia nervosa, síndrome do pânico, dentre outras.

Ainda se encontra como principais representantes: fluoxetina (Figura 14), paroxetina (Figura 15), citalopram (Figura 16), fluvoxamina (Figura 17) e sertralina (Figura 18). São mais seletivos que os tricíclicos, porém não são isentos de ação sobre outras proteínas de recaptura ou receptores (SCHATZBERG; COLE; DEBATTISTA, 2003).

Assim como os antipsicóticos atípicos, possuem atividades no bloqueio do receptor 5-HT_{2C}, promovendo ganho de peso (antibulimia), por meio da estimulação da liberação de dopamina e noradrenalina no córtex pré-frontal exerce ações tanto para tratamento da bulimia como pró-cognitivas. Essas características benéficas são compartilhadas com antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina que possuem atividade antidepressiva conhecida, sendo uma possível combinação quetiapina-fluoxetina exerce papel sinérgico na resposta farmacológica tanto na minimização dos efeitos colaterais quanto no efeito antidepressivo ligado a regulação de neurotransmissores (JENCK et al., 1994; ARGOLAS; MELIS, 1998; GOODNICK; GOLDSTEIN, 1998; STAHL, 2014).

Apesar da alta eficácia que revolucionou o tratamento, a principal causa do abandono do tratamento é a disfunção erétil, anorgasmia e redução da libido, provavelmente, causada pela interação nos receptores colinérgicos e serotoninérgicos, ainda que baixos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A relação estrutura-atividade ainda não é bem definida, entretanto se sabe que o bioisômero do hidrogênio, CF₃, é decisiva para a potência da seletividade à serotonina da fluoxetina e, quando retirado e substituído para a posição orto, promove seletividade à noradrenalina (GOODMAN & GILMAN, 2003).

As principais interações se dão pela potencialização do efeitos serotoninérgicos, levando a síndrome serotoninérgica, e a inibição das isoenzimas do citocromo P-450, como CYP3A4 (sertralina), CYP2D6 (fluoxetina), CYP2C19 (fluvoxamina) (HIEMKE; HARTER, 2000; BACHMANN et al., 2006).



A fluoxetina possui efeitos sobre 5-HT_{2C}, indicando efeitos antibulimia e pró-cognição. A sertralina possui efeitos em receptores em μ_1 , contribuindo, provavelmente, para efeitos ansiolíticos, contribuindo para tratamento da depressão ansiosa e também efeitos na recaptção de dopamina, levando a efeitos antiparkinsonianos, mas mantém em alerta efeitos psicóticos na depressão psicótica. A paroxetina possui inibição da enzima óxido nítrico sintetase, que justifica a disfunção erétil. A fluvoxamina possui efeitos sobre D₂ bloqueando-o e promovendo efeitos antipsicóticos, porém leva a efeitos extrapiramidais e interagindo com antipsicóticos, levando ao parkinsonismo medicamentoso (tremor, rigidez). O citalopram tem efeitos sobre efeitos mínimo ou nenhum na recaptção da noradrenalina e maior seletividade na recaptção da serotonina, entretanto tem efeitos em H₁, levando a sedação. O escitalopram é o isômero S ativo do citalopram, com isso remove os efeitos inibidores da CYP2D6 e antagonismo H₁ (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; HIENKE; HARTE, 2000; STAHL, 2014).

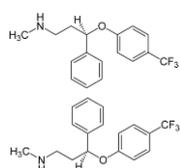


Figura 1: Fluoxetina

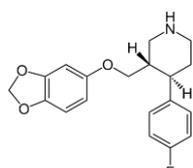


Figura 2: Paroxetina

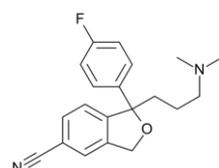


Figura 3: Citalopram

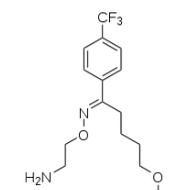


Figura 4: Fluvoxamina

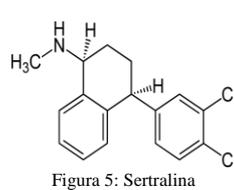


Figura 5: Sertralina

- Antagonista 5-HT₂

Stahl (2014) define como agonista/ inibidor da recaptção de serotonina, sendo representados por trazodona (Figura 19) e nefazodona (Figura 20). São estruturas denominadas triazolopirida e fenilpiperazina respectivamente.

O mecanismo de ação destes fármacos é subdividido em dois pontos: o primeiro é através da inibição da recaptção da serotonina e noradrenalina, havendo menor ou nenhum efeito na recaptura da noradrenalina por parte da trazodona, entretanto apresenta interação com H₁: sonolência, ganho de peso e hipotensão postural, podendo ser utilizada como hipnótico em doses baixas. O bloqueio de α_1 -adrenérgicos, para ambos os fármacos, resulta na disfunção erétil, congestão nasal, taquicardia reflexa, hipotensão postural e outros efeitos adrenérgicos colaterais. O anel piperazínico pode justificar a alta afinidade pelos receptores 5-HT (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014; STAHL, 2014).

O outro ponto do mecanismo de ação que justifica sua eficácia no tratamento da depressão é a interação com receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}), estímulo e antagonismo respectivamente para estes receptores, promovendo aumento de glutamato e dopamina que pode justificar os efeitos antidepressivos. O bloqueio do receptor 5-HT_{2C} promove diminuição da dopamina e noradrenalina na região do córtex pré-frontal resultando em ações pró-cognitivas e antidepressivas também (STAHL, 2014).

Estas interações em H₁ proporcionada pela ação colateral da trazodona, pode ser benéfica para depressão ansiosa, entretanto há alto risco de interação com antagonista H₁ que pode levar a depressão do sistema nervoso central. Obviamente, outros fármacos pró-serotoninérgicos apresentam risco elevado à síndrome serotoninérgica (ARTIGAS et al., 1996; SCHATZBERG; COLE; DEBATTISTA, 2003).

Sanders-Bush e Mayer (1996) descreveram que a elevação de cortisol e prolactina são efeitos colaterais da interação com receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{2A/2C}, levando a consequências como a galactorreia e desenvolvimento parcial das mamas, semelhantes aos efeitos colaterais dos antipsicóticos clássicos.

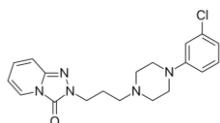


Figura 1: Trazodona

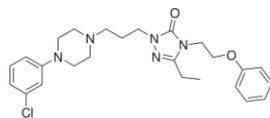


Figura 2: Nefazodona

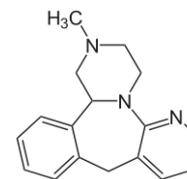


Figura 1: Mirtazapina

- Antagonista α_2

Seu principal representante é a mirtazapina (Figura 21), um tetracíclico semelhante à mianserina, sem relação com os antidepressivos tricíclicos e mostra-se útil em depressão onde as primeiras opções não foram eficazes (BAUER et al., 2013).

Age sobre o aumento de serotonina e noradrenalina central, bloqueando receptores α_2 e receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃. Também tem ação sobre os receptores H₁, sendo este sua principal causa dos efeitos colaterais (sedação). Efeitos insignificantes na recaptura de monoaminas (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; STAHL, 2014).

Para compreensão do mecanismo de ação, ressalta-se que o receptor α_2 é um autorreceptor que regulam a liberação da noradrenalina, que por sua vez desativa a liberação de serotonina, ou seja, seu bloqueio leva a menor liberação de noradrenalina e maior liberação de serotonina (STAHL, 2014; RANG & DALE, 2015).

Outro mecanismo é através da liberação da serotonina nos terminais axônicos de neurônios da rafe do mesencéfalo, estimulado por ação em receptor α_1 da noradrenalina (STAHL, 2014).

Embora não seja um antagonista α_2 seletivo, possuem ações em 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃, que atua na zona de gatilho quimiocercetora do tronco encefálico, modulando náuseas e vômitos, sendo este um dos principais efeitos dos medicamentos que aumentam a liberação de serotonina. No caso da mirtazapina, bloqueia este receptor e aumenta a liberação de outros neurotransmissores regulados por este receptor como: acetilcolina, dopamina, histamina e possivelmente serotonina (ARGIOLAS; MELIS, 1998; STAHL, 2014).

- Inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina

É representado pela venlafaxina (Figura 22) (metabolito desvenlafaxina) e duloxetine (Figura 23). A venlafaxina inibe tanto a recaptura da noradrenalina quanto da serotonina, sendo observada uma relação dose dependente para na intensificação da recaptura de noradrenalina e, quando metabolizada pela CYP2D6, produz o metabolito devenlafaxina, com ações maiores na recaptura da noradrenalina, todavia, observa-se que pelo fato de ser convertida através da metabolização de uma isoenzima, sua capacidade de intensificação da recaptura de noradrenalina pela desvenlafaxina, depende do polimorfismo ou interações de fármacos na CYP2D6. A duloxetine é ligeiramente mais potente que a venlafaxina, entretanto apresenta potencial de inibição da CYP2D6 (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; STAHL, 2014).

Também age na estimulação das ações da dopamina no córtex pré-frontal, através da elevação de noradrenalina e serotonina, permitindo que esta abundância difunda a dopamina para fora das sinapses e exerça atividade em uma extensão maior no cérebro. O bloqueio da proteína transportadora de noradrenalina eleva a noradrenalina e faz com que esta se difunda para além da fenda sináptica, o mesmo vale para dopamina, pois o transportador de noradrenalina também a transporta. Por fim, tem-se o aumento tanto de dopamina quanto de noradrenalina no córtex pré-frontal (STAHL, 2014; RANG & DALE, 2015).

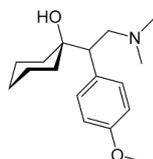


Figura 1: Venlafaxina

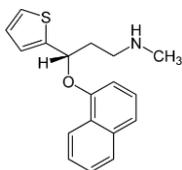


Figura 2: Duloxetina

- Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina

A bupropiona (Figura 24) é o principal representante desta classe. Não demonstra ação sobre a recaptação de serotonina e monoaminoxidase, somente na recaptação da noradrenalina e dopamina, tendo maior seletividade à dopamina. Não há conhecimento sobre a ação em outros receptores (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; SCHATZBERG; COLE; DEBATTISTA, 2003; STAHL, 2014).

Seu mecanismo de ação se resume a inibir a recaptação da noradrenalina e dopamina, inclusive apresenta baixo valor de ocupação dos receptores de dopamina. Não aparenta causar disfunção sexual, mas diminui o limiar convulsivo (principalmente com medicamentos que também diminuem o limiar, como fluoxetina, haloperidol, lítio), aumentando as chances de eventos convulsivos. É útil na redução do afeto positivo e em outras carências da dopamina e por aumentar a dopamina no estriado e no nucleus accumbens promove redução da fissura no tratamento da nicotina, sem que leve ao uso abusivo. Não está relacionada a promoção da síndrome serotoninérgica, uma vez que carece desta função, pode ser combinado com antidepressivos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SCHATZBERG; COLE; DEBATTISTA, 2003; STAHL, 2014).

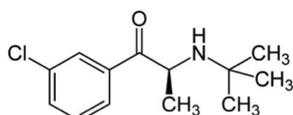


Figura 1: Bupropiona

- Inibidores seletivos de recaptação de noradrenalina

Apesar de alguns antidepressivos tricíclicos haverem preferência pela recaptura da noradrenalina ao invés da serotonina, não são propriamente denominados seletivos. O primeiro medicamento desta classe a ser comercializado foi a reboxetina (Figura 25), posteriormente a atomoxetina (Figura 26). É provável que a reboxetina seja retirada do mercado pela ANVISA por apresentar eficácia inferior a outros antidepressivos e muitos efeitos colaterais devido à elevação da noradrenalina. A atomoxetina tem aprovação para tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; CRF-SP, 2014; STAHL, 2014).

Como dito, seus efeitos colaterais se resumem à elevação da noradrenalina, como: taquicardia, impotência e hesitação, mas podem tratar sintomas relacionados à depressão, por exemplo, fadiga, hipersonia e anedonia. Ausência de efeitos anticolinérgicos, mas apresenta boca seca, retenção urinária e sudorese devido à via noradrenérgica (SCHATZBERG; COLE; DEBATTISTA, 2003).

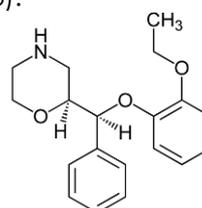


Figura 1: Reboxetina

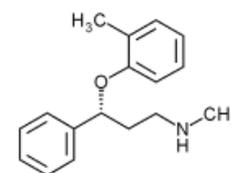


Figura 2: Atomoxetina

- Agonista da melatonina

Atualmente, estuda-se que a depressão possa alterar o ritmo circadiano e causar defasagem no ciclo do sono e vigília. Com isso, o grau do retardo é diretamente proporcional a gravidade da depressão, levando desde achatamento da temperatura corporal à elevação de secreções de cortisol e redução de melatonina. Esta deregulação eleva o nível de



estresse e reduz o BDNF, que por sua vez diminui a neurogênese e aumenta a apoptose, através da via glutamatérgica (GUYTON & HALL, 2011; STAHL, 2014).

A agomelatina (Figura 27) exerce as funções como agonista dos receptores de melatonina (MT1 e MT2) e antagonista dos receptores serotoninérgicos (5-HT_{2C}, 5-HT_{2B}). O receptor 5-HT_{2C} age em sinergismo com os receptores melatoninérgica, promovendo maior excreção de melatonina pela glândula pineal. Estes efeitos promovem reajuste das fases do sono e vigília, diminuiu glutamato induzido pelo estresse, aumenta neurogênese e BDNF e diminui a apoptose neural. Sua estrutura é extremamente semelhante à melatonina, exceto pelo fato de não um anel aromático no lugar do heterocíclico de 5 membros, talvez isto justifique sua ação antagonista serotoninérgica (STAHL, 2014).

As ações melatoninérgicas não são suficientes para tratar a depressão, por isso depende-se das ações antagonistas em receptores serotoninérgicos. Mostrou eficácia semelhante aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina no tratamento da depressão, entretanto há alto índice de hepatotoxicidade (KENNEDY et al., 2008; GUAIANA e tal., 2013; STAHL, 2014; RANG & DALE, 2015; CLEARE et al., 2015).

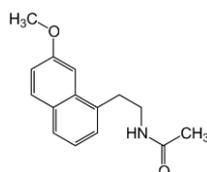


Figura 1: Agomelatina

- Antagonista NMDA

A cetamina (Figura 28) é um anestésico geral introduzido no mercado em 1970 e é utilizado com esta finalidade até hoje, sendo empregadas principalmente em cirurgias pediátricas, obstétricas, cardiovasculares, trauma em pacientes com queimaduras e cirurgias de diversos animais. Apresenta perfil broncodilatador, o que sugere ser uma das principais escolhas para cirurgia em pacientes asmáticos. Nos sistema

cardiovascular, aumenta débito cardíaco, pressão arterial e taquicardia, possivelmente por inibir a reabsorção das catecolaminas. Em pacientes com depleção das catecolaminas, observa inotropismo negativo (ROFAEL; ABDELRAHMAN, 2002; SELLERS et al., 2010; PELTONIEMI et al., 2016).

Promove dissociação funcional e eletrofisiológica entre os sistemas tálamo-neocortical e líbico, resultando em permanência dos olhos abertos, movimentos involuntário de membros, reflexos respiratórios preservados, mas incapaz de responder a estímulos sensoriais, denominado estado de transe cataléptico (SILVA et al., 2010; LI; VLISIDES, 2016; PONCE; FUKUSHIMA, 2017; GALES; MAXWELL, 2018).

A principal via de ligação é através do bloqueio dos receptores NMDA glutamatérgicos, que é acoplado ao interior dos canais iônicos, resultando no impedimento do influxo de cálcio, não ocorrendo despolarização celular (MION; VILLEVIEILLE, 2013; GALES; MAXWELL, 2018).

Sua estrutura possui centro opticamente ativo, existindo 2 isômeros ativos farmacologicamente: S (+) e R (-). O enantiômero-S apresentou efeitos antidepressivos três vezes maiores que o enantiômero-R, justificado por possuir maior afinidade pelos receptores NMDA. Atualmente encontra-se em fase de desenvolvimento a aplicação exclusiva enantiômero-S denominando escetamina (DOMINO, 2010; ZACCARELLI-MAGALHÃES et al., 2018; MAXWELL, 2018).

Num estudo clínico, utilizou-se cetamina por via oral durante 28 dias, resultando em efeitos antidepressivos prolongados sem modificações comportamentais, entretanto houve diarreia e perturbação do sono e vigília. Na depressão bipolar, por via sublingual, promoveu melhora no humor de 70% dos pacientes. Um dos principais efeitos colaterais é a intensa lavagem, sendo recomendado o seu concomitante da atropina (BROWE; LUCKI, 2013; IRWIN et al., 2013).

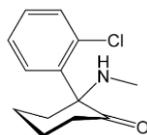


Figura 1: Cetamina

- Agonista parcial 5-HT1A

Esta classe possui a combinação da inibição seletiva da recaptação de serotonina e agonismo parcial do receptor 5-HT1A, intensificando as propriedades antidepressivas e a tolerabilidade da inibição de recaptação. Embora a vilazodona (Figura 29) apresente somente estas duas atividades, o agonismo parcial 5-HT1A já havia sido descrito pelos antipsicóticos atípicos como quetiapina e aripiprazol, provavelmente estas estrutura tenham atividade nos receptores serotoninérgicos devido a presença do anel piperazínico. O receptor 5-HT1A é estimulado no córtex pré-frontal de modo a aumentar a liberação de dopamina no estriado e reduzir a liberação de glutamato. Outra função deste receptor é a autorregulação. Este aumento tanto da serotonina por ação da inibição de proteína transportadora, do aumento da serotonina somatodendrítica e da dessensibilização dos autorreceptores 5-HT1A resultam no aumento de liberação da serotonina nos terminais axônicos e aumento distal de dopamina, reduzindo a disfunção sexual (STAHL, 2014; MCCORMACK, 2015).

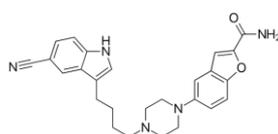


Figura 1: Vilazodona

- Moduladores serotoninérgicos

A vortioxetina (Figura 30) é um novo agente, registrado em 2013 na ANVISA, que modula a via serotoninérgica através de cinco ações farmacológicas: inibindo a recaptação de serotonina, agonismo parcial 5-HT1A e 5-HT1B/D, antagonismo 5-HT7 e 5-HT3, também atua na liberação da tríplice monoaminérgica

(noradrenalina, serotonina, dopamina) e histamina e acetilcolina, sem causar qualquer disfunção sexual, mas ainda necessita de mais estudos clínicos. O receptor 5-HT7 são receptores pós-sinápticos que regulam a liberação de serotonina, ou seja, seu bloqueio consiste na desinibição da liberação de serotonina, justificando seu interesse no tratamento da depressão e possivelmente um marco para novos medicamentos. Provavelmente, o bloqueio dos receptores serotoninérgicos, como anteriormente descrito neste trabalho, se dá pelo anel piperazínico (ARGIOLAS; MELIS, 1998; DHIR; SARVAIYA, 2014; STAHL, 2014; LUNDBAKC, 2018).

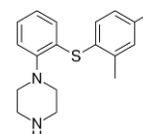


Figura 1: Vortioxetina

- Receptores de endocanabinoides

Ainda que não tenha espaço na sociedade, há grande interesse no entendimento e exploração farmacológica dos receptores de endocanabinoides. O primeiro receptor a ser estudado foi o CB1 e posteriormente o CB2, ambos acoplados a proteína G, considerando o primeiro com os principais efeitos compartimentais dos canabinoides, já o segundo, atrelado a funções do sistema imune. Seus agonistas endógenos são derivados, principalmente, do ácido araquidônico, por exemplo, etanolamina araquidonil, primariamente denominada como anandamida (Figura 31) e o Δ -9-tetraidrocanabinol, conhecido como THC (Figura 32), encontrado na Cannabis sp, que atua como perturbador do sistema nervoso central, ou seja, modifica-o individualmente para cada paciente, por exemplo, alucinações, paranoia, indução de apetite, dentre outros (DEVANE et al., 1992; HOWLETT et al., 2002; COSTA et al., 2011).

O rimonabanto foi um medicamento que atuaria como antagonista CB1 para tratamento da obesidade e síndromes metabólicas, mas acabou induzindo a depressão e,



consequentemente, suicídio (ZORTEA; TARTARI, 2008).

Em vista disso, Saito, Wotjak e Moreira (2010) revisaram a fisiologia dos receptores endocanabinoide e relacionaram com possíveis aplicações antidepressivas. Os agonistas CB1/CB2 possui atividade semelhante a antidepressivos e ansiolíticos, mas pode induzir a estados aversivos, amnésia, abstinência e tolerância. Também possuem atividade antiemética e estimuladora de apetite. Os inibidores de recaptção de endocanabinoides possuem as mesmas ações, entretanto, reduzem os efeitos colaterais dos agonista CB1. Os antagonistas de TRPV1 podem redirecionar as ações da anandamida para o CB1 e promover ações ansiolíticas e antidepressivas. Os inibidores de FAAH (do inglês, amida hidrolase de ácidos graxos), responsável pela degradação da anandamida, resultam em propriedades ansiolíticas.

Esta discussão leva a outra hipótese para a causa da depressão: o mal funcionamento do sistema de endocanabinoides. Acredita-se que os fármacos moduladores do sistema canabinoide possam expandir as atuações da farmacologia, principalmente no tratamento da obesidade, analgesia e depressão com ou sem ansiedade.

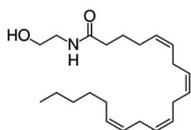


Figura 1: Anandamida

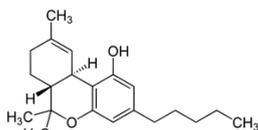


Figura 2: THC

visão futura para o tratamento da depressão, por exemplo, a agomelatina, cetamina, canabinoides e vortioxetina. A abordagem tanto de sua estrutura quanto de seus receptores serve como base para um melhor entendimento para desenvolvimento de novos fármacos. Comparando a nova geração de medicamentos com as primeiras linhas de tratamento (tríclicos e IMAO), verifica-se o esforço na produção de efeitos farmacológicos clinicamente eficazes e com menores incidências adversas ou interações, principalmente aquelas que interferem nas isoenzimas do citocromo P-450. Atualmente, buscam-se fármacos que sejam altamente seletivos às monoaminas, principalmente com finalidade de produzir efeito tríplice (elevação de dopamina, serotonina e noradrenalina), e produzirem resposta farmacológica em um tempo menor, a fim de determinar maiores adesões à terapia medicamentosa. Os receptores 5-HT e o sistema endocanabinboide ainda é um campo a ser explorado tanto fisiologicamente quanto farmacologicamente. Por fim, a cetamina e a agomelatina trazem novos campos para o entendimento da causa da depressão e a melhor forma de seu tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. APA, American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=QL4rDAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT13&dq=apa+ds+5&ots=nQ1KsCweDS&sig=xzCs6QeiPl7CvrGpx4PcDDR6cAl#v=onepage∓q=apa%20dsm-5&f=false>>. Acesso em: 01 de fev. de 2019.
2. ARGIOLAS, A.; MELIS, M. The neuropharmacology of yawning.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente trabalho foi possível elucidar a relação estrutura-atividade, embora nem todos possuam uma relação bem definida. Além disso, pode-se estabelecer a relação dos receptores com seus efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas, o que serve para os profissionais da área clínica a prescrição polimedamentosa. Outro ponto abordado é a



- European Journal of Pharmacology. v. 343. p.1-16, 1998.
3. ARTIGAS, F. et al. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci* v.19 p.378 – 383, 1996.
 4. BACHMANN, K. et al. Interações medicamentosas. 2 ed. Barueri: Manole, 2006.
 5. BALDESSARINI, R. Depressão e distúrbios de ansiedade. In: GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro. 2003. Cap.19; págs.339-364.
 6. BAUER, M. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*. v.14 p.334-385, 2013.
 7. BEST, W.; BODENSCHATZ, C.; BERAN, D. World Health Organisation Critical Review of Ketamine. 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.
 8. BLIER, P.; WARD, N. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol. Psychiatry*. v. 53 p.193-203, 2003.
 9. BROWNE, C. A.; LUCKI, I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Frontiers of Pharmacology*, v. 4, p. 1-18, Dec. 2013. doi: 10.3389/fphar.2013.00161
 10. BUNNEY, B.; SESACK, S.; SILVA, N. Midbrain dopaminergic systems: neurophysiology and electrophysiological pharmacology. In: Meltzer HY, (editor). *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press. 1987 p. 113-26.
 11. CLEARE, A. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. p.1-67, 2015.
 12. COPPEN, A. Indoleamines and affective disorders. *J Psych Res*. v.9 p.163-71, 1972.
 13. COSTA, J. et al. Neurobiologia da Cannabis: do sistema de endocanabinoides aos transtornos por uso de Cannabis. *J. Bras. Psiquiatria*. v. 60, n. 2, p. 111-122, 2011.
 14. CRF-SP, Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Fascículo X: Cuidados Farmacêuticos no Tratamento de Pacientes com Depressão. São Paulo: 1ed, 100p. 2014.
 15. DELUCIA, R. et al., *Farmacologia Integrada*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2007.
 16. DEVANE, W. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. v. 258 n. 5090 p. 1946-9, 1992.
 17. DHIR, A.; SARVAIYA, J. The efficacy of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Rev. Neurother*. v. 14, n. 12, p. 1349-1363, 2014.
 18. DOMINO, E. Taming the ketamine tiger. *American Society of Anesthesiology*, v. 113, n. 3, p. 678-686, Sept. 2010. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2



19. DRZYZGA, L. R.; MARCINOWSKA, A.; OBUCHOWICZ, E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: a review of clinical and experimental studies. *Brain Res Bull*, 2009.
20. FERNANDES, J. Planejamento e síntese de compostos potencialmente ligantes nos receptores 5-HT_{2C} e H₄ [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2010. 224 p.
21. FLECK, M. et al., Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 31, (Supl. I), pp. S7-17, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v31s1/a03v31s1.pdf>>. Acesso em: 31 de jan. de 2019.
22. GALES, A.; MAXWELL, S. Cetamina: evidências recentes e usos atuais. *World Federation of Societies of Anesthesiologists. Cuidados intensivos: tutorial 381*, 2018.
23. GOLAN, D. et al. Princípios de Farmacologia: A base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
24. GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
25. GOODNICK, P.; GOLDSTEIN, B. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology. *J Psychopharmacol* 1998;12(3 suppl B): S3-S20.
26. GORESTEIN, C.; SCAVONE, C. Avanços em psicofarmacologia – mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. v.21, n.1, p. 64-73, 1999.
27. GUAIANA, G.; GUPTA, S.; CHIODO, D., et al. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 12 CD008851, 2013.
28. GUYTON & HALL. Tratado de fisiologia médica. 12 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
29. HEINZ, P.; GEELHOED, G.; WEE, C.; PASCOE, E. Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomised, double blind study. *Emerg Med J: EMJ* v.23 n.3 p. 206-209, 2006.
30. HIENKE, C.; HÄRTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Elsevier: Pharmacology & Therapeutics*. v.85, p.11-28, 2000.
31. HIMMELHOCH, J. Monoamine oxidase inhibitors. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 2038-56
32. HOTOTIAN, R.; DUALIBI, K. Psicofarmacologia Geriátrica: O que todo médico deveria saber. São Paulo: Artes Médicas, 2009. 334p.
33. HOWLETT, A. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* v. 54 n. 2 p. 161-202, 2002.
34. IRWIN, S. A. et al. Daily oral ketamine for the treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care: a 28-day open-label proof-of-concept trial. *Journal of Palliative Medicine*, v. 16, n. 8, p. 958-965, Aug. 2013. doi: 10.1089/jpm.2012.0617
35. JENCK, F. et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1994, 18, 563.



36. KATZUNG, B.; MASTERS, S.; TREVOR, A. *Farmacologia básica e clínica*. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
37. KENNEDY, S.; RIZVI S.; FULTON K., et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* v. 28 p.329–333, 2008.
38. KESSEL, J.; SIMPSON, G. Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins; 1995. p. 2096-112
39. KOROKOLVAS, A.; BURCKHALTER, J. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.
40. KUHN, R. Estado atual do tratamento das depressões. Comunicação apresentada na XII Reunião da Sociedade Espanhola de Psiquiatria. Barcelona, 12-14 de maio de 1977. Polígrafo.
41. LI, L.; VLISIDES, P. E. Ketamine: 50 years of modulating the mind. *Frontiers in Human Neuroscience*, v. 10, n. 612, p. 1-15, Nov. 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00612
42. LUNDBECK BRASIL LTDA. Brintellix. Bulario eletrônico da ANVISA: Bula do profissional da saúde, 2018. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1817342018&pIdAnexo=10482564> Acesso em 09 de jul. de 2019.
43. MCCORMACK, P. Vilazodona: una revision del transtorno depresivo mayor em adultos. *Drugs*. v. 75, n. 16, p. 1915-1923, 2015.
44. MION, G.; VILLEVIEILLE, T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 19, n. 6, p. 370-380, June 2013. doi: 10.1111/cns.12099
45. MORENO, D.; MORENO, R. Depressões resistentes a Tratamento: proposta de abordagem. *J Bras Psiquiatria* 1993; 42 (Supl.1):415-55.
46. MORENO, R.; MORENO, D. Antidepressivos Tricíclicos. In: Cordás TA, Moreno RA, editores. *Conduitas em Psiquiatria*. 3ª edição. São Paulo: Lemos Editorial; 1999. p. 135-161.
47. MORENO, R.; MORENO, D.; SOARES, M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. v.21, p.24-40, 1999.
48. MURROUGH, J. W. Ketamine for depression: an update. *Biological Psychiatry*, v. 80, n. 6, p. 416-418, Sept. 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.005>
49. NAUGHTON, M.; MULROONEY, J.; LEONARD, B. A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders, *Hum. Psychopharmacol* v.15 p.397-415, 2000.
50. NETO, P.; BALDONI, A.; GUIDONI, C. *Farmacoterapia: Guia terapêutico de doenças prevalentes*. São Paulo: Pharmabooks, 2013.
51. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10*. São Paulo, 2008. Disponível em: <www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>. Acesso em: 08 de jul. 2019.
52. PEIXOTO, HGE; VASCONCELOS, IAL; SAMPAIO, ACM; ITO, MK. Antidepressivos e



- alterações no peso corporal. *Ver nutr.* 2008; 21 (3): 341-348.
53. PELTONIEMI, M. A. et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 55, n. 9, p. 1059-1077, Sept. 2016. doi: 10.1007/s40262-016-0383-6
54. PELTONIEMI, M. A. et al. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 55, n. 9, p. 1059-1077, Sept. 2016. doi: 10.1007/s40262-016-0383-6
55. PONCE, F.; FUKUSHIMA, A. R. Aspectos farmacológicos e toxicológicos da cetamina: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Forensic Sciences, Medical Law and Bioethics*, v. 6, n. 2, p. 210-227, 2017. doi: 10.17063/bjfs6(2)y2017210
56. RANG & DALE. *Farmacologia*. Tradução de Gea Consultoria Editorial. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
57. ROFAEL, H. Z.; ABDEL-RAHMAN, M. S. Development and validation of high-performance liquid chromatography method for the determination of cocaine, its metabolites and ketamine. *Journal of Applied Toxicology*, v. 22, n. 2, p. 123-128, Mar./Apr. 2002. doi: 10.1002/jat.837
58. ROMEIRO, L.; FRAGA, C.; BARREIRO, E. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. *Química nova*. v. 26, n.3, p. 347-358, 2003.
59. SAITO, V.; WOTJAK, C.; MOREIRA, F. Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. São Paulo, v. 32, n. 1, p. 6-14.
60. SCAVONE, C.; GORENSTEIN, C. Antidepressivos e lítio. In: ValleLBS, DeLucia R, Oliveira-Filho RM, editors. *Farmacologia integrada*. Rio de Janeiro: Editora Ateneu; 1991. v.2, p.77-86.
61. SCHATZBERG, A.; COLE, J.; DEBATTISTA, C. *Manual de Psicofarmacologia Clínica*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
62. SCHILDKRAUT, J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*; v. 122 p. 509-522, 1965.
63. SCHMITZ, A.; KREUTZ, O.; SUYENAGA, E. Antipsicóticos atípicos versus efeitos obesogênico sob a óptica da química farmacêutica. *Electronic Journal of Pharmacy*. v.12, n.3, p. 23-25, 2015.
64. SEEMAN, P. Dopamine receptors: clinical correlates. In: Bloom FE, Kupfer DJ, (editors). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995. p. 295-302.
65. SELLERS, G. et al. Pharmacokinetics of ketamine in plasma and milk of mature Holstein cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, v. 33, n. 5, p. 480-484, Oct. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2885.2010.01159.x
66. SILVA, F. C. C. et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. *Revista de Neurociência*, v. 18, n. 2, p. 227-237, 2010. Disponível em: <<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1802/349%20revisao.pdf>>. Acesso em: 08 de jul. de 2019.



67. SNYDER, S. *Drugs and the brain*. New York: W.H. Freeman; 1996.
68. STAHL, S. *Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 3ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
69. STAHL, S. *Psychopharmacology of Antidepressants*. London: Martin Dunitz; 1997.
70. STELLA, F. et al. *Depressão no Idoso: Diagnóstico, Tratamento e Benefícios da Atividade Física*. Motriz, Rio Claro, v.8, n. 3, p. 91-98, 2002.
71. WOLF, M.; DEUTCH, A.; ROTH, R. *Pharmacology of central dopaminergic neurons*. In: Henn FA, Delisi LE, (editors). *Handbook of schizophrenia, neurochemistry and neuropharmacology of schizophrenia*. Amsterdam: Elsevier. 1987.p.101-47.
72. YODIM, M.; BAKHLE, Y. *Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness*. Br J Pharmacol. V.147(Suppl 1):S287-S296, 2006.
73. ZACCARELLI-MAGALHÃES, J. et al. *Novas tendências do uso da cetamina nos transtornos de depressão: implicações no desenvolvimento da progênie*. São Paulo: *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento*. v.18, n.1, p. 31-46, 2018.
74. ZORTÉA, K.; TARTARI, R. *Rimonabanto: perspectivas e controvérsias*. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*. v. 30, n. 3, p. 241-242, 2008.