



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**EDUARDO OTTONI**

**ANTIDEPRESSIVOS: ABORDAGEM HISTÓRICA E PERSPECTIVAS SOBRE O  
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS**

**FLORIANÓPOLIS, 2021**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**EDUARDO OTTONI**

**ANTIDEPRESSIVOS: ABORDAGEM HISTÓRICA E PERSPECTIVAS SOBRE O  
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS**

Trabalho apresentado na disciplina CIF5351 ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito inicial para elaboração e apresentação do trabalho de conclusão de curso.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lilian Sibelle Campos Bernardes

Coorientadora: Dr<sup>a</sup> Ana Cláudia Philippus

**FLORIANÓPOLIS, 2021**

## RESUMO

A depressão é uma das doenças mais preocupantes na atualidade. Até o século passado não havia um consenso por parte da comunidade científica sobre as causas e características que definem a doença. Por esse motivo, também não haviam medicamentos capazes de auxiliar no tratamento de pessoas que sofrem com a depressão. Entretanto, a partir da década de 1950, o efeito antidepressivo de dois medicamentos, iproniazida e imipramina, foi identificado de forma acidental, mudando o panorama existente. Sendo assim, outros compostos puderam ser sintetizados e usados no tratamento, permitindo a identificação das causas biológicas e caracterização dos aspectos neurais envolvidos.

Apesar disso, na atualidade, os medicamentos disponíveis, mesmo que sejam amplamente utilizados, nem sempre são sinônimo de melhora clínica e remissão dos sintomas. Então, considerando essas intercorrências, se faz necessário avaliar os fatores de prevenção, bem como outras possibilidades terapêuticas que têm mecanismos e alvos moleculares não necessariamente envolvidos com a modulação direta dos principais neurotransmissores do sistema nervoso.

**Palavras chave:** depressão, antidepressivos.

## ABSTRACT

Depression is one of the most worrying illnesses today. Until the last century there was no consensus on the part of the scientific community about the causes and characteristics that define the disease. For this reason, there were also no medications capable of helping to treat people suffering from depression. However, from the 1950s onwards, the antidepressant effect of two drugs, iproniazid and imipramine, was accidentally identified, changing the existing panorama until then. Thus, other compounds could be synthesized and used in the treatment, allowing the identification of biological causes and characterization of the neural aspects involved. Despite this, currently, available drugs, even if they are widely used, are not always synonymous with clinical improvement and symptom remission. So, considering these complications, it is necessary to evaluate prevention factors, as well as other therapeutic possibilities that have mechanisms and molecular targets not necessarily involved with the direct modulation of the main neurotransmitters of the nervous system.

**Keywords:** depression, antidepressants.

## Sumário

1. Introdução .....	5
2. Objetivos .....	6
2.1 Objetivo Geral .....	6
2.2 Objetivo Específico .....	6
3. Metodologia .....	7
4. Desenvolvimento .....	8
4.1 Depressão: definição, fatores de risco, prevenção e diagnóstico .....	8
4.1.1 Tipos de Depressão e Sintomas .....	9
4.1.2 Fatores de Risco e Prevenção .....	10
4.1.3 Diagnóstico .....	10
4.2 Desenvolvimento dos fármacos antidepressivos .....	12
4.2.1 Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) .....	13
4.2.1.1 Introdução na clínica .....	15
4.2.1.2 Primeiros efeitos adversos observados e problemas na terapêutica.	16
4.2.1.3 Contribuição dos IMAOS para a farmacologia .....	17
4.3 Antidepressivos tricíclicos (ATC) .....	18
4.3.1 Introdução na clínica .....	20
4.3.2 Contribuição dos ATC para a farmacologia .....	20
5. O declínio dos IMAO e a ascensão dos ATC .....	22
6. Contribuições da iproniazida e imipramina para a psiquiatria .....	24
7. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) .....	25
7.1 Contribuições dos ISRS para a farmacologia .....	28
8. Perspectivas para o desenvolvimento de novos medicamentos .....	29
8.1 Sistema Glutamatérgico .....	29
8.2 Sistema Opioide .....	32
8.3 Fatores de Inflamação .....	34
9. Considerações Finais .....	36
10. Referências .....	40

## 1. Introdução

A década de 1950 é considerada como a “década de ouro”, sendo marcado pela mudança do panorama e compreensão da depressão. Foi o período responsável pelo início da psicofarmacologia, pois contribuiu para que a comunidade científica pudesse esclarecer as possíveis alterações dos mecanismos neurobiológicos responsáveis pelo aparecimento dos transtornos mentais. (López-Muñoz;Álamo; Cuenca, 2008).

Mais tarde, na década de 1980, um novo fármaco foi responsável por mais uma revolução: a fluoxetina. Assim, considerando que os IMAO e os tricíclicos já estavam consolidados na terapêutica da doença, surge mais uma classe de antidepressivos, os inibidores da recaptção de serotonina, permitindo mais possibilidades no tratamento da depressão. (Wong e col,1974).

O diagnóstico da depressão é baseado nos critérios diagnósticos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à saúde (CID-10) e no DSM-5, sendo que possuem alguns critérios comuns e outros divergentes entre si.

Em relação ao tratamento, há diversas classes de medicamentos, sendo eles os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ATC) e Inibidores Seletivos da Recaptção da Serotonina (ISRS), que podem ser utilizados de acordo com cada paciente, analisando características específicas do indivíduo, como severidade dos sintomas e tipo de depressão.

O conhecimento e a compreensão da história e desenvolvimento dos principais medicamentos antidepressivos, possibilita que novos mecanismos neurobiológicos possam ser investigados, tornando o tratamento contra a depressão mais seguro e eficaz. Desse modo os fármacos mais modernos e recentes só puderam ser desenvolvidos graças ao conhecimento acumulado ao longo das décadas subsequentes ao surgimento dos primeiros medicamentos antidepressivos estudados (Robinson, Emma, 2018).

## **2. Objetivos:**

### **2.1 Objetivo Geral:**

Traçar uma visão histórica do desenvolvimento das principais classes de medicamentos antidepressivos.

### **2.2 Objetivos Específicos:**

- Demonstrar a descoberta e desenvolvimento dos principais medicamentos utilizados na clínica da doença.
- Caracterizar os aspectos relacionados à depressão, incluindo definição, tratamento, sintomas e características inerentes.
- Elucidar a etiopatogenia da depressão através das teorias serotoninérgica e catecolaminérgica, e a importância das mesmas para o desenvolvimento de medicamentos antidepressivos.
- Apresentar medicamentos antidepressivos que têm ação farmacológica por meio de mecanismos indiretos/não clássicos.

### 3. Metodologia:

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica qualitativa e descritiva, com o intuito de proporcionar maior compreensão acerca da depressão, desde sua história até a descoberta e evolução dos principais fármacos utilizados no tratamento da doença.

O levantamento bibliográfico foi feito nas bases de dados PubMed, sciELO, Science Direct, Google Scholar e sítios da internet localizados através do Google. Os descritores utilizados foram: depressão, antidepressivos, fármacos antidepressivos, história da depressão, “*depression, antidepressants*”, “*antidepressants drugs*” e “*history of depression*”.

Como critérios de inclusão foram considerados os artigos que trouxeram informações sobre a história da depressão, sobre o histórico dos fármacos e sobre o uso clínico dos mesmos e perspectivas de tratamentos no futuro.

Não foram considerados os artigos que trouxeram informações sobre outros aspectos relacionados à depressão, que não os descritos nos critérios de inclusão.

Não houve delimitação de ano para os artigos selecionados, desde que cumpram os critérios acima citados.

Além disso, as estruturas químicas das moléculas citadas no trabalho foram desenhadas com o auxílio do programa “ChemDraw”.

## 4. Desenvolvimento

### 4.1 Depressão: definição, fatores de risco, prevenção e diagnóstico

A depressão é um dos transtornos mentais mais comuns e, de acordo com a Organização Mundial da Saúde existem em torno de 300 milhões de pessoas afetadas com esse transtorno. É uma doença que afeta pessoas de todas as idades, com prevalência maior para as mulheres e pode levar ao suicídio (WHO,2021). No Brasil, cerca de 11,5 milhões de pessoas convivem com a depressão, equivalente a 5,42% da população brasileira.

Os primeiros escritos que descrevem a depressão datam do segundo milênio antes de Cristo e foram encontrados na Mesopotâmia (atual Iraque). Nesses documentos, a doença é descrita como uma condição espiritual e não uma condição física. Indivíduos nessa situação eram encaminhados à sacerdotes e curandeiros ao invés de médicos. Isso acontecia, pois, a doença era relacionada a possessões demoníacas. Essa crença de que a doença estava relacionada a demônios e espíritos malignos permaneceu em diversas civilizações da antiguidade, como a grega, romana, babilônica, chinesa e egípcia. Nessas sociedades, o tratamento contra a doença consistia em linchamentos, restrição física (ao amarrar/acorrentar o indivíduo) e privação de alimentos, para que a entidade pudesse deixar o corpo da pessoa (REYNOLDS; WILSON, 2013).

Por outro lado, ainda que essa concepção da doença fosse plausível e bem aceita nessa época, alguns médicos gregos e romanos discutiam sobre a possibilidade de a doença estar relacionada com questões biológicas e psicológicas. Um desses médicos foi Hipócrates, conhecido como “pai da medicina”. Segundo ele, a depressão (conhecida como “melancolia” até então), era causada pelo desequilíbrio de quatro fluidos ou humores corporais: sangue, fleuma, bile amarela e bile negra. Acreditava-se que a melancolia era causada pelo excesso de bile negra produzida no baço, sendo que era necessário provocar sangramentos para eliminar essa substância em demasia. Sendo assim, esses médicos propunham tratamentos que promoviam o bem-estar e recuperação, envolvendo exercícios físicos,

massagens e alimentação balanceada. Além disso usavam extrato de papoula e até leite de burro nas terapias (TIPTON, 2014).

A depressão é definida como uma doença mental crônica que afeta os pensamentos, assim como a saúde física e mental. É caracterizada pelo humor deprimido, tristeza, falta de energia e alterações nos padrões do sono. Entretanto, até então, os estudos clínicos retratam que os pacientes com depressão não apresentam um desfecho terapêutico favorável (CUI; RANJI, 2015).

#### **4.1.1 Tipos de Depressão e Sintomas**

Os transtornos depressivos possuem características comuns entre si. Algumas delas dizem respeito à sintomatologia, que envolve tristeza, sentimento de culpa, perturbações nos padrões de sono e alimentação, cansaço e dificuldade de concentração. Esses transtornos podem durar a vida toda ou pode se apresentar de forma recorrente, atrapalhando as atividades cotidianas como escola e trabalho. A depressão pode ser enquadrada em duas subcategorias:

a) Depressão do tipo Maior (MDD): envolve os sintomas comuns dos transtornos depressivos como humor deprimido, desinteresse e falta de prazer em atividades do cotidiano, além da falta de energia. Pode ser caracterizado como leve, moderado ou grave, de acordo com a intensidade dos sintomas de cada paciente. Nessa condição, a possibilidade da ocorrência de suicídio é eminente. Além disso, as atividades sociais são imensamente prejudicadas, assim como a realização de tarefas corriqueiras (RITCHIE; ROSER, 2018).

b) Distímia: Tem como característica principal o fato de ser uma forma mais branda da depressão, porém tende a durar por mais tempo e ser mais sutil. Pacientes nessa condição também têm sua qualidade de vida diminuída pois, geralmente, têm noites de sono irregular, cansaço e tristeza. Apesar disso, conseguem realizar as tarefas do cotidiano com normalidade (APA, 2014).

Além disso, alguns indivíduos apresentam depressão associada com episódios de mania com períodos de normalidade entre esses intervalos, ou seja, pacientes com transtornos afetivos de bipolaridade. Como há dualidade entre os sintomas, uma

vez que episódios de mania têm como característica o excesso de energia e realização de atividades, as flutuações de humor também diminuem a qualidade de vida do paciente (OMS, 2017).

#### **4.1.2 Fatores de Risco e Prevenção**

Os fatores de risco explicam e predizem o risco de desenvolver uma doença (HAMMEN, 2017). Os fatores genéticos são responsáveis por 50% dos riscos de desenvolver a doença, mesmo que os genes possivelmente envolvidos ainda não tenham sido identificados. Os outros 50% não envolvem fatores genéticos e estão relacionados a traumas da infância, estresse emocional, estilo de vida sedentário (BERTON; NESTLER, 2006). O estresse é um dos fatores de risco que mais se relaciona com o desenvolvimento da depressão. Está fortemente interligado a problemas nos relacionamentos familiares e amorosos, dificuldades financeiras e o estilo de vida conturbado no qual estamos sujeitos que envolvem, por exemplo, a situação financeira mundial e mobilidade urbana ineficaz (HAMMEN, 2017).

Como forma de prevenção, é necessário promover ações que melhorem a qualidade de vida, como as atividades físicas, o lazer, alimentação balanceada, melhor infraestrutura e qualidade de vida nas cidades. Com isso é possível aumentar o bem-estar da população e reduzir o estresse do cotidiano. Essas medidas preventivas beneficiam não só o indivíduo, mas sim toda a sociedade. Através delas, resultados positivos serão refletidos na saúde pública, economia e relações interpessoais. (CUIJPERS e col,2015).

A principal ferramenta utilizada para prevenir a recorrência dos sintomas depressivos, acontece através do suporte medicamentoso por meio de terapias antidepressivas (VELTISHCHEV et al., 2017). Porém, os tratamentos com medicamentos, na maioria das vezes, não atendem às expectativas dos pacientes. Em casos mais severos da depressão, não têm se mostrado eficazes na remissão dos sintomas (IBANEZ; MERCEDES et al., 2014).

#### **4.1.3 Diagnóstico**

O diagnóstico dos transtornos mentais apesar de nem sempre ser fácil e preciso é importante no prognóstico, no tratamento e no desfecho favorável do

quadro clínico (APA, 2014). Um dos fatores que explica a falta de testes objetivos para o diagnóstico da doença se deve ao fato do conhecimento limitado em relação às regiões cerebrais e circuitos neurais envolvidos nessa condição. Se uma biópsia, por exemplo, fosse realizada em um paciente, não há clareza sobre o local da retirada do tecido. Além do mais, em razão da heterogeneidade da doença, diferentes regiões podem estar envolvidas de acordo com cada indivíduo em questão. Apesar do sítio patológico ser desconhecido, o conhecimento sobre as regiões responsáveis por essas alterações neurais aumenta a cada dia. O hipocampo e a região frontal têm recebido maior atenção, particularmente em estudos que avaliam depressão em animais (BERTON; NESTLER, 2006).

Para facilitar o diagnóstico, a Associação Psiquiátrica Americana desenvolveu o *Manual de Diagnóstico e Estatística das Desordens Mentais* (DSM-5). Para facilitar o diagnóstico, em 2017, a Associação Psiquiátrica Americana desenvolveu o *Manual de Diagnóstico e Estatística das Desordens Mentais* (DSM-5), o qual tem auxiliado na compreensão dos diversos transtornos dos pacientes e também na definição de critérios e diretrizes mais atualizados e relevantes no diagnóstico da depressão. Desse modo, o quadro 1 e 2 sumarizam os critérios para o diagnóstico de episódio depressivo conforme a CID-10 e a DSM-5, respectivamente.

**Quadro 1: Critérios para o diagnóstico de episódio depressivo, segundo a CID-10.**

Sintomas Fundamentais	Sintomas Acessórios
Humor deprimido	Redução da concentração e atenção
Perda de interesse	Diminuição da autoestima e autoconfiança
Fatigabilidade	Ideias de culpa e inutilidade
	Visões desoladas e pessimistas do futuro
	Pensamentos suicidas ou atos auto lesivos
	Perturbação do sono
	Diminuição do apetite

Fonte: adaptado de APA, 2017.

**Quadro 2:** Critérios para o diagnóstico de episódio depressivo, segundo o DSM-5:

Sintomas
Humor deprimido
Perda do interesse ou da capacidade de sentir prazer
Perda ou ganho significativo do peso
Insônia ou hipersonia
Agitação ou retardo psicomotor
Fadiga ou perda de energia
Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva
Capacidade de pensar ou concentrar-se diminuídas
Pensamentos recorrentes de morte e/ou ideação suicida

Fonte: adaptado de APA, 2017.

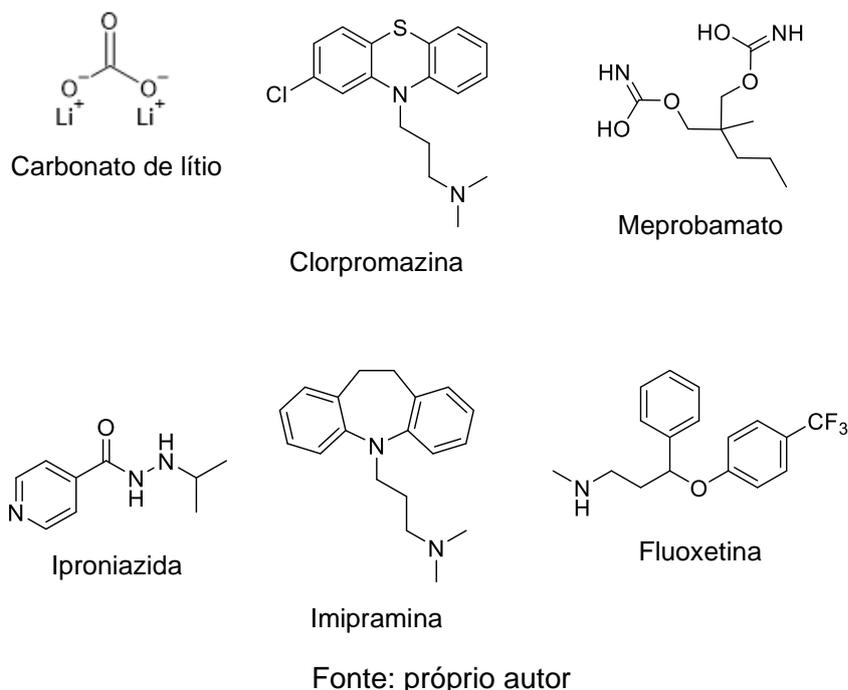
De acordo com o DSM-IV, um episódio depressivo pode ser caracterizado pela ocorrência de cinco ou mais sintomas listados no quadro 2 por mais de duas semanas. O diagnóstico nem sempre reflete a necessidade de um tratamento medicamentoso. Essa decisão é complexa e cada paciente deve ser avaliado individualmente, identificando a severidade dos sintomas, o risco de suicídio, os riscos e benefícios dos medicamentos disponíveis pois a maioria envolve efeitos adversos e interações medicamentosas, bem como a coexistência de outros transtornos mentais e comorbidades (APA, 2017).

#### **4.2 Desenvolvimento dos fármacos antidepressivos**

Até a metade do século 20 os tratamentos contra a depressão eram escassos. Isso ocorria devido à baixa compreensão sobre a doença e pela falta de medicamentos disponíveis. Usava-se medicamentos como o lítio, a clorpromazina, o meprobamato (figura 1), algumas anfetaminas e até derivados de opioides, apesar de que os mecanismos de ação de cada um ainda fossem desconhecidos ou pouco esclarecidos, sendo que somente na década de 1950 que os fármacos iproniazida e imipramina (figura 1) foram responsáveis pela introdução clínica de uma nova classe de medicamentos chamados de antidepressivos (López-Muñoz;Álamo; Cuenca, 2008).

A iproniazida, até então utilizada no tratamento da tuberculose, foi o fármaco pioneiro da família dos inibidores da monoaminoxidase (IMAO); enquanto a imipramina, foi o primeiro fármaco da família dos antidepressivos tricíclicos a ser descoberto alguns anos mais tarde (figura 1). (Baumeister; Hawkins,2001).

**Figura 1:** Estruturas química de alguns fármacos com ação antidepressiva.



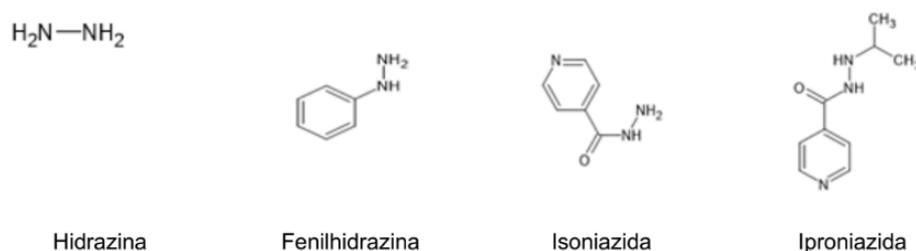
#### 4.2.1 Inibidores da monoaminoxidase (IMAO).

A hidrazina, de fórmula molecular  $N_2H_4$ , era utilizada como combustível de foguetes pelo exército alemão durante a Segunda Guerra Mundial (figura 2). Após o conflito, um grande estoque foi encontrado e pôde ser vendido em grandes quantidades para as indústrias farmacêuticas por um preço extremamente reduzido, aumentando assim o interesse em derivados dessa substância. (Sandler,1990)

O primeiro derivado das hidrazinas, a fenilhidrazina (figura 2), foi sintetizado pela primeira vez em meados de 1870, pelo pesquisador e cientista Emil Fischer, um dos pioneiros da química orgânica (Lichtenthaler; Fischer,2002). Entretanto, foi apenas na década de 1950 que se percebeu de forma acidental que a mesma apresentava propriedade antituberculosa. (Berger; Barchas,1977). Além da

fenilhidrazina, outros derivados como a isoniazida e a iproniazida, foram sintetizados e avaliados, em testes que buscavam identificar e quantificar a atividade tuberculostática (Grunberg; Schnitzer, 1952).

**Figura 2:** Estruturas químicas de fenilhidrazina, isoniazida e iproniazida.



Fonte: próprio autor

Os primeiros testes clínicos com os dois principais derivados hidrazínicos começaram em 1952, em Nova Iorque, Estados Unidos da América. Nos primeiros estudos envolvendo o tratamento de pacientes tuberculosos, com iproniazida, observou-se estímulo notável no sistema nervoso central dos pacientes, que foi inicialmente considerado como um efeito adverso/secundário. Percebeu-se um aumento na vitalidade, aumento da participação em atividades sociais dentro do local e até mesmo desejo em deixar o ambiente hospitalar. ( Selikoff; Robitzek; Ornstein,1952).

Esses efeitos e mudanças comportamentais também foram percebidos em pacientes com outras doenças, como artrite reumatoide e câncer, que eram tratadas com iproniazida. (Pletscher,1998).

O efeito psicoestimulante, considerado secundário até então, demonstrou potencial de ser o efeito primário do medicamento. Dessa forma, a iproniazida poderia ser o medicamento de primeira escolha no tratamento de pacientes com doenças de natureza psiquiátrica. (Bosworth; Fielding,1955).

Além desse primeiro estudo, outros que foram realizados posteriormente também identificaram os efeitos no humor de pacientes psiquiátricos. Assim, o psiquiatra Max Luire foi o primeiro a caracterizar a iproniazida como um “antidepressivo”, devido aos resultados promissores desses diversos estudos que ocorreram no mesmo período. (Castilla del Pino,1955).

#### 4.2.1.1 Introdução na clínica:

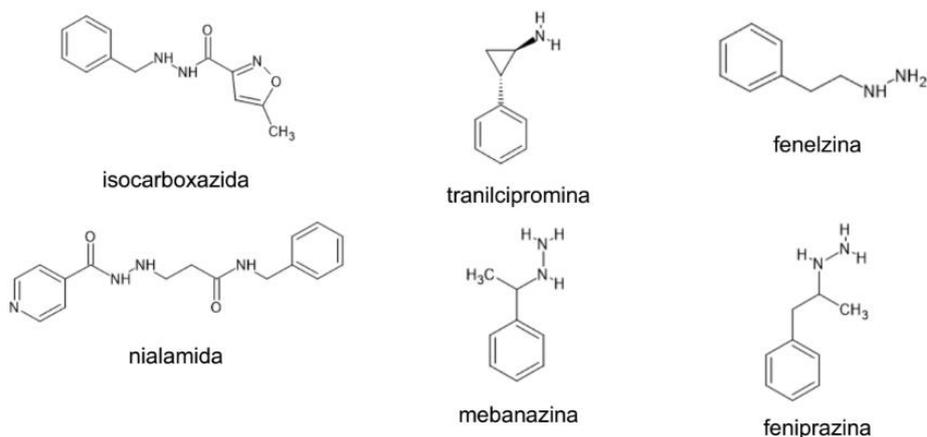
O ano de 1957 foi crucial para o futuro das hidrazinas como antidepressivos, já que foi quando ocorreu o Encontro da Associação Americana de Psiquiatria, em Syracuse, em que foram relatados os efeitos da iproniazida em público pela primeira vez. (Crane; Ayd,1957). No mesmo ano, a companhia Hoffmann-La Roche financiou o “Simpósio de Bioquímica e Aspectos Clínicos do Marsilid® (iproniazida) e Outros Inibidores da MAO”, que discutiu a eficácia do medicamento no tratamento da hipertensão e angina. Neste encontro, oito estudos foram apresentados, totalizando 300 pacientes que sofriam de depressão. O principal estudo relatava que pacientes tratados com 50mg de iproniazida, três vezes ao dia, em períodos regulares, apresentaram melhora no humor e ganho de peso (Loomer; Saunders; Kline,1958).

Por mais que o medicamento tenha sido comercializado somente como um agente no tratamento da tuberculose, sob nome comercial de Marsilid®, estima-se que cerca de 400 mil pacientes com depressão também foram beneficiados com o tratamento utilizando a iproniazida. Dessa maneira, surgiu a primeira classe de antidepressivos, posteriormente conhecidos como inibidores da MAO (IMAO)(Sneader,1958).

O medicamento pioneiro teve sucesso comercial imediato, pois demonstrou resultados otimistas visto que a demanda por essa terapêutica era enorme e não havia tratamentos viáveis e eficazes no momento. (López-Muñoz; Álamo; Cuenca; Juckel; Assion, 2008).

Nos anos seguintes outros compostos (figura 3) foram estudados e, posteriormente, substituíram a iproniazida (Jacobsen, 1986), tais como: a isocarboxazida, a tranilcipromina, fenelzina, e outros derivados de hidrazinas como a nialamida, mebanazina e feniprazina. (Ban;Burger; Yost ;Tedeschi; Ames; Cook, 1948).

**Figura 3:** Estruturas químicas dos fármacos que substituíram a iproniazida.



Fonte: próprio autor

#### 4.2.1.2 Primeiros efeitos adversos observados e problemas na terapêutica:

A observação de efeitos adversos como crises hipertensivas, além de icterícia e nefrotoxicidade, relacionadas a IMAOS exigiram novas linhas de pesquisa a respeito dos antidepressivos.

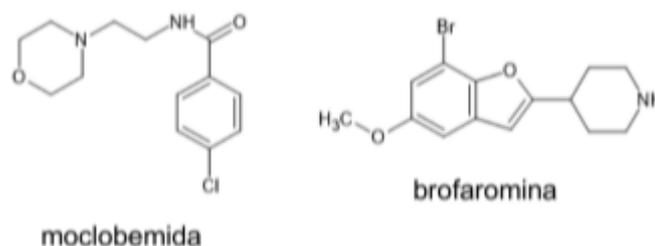
Em 1968, Johnston identificou a existência de duas formas funcionais da MAO, sendo chamadas de MAO-A, localizada nos intestinos, e MAO-B, localizada no cérebro. Os estudos seguintes demonstraram que a MAO-A é responsável pela desaminação da adrenalina, noradrenalina e serotonina, enquanto a MAO-B participa do metabolismo da benzilamina e feniletilamina. Além disso, ambas as isoformas têm como substrato a dopamina e tiramina (Johnston, 1968). Os IMAOS clássicos inibiam de forma irreversível ambas as isoenzimas. A ação antidepressiva estava relacionada exclusivamente com a isoforma A, enquanto a isoforma B tem relação com os efeitos adversos indesejados (Youdim, 1972).

Com a descoberta do mecanismo de ação desses medicamentos, houve a necessidade e possibilidade de desenvolver novas moléculas que inibissem seletivamente a MAO-A, permitindo que a MAO-B continuasse ativa e participando do metabolismo das tiraminas, relacionadas com o controle da pressão sanguínea, por exemplo. (Youdim, 1972). Além disso, uma característica importante dos novos compostos seria a inibição reversível e competitiva da enzima, permitindo a ligação

de outros substratos, como a própria tiramina, evitando o aumento das concentrações da mesma e a subsequente crise hipertensiva. (Álamo,Cecilio).

A primeira molécula dessa família de IMAOS considerada mais moderna, foi a moclobemida (figura 4), desenvolvida pela companhia Hoffmann-La Roche, mesmo que sua eficácia terapêutica como um antidepressivo era limitada. Em seguida, a brofaromina (figura 4) foi registrada, apesar de não ter sido comercializada pelos mesmos motivos que sua antecessora (Lecrubier; Guelfi, 1990).

**Figura 4:** Estruturas químicas da moclobemida e brofaromina.



Fonte: próprio autor

#### 4.2.1.3 Contribuição dos IMAOS para a farmacologia:

No mesmo período em que a iproniazida era aguardada como uma grande aliada no tratamento da depressão, surge uma técnica analítica que viria a auxiliar o entendimento sobre os mecanismos envolvidos a partir da administração medicamentos psicoativos e sobre as doenças: a espectrofluorimetria. Graças a essa inovação, foi possível detectar alterações das concentrações cerebrais das monoaminas e dos seus metabólitos. (Ban,1981). Com isso, foram desenvolvidos entre os anos de 1955 e 1957, os primeiros estudos que permitiram identificar depleção da serotonina no sistema nervoso, ou variações nas concentrações de noradrenalina em diversos tecidos, quando o medicamento reserpina era administrado (Freis, 1954).

A reserpina, um alcaloide da planta medicinal da espécie *Rauwolfia indole*, tem propriedades simpatolíticas e sedativas, sendo utilizada no tratamento da hipertensão, pois age como um vasodilatador (Greenwood e col, 2018). Entretanto, apresenta um efeito adverso grave, já que causa sintomas depressivos em pacientes que são tratados com o medicamento (Freis, 1954). A depressão provocada pelo uso

crônico de reserpina ocorre porque a substância causa depleção das monoaminas cerebrais ou catecolaminas, principalmente a adrenalina, dopamina e noradrenalina (Greenwood e col, 2018).

Com intuito de compreender o mecanismo de ação da iproniazida, foram realizados testes em animais com a administração do medicamento antes e após a administração de reserpina. Observou-se que os animais em que a iproniazida foi administrada após a reserpina, não houve alteração do efeito sedativo, pois ocorria depleção de serotonina. No entanto, quando a iproniazida era administrada antes da reserpina, não ocorria a depleção do neurotransmissor. (Chessin; Kramer; Scott, 1957). Segundo Pletscher, experimentos combinando iproniazida e reserpina fortalecem e sugerem o fato de que os medicamentos psicoativos são mediados por aminas biogênicas, e que essas aminas têm importante papel no funcionamento cerebral.” (Pletscher, 1998).

Dessa forma, tal fato confirmava que a administração de reserpina, reduzia os níveis cerebrais de serotonina e noradrenalina no cérebro, enquanto a iproniazida era capaz de aumentar essas concentrações. (Besendorf; Pletscher; Carlsson, 1956).

Os estudos que identificaram que a iproniazida causava um estado de euforia em pacientes com tuberculose, permitiu confirmar a hipótese de que a inibição da MAO e que o aumento dos níveis de serotonina e noradrenalina no cérebro eram responsáveis pelo efeito estimulante do medicamento. (Hollister, 1998). Ainda, esses fatores permitiram que os especialistas relacionassem as alterações no humor com as alterações nos níveis de serotonina, noradrenalina ou ambos. (Pletscher; Shore; Brodie, 1956).

#### **4.3 Antidepressivos tricíclicos (ATC):**

Em 1948, os químicos Geigy F. Häflinger and W.Schindler utilizaram o iminodibenzil, um composto fenotiazínico que havia sido rejeitado pela indústria têxtil, como molécula inicial para sintetizar 42 derivados. Os derivados foram sintetizados com o intuito de avaliar a viabilidade do uso deles como agentes anti-histamínicos (Filip, 2000). Os primeiros testes farmacológicos envolvendo os derivados demonstraram atividade anti-histamínica variada, bem como efeitos sedativos, analgésicos e antiespasmódicos (Tansey, 2007).

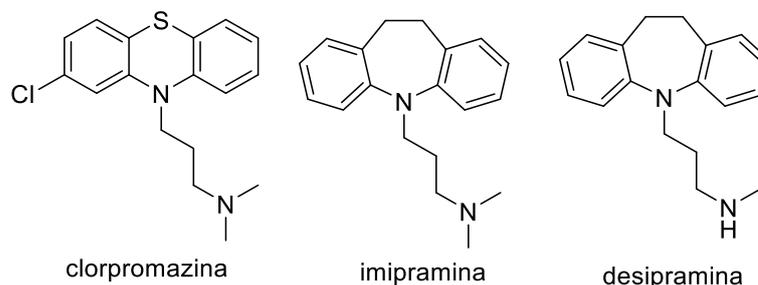
A clorpromazina (figura 5), derivado mais promissor, foi utilizada em testes no Hospital Universitário Sainte-Anne, em Paris no ano de 1952, contando com 38 pacientes psicóticos, e apresentou “resultados espetaculares”, despertando o interesse das empresas farmacêuticas, pois queriam consolidar um novo medicamento nesse mercado de medicamentos psicoativos. Assim, diversos outros anti-histamínicos foram estudados na esperança de apresentarem eficácia e utilidade no tratamento das doenças do campo da psiquiatria, principalmente a esquizofrenia. (Healy; Kuhn; Shorter; Fangmann; Assion,1998).

Além disso acreditava-se que a depressão era resultado de processos psicodinâmicos, mesmo que os efeitos das terapias eletroconvulsivas fossem bastante óbvios. Mesmo assim, a maioria dos especialistas acreditava que os medicamentos, por mais que alterassem o humor dos pacientes, não seriam capazes de alterar o curso da doença. Em 1954, o cientista Roland Kuhn, considerado um dos pioneiros de uma nova geração de especialistas chamados de “psiquiatras biológicos”, recebeu um composto cuja cadeia lateral apresentava três anéis aromáticos, a imipramina, similar à cadeia lateral da clorpromazina, despertando assim o seu interesse (Shorter,1997).

No ano de 1956, foram conduzidas pesquisas clínicas, no Hospital de Münsterlingen, na Suíça, com o composto, que não demonstrou efeitos neurolépticos. Entretanto, alguns pacientes esquizofrênicos, que estavam sendo tratados com clorpromazina, tiveram seus sintomas piorados, apresentando agitação e gerando preocupação por parte da equipe médica do local. Isso gerou má reputação para a instituição, além de estreitar as relações entre os seus diretores e companhias farmacêuticas (Tansey, 2007).

Apesar dos efeitos negativos, Roland Kuhn percebeu que três pacientes depressivos apresentaram uma melhora clínica nas três semanas seguintes. Assim, em uma carta a um colega, Kuhn sugeriu que a substância poderia apresentar propriedades antidepressivas. Em seguida, outros 37 pacientes foram testados com o novo composto, posteriormente chamado de imipramina (figura 5), apresentando resultados satisfatórios como um antidepressivo. O efeito antidepressivo da imipramina ocorreu de forma inesperada e acidental, apesar do ceticismo por parte dos especialistas da área (Kuhn, 1988).

**Figura 5:** Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos clorpromazina, imipramina e desipramina



Fonte: próprio autor

#### 4.3.1 Introdução na clínica:

A estreia de uma nova classe de antidepressivos, chamados de imipramínicos ou antidepressivos tricíclicos (ATC) representou um avanço no tratamento da depressão (Healy, 1997).

No mercado norte americano, a imipramina foi introduzida através do trabalho de um dos grandes pioneiros da área da psicofarmacologia, o psiquiatra Hein E. Lehmann, que fugiu da Alemanha nazista e trabalhava em um hospital na cidade de Montreal, no Canadá. (López-Muñoz; Alamo; Rubio; Cuenca, 2007). Isso foi possível em razão de um estudo realizado com 48 pacientes por Lehmann, que identificou a eficácia da imipramina como um antidepressivo. Além disso, como era respeitado pela comunidade especialista internacional, a aceitação em relação ao novo medicamento aumentou, o que permitiu a sua comercialização em outros países do mundo. (Lehmann; Cahn; De Verteuil; Healy, 1958).

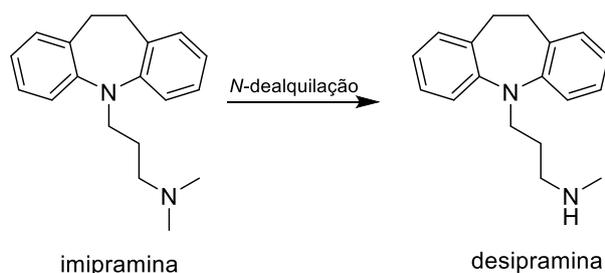
#### 4.3.2 Contribuição dos ATC para a farmacologia:

Na década de 1960, o mecanismo exato que explicava a ação da imipramina e outros ATC ainda não havia sido totalmente elucidado. Por mais que os primeiros estudos demonstrassem que a imipramina apresentava diversas ações farmacológicas, ainda não era possível apontar qual deles era responsável pelas alterações do humor.

Entre esses efeitos, observou-se como a imipramina antagonizava e revertia a sedação, a hipotermia, a ptose e a diarreia induzida por reserpina, em ratos. No entanto, os efeitos da reserpina não se limitavam apenas na depleção de noradrenalina e serotonina, estando relacionados também a efeitos que mimetizavam o sistema parassimpático. Assim, os mecanismos da imipramina em desordens promovidas pela reserpina não permitiram identificar os seus possíveis mecanismos antidepressivos. (López-Muñoz; Assion; Álamo ;García-García; Fangmann, 2008).

Os estudos da época contribuíram para o desenvolvimento de modelos químicos que também seriam antagonistas da reserpina, como a desipramina (figura 6), um metabólito da imipramina sem o grupamento metila. Essa molécula permitiu formular a hipótese de que o efeito dos ATC era mediado pela ação a nível da neurotransmissão noradrenérgica.

**Figura 6:** esquema de reação de metabolização da imipramina com formação do metabólito desipramina.



Fonte: próprio autor.

A hipótese foi baseada na descoberta de que os efeitos da desipramina não ocorriam em animais em que a depleção seletiva de catecolaminas foi induzida pela administração de metilparatirosina (AMPT), um antagonista seletivo da tirosina-hidroxilase, enzima envolvida na síntese de catecolaminas (Alamo; López-Muñoz; Bhatara; Cuenca).

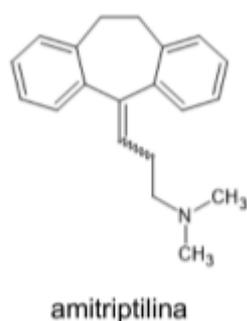
Na Espanha, um grupo de estudos liderado por Francisco G. Valdecasas, na Universidade de Barcelona, também estudou esse assunto. Diversos experimentos sugeriram que o mecanismo de ação da imipramina estava realizado com a inibição da recaptação da noradrenalina (Cuenca; Salvá; Valdecasas, 1964).

Após isso, foi demonstrado que a imipramina era capaz de antagonizar a resposta à tiramina, derivado de aminoácido que participa da síntese das catecolaminas, em níveis vasculares em ratos. Essa descoberta sugere que os ATC também inibem a recaptação da tiramina, amina simpaticomimética, mesmo que de forma indireta. Assim, o mecanismo proposto serviu de base para o desenvolvimento de novas moléculas com propriedades antidepressivas por, pelo menos, 50 anos após os primeiros estudos realizados (López-Muñoz; Cuenca; Alamo, 2005).

## 5. O declínio dos IMAO e a ascensão dos ATC:

Ao final da “década de ouro” (década de 50), os ATC acumulavam grande sucesso comercial e terapêutico, enquanto os antidepressivos IMAO deixavam, mesmo que de forma gradual, de fazer parte das opções terapêuticas de primeira linha. (López-Muñoz e col, 2007). Estudos demonstraram a eficácia, a segurança e a tolerabilidade dos ATC, o que estimulou as indústrias farmacêuticas, considerando a alta prevalência da doença no mundo (López-Muñoz, 2007). A ascensão dos ATC ocorreu através da empresa Merck and Co®, que foi responsável por apresentar a amitriptilina (figura 7), o segundo ATC desenvolvido. Segundo a companhia, era possível curar todos os tipos de depressão com o medicamento, desde casos mais brandos até os mais severos, o que refletiu na sua hegemonia em relação aos outros medicamentos prescritos (Carey).

**Figura 7:** Estrutura química do antidepressivo tricíclico amitriptilina



Fonte: próprio autor

A rejeição ao uso dos antidepressivos IMAO foi tão repentina quanto a introdução na clínica. No ano de 1961, a iproniazida foi retirada do mercado norte-

americano sob acusação de provocar icterícia e nefrotoxicidade em pacientes. Esses supostos efeitos adversos foram questionados amplamente, pois os estudos que investigavam esses casos não foram capazes de determinar se a icterícia era induzida por esses medicamentos ou se ocorria em razão de hepatite viral. Além disso, não somente a iproniazida foi acusada de provocar tais efeitos, mas também a nialamida, a isocarboxazida e a fenelzina (Kline, 2017).

Essas acusações foram agravadas pelo fato de que cerca de 50% das mortes durante o tratamento com iproniazida foram atribuídas a lesão hepática, causando rejeição aos medicamentos dessa classe de antidepressivos a nível mundial (López-Muñoz; Assion; Álamo; García-García, 2008).

A tranilcipromina, outro IMAO, também foi retirada do mercado nos Estados Unidos, pois supostamente era responsável por crises hipertensivas, intensas dores de cabeça e até mesmo hemorragias intracranianas, efeitos adversos graves semelhantes aos que ocorriam em pacientes tratados com iproniazida. Além disso, identificou-se que a ingestão de certos tipos de queijos provocava essas crises em pacientes que estavam sendo tratados com algum IMAO, o que ficou conhecido como “crise do queijo”. (Blackwell,1984). Pesquisadores do Westminster Medical School, em Londres, demonstraram que a ingestão de queijo aumenta a excreção de metabólitos de tiramina. Posteriormente, foi possível confirmar que essas crises poderiam ser desencadeadas pela ingestão de alimentos fermentados, como vinhos e alguns tipos de cerveja e até mesmo chocolate, pois contém alto teor de aminas de ação indireta, responsáveis por provocar essas crises hipertensivas (Asatoor; Levi; Milne, 1963).

Além dos graves efeitos adversos identificados, alguns testes clínicos do British Medical Research Council, confirmaram a baixa eficácia quando comparados aos ATC, reduzindo, assim, a credibilidade dos IMAO pelos especialistas. (British Medical Research Council. Report of Clinical Psychiatry Committee: Clinical trial of the treatment of the depressive illness).

Atualmente, os IMAO são medicamentos de segunda escolha, que têm utilidade em casos de intolerância a outras opções terapêuticas ou efeitos insuficientes de outras classes de fármacos, principalmente em casos de depressão refratária (Ban,1981).

## 6. Contribuições da iproniazida e imipramina para a psiquiatria:

A partir das diferentes descobertas e o uso subsequente dos IMAO e ATC, a década de 1960 foi marcada pelas primeiras hipóteses de que a depressão era causada pela deficiência de noradrenalina e serotonina (Van Praag, 2007). Além disso, foi possível identificar que certas áreas cerebrais e determinados neurotransmissores tinham uma maior participação na etiopatogenia da doença.

Tais avanços possibilitaram que a psiquiatria estivesse munida de um conhecimento, mesmo que ainda restrito, sobre as bases moleculares da doença e das primeiras classes de medicamentos disponíveis até então (Coppen, 1967).

A primeira hipótese a respeito das bases neurológicas envolvidas na depressão foi postulada por volta de 1965, foi a catecolaminérgica, baseada em três observações experimentais: a ação inibitória da MAO pelos IMAO (Zeller; Barsky; Fouts; Kirchheimer; Van Orden, 1952), o bloqueio da recaptação sináptica de noradrenalina pelos ATC (Glowinski; Axelrod, 1964) e pelo fato de que a reserpina, que diminui as concentrações de noradrenalina nas terminações nervosas, causa depressão em pacientes hipertensos (Goodwin; Bunney, 1971).

Concomitante à hipótese catecolaminérgica, uma hipótese serotoninérgica da depressão começou a ser estudada. Desde 1952, graças ao trabalho de Betty Twarog, uma pesquisadora do “Professor John Welsh 's Laboratory”, anexo à Universidade de Harvard, já se sabia que a serotonina era um neurotransmissor cerebral (Twarog, 1988).

Assim, diversos grupos de estudos surgiram e contribuíram para a elaboração da hipótese. Um deles, liderado por Alec J. Coppen, do Instituto de Pesquisas em Neuro Psiquiatria, em Londres, demonstrou que a administração de triptofano, o precursor da serotonina, em animais depressivos era capaz de potencializar os efeitos terapêuticos dos IMAO (Coppen; Shaw; Farrell, 1963).

Outro estudo, desenvolvido por Herman M. van Praag, da Universidade de Groningen, na Holanda, concluiu que havia uma relação entre a inibição da MAO e a ação antidepressiva, além da relação das disfunções de serotonina e o aparecimento de certos tipos de depressão (Van Praag; Leijnse, 1964).

Foi então em 1968, que Arvid Carlsson e colaboradores da Universidade de Gothenburg, na Suécia, descreveram pela primeira vez como os ATC bloqueiam a recaptação da serotonina a nível cerebral (Carlsson; Fuxe; Ungerstedt, 1968),

permitindo que Izyaslav P. Lapin e Gregory F. Oxenkrug postulassem, em 1970, a teoria serotoninérgica da depressão (Lapin; Oxenkrug, 1969), confirmando que os ATC (e as terapias eletroconvulsivas) melhoram a eficiência da transmissão serotoninérgica, além de mencionar que essa era mediada por receptores 5-HT<sub>1A</sub>, tanto pela sensibilização dos receptores pós-sinápticos quanto pela dessensibilização dos receptores pré-sinápticos. Os mecanismos reduzem a liberação de serotonina na fenda sináptica ou inibem a frequência da liberação de serotonina nos neurônios (Blier; De Montigny, 1994).

Sendo assim, através de todos esses experimentos e seus resultados, foi possível concluir que a redução dos níveis de serotonina, em certas áreas cerebrais, seria uma das causas bioquímicas responsáveis pelo aparecimento das desordens mentais de natureza depressiva, o que seria crucial para o desenvolvimento de uma nova classe de antidepressivos, chamada de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (Coppen, 1967).

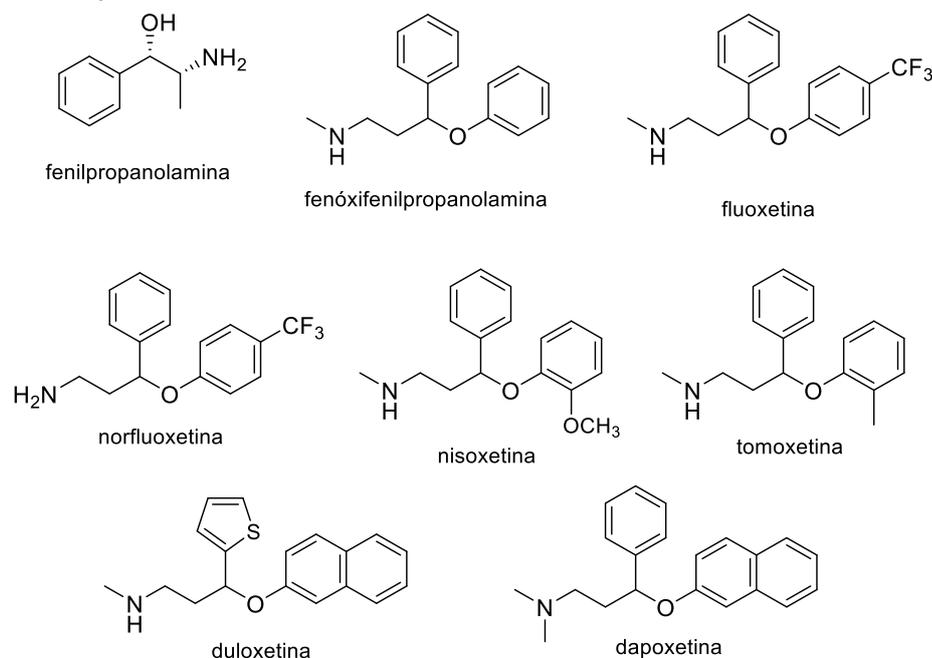
## **7. Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)**

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou ISRS fazem parte da primeira classe de medicamentos antidepressivos desenvolvidos de forma direta, com o objetivo de sintetizar substâncias capazes de ter ação *in locu* na bomba de recaptação da serotonina. Buscando assim, evitar o envolvimento de outros neurotransmissores e diminuindo os efeitos adversos como ganho de peso e redução da libido, além da interação com determinados alimentos, como ocorre com os IMAO (Preskorn, 1966).

O desenvolvimento da fluoxetina (figura 8) iniciou quando Ray Fuller, um prestigiado farmacologista, com experiência em pesquisas sobre a serotonina, se juntou à empresa americana Eli Lilly e Fuller demonstrou a importância dos neurotransmissores no surgimento dos transtornos mentais, por mais que a companhia estivesse relutante sobre essa linha de pesquisa. A insistência de Fuller, apoiado pelo bioquímico David T Wong, Robert Rathbun e o químico orgânico Bryan Molloy, resultou no grupo de estudos sobre depressão-serotoninérgica, que serviria de base para o desenvolvimento dos novos antidepressivos. (López-Muñoz; Álamo; Cuenca, 2004). Molloy e Rathbun foram os principais pioneiros, pois identificaram que alguns agentes anti-histamínicos eram capazes de inibir a recaptação de

monoaminas (Carlsson; Lindqvist, 1968). Assim, Molloy sintetizou diversas moléculas similares à fenilpropanolamina (figura 8), sendo que uma delas, a nioxetina, demonstrou ser um inibidor da recaptação de serotonina em sinaptossomas cerebrais (figura 8) (Slater; Rathbun, 1963).

**Figura 8:** Estruturas químicas da fenilpropanolamina e dos fármacos antidepressivos ISRS: fenoxipropanolamina, fluoxetina, norfluoxetina, nioxetina, tomoxetina, duloxetina e dapoxetina.



Fonte: próprio autor

Com base nos trabalhos de seus colegas, Wong propôs que modificações nas estruturas químicas desses derivados poderiam gerar compostos com atividade inibidora seletiva na recaptação da serotonina. Sendo assim, sua equipe investigou a atividade de 55 compostos derivados, com o intuito de verificar a capacidade de inibição da recaptação das três principais monoaminas (Barnett; Taber, 1974).

Então, no ano de 1972, a equipe identificou o cloridrato de fluoxetina como o mais potente e seletivo inibidor entre todos os derivados que foram sintetizados e avaliados, sendo até seis vezes mais potente na captação da serotonina, e 100 vezes mais potente na captação da noradrenalina, quando comparada a

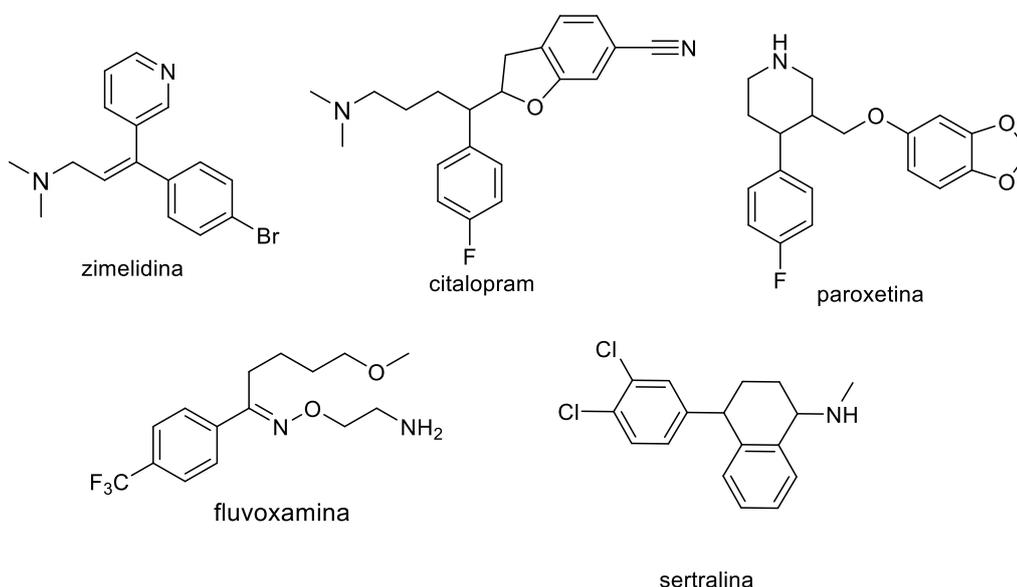
fenoxifenilpropilamina, molécula utilizada como base para a síntese dos derivados (Wong; Horng, 1974).

Além disso, a fluoxetina demonstrou baixíssima afinidade em relação aos diferentes neuroreceptores, sendo essa a explicação para os poucos efeitos adversos quando comparada aos observados com o uso dos TCA, como sedação e tontura (Wong; Bymaster, 2007).

Em razão dos artigos publicados por Wong e colaboradores, uma grande quantidade de ISRS, de diversas origens químicas, começou a aparecer na literatura científica. Os seis principais, que inclui fluoxetina, duloxetina, tomoxetina, nisoxetina, dapoxetina e norfluoxetina foram sintetizadas, por diferentes companhias, graças às descobertas do grupo de Wong, pois os conhecimentos descritos por seu grupo possibilitaram a síntese de novas moléculas com atividade inibidora na recaptação da serotonina (Engleman; Wong; Bymaster, 2007).

Enquanto isso, a empresa farmacêutica Astra iniciou a distribuição e venda da zimelidina (figura 9), o primeiro ISRS a ser comercializado, sob nome comercial Zelmid®, no mercado europeu em março de 1982 (Hillhouse; Porter). Porém, foi retirada do mercado no ano seguinte, sob alegação de causar reações de hipersensibilidade, além de febre, mialgia, níveis aumentados de aminotransferases, e neuropatia periférica (Nilsson, 1983).

**Figura 9** - Estrutura química dos fármacos antidepressivos ISRS: imelidina, citalopram, paroxetina, e sertralina.



Fonte: próprio autor

Após isso, quatro outros medicamentos da mesma classe estavam disponíveis para uso clínico (figura 9): citalopram, desenvolvido em 1989 pela Lundbeck®, na Dinamarca; fluvoxamina desenvolvida pela Solvay®, em 1983 na Suíça; paroxetina desenvolvida 1991 na Suécia pela AS Ferrosan, Novo Nordisk®; e em 1990 no Reino Unido a sertralina, pela Pfizer® (Alamo).

Os quatro medicamentos têm aplicações variadas, relacionadas não somente ao tratamento da depressão, mas também em quadros de ansiedade, síndrome do pânico, estresse pós-traumático e transtorno obsessivo compulsivo (TOC) (Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde; Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos, 2012).

### **7.1 Contribuições dos ISRS para a farmacologia:**

Apesar da falta de técnicas para determinar a concentração de serotonina nas fendas sinápticas, diversas técnicas indiretas permitiram confirmar o aumento das concentrações intraneuronais do neurotransmissor. A principal técnica de citofluorimetria, chamada de “fading”, revelou que a fluoxetina aumenta a concentração de serotonina em áreas de rafe cerebrais dos ratos (Geyer; Dawsey; Mandell, 1978).

Além disso, algumas técnicas voltamétricas *in vivo* confirmaram um discreto e prolongado aumento de sinal no *corpus striatum*, área cerebral rica em receptores colinérgicos e dopaminérgicos, de ratos em uso de fluoxetina, o que sugere o aumento das concentrações dos níveis de serotonina no local, além de prevenir um rápido e intenso aumento do sinal após a administração de p-CA, um competidor do transporte da bomba de recaptção da serotonina (Marsden; Conti; Strobe; Curzon; Adams, 1979).

Sendo assim, a fluoxetina não apenas mudou o panorama do tratamento clínico, mas também serviu como ferramenta para o estudo e compreensão dos mecanismos que envolvem a transmissão serotoninérgica e das funções fisiológicas dos neurônios serotoninérgicos (Fuller; Wong, 1975). Dessa forma, confirmaram a especificidade da fluoxetina na inibição da recaptção da serotonina, reforçando a hipótese serotoninérgica da depressão.

## **8. Desenvolvimento de novos medicamentos:**

Os antidepressivos clássicos têm como objetivo principal restabelecer o equilíbrio dos níveis das monoaminas cerebrais alterados na depressão. Entretanto, os tratamentos atuais têm como revés a demora para que o indivíduo apresente melhora clínica. Além disso, alguns pacientes apresentam resistência a esses medicamentos, o que impossibilita a remissão dos sintomas depressivos (Harmer; Duman; Cowen, 2017).

Por isso, novos alvos moleculares focados em mecanismos moleculares que diferem dos clássicos MAO e a bomba de recaptação da serotonina, ganharam notória importância nos dias atuais. Alguns deles, como os sistemas glutamatérgico, GABAérgico, opioidérgico e inflamatório, são estudados quanto à viabilidade terapêutica através do desenvolvimento de novos medicamentos antidepressivos (Raggett; Tamura; McIntyre, 2018).

### **8.1 Sistema Glutamatérgico:**

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro. Diversos estudos pré-clínicos observaram que o sistema glutamatérgico tem papel importante na regulação do humor, sendo que concentrações alteradas dele ou de seus metabólitos são observadas em pacientes depressivos (Black, 2005). A regulação desse sistema ocorre através da modulação da liberação do glutamato ou de seus receptores, que podem ser classificados como ionotrópicos e metabotrópicos.

Diversos receptores ionotrópicos já foram identificados, como o N-metil D-Aspartato (NMDA), o alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e o ácido caínico. Além disso, três grupos de receptores metabotrópicos, mGluRs, já são conhecidos.

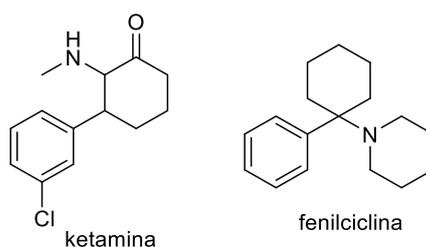
Estudos sugerem que os antagonistas do NMDA aumentam a proporção entre AMPA e NMDA, o que demonstrou efeitos antidepressivos em ensaios pré-clínicos (Andreasen; Gynther, 2013). Além disso, a AMPA e o fator neurotrófico derivado cerebral (BDNF), tem atividade sinérgica, na qual a AMPA aumenta a expressão desse fator, melhorando a neuroplasticidade. Sendo assim, quando esse sistema está desregulado, efeitos negativos ocorrem em relação a plasticidade neuronal relacionada à depressão (Brunoni; Lopes, 2008).

A seguir são apresentados dois exemplos de fármacos que atuam no sistema glutamatérgico estudados para uso no tratamento da depressão: a) ketamina e b) associação entre dextrometorfano e bupropiona.

#### a) Quetamina:

A história da quetamina tem início com a fenciclidina sintetizada em 1956 (Maddox; Godefroi; Parcell,1956). Por se tratar de um análogo com potencial anestésico similar e menor potencial de causar delírios, a quetamina pôde ser utilizada em estudos a partir do ano de 1964 (Liu; Lin; Wu; Zhou). Em 1970, Ketalar<sup>®</sup> foi o primeiro medicamento contendo quetamina como princípio ativo a ser aprovado pelo FDA para o uso em humanos (Davis,1970). Por apresentar grandes aplicações terapêuticas, se tornou um dos agentes anestésicos mais seguros, efeito alcançado através de doses sub anestésicas (Domino,1984).

**Figura 10: Estruturas químicas dos fármacos quetamina e fenilciclina**



Fonte: próprio autor

Entretanto, o uso de quetamina foi associado a efeitos adversos dose-dependentes, como tontura, náusea, vômitos e hiper salivação (Corssen, 1966), o que limita o seu uso crônico na prática clínica. Além disso, o uso intensivo da quetamina pode desencadear sintomas similares à esquizofrenia, como percepção alterada através de distorções visuais e sonoras (Pomarol-Clotet, 2018).

Apesar de ter sido desenvolvida como um anestésico, a quetamina foi reconhecida como um antidepressivo. Estudos observaram que a administração de uma única dose é associada com efeitos antidepressivos imediatos (Parise, 2019).

A administração aguda de quetamina é capaz de alterar a plasticidade e conectividade neuronal, melhorando a neurotransmissão. Alguns estudos pré-

clínicos identificaram que a quetamina é capaz de “apagar” a memória de um trauma ou medo em um modelo de depressão (Moretti, 2019).

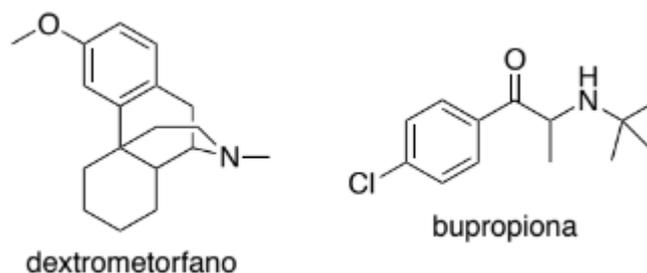
O efeito antidepressivo da quetamina é relacionado com os receptores NMDA, receptores 5-HT<sub>1B</sub>, transportadores de 5-HT, aumento dos níveis de 5-HT cerebral, receptores GABA-A, receptores da acetilcolina, receptores sigma e nucleotídeos cíclicos ativados por hiperpolarização (HCN) (Hustveit; Maurset, 2013).

Porém, alguns estudos observaram que receptores opioides também estão envolvidos no efeito antidepressivo da quetamina. Dessa forma, mais estudos são necessários para a total compreensão dos mecanismos que envolvem a depressão e o uso de quetamina no tratamento (Williams; Heifets, 2018).

### b) Dextrometorfano + Bupropiona:

O dextrometorfano (figura 11) apresenta propriedades farmacológicas similares à quetamina sendo que interage com o receptor NMDA, os transportadores de serotonina e noradrenalina e o receptor sigma 1. A sua combinação com a bupropiona (figura 11) é estudada pelo efeito terapêutico sinérgico que ocorre quando os dois fármacos estão associados.

**Figura 11:** Estruturas químicas dos fármacos dextrometorfano e bupropiona.



Fonte: próprio autor

Um medicamento em fase final de testes clínicos, combina o dextrometorfano, um antagonista NMDA, e bupropiona, um inibidor da recaptação da dopamina e noradrenalina (Stahl, 2013). Como o dextrometorfano é metabolizado rapidamente pela CYP2D6, torna-se difícil atingir os níveis plasmáticos terapêuticos por meio da administração oral (NUEDEXTA® Prescribing Information, 2019). Dessa forma, como a bupropiona e seus metabólitos são inibidores da respectiva CYP (WELLBUTRIN®

Prescribing Information, 2017), a combinação dos dois permite um aumento significativo da concentração de dextrometorfano no plasma (O’Gorman, 2018).

O mecanismo de ação envolve características de diversas classes terapêuticas em apenas um medicamento. Tanto o dextrometorfano quanto a bupropiona aumentam a disponibilidade de noradrenalina pela inibição da recaptção e também atuam como antagonistas da nACh. Além disso, a bupropiona aumenta as concentrações da dopamina pelo bloqueio da recaptção, enquanto o dextrometorfano atua como um antagonista NMDA, aumentando as concentrações do glutamato e de serotonina. (Stahl, 2013).

## **8.2 Sistema Opioide:**

O sistema opioide é composto por três tipos de receptores principais, sendo eles o delta, o kappa e o mu, que estão localizados em todo o sistema nervoso. Por mais que este sistema esteja relacionado com as sinalizações cerebrais responsáveis pela recompensa, dor e os vícios (principalmente em drogas/álcool), alguns estudos relatam que pode estar relacionado com a depressão (Le Merrer; Becker, 2009).

Os fármacos moduladores do sistema opioide têm sido frequentemente estudados como opção no tratamento de transtornos psiquiátricos, mas têm seu uso limitado pela capacidade de causar dependência (Chaudhary, 2002).

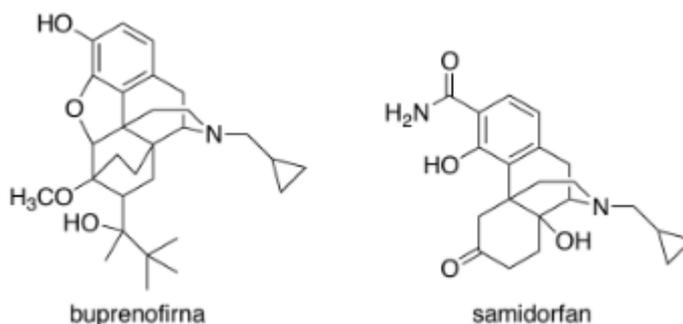
Além disso, sabe-se que a anedonia, principal característica da depressão, está diretamente relacionada com o sistema opioide, fato observado em indivíduos com histórico de abuso de substâncias, como álcool, opioides e cocaína, sugerindo a sua relação com a fisiopatologia da doença (Garfield, 2017).

Diversos antidepressivos em uso, como a venlafaxina e a mirtazapina, interagem com o sistema opioide, mesmo que sejam antidepressivos da classe dos ISRS e dos tricíclicos (Schreiber, 2002). Dessa forma, estudos preliminares sugerem a aplicação de agonistas opioides no tratamento de transtornos de humor (Tenore, 2008).

Como o uso de opioides apresenta potencial de causar dependência, o uso em conjunto de dois fármacos opioides é estudado pois supostamente tem como característica evitar que isso ocorra, mesmo que não haja ainda uma explicação do porquê disso, tornando-se uma opção viável do arsenal terapêutico (Jordan, 2019).

Como exemplo de fármacos que atuam no sistema opioide tem a associação entre buprenorfina e samidorfan, ambos representados na figura 12.

**Figura 12:** Estruturas químicas dos fármacos buprenorfina e samidorfan.



Fonte: próprio autor

A buprenorfina é um agonista parcial do receptor opioide mu e antagonista do receptor kappa. Apresenta menos efeitos colaterais em comparação a outros opioides além de menor risco de causar dependência (Vadivelu, 2010).

O samidorfan, um antagonista do receptor mu, também têm despertado interesse clínico por apresentar perfil farmacocinético e dinâmico favoráveis ao seu uso terapêutico, semelhantes à buprenorfina (Chaudhary, 2002).

A associação entre a buprenorfina e o samidorfan resulta em um medicamento combinado que age como antagonista de receptores kappa e agonista mu. O medicamento não foi aprovado pelo FDA devido à falta de evidências que comprovam a sua eficácia (Harrison; Alkermes, 2013). Entretanto, alguns estudos clínicos que estão em andamento, demonstram que doses em que as concentrações de ambos os princípios ativos são iguais, variando entre 0.5mg até 8 mg, apresentam maior eficácia e tolerabilidade (Ehrich; Ragguett, 2015).

Além disso, o perfil de segurança do medicamento demonstrou baixa incidência de efeitos adversos graves. Os que ocorreram foram de natureza leve ou moderada, que incluem náusea, constipação e tontura. Não foi possível perceber ganho de peso e alterações cardiovasculares nos pacientes que participaram da fase III dos ensaios clínicos, o que reflete em otimismo para que o medicamento possa um dia ser aprovado e utilizado na terapêutica da depressão (Adler, 2006).

### 8.3 Fatores de Inflamação:

A teoria macrofágica da depressão presume que as citocinas, que são moléculas sinalizadoras do sistema imune, têm papel importante no aparecimento de sintomas associados à depressão (Smith, 1991). Essa teoria foi baseada através da observação do aumento dessas moléculas em pacientes depressivos, sendo que alguns estudos identificaram que esse aumento está diretamente relacionado com a probabilidade de o indivíduo cometer suicídio (O'Donovan, 2013)

Além disso, as citocinas estão relacionadas com a atenção, aprendizado e memória, que são prejudicadas em quadros depressivos (McAfoose, 2009).

O mecanismo que relaciona as citocinas com a depressão se baseia no efeito excitotóxico causado por elas, principalmente nos sistemas relacionados às monoaminas, glutamato e o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). Sendo assim, a redução das citocinas inflamatórias é um possível alvo farmacológico a partir do desenvolvimento de novos medicamentos antidepressivos (Felger, 2013).

Como exemplo, tem a minociclina (figura 13) é um antibiótico tetracíclico aprovado para o tratamento de inúmeras infecções bacterianas e também no tratamento de artrite reumatoide (Food and Drug Administration. Minocin minocycline for injection, 2018).

**Figura 13:** Estrutura química do fármaco minociclina.



Fonte: próprio autor

Diversos estudos clínicos em andamento têm como objetivo identificar a eficácia do uso off-label da minociclina, para o tratamento da depressão. As doses

testadas nesses estudos variam de 100mg a 300g diários, sendo possível observar um efeito depressivo quando comparado ao placebo (Rosenblat, 2018).

Além disso, o medicamento demonstrou boa tolerabilidade pelos participantes, sendo uma característica importante para sua viabilidade terapêutica. A minociclina demonstra eficácia no tratamento de distúrbios cognitivos relacionados à esquizofrenia, frequentemente associados ao aumento da proteína C reativa, um marcador biológico de inflamação (Levkovitz, 2018).

Dessa forma, diversos estudos, ainda em andamento, são importantes para avaliar a possibilidade do uso, mesmo que off-label, da minociclina no tratamento da depressão, ampliando as opções terapêuticas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

## 9. Considerações Finais

Não há dúvidas de que a depressão seja um dos transtornos mentais mais preocupantes na atualidade, pois envolve não só a pessoa que sofre com a doença, mas também os que convivem com o indivíduo.

Se por um lado há um aumento nos casos diagnosticados, conseqüentemente também há um maior interesse em discutir sobre a doença, tanto pelos profissionais da saúde como pela sociedade como um todo. O assunto que em outros tempos já foi motivo de vergonha e tabu, hoje está cada vez mais em alta, permitindo a ampliação do debate.

Mesmo que os mecanismos neurológicos estejam sendo investigados com maior atenção e vigor pela comunidade científica, os fatores externos, como desigualdade social, problemas socioeconômicos e questões sociopolíticas também exercem papel fundamental na alteração da saúde mental das pessoas.

Os primeiros antidepressivos descobertos na década de 1950 foram responsáveis por várias mudanças no panorama da depressão. Primeiro, despertaram o interesse dos cientistas pelo estudo e potencial terapêutico dos efeitos de medicamentos até então utilizados para outra finalidade, como foi o caso da isoniazida. Além disso, permitiram que estudos envolvendo as modificações de estruturas químicas de moléculas fossem realizados, abrindo novas possibilidades para a síntese de novos compostos com potenciais terapêuticos variados. Também foi possível caracterizar a doença "depressão", avaliando não só fatores ambientais responsáveis por favorecer o desenvolvimento da doença, mas como também os mecanismos neurobiológicos envolvidos no distúrbio, visto que os neurotransmissores não eram compreendidos em sua totalidade até então.

A iproniazida, que foi o primeiro fármaco antidepressivo descoberto, era utilizado para tratamento da tuberculose, e teve seu efeito secundário identificado de forma totalmente não intencional. Dessa forma, pode-se dizer que em alguns casos, certos medicamentos utilizados para determinada enfermidade, podem ter utilidade no tratamento de outras doenças, desde que estudos sejam capazes de comprovar o benefício.

Além disso, mesmo que os resultados tenham sido otimistas no início, logo depois foi possível identificar que esse medicamento novo apresentava efeitos adversos graves, como a "crise do queijo", que provoca taquicardia em pacientes

hipertensos. Tal fato pode ser explicado pela limitação que a comunidade científica encontrava na época, não somente em relação ao medicamento, mas como também em relação aos mecanismos envolvidos na modulação do sistema nervoso, como por exemplo a existência da enzima monoaminoxidase (MAO), responsável pela degradação dos neurotransmissores a nível intraneuronal.

Em relação aos antidepressivos tricíclicos, como a imipramina, o intuito inicial era sintetizar moléculas derivadas do iminodibenzil, para então avaliar a viabilidade desses compostos como agentes anti-histamínicos. Entretanto, assim como ocorreu com os inibidores da MAO, o efeito secundário da clorpromazina, que foi o derivado mais promissor sintetizado, se mostrou mais notável do que o efeito de interesse no momento, que era a atividade nos receptores de histamina. Dessa forma, novamente os cientistas começaram a dar mais atenção aos efeitos adversos de certos medicamentos, sendo que os mesmos nem sempre trazem malefícios aos pacientes.

As moléculas derivadas, em certas situações, podem ser mais ativas e mais específicas do que o composto original, despertando o interesse dos cientistas em sintetizar novos compostos que poderiam ser utilizados não somente no tratamento da depressão, mas como também outras doenças.

Sendo assim, após esforços de diversas comunidades científicas, que ao longo dos anos puderam compreender de forma mais clara a doença depressão propriamente dita, principalmente os mecanismos neurobiológicos envolvidos, além do conhecimento sobre os próprios medicamentos que poderiam apresentar efeitos antidepressivos, foi possível sintetizar a fluoxetina.

Isso só foi possível porque os cientistas estavam cientes sobre a importância das modificações nas estruturas moleculares, sendo capazes de avaliar se a atividade do derivado é maior ou menor, além dos impactos que essas modificações têm a respeito da farmacocinética do composto. Além disso, quando a síntese da fluoxetina ocorreu, diversas hipóteses envolvendo a etiologia da depressão já haviam sido discutidas, permitindo que os cientistas tivessem uma referência de alvo molecular específico, que nesse caso é a bomba de recaptção de serotonina.

Então, a classe dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina foi a primeira em que houve um planejamento racional envolvendo o fármaco e o alvo, com o intuito de diminuir os efeitos adversos relacionados aos IMAO e ATC. Entretanto, por mais que esses medicamentos sejam amplamente utilizados na clínica da depressão, eles apresentam limitações que podem prejudicar o tratamento.

O revés mais notável está relacionado aos efeitos adversos, como ganho de peso, perda da libido e anedonia, que diminuem consideravelmente a qualidade de vida do paciente, o que pode fazer com que a pessoa abandone o tratamento. Outra desvantagem está relacionada com a demora para o início da melhora, sendo os sintomas só começam a atenuar, em média, somente duas semanas após o tratamento, o que pode ser um fator de risco para pacientes com depressão grave e alto risco de suicídio.

Dessa forma, se faz necessário avaliar novos tratamentos mais modernos e eficazes, que explorem outros mecanismos neurobiológicos nem sempre estão relacionados aos principais neurotransmissores. Um desses tratamentos envolve o uso de quetamina, que é uma droga de abuso com alto potencial de causar dependência. Entretanto, quando administrada em dose única, em ambiente controlado e com supervisão de um profissional, se mostra eficaz na amenização de sintomas depressivos e pensamentos suicidas, onde o paciente está sob risco de morte iminente.

Da mesma forma que os medicamentos e tratamentos avançam, alguns fatores de prevenção também precisam ser elucidados. Um dos exemplos mais recentes está relacionado à saúde da microbiota intestinal, que, segundo alguns estudos, é capaz de modular diversos mecanismos do organismo, inclusive a modulação da produção de neurotransmissores responsáveis pelo bom humor das pessoas.

Nenhuma doença deve ser encarada exclusivamente através do uso de medicamentos, mas também pelo lado da prevenção e adoção de tratamentos que envolvem diversos profissionais de várias áreas do conhecimento.

Quando se fala em depressão, sem dúvidas os medicamentos tiveram um papel importantíssimo na década de 1950, pois mudaram o panorama da doença, permitindo avanços em diversas áreas do conhecimento, que envolve, as neurociências, química farmacêutica, farmacologia, psiquiatria, entre outras.

Sendo assim, não se trata de uma doença com uma única causa e nem uma única solução. Com o auxílio de várias áreas, com suas particularidades, respeitando suas limitações e competências, o paciente pode esperar resultados otimistas a partir da multidisciplinaridade necessária que a doença exige.

Além disso, as políticas públicas se mostram pertinentes, pois é dever do Estado propiciar as condições adequadas para o desenvolvimento de uma sociedade

mais justa e igualitária, onde os cidadãos encontrem qualidade de vida para diminuir as preocupações que a vida contemporânea oferece.

## 10. Referências:

ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**, 5ª edição, 2014.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. Campanha Setembro Amarelo, Disponível em: <<https://www.setembroamarelo.com/>> Acessado em 18 de novembro de 2020.

ATKINSON,RM;DITMAN,KS.. Tranylcypromine: A review. *Clinical Pharmacology Therapy* 1965; 6: 631-55.

AYD,FJ. The early history of modern psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5: 71-84.

ASATOOR,AM;LEVI,AJ;MILNE,MD. Tranylcypromine and cheese. *Lancet* 1963; ii: 733.

ÁLAMO,C;LÓPEZ-MUÑOZ,F;BHARATA,VS;CUENCA,E. La contribución de la reserpina al desarrollo de la psiquiatría y su papel en la investigación neurobiológica. *Rev Psiquiatr Fac Med Barc* 2004; 31:130-9.

ASHCROFT,GW;CRAWFORD,TBB. 5-hydroxy-indole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological disease. *Lancet* 1966; ii: 1049-52.

ANDREASEN,JT;GYNTHER,M;RYGAARD,A et al. Does increasing the ratio of AMPA-to-NMDA receptor mediated neurotransmission engender antidepressant action? Studies in the mouse forced swim and tail suspension tests. *Neurosci Lett*. 2013; 546: 6–10.

ANDRADE,C.Ketamine for depression, 4: in what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency? *J Clin Psychiatry*. 2017; 78(7): e852–e857.

ALKERMES. Alkermes reports on outcome of FDA advisory committee meeting on ALKS 5461 for the adjunctive treatment of major depressive disorder. Disponível em <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=92211>

ADLER,DA;MCLAUGHLIN,TJ;WH,ROGERS et al. Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(9):1569–1576.

BAUMEISTER;HAWKINS.Incoherence of neuroimaging studies of attention deficit/hyperactivity disorder;*Clinical Pharmacology*, 2001.

BERTON,OLIVIER;NESTLER,ERIC;*New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines*; Nature Reviews, Volume 7, fevereiro de 2006.

BLASCHKO,H;RICHTER,D;SCHLOSSMAN,H. The inactivation of adrenaline. *J Physiol (London)* 1937; 90: 1-19

BOSWORTH,DM;FIELDING,JW;DAMAREST,L;BONAQUIST,M.Marsilid® as its affects osseous tuberculosis. Quart Bull Sea View Hosp 1955; 16: 134-40.

BAN,TA. Pharmacotherapy of depression: A historical analysis. J Neural Transmission 2001; 108: 707-16.

BURGER,A;YOST,WL. Arylcyclohexylamines. I. 2-phenylcyclopropylamine. Journal of American Chemistry Society 1948; 70: 2198-201.

BLACKWELL,B. Hypertensive crisis due to Monoamine Oxidase Inhibitors. Lancet 1963; ii: 849-51.

British Medical Research Council. Report of Clinical Psychiatry Committee: Clinical trial of the treatment of the depressive illness. Br Med J 1965; i: 881-6.

BAN,B. Psychopharmacology of Depression. A Guide for Drug Treatment. Basel: Karger 1981.

BRODIE,BB;OLIN,JS;KUNTZMAN,R;SHORE,PA.Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. Science 1957; 125: 1293-4.

BESENDORF,H;PLETSCHER,A. Beeinflussung zentraler Wirkungen von Reserpin und 5-Hydroxytryptamin durch Isonicotinsäurehydrazide. Helv Physiol Acta 1956; 14: 383-90.

BLIER,P;DE MONTIGNY,C. Current advances and trends in the treatment of depression. Trends Pharm Sci 1994; 15: 220-6.

BLACK,MD.Therapeutic potential of positive AMPA modulators and their relationship to AMPA receptor subunits. A review of preclinical data. Psychopharmacology. 2005; 179(1): 154–163.

BRUNONI,AR;LOPES,M;FREGNI,F. .A systematic review and metaanalysis of clinical studies on major depression and BDNF levels:implications for the role of neuroplasticity in depression. Int J Neuropsychopharmacol. 2008; 11(8): 1169–1180.  
CUI,RANJI; *A Systematic Review of Depression*, Current Neuropharmacology, 2015, Vol. 13, No. 4

CUIJPERS,PIM;BEEKMAN,AARTJAN;REYNOLDS,CHARLES; Preventing Depression: A Global Priority; American Medical Association;2012.

CASTILLA DEL PINO,C. Síndrome hiperesténico. Alteraciones de la personalidad consecutivas a la terapéutica hidrazídica. Actas Luso Esp Neurol Psiquiat 1955; 14: 210-9.

CRANE,G. Iproniazid (Marsilid®) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiatr Res Rep* 1957; 8: 142-52.

CAREY,WT. Delivering Aid to the mentally ill. Disponível em : <http://www.medicalalumni.org>

COLODRÓN,A. Psiquiatria Biológica: Historia y método. In: Cervilla JA, García-Ribera C Eds, *Fundamentos biológicos en psiquiatria*.Barcelona: Masson S.A. 1999; 3-9.

CURZON,G. How reserpine and chlopromazine act: the impact of key discoveries on the history of psychopharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 61-3.

CHESSIN,M;KRAMER,ER;SCOTT,CC..Modification of the pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 119: 453-60.

COPPEN,A. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1967; 113: 1237-64.

COPPEN,A;SHAW,DM;FARRELL,JP. Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* 1963; i: 79-81.

CUENCA,E;SALVÁ,JA;VALDECASAS,FG. Some pharmacological effects of desmethylimipramine (DMI). *Int J Neuropharmacol* 1964; 3: 167-71.

CUI,RANJI. A Systematic Review of Depression, *Current Neuropharmacology*, 2015.

CARLSSON,A;FUXE,K;DEGERSTEDT,U.The effect of imipramine on central 5-hydroxytryptamine neurons. *J Pharm Pharmacol* 1968; 20: 150-1.

CARLSSON,A. Structural specificity for inhibition for 14C-5- hydroxytryptamine uptake by cerebral slices. *J Pharm Pharmacol* 1970; 22: 729-32.

CORSSEN,G;DOMINO,EF. .Dissociative Anesthesia. *Anesth. Analg.* 1966, 45, 29–40.

CHAUDHARY,AMNA. A Review of Samidorphan: A Novel Opioid Antagonist

DEAN,JASON;KESHAVAN,MATCHERI;*The Neurobiology of Depression:An integrated view*;Asian Journal of Psychiatry;2017

<https://drauziovarella.uol.com.br/entrevistas-2/anfetaminas-entrevista/>; acessado em 18 de novembro de 2020).

DAVIS,P. .Ketamine hydrochloride (Ketalar). *Clinical Pharmacy. Therapy.* 1970, 11, 777–780.

DOMINO,EF;DOMINO,SE. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin. Pharm. Ther.* 1984, 36, 645–653.

ENGLEMAN,EA;WONG,DT;BYMASTER,FP. Antidepressivos (III). El triunfo de la política de diseño racional de psicofármacos: descubrimiento de la fluoxetina e

introducción clínica de los ISRS. In: López-Muñoz F, Alamo C Eds, Historia de la Psicofarmacología. "La revolución de la psicofarmacología": historia del tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2007; 719-46.

EHRICH,E;TURNCLIFF,R et al. Evaluation of opioid modulation in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(6): 1448–1455.

FOX,HH;GIBAS,JT. Synthetic tuberculostatics. VII. Monoalkyl dederivatives of isonicotinyhydrazine. *J Organic Chem* 1953; 18: 994-1002

FILIP,KB. 40 Jahre Imipramin. Ein Antidepressivum hat die Welt verändert. Disponível em : <http://www.medizin-2000.de> Acessado em 04 de outubro de 2021.

FULLER,RW;WONG,DT;MOLLOY,BB. Effect of 3-(p-trifluore- thylphenoxy)-n-methyl-3-phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 193: 796-803.

FREIS,ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *New England Journal of Medicine* 251(25): 1006–1008

FANGMANN,P;ASSION,HL;JUCKEL,G. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. part II: tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 1-4.

FREIS,EDWARD.Mental Depression in Hypertensive Patients Treated for Long Periods with Large Doses of Reserpine. *New England Journal of Medicine* 251(25): 1006-1008.

FELGER,JC;LOTRICH,FE. Inflammatory cytokines in depression:neurobiological mechanisms and therapeutic implications.*Neuroscience*. 2013; 246: 199–229.

Food and Drug Administration. Minocin minocycline for injection.Disponível em [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/050444s049lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/050444s049lbl.pdf).

GRUNBERG,E;SCHNITZER,RJ. Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis of mice. *Bull Sea View Hosp* 1952; 13: 3-11.

GLOWINSKI,J;AXELROD,J .Inhibition of uptake of tritiated noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature* 1964; 204: 1318-9.

GOODWIN,PK;BUNNEY,WE. Depression following reserpine: a reaevaluation. *Semin Psychiatr* 1971; 3: 435-48.

GEYER,MA;DAWSEY,WJ;MANDELL,AJ. Fading: a new cytofluorimetric measure quantifying serotonin in the presence of catecholamines at the cellular level in brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1978;207: 650-67.

GREENWOOD,RYAN e col. A Practical Animal Model For Depression By Reserpine-Administred Mice. Juniper Publishers,2018.

GARFIELD,JBB;COTTON,JM;ALLEN,NB et al.Evidence that anhedonia is a symptom of opioid dependence associated with recent use. Drug Alcohol Depend. 2017; 177: 29–38.

HAMMEN,CONSTANCE;*Risk Factors for Depression:An Autobiographical Review*;Annual Review of Clinical Psychology,2017.

HARE,MLC. Tyramine oxidase: A new enzyme system in the liver. Biochem J 1928; 22: 968-79.

HEALY,D. The antidepressant era. Cambridge: Harvard University Press 1997.

HOLLISTER,LE. The beginning of psychopharmacology. A personal account. In: Ban TA, Healy D, Shorter E Eds, The rise of psychopharmacology and the story of CINP. Budapest: Animula Publishing House 1998; 41-4.

HARRISON,C.Trial watch: opioid receptor blocker shows promise in Phase II depression trial. Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(6): 415.

HUSTVEIT,O;MAURSET,A;OYE,I. .Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, sigma and muscarinic receptors. Pharmacol Toxicol. 1995;77:355–359. doi:10.1111/j.1600- 0773.1995.tb01041.x

HARMER,CATHERINE;DUMAN,RONALD;COWEN,PHILIP.How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches.

IBANEZ,GRAZIELLE;MERCEDDES,BRUNA;et. al;*Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão*;Revista Brasileira de Enfermagem,2014.

INGERSOLI,E. An integral view of antidepressants. Our Lady of Holy Cross Seminar June 1st, 2002. Disponível em: <http://www.csuohio.edu/casal/NOAD.htm>

JACOBSEN,E. The early history of psychotherapeutic drugs. Psychopharmacology 1986; 89: 138-44.

KLINE,NS. Monoamine Oxidase Inhibitors: an unfinished picaresque tale. In: Ayd FJ, Blackwell B Eds, Discoveries in Biological Psychiatry. Baltimore: Ayd Medical Communications 1984; 194-204.

KUHN,R. Geschichte der medikamentösen Depressionsbehandlung. In: Linde OK Ed, Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Klingenmünster: Tilia-Verlag 1988; 10-27.

LICHTENTHALER,FW. Emil Fischer: his personality, his achievements and his scientific progeny. European Journal Organic Chemistry 2002: 4095-122.

LÓPEZ-MUNOZ,F;ASSION,HJ;ALAMO,C;GARCIA-GARCIA,P;FANGMANN,P.La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepresiva. *Ann Psiquiatr* 2008; 24: 56-70.

LOOMER,HP;SAUNDERS,IC;KLINE,NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 1958; 8: 129-41.

LECRUBIER,Y;GUELF,JD.. Efficacy of reversible inhibitors of monoamine oxidase-A in various forms of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (Suppl 360): 18-23.

LEHMANN,HE;CAHN,CH;VERTEUIL,RL. The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). *Can Psychiatr Assoc J* 1958; 3: 155-64.

LÓPEZ-MUÑOZ,F;ÁLAMO,C;CUENCA,E. Historia de la Psicofarmacología. In: Vallejo J, Leal C Eds, *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona: Ars Medica 2005; 1709-36.

LÓPEZ-MUNOZ,F;CUENCA,E,;ALAMO,C. Historia de la psicofarmacología preclínica en España. In: López-Muñoz F, Alamo C Eds, *Historia de la Psicofarmacología. La consolidación de la psicofarmacología como disciplina científica: aspectos ético-legales y perspectivas de futuro*. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2007;

LAPIN,JP,;OXENKRUG,GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; i: 132-6.

LE MEURER,L;BECKER,JA;BELFORT,K et al. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev*. 2009; 89(4): 1379–1412.

LANGEVITZ,P;LIVNEH,A;BANK,I et al. Benefits and risks of minocycline in rheumatoid arthritis. *Drug Saf*. 2000; 22(5): 405–414.

LEVKOVITZ,Y;MENDELOVICH,S;HAWKES,S et al. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry*.

MATUSSEK,N. Anfänge der biochemisch-psychiatrischen Depressions forschung. In: Linde OK Ed, *Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit*. Klingenmünster, Tilia-Verlag 1988; 190-5.

MARSDEN,CA;CONTI,J;STROPE,E;CURZON,G;ADAMS,RN.Monitoring 5-hydroxytryptamine release in the brain of the freely moving unanesthetized rat using in vivo voltammetry. *Brain Res* 1979; 171:86-99.

MCAFOOSE,J;BAUNE,BT..Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33(3): 355–366.

MADDOX,VH;GODEFROI,EF;PARCELL,RF. The Synthesis of Phencyclidine and Other 1-Arylcyclohexylamines. *J. Med. Chem*. 1965, 8, 230–235.

NUEDEXTA® Prescribing Information. Aliso Viejo, CA: Avanir Pharmaceuticals, Inc.; Janeiro de 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Disponível em: <[https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/prevalence\\_global\\_health\\_estimates/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/)> Acesso em: (19 de novembro de 2020.)

O'DONOVAN,A;RUSH,G;HOATAM,G et al.Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2013; 30(4): 307–314.

O'GORMAN,C,,IOSIFESCU.DV;JONES,A et al. Clinical development of AXS-05 for treatment resistant depression and agitation associated with Alzheimer's disease. P7–122. Presented at the APA Annual Meeting 2018; May 5-9, 2018; New York, NY

PLETSCHER,A;SHORE,PA;BRODIE,BB. Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. *Science* 1956; 122: 374-5.

PAIONI,R. *Chemie der Antidepressiva*. In: Langer G, Heimann H Eds, *Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie*. Viena - Nueva York: Springer-Verlag 1983; 59-65.

PLETSCHER,A .On the eve of the neurotransmitter era in biological psychiatry. In: Ban TA, Healy D, Shorter E Eds, *The rise of psychopharmacology and the story of CINP*. Budapest, Animula Publishing House 1998; 110-5.

PRESKORN,SH .*Farmacología clínica de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*. Caddo: Professional Communications,Inc. 1996.

RITCHIE,HANNAH;ROSER,MAX;*MENTAL HEALTH*; publicado em <https://ourworldindata.org/mental-health>, acessado em 18 de novembro de 2020

REES,WL. Treatment of depression by drugs and other means. *Nature* 1960; 186: 114-20.

ROBINSON,EMMA. *Psychopharmacology: From serendipitous discoveries to rationale design, but what next?* 2018.

RAGGUETT,RM;RONG,C;JD,ROSENBLAT et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of buprenorphine + samidorphan for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(4): 475–482.

RAGGUETT,RENEE-MARIE;TAMURA,JOCELYN;MCINTYRE,ROGER.Keeping up with the clinical advances: depression.

ROSENBLATT,JD;MCINTYRE,RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* 2018; 227: 219–225.

REYNOLDS EH, WILSON JV. *Depression and anxiety in Babylon*. *J R Soc Med.* 2013;106(12):478-481. doi:10.1177/0141076813486262

SANDLER,M. Monoamine oxidase inhibitors in depression: history and mythology. *J Psychopharmacol* 1990; 4: 136-9.

SELIKOFF,JJ;ROBITZEK,EH;ORNSTEIN,GG.Treatment of pulmonary tuberculosis with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *JAMA* 1952; 150: 973-80.

SNEADER,W.. Drug discovery: the evolution of modern medicines. Chichester: John Wiley & Sons 1985.

SHORTER,E. A history of psychiatry. From the era of the asylum to the age of Prozac®. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1997.

SCHILDKRAUT,JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiat* 1965; 122:509-22.

SCHILDKRAUT,JJ;;SCHANBERG,SM;BREESE,GR;KOPIN,IJ..Norepinephrine metabolism and drugs used in the affective disorders: A possible Mechanism of action. *Am J Psychiatry* 1967; 124: 600-8.

SHEN,WW;GIESLER,MC.The discoverers of the therapeutic effect of chlorpromazine in psychiatry: qui étaient les vrais premiers praticiens? *Can J Psychiatry* 1998; 43: 423-4

STAHL,SM .Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013

ROSENBLATT,JD;MCINTYRE,RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* 2018; 227: 219–225.

SCHREIBER,S;BLEICH,S;PICK,CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects – a possible opioid involvement in severe depression? *J Mol Neurosci.* 2002; 18(1–2): 143–149.

TIPTON, CM. The history of "Exercise Is Medicine" in ancient civilizations. **Advances in Physiology Education**, v. 38, n. 2, p. 109-117, 2014..

TANSEY,T.Las instituciones públicas y privadas y el avance de la psicofarmacología. In: López-Muñoz F, Alamo C Eds, Historia de la Psicofarmacología. La consolidación de la psicofarmacología como disciplina científica: aspectos ético-legales y perspectivas de futuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2007; 1165-86.

TENORE,PL. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. J Addict Dis. 2008; 27(3): 49–65.

TWAROG.BM. Serotonin: History of a discovery. Com Biochem Physiol 1988; 91C: 21-4.

HM;VAN PRAAG;B,LEIJNSE. Die Bedeutung der Psychopharmakologie für die klinische Psychiatrie. Systematik als notwendiger Ausgangspunkt. Nervenarzt 1964; 34: 530-7.

TENORE,PL. Psychotherapeutic benefits of opioid agonist therapy. J Addict Dis. 2008; 27(3): 49–65.

UPPAL,ARCHANA;SINGH,ANITA; et al.;*Antidepressants: Current Strategies and Future Opportunities*; Current Pharmaceutical Design, 2010, 16, 4243-4253.

VETULANI,JERZY;NALEPA,IRENA;*Antidepressants: past, present and future*;European Journal of Pharmacology 405 351–363, ano 2000.

VAN PRAAG,HM .Monoaminas y depresión: una visión retrospectiva. In: López-Muñoz F, Alamo C Eds, Historia de la Psicofarmacología. De los orígenes a la medicina científica: sobre los pilares biológicos del nacimiento de la psicofarmacología. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2007; 517-44.

VELTISHCHEV, D.YU; et.al;*Risk factors and prevention of recurrent dynamics of depression*;2017

VOLZ,HP;GLEITER,CH;WALDMEIER,PC;STRUCK,M;MOLLER,HJ.. Brofaromine - a review of its pharmacological properties and therapeutic use. J Neural Transm 1996; 103: 217-45.

WONG,DT;HORNG,JS;BYMASTER,FP;HAUSER,KL;MOLLOY. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-Methyl-3-Phenylpropylamine. Life Sci 1974; 15: 471-9.

WONG,DT;HORNG,JS;FULLER,RW. Kinetics of serotonin accumulation into synaptosomes of rat brain. Effects of amphetamine and chloroamphetamines. Biochem Pharmacol 1973; 22: 311-22.

WILLIAMS,NR;HEIFETS,BD;BLASEY,C et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. Am J Psychiatry. 2018; 175(12): 1205–1215.

WHO,2021- (<https://www.who.int/health-topics/depression>) Acessado em 03 de outubro de 2021.

WELLBUTRIN® Prescribing Information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; Agosto de 2017.

YOUDIM,MBH. Multiple forms of monoamine oxidase and their properties. In: Costa E, Sandler M Eds, Monoamine Oxidases: New Vistas. Vol 5 of Advances in Biochemical Psychopharmacology. New York: Raven 1972; 67-77.

ZELLER,E;BARSKY,J;FOUTS,JR;KIRCHHEIMER,WF;VAN ORDER,LS. Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotinic-2-isopropyl-hydrazide (IIH) on bacterial and mammalian enzymes. *Experientia* 1952; 8: 349.