

# DIFERENÇAS FARMACODINÂMICAS E FARMACOCINÉTICAS ENTRE OS SSRI

## Implicações na Prática Clínica

DIOGO TELLES-CORREIA, DIOGO F. GUERREIRO, SÓNIA OLIVEIRA, M<sup>a</sup> LUÍSA FIGUEIRA  
Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de Santa Maria. Lisboa

### RESUMO

Os Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina [Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)] são actualmente o tratamento preferido para a depressão e para as perturbações da ansiedade, quando comparados com os tradicionais antidepressivos tricíclicos. Todos os SSRI potenciam selectivamente a actividade da serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)], através da inibição da bomba de recaptação da serotonina (receptores 5-HT). Contudo, apesar da comprovada eficácia antidepressiva comum e da gama de indicações semelhante, cada SSRI tem propriedades individuais, não só farmacodinâmicas, mas também farmacocinéticas, o que contribui para um diferente perfil de indicações clínicas, efeitos adversos e interacções medicamentosas.

Os autores pretendem rever as diferenças entre os vários SSRI, em termos de metabolismo e alvos clínicos. Analisaram vários estudos publicados nos últimos anos, obtidos por pesquisa na MedLine.

Os autores descrevem como é que propriedades de ligação secundária de cada SSRI contribuem para diferenças clinicamente significativas na tolerabilidade e nos efeitos secundários, particularmente nalguns pacientes. Propriedades secundárias da classe dos SSRI incluem combinações de acções a nível de receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos e sigma. Adicionalmente a maioria dos SSRI inibem pelo menos um citocromo P450 [cytochrome P450(CYP450)], resultando em interacções farmacocinéticas com outros fármacos prescritos.

### SUMMARY

#### DIFFERENCES BETWEEN SSRI'S PHARMACOKINETICS AND PHARMACODINAMICS

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are nowadays the preferred treatment for patients with depression and anxiety disorders, when compared with traditional tricyclic antidepressants. All the SSRIs were designed to selectively potentiate serotonin [5-hydroxytryptamine (5-HT)] activity through inhibition of the 5-HT neuronal reuptake transporter. However, despite a common mode of proven antidepressant efficacy and a similar range of indications, each SSRI has individual properties, not only pharmacodynamics, but also pharmacokinetics, which contributes for different pattern of clinical indications, side effects and interactions.

The authors pretended to review the differences between each SSRI, in terms of metabolism and clinical goals. They analyzed several studies published in the last years, obtained through MedLine research.

The authors describe how the unique secondary binding properties of each SSRI account for clinical significant differences in tolerability and side-effects profiles, particularly in some patients. Secondary properties within the class of SSRIs include some combinations of actions at noradrenergic, dopaminergic, muscarinic, cholinergic, histaminergic and sigma receptors. In addition, most SSRI inhibit at least one of the cytochrome P450 enzymes, resulting in potential pharmacokinetics interactions with co-prescribed drugs.

Key-words: *selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin, 5-HT receptor, dopamine, noradrenaline, anti-cholinergic, sigma, cytochrome P450, depression, anxiety*

## INTRODUÇÃO

Os SSRI (*Selective Serotonin Recaptation Inhibitors*) constituem um grupo de antidepressivos, no qual se incluem os mais prescritos em todo o mundo nos nossos dias<sup>1</sup>. Deste grupo fazem parte a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, a fluvoxamina, o citalopram e o escitalopram.

Todos estes fármacos, pertencentes a famílias químicas diferentes, têm em comum a capacidade de inibir selectivamente a recaptação de serotonina, acção mais importante do que as suas outras acções, nomeadamente de recaptação de noradrenalina e de actuação em receptores como os adrenérgicos (alfa-1), os colinérgicos (muscarínicos) ou os histamínicos<sup>1-4</sup>.

Os receptores neuronais mais implicados na acção dos antidepressivos SSRI são os receptores 5-HT. Existem vários receptores 5-HT, destacando-se os receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. A estimulação do receptor 5-HT<sub>1A</sub> tem efeitos ansiolíticos e antidepressivos. Por sua vez, a estimulação do receptor 5-HT<sub>2A</sub> tem efeitos antidepressivos, anti-obsessivos e de controlo do comportamento alimentar compulsivo. Apresenta ainda efeitos ansiogénicos a curto prazo, mas com redução de sintomas ansiosos como o pânico a longo prazo, redução da libido e alterações no funcionamento sexual. Este receptor está também implicado no sistema dopaminérgico – por exemplo os antipsicóticos atípicos aumentam os níveis de dopamina em determinadas áreas através do bloqueio destes receptores. A estimulação dos receptores 5-HT<sub>2C</sub> tem efeitos ansiogénicos, está associada à regulação do peso e também tem uma acção importante a nível da regulação do sistema dopaminérgico, embora ainda não esclarecida completamente. Finalmente a estimulação dos receptores 5-HT<sub>3</sub> origina os efeitos secundários gastrointestinais destes medicamentos, como náuseas e vómitos<sup>1-3,5</sup>.

A actividade terapêutica dos SSRI faz-se sobretudo através da inibição da bomba de recaptação de serotonina (*reuptake pump*)<sup>1-5</sup>. Os efeitos imediatos destes antidepressivos fazem-se sentir através de um aumento dos níveis de serotonina disponíveis para actuar a nível dos auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub>. O efeito mais retardado corresponde a uma dessensibilização destes receptores, com consequente desinibição dos mesmos e aumento da libertação de serotonina para a fenda sináptica. A serotonina fica assim disponível para actuar nos receptores pós-sinápticos 5-HT. Inicialmente ela activa estes receptores, que posteriormente podem dessensibilizar-se. Segundo vários autores esta dessensibilização está na origem do desaparecimento dos efeitos secundários<sup>1,5</sup>. Assim sendo os efeitos terapêuticos poderão dever-se a uma actividade serotoninérgica prolongada aumentada em diferentes subtipos de receptores daqueles que medeiam os efeitos secundários<sup>1,5</sup>.

Quadro I – *Efeito dos SSRI*

√-> inibição da bomba de serotonina
√-> estimulação do autoreceptor 5-HT <sub>1A</sub>
√-> dessensibilização do autoreceptor 5-HT <sub>1A</sub>
√-> estimulação dos receptores pós-sinápticos 5-HT <sub>1A</sub>
√-> dessensibilização do receptor pós-sináptico/ activação serotoninérgica continuada

Embora os SSRI partilhem claramente o mesmo mecanismo de acção, perfis terapêuticos e de tolerabilidade semelhantes, os diversos doentes reagem de modo diferente a cada um dos fármacos deste grupo. Estas diferenças não são geralmente observadas nos grandes ensaios clínicos e são muito difíceis de documentar<sup>1</sup>. Por outro lado, a experiência dos prescritores é que de facto alguns SSRI são mais bem tolerados e eficazes em determinadas

situações que outros<sup>1,4,6,7</sup>. Também a nível do seu metabolismo pelo citocromo P450, os SSRI apresentam diferenças importantes, e que são determinantes do seu perfil de segurança e tolerabilidade<sup>6,7</sup>.

## OBJECTIVO

Pretende-se com este trabalho rever as diferenças entre os vários tipos de Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRI), relativamente aos seus alvos terapêuticos e ao seu metabolismo.

## MATERIALE MÉTODOS

Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura em Inglês e Francês, de Janeiro de 1980 até Janeiro de 2006 através da MEDLINE utilizando como palavras-chave *SSRI, serotonin, dopamine, noradrenaline, anti-cholinergic, sigma, cytochrome P450, depression, anxiety, bulimia*. Os estudos revistos incluem estudos de investigação em ciências básicas, ensaios clínicos analíticos, estudos observacionais, metanálises e artigos de revisão. De um total de 114 artigos encontrados, 41 foram seleccionados pela sua adequação e adquiridos para a realização desta revisão

## RESULTADOS

Os SSRI apresentam, não só diferenças farmacodinâmicas, mas também farmacocinéticas. Assim, os autores pesquisaram as diferenças a ambos os níveis.

### A) Diferenças Farmacodinâmicas entre os SSRI

A farmacodinâmica estuda a forma como o fármaco actua no organismo, particularmente a nível do cérebro, no caso dos antidepressivos.

A actividade terapêutica dos SSRI, como já foi referido, faz-se sobretudo através da inibição da recaptação de serotonina (IRS). Paralelamente os SSRI têm outras acções, responsáveis pela sua acção antidepressiva e não só. Assim, entre as características farmacológicas secundárias dos SSRI destacam-se a inibição da recaptação de noradrenalina, de dopamina, a actividade anticolinérgica, a actividade agonista serotoninérgica 2C e a actividade no receptor sigma. Outras acções, como aquela verificada a nível da inibição do sistema de citocromo P450 ou da NO sintase, podem relacionar-se com a tolerabilidade<sup>1,5</sup>.

O efeito antidepressivo dos fármacos serotoninérgicos

e noradrenérgicos está bem estabelecido, e há muito tempo, em toda a literatura<sup>1,3,4</sup>.

A activação do sistema dopaminérgico induzida por alguns antidepressivos também parece potenciar a sua acção antidepressiva. Para além disso, o efeito antidepressivo de alguns antipsicóticos atípicos, como a olanzapina, permanece ainda um paradoxo, sugerindo que o efeito da dopamina na depressão ainda não está totalmente esclarecido<sup>8</sup>.

O significado da acção anti-colinérgica dos antidepressivos é controverso. Alguns estudos sugerem que os estados depressivos se associam a uma hiperactivação do sistema colinérgico, podendo o efeito terapêutico de alguns ser explicado em parte pelo seu efeito anticolinérgico<sup>9</sup>.

Relativamente ao efeito sigma, sabe-se que existem dois tipos de receptores sigma: os sigma-1 e os sigma-2. Os receptores sigma-1 exercem funções de transdução de sinal a nível do cérebro tendo como ligandos algumas hormonas sexuais (como a progesterona), a cocaína, entre outros. A sua estimulação conduz a várias alterações intracelulares, bem como à amplificação dos sinais obtidos pela acção dopaminérgica e GABAérgica. Desta forma, embora não esteja ainda totalmente clara a sua função, os receptores sigma-1 funcionam, pelo menos em parte, como amplificadores da resposta de determinados sistemas biológicos. Foi demonstrado nalguns estudos pré-clínicos que a estimulação do receptor sigma-1 beneficiava determinadas funções como a aprendizagem e memória, a cognição e o humor, podendo exercer um papel importante no tratamento da depressão e da demência<sup>1,2,10,11</sup>.

Desta forma, além do mecanismo de IRS, cada SSRI tem outras acções paralelas específicas<sup>1,2,11-13</sup>.

- A **fluoxetina** além de actuar na IRS, também inibe a recaptação de noradrenalina e actua sobre os receptores 5-HT<sub>2C</sub>. É ainda controverso se a fluoxetina actua a nível destes receptores como agonista ou antagonista. Porém, as evidências mais recentes apontam para o efeito antagonista.

- A **sertralina** além da IRS, inibe a recaptação da dopamina e possui uma actividade sigma (reduzida).

- A **paroxetina**, além da IRS, inibe a recaptação da noradrenalina, possui actividade anticolinérgica e inibe a NO sintase.

- A **fluvoxamina** além da IRS, inibe os receptores serotoninérgicos 1A2 e 3A4, e possui actividade sigma.

- O **citalopram** e o **escitalopram** são selectivos para a IRS (o citalopram tem uma ligeira actividade anti-histamínica).

Quadro II – Diferenças farmacodinâmicas entre os SSRI

Farmacol. Tipo de SSRI	Acção	IRS	IRN	IRD	AAC	ASig
Fluoxetina		+	+			
Paroxetina		+			+	
Setralina		+		+		(+)
Fluvoxamina		+				+
Citalopram		+				
Escitalopram		+				

IRS: Inibição da recaptção da serotonina. IRN: Inibição da recaptção da noradrenalina. IRD: Inibição da recaptção da dopamina. AAC: Actividade anti-colinérgica. ASig: Actividade Sigma

Assim, com base nos dados apresentados por vários artigos consultados, pode-se esboçar algumas escolhas terapêuticas racionais em diferentes situações particulares:

#### SSRI com perfil activador vs não activador

A depressão é muito frequentemente acompanhada de sintomas de ansiedade, sendo muito frequente haver situações que cumpram, quer os critérios de perturbação de ansiedade, quer de perturbação depressiva.

A paroxetina, devido aos efeitos anticolinérgicos que apresenta (20% dos efeitos anticolinérgicos dos antidepressivos tricíclicos<sup>14</sup>), apresenta um perfil mais sedativo ou calmante<sup>1,2</sup>. Por outro lado, como referido, a fluvoxamina possui uma grande afinidade ao receptor sigma-1, o que pode de acordo com vários autores associar-se a um perfil mais sedativo<sup>2</sup>.

Numa meta-análise que incluiu 20 estudos recentes concluiu-se que a sedação ocorria com maior frequência nos doentes medicados com paroxetina e fluvoxamina<sup>2</sup>.

Por outro lado, alguns SSRI têm um efeito mais activador, que pode ser útil nas depressões com características melancólicas mais marcadas. Assim, a fluoxetina pode ter uma acção mais activadora pelo seu efeito antagonista 5-HT<sub>2C</sub> o que promove um aumento dos níveis dopaminérgicos (e também noradrenérgicos)<sup>2,12</sup>. Por outro lado a sertralina poderá ter um efeito mais activador pelo seu efeito directo de inibição da recaptção de dopamina<sup>2</sup>.

Numa meta-análise que incluiu sete ensaios clínicos (com mais de 2000 doentes) foi comprovada uma melhoria do estado energético dos doentes (com base no *Retarda-*

*tion Factor score*) tratados com fluoxetina<sup>15</sup>. Noutros ensaios o mesmo se verificou em doentes medicados com sertralina<sup>16-18</sup>. Em alguns estudos foi também demonstrado que se verifica um aumento da ansiedade, agitação e em alguns doentes medicados com fluoxetina e sertralina, embora os doentes com fluoxetina apresentassem mais sintomas deste tipo<sup>19,20</sup>.

#### Depressão com características psicóticas

A depressão com sintomas psicóticos tem como tratamentos privilegiados a electroconvulsivoterapia e a combinação de antidepressivos tricíclicos com antipsicóticos. No entanto, o uso de SSRI tem-se mostrado cada vez mais promissor nestes casos. Uma vez que os receptores sigma parecem estar relacionados com os sintomas psicóticos<sup>2,10,11</sup>, a fluvoxamina (que possui actividade sigma) pode ser útil nestes casos, facto que foi comprovado em alguns estudos<sup>10,11</sup>.

Por outro lado também existem estudos que comprovam a eficácia deste fármaco sobre esquizofrénicos com sintomas de depressão<sup>10,11</sup>.

#### Disfunção sexual associada ao uso de SSRI

Como é conhecido o uso de SSRI pode provocar efeitos a nível da libido e do funcionamento sexual, sobretudo a nível da função ejaculatória (nomeadamente anorgasmia), sendo mediado pelos receptores 5-HT<sub>2A</sub> da medula espinhal<sup>1,2</sup>.

Embora o uso de qualquer SSRI se possa complicar com efeitos a nível da sexualidade é indiscutível que alguns dos fármacos deste grupo tenham perfis de tolerância diferentes a este nível. Em vários estudos foi comprovado que a paroxetina possui efeitos de redução da libido, disfunção eréctil e anorgasmia significativamente superiores aos associados aos outros SSRI. Este facto pode relacionar-se com os efeitos anticolinérgicos e inibidores da NO sintetase que a paroxetina exerce<sup>2,21</sup>.

Alguns autores hierarquizam os SSRI relativamente aos efeitos secundários sexuais. Neste âmbito, a paroxetina é o SSRI com mais efeitos a este nível, seguido da sertralina e fluoxetina e por fim a fluvoxamina e o escitalopram<sup>22</sup>.

#### B) Diferenças Farmacocinéticas entre os SSRI

A farmacocinética estuda a forma como o organismo actua sobre os fármacos, nomeadamente a nível da absorção destes, da sua distribuição sistémica, da sua metabolização e excreção. Na metabolização hepática e intestinal desempenha um papel preponderante o sistema de citocromio P450 (CYP450). Este sistema tem por objec-

tivo converter os fármacos em compostos que são libertados na circulação. Assim, após passar pela parede intestinal e pelo fígado, o fármaco passa a existir sob a forma natural mas também sob a forma biotransformada<sup>23</sup>.

Existem vários sistemas de CYP450 (mais de 30), entre os quais se destacam o CYP450 1A 2, o CYP450 2D6, o CYP450 2C9, o CYP450 2C19 e o CYP450 3A4. É importante salientar que nem todos os indivíduos possuem e utilizam de igual forma os mesmos sistemas de CYP450. Por exemplo em 5-10% dos caucasianos o CYP450 2D6 é pouco funcional sendo utilizadas vias metabólicas alternativas e em 20% dos Japoneses e Chineses e 3-5% dos caucasianos existe uma redução da actividade do CYP450 2C19<sup>24</sup>.

O **CYP450 1A2** tem como substratos alguns antidepressivos tricíclicos como a clomipramina e imipramina, sendo estes compostos transformados por este sistema citocromico em dimetil-metabolitos que permanecem compostos activos. Este citocrómio é inibido por alguns SSRI como a fluvoxamina. Assim, se a fluvoxamina for administrada conjuntamente com outros fármacos que dependem do CYP450 1A2 para a sua metabolização, os processos de metabolização destes últimos não ocorrem com eficiência. São exemplos de fármacos nestas circunstâncias (metabolizados pelo CYP450 1A2) a teofilina, os antipsicóticos atípicos (nomeadamente a clozapina) e a cafeína, cujos níveis aumentam na presença de inibidores deste citocrómio.

O CYP450 1A2 é induzido pelo tabaco<sup>25</sup>.

Outro sistema citocromico importante é **CYP450 2D6**, que tem como substratos os antidepressivos tricíclicos que são, em condições normais, hidroxilos e inactiva dos por este sistema. Outros substratos deste CYP são alguns anti psicóticos (haloperidol, risperidona, zuclopentixol, sertindol). Vários são os SSRI que inibem este sistema citocromico nomeadamente a fluoxetina e a paroxetina (com maior potência) e a fluvoxamina, sertralina e citalopram (com menos potência). Consequentemente, a administração destes SSRI concomitantemente com antidepressivos tricíclicos (no caso da co-terapêutica ou do *switching*) pode elevar os níveis destes últimos até à toxicidade<sup>26,27</sup>.

O **CYP450 2C9/10/19** (subfamília 2C) tem como inibidores alguns SSRI, sobretudo a fluvoxamina e fluoxetina e substratos os antidepressivos tricíclicos, o citalopram, a bupropião, o topiramato, a varfarina.

Outro citocrómio é o **CYP450 3A4**, que tem como substratos algumas benzodiazepinas como o aprazolam e o triazolam, bem como estabilizadores de humor como o valproato. Por outro lado funcionam como inibidores deste CYP450 alguns SSRI como a fluoxetina, a fluvoxamina, bem como outros antidepressivos como a nefazodona. Desta forma a administração destes inibidores concomi-

tantemente com benzodiazepinas pode elevar grandemente os níveis destas últimas. Entre outros substratos deste CYP450 destacam-se vários fármacos não psicotrópicos como o cisapride, a terfenadina, que quando administrados concomitantemente com inibidores deste sistema podem acumular-se e provocar efeitos cardiovasculares graves como aumento do intervalo QT e a morte súbita. O CYP450 3A4 tem como indutores a carbamazepina (que é ao mesmo tempo substrato, podendo ao longo do tempo levar a uma redução dos seus níveis)<sup>28,29</sup>.

Desta forma, sempre que se medica um doente com um SSRI é fundamental ter em conta toda a medicação que este está a fazer, uma vez que se o SSRI é inibidor do citocrómio que metaboliza um fármaco vai aumentar a sua concentração sérica.

Quadro III - Potencial de inibição dos antidepressivos nos sistemas enzimáticos CYP450

POTENCIAL DE INIBIÇÃO	1A2	2C9/19	2D6	3A4
<b>Elevado</b>	Fluvoxamina	Fluvoxamina Fluoxetina	Paroxetina Fluoxetina	Fluvoxamina Nefazodona Fluoxetina
<b>Moderado a Baixo</b>	ADT terciários Fluoxetina Paroxetina	Sertralina Fluoxetina	ADT terciários	Sertralina ADT Paroxetina
<b>Baixo a Mínimo</b>	Venlafaxina Bupropião Citalopram Reboxetina Mirtazapina Sertralina Nefazodona	Venlafaxina Bupropião Citalopram Reboxetina Mirtazapina Nefazodona Paroxetina	Venlafaxina Bupropião Citalopram Reboxetina Mirtazapina Nefazodona Fluvoxamina	Venlafaxina Bupropião Citalopram Reboxetina Mirtazapina

### C) Utilização dos SSRI em perturbações psiquiátricas

Numerosos estudos demonstraram a eficácia dos SSRI na depressão, mas para além disso, este grupo de fármacos mostrou-se eficaz no tratamento de perturbações da ansiedade (incluindo perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação de pânico, perturbação da ansiedade generalizada e fobia social)<sup>30</sup>, apresentando algumas especificidades a nível de mecanismo de acção. O seu papel relativamente às desordens do comportamento alimentar ainda permanece controverso, apresentando resultados mistos no tratamento da anorexia nervosa<sup>31</sup> e mostrando alguma eficácia no tratamento da bulimia nervosa<sup>32</sup> e do *binge eating*<sup>33</sup>.

#### Depressão

A introdução dos SSRI no final da década de 80 provocou grandes alterações no que diz respeito ao tratamento da depressão. Este grupo terapêutico apresenta um maior segurança terapêutica que os antigos antidepressivos tricíclicos (ADT), com menos efeitos adversos e redução do número de interacções medicamento-

sas<sup>34</sup>. Várias meta-análises verificaram a eficácia comparativa dos ADT com os SSRI concluindo que têm eficácia semelhante<sup>35-37</sup>. Em termos de tolerabilidade e toxicidade os SSRI parecem ser mais aceitáveis tanto para os doentes como para os médicos em comparação com os antidepressivos mais antigos<sup>36,38</sup>, tendo-se mostrado custo-eficazes, de administração fácil e sem necessidade de monitorização laboratorial<sup>5</sup>. Todos os fármacos desta classe estão aprovados para o tratamento da depressão, excepto a fluvoxamina (que está apenas indicada para o tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva), pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos<sup>41,42</sup>.

### **Perturbações da ansiedade**

Após o sucesso e generalização do uso dos SSRI na depressão, estes fármacos estão rapidamente a tornar-se os fármacos de primeira linha no tratamento das perturbações da ansiedade<sup>39</sup>. Os SSRI estão indicados na perturbação de pânico, na perturbação obsessivo-compulsiva (POC), fobia social, perturbação de stress pós-traumático (Posttraumatic stress disorder – PTSD) e perturbação de ansiedade generalizada (General anxiety disorder – GAD)<sup>39,30</sup>. Esta popularidade dos SSRI no espectro das perturbações da ansiedade deve-se à sua igual ou superior efectividade quando comparados com fármacos do grupo das benzodiazepinas ou dos antidepressivos tricíclicos e ao seu melhor perfil de efeitos secundários<sup>39</sup>. Uma vez que pacientes com este tipo de perturbação tendem a referir mais efeitos secundários que doentes com outras patologias psiquiátricas, os SSRI apresentam vantagens claras quer para o paciente, quer para o médico<sup>39</sup>. A fluoxetina, a sertralina, a fluvoxamina e a paroxetina estão aprovadas pela FDA para o tratamento da POC. Já para o tratamento da perturbação de pânico e da PTSD os fármacos aprovados são a paroxetina, a sertralina e a fluoxetina (indicada apenas para a perturbação de pânico). Relativamente à PAG os fármacos aprovados são a paroxetina e o escitalopram. Para o tratamento da fobia social estão aprovados a sertralina e a paroxetina<sup>41,42</sup>.

Relativamente aos mecanismos de acção do SSRI, estes tem alguma especificidade quando abordamos estas patologias, sendo a sua compreensão paradoxal. Por um lado existem evidências pré-clínicas (em estudos animais) que indicam que uma função 5-HT aumentada facilita comportamentos evitativos e que fármacos antiserotoninérgicos poderiam ter um papel na redução do medo e da ansiedade<sup>10,11</sup>. Por outro lado, o sucesso dos SSRI no tratamento das perturbações da ansiedade parece sugerir que um aumento do tónus serotoninérgico pode ser ansiolítico em humanos<sup>39</sup>.

Têm crescido evidências de que a desregulação serotoninérgica primária é responsável pelas perturbações de ansiedade em humanos. Tomando como exemplo doentes com perturbação de pânico comparados com indivíduos normais, são observáveis diferenças significativas como, redução dos transportadores de 5-HT plaquetários, aumento das respostas neuroendócrinas aos agonistas 5-HT, respostas ansiogénicas a agonistas directos e indirectos 5-HT, sugerindo uma hipersensibilidade dos receptores 5-HT pós-sinápticos<sup>12</sup>. Apesar dos estudos ainda não serem conclusivos no que diz respeito a esta hipersensibilidade, o argumento mais forte para o papel da desregulação da serotonina na patogénese da ansiedade vem da eficácia dos SSRI no tratamento destas perturbações, que altera directamente a função serotoninérgica<sup>39</sup>.

O problema que se prende com a responsabilização de uma desregulação serotoninérgica como factor etiológico primário das perturbações da ansiedade, é o facto deste sistema interferir com numerosos sistemas de neurotransmissores e estruturas cerebrais chave envolvidas na expressão do medo e ansiedade. Conforme os dados de vários estudos pré-clínicos, várias vias implicadas na génese da ansiedade podem ser influenciadas pelo uso de SSRI, tais como as vias do núcleo amigdalino para substância cinzenta periaqueductal, para o hipotálamo e para o tronco cerebral<sup>39</sup>.

Estudos realizados para investigar o mecanismo de acção dos SSRI através da depleção de l-triptofano (o aminoácido precursor da serotonina) demonstraram que os SSRI exercem os seus efeitos terapêuticos, na depressão e na perturbação de pânico, aumentando a disponibilidade da serotonina na sinapse. Em contraste, a sua eficácia na perturbação obsessivo-compulsiva pensa-se ser mediada através de mudanças nos receptores pós-sinápticos (uma vez que a depleção de triptofano não tem efeitos neste caso)<sup>13</sup>.

Foi também postulado que a 5-HT é um modulador, fazendo a modulação da homeostasia entre a dopamina, a noradrenalina e o GABA. Quando esta homeostasia é perturbada podem ocorrer as perturbações do humor e da ansiedade, os fármacos serotoninérgicos potencialmente re-equilibram o balanço destes neurotransmissores<sup>5</sup>. Existem evidências que mostra que aumentando a neurotransmissão serotoninérgica, através da administração sustida de SSRI, se obtém uma lentificação da actividade dos neurónios noradrenérgicos o que, dado o estado hiperadrenérgico observado nas condições ansiogénicas, pode ser uma possível explicação para os efeitos dos SSRI nas perturbações da ansiedade<sup>14</sup>.

### Perturbações do comportamento alimentar

Apesar da investigação ter vindo a apontar para a possibilidade de uma base genética e biológica substancial nas desordens do comportamento alimentar, a investigação clínica do uso de SSRI nestas perturbações apresenta ainda resultados pouco claros<sup>5</sup>. O número de ensaios clínicos em pacientes com Anorexia Nervosa (AN) é ainda muito limitado. A maioria dos estudos não demonstraram eficácia de qualquer psicofármaco no tratamento agudo da AN, apesar disso existem dados que sugerem que a fluoxetina pode ter um papel na terapêutica de manutenção para prevenir as recaídas. A Bulimia Nervosa, pelo contrário foi exaustivamente estudada e neste momento a fluoxetina, na dose de 60 mg/dia está indicada para o seu tratamento. Apesar disto, é menos eficaz que uma intervenção psicoterapêutica (particularmente cognitivo-comportamental) e os dados actuais sugerem a associação destas duas formas terapêuticas<sup>40</sup>. Só a fluoxetina está correntemente aprovada pela FDA para o tratamento da BN<sup>41,42</sup>. Apesar dos estudos de farmacoterapia no *Binge Eating* (BE) ainda estarem em fases preliminares, alguns fármacos mostram resultados promissores e os SSRI são a classe mais estudada. A fluoxetina, a fluvoxamina, a sertralina e o citalopram mostraram uma redução modesta mas significativa da frequência de BE e do peso corporal a curto termo<sup>33</sup>.

### CONCLUSÃO

Com base nos estudos mais recentes, é possível concluir que os diferentes SSRI possuem, para além do efeito inibidor da recaptção da serotonina comum, outras propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas específicas importantes para o seu perfil terapêutico.

Na prática clínica, sempre que se decidir iniciar um tratamento com um SSRI, este deverá ser adequado ao doente em causa. Devem ser sempre tidas em conta, não só as características da depressão, mas também as do próprio doente, nomeadamente a presença de patologias comórbidas e medicações concomitantes.

### BIBLIOGRAFIA

1. STAHL SM: Selectivity of SSRIs: individualising patient care through rational treatment choices. *Int J Psychiatry in Clinical Practice* 2004;8:3-10
2. STAHL SM, GRADY MM: Differences in mechanism of action between current and future antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(Suppl 13):13-7
3. STAHL SM: Symptoms and circuits, part 1: major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(11):1282-3
4. BOURIN M, DAVID DJ, JOLLIET P, GARDIER A: Mechanism of action of antidepressants and therapeutic perspectives. *Therapie* 2002;57(4):385-96
5. VASWANI M, LINDA FK, RAMESH S: Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(1): 85-102
6. CARRASCO JL, SANDNER C: Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1428-34
7. STAHL SM, ENTSUAH R, RUDOLPH RL: Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry* 2002;52(12):1166-74
8. DAILLE E et al: Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam. Clin. Pharmacol* 2004;18(6):601-7
9. SHYTLE RD et al: Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol Psychiatry* 2002;7(6):525-35
10. HAYASHI T, SU TP: Sigma-1 receptor ligands: potential in treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Drugs* 2004;18(S):269-84
11. STAHL SM: Antidepressant treatment of psychotic major depression: potential role of the sigma receptor. *CNS Spectr* 2005;10(4):319-23
12. BYMASTER FP et al: Fluoxetine, but not selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacol* 2002;160(4):353-61
13. NEMEROFF CB, OWENS MJ: Pharmacologic differences among the SSRIs: focus on monoamine transporters and the HPA axis. *CNS Spectr.* 2004;9(6 Suppl 4):23-31
14. POLLOCK BG, MULSANT BH, NEBES R et al: Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 1998;155(8):1110-2
15. JUDGE R, PLEWES JM, KUMAR V, KOKE SC, KOPP JB: Changes in energy during treatment of depression: an analysis of fluoxetine in double-blind, placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):666-72
16. SOGAARD J, LANE R, LATIMER P et al: A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol* 1999;13(4): 406-14
17. FINKEL SI, RICHTER EM, CLARY CM: Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999;11(1):85-99
18. NEWHOUSE PA: Use of serotonin selective reuptake inhibitors in geriatric depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 5):12-22
19. AGUGLIA E, CASACCHIA M, CASSANO GB et al: Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol (Fal)* 1993;8(3):197-202
20. FLAMENT MF, LANE RM, ZHU R, YING Z: Predictors of an acute antidepressant response to fluoxetine and sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14(5):259-75
21. ANGULO J, PEIRO C, SANCHEZ-FERRER CF et al: Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *Br J Pharmacol* 2001;134(6):1190-4
22. MONTEJO AL, LLORCA G, IZQUIERDO JA, RICO-VILLADEMOROS F: Incidence of sexual dysfunction associated

- with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:10-21
23. HARVEY AT, PRESKORN SH: Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:1273-85
24. BERTILSSON L: Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995;29(3):192-209
25. HEERINGA M, BEURSKENS R, SCHOUTEN W, VERDUIJN MM: Elevated plasma levels of clozapine after concomitant use of fluvoxamine. *Pharm World Sci* 1999;21(5):243-4
26. VANDEL P, HAFFEN E, NEZELOF S, BROLY F, KANTELIP JP, SECHTER D: Clomipramine, fluoxetine and CYP2D6 metabolic capacity in depressed patients. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(5):293-8
27. STEDMAN CA, BEGG EJ, KENNEDY MA, ROBERTS R, WILKINSON TJ: Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(4):187-90
28. HEMERYCK A, BELPAIRE FM: Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002;3(1):13-29
29. HALL J, NARANJO CA, SPROULE BA, HERRMANN N: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(4):349-57
30. SCHATZBERG AF: New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 11):9-17
31. ZHU AJ, WALSH BT: Pharmacological treatment of eating disorders. *Can J Psychiatry* 2002;47:227-34
32. BACALTCHUK J, HAY P: Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD003391
33. APPOLINARIO JC, MCELROY SL: Pharmacological approaches in the treatment of binge eating disorder. *Curr Drug Targets* 2004;5(3):301-7
34. PRESKORN SH: Antidepressant drug selection: criteria and options. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl A):6-22
35. SONG F, FREEMANTLE N, SHELDON TA et al: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993;306:683-7
36. ANDERSON IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36
37. GEDDES JR, FREEMANTLE N, MASON J, ECCLES MP, BOYNTON J: SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001851
38. PERETTI S, JUDGE R, HINDMARCH I: Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:17-25
39. KENT JM, COPLAN JD, GORMAN JM: Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry* 1998;44(9):812-24
40. PEDERSON KJ, ROERIG JL, MITCHELL JE: Towards the pharmacotherapy of eating disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(10):1659-78
41. ABLES AZ, BAUGHMAN OL: Antidepressants: update on new agents and indications. *Am Fam Physician* 2003;67:547-54
42. MEDSCAPE DRUGINFO: <http://www.medscape.com/druginfo>. (Acedido em Janeiro 2006)