

A ERA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Revisão sobre a escolha de um antidepressivo na prática clínica

Resumo

Objetivo: Detectar através da análise da evolução histórica dos antidepressivos (ADs) e de seus putativos mecanismos de ação se há base científica que oriente seu emprego clínico. **Método:** análise de estudos clínicos e de revisões sistemáticas relevantes publicadas nos últimos sessenta anos sobre os mecanismos de ação e emprego clínico de ADs, sua relação com os sistemas de classificação diagnóstica em psiquiatria, com o papel das agências reguladoras e com a evolução do sistema de patentes vigentes. **Resultados:** não é possível justificar com os dados clínico-científicos disponíveis a escolha clínica desse ou daquele grupo de ADs. **Conclusão:** Estudos clínico abertos, duplo-cegos randomizados não se prestam à escolha do emprego clínico de um dado AD. Como “metanálises” são baseadas nos referidos estudos seus resultados são conflitantes. A escolha de um AD continua calcada na experiência do psiquiatra.

Thase (2008) publicou um interessante artigo a respeito da escolha de um antidepressivo, indagando se os Inibidores de Recaptura de Serotonina e de Noradrenalina (IRSN) são ou não mais eficazes que os Inibidores Seletivos de Recaptura de Serotonina (ISRS).

A controvérsia existe e as opiniões são as mais variadas e descontraídas. Em parte, a confusão se deve ao fato de os mesmos grupos acadêmicos realizarem pesquisas clínicas comparando substâncias de um ou de outro grupo com placebo e, eventualmente, entre si.

Entretanto, essa controvérsia – a de um medicamento antidepressivo ser mais potente e eficaz que outro – remonta à década de 1960, coisa do século passado.

Até meados da década de cinquenta do finado século, a depressão endógena – primária, recorrente ou melancólica – era considerada uma doença rara, cuja ocorrência era muito menor que a da psicose maníaco-depressiva: a cada milhão de indivíduos, de 50 a 100 recebiam esse diagnóstico.

A situação era tão desanimadora que os então recém-lança-

dos antidepressivos, como os IMAO (iproniazida, isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina, nialamida) e os tricíclicos (imipramina, desmetilimipramina, monocloroimipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, doxepina) recebiam pouca atenção de seus fabricantes, que estavam muito mais interessados no desenvolvimento de neurolépticos antipsicóticos.

Além disso, havia a previsão da Organização Mundial da Saúde de que haveria um crescimento na demanda de leitos psiquiátricos da ordem de 14 a 20% nos próximos dez anos, independentemente do diagnóstico.

Na mudança do século, de 1960 até 2004, o número de pacientes de depressões passou a ser de 100.000 em cada milhão de indivíduos!

Ainda é objeto de hipóteses diversas o que levou a essa mudança de expectativa, e para se ter uma noção do conjunto, é necessário ver de perto cada peça do mosaico, sem deixar de lado minúcia alguma.

CÓDIGO DE PATENTES

Entre 1958 e 1970, o código internacional de registro de patentes, no setor da indústria químico-farmacêutica, sofreu mudanças drásticas. Até então, patenteava-se o processo de síntese de uma substância. Tanto assim que o laboratório Parke-Davis patenteou o método de síntese do succinato sódico de cloranfenicol sob o nome “Cloromicetina”. Logo a seguir, um laboratório italiano, Carlo Erba, patenteou a forma de sintetizar o palmitato de cloranfenicol com o nome fantasia “Quemeticina”. Acontece que o palmitato era mais estável que o succinato e quase se transformou em sinônimo de cloranfenicol.

Esse processo poderia ser aplicado em qualquer substância, bastava-se mudar o método de síntese para se chegar a um sal que fornecesse os mesmos níveis de concentração plasmática média. Conceitos como os de concentração plasmática eficaz, concentração sináptica junto aos receptores, bioequivalência e biodisponibilidade, só chegariam muito mais tarde.



Não houve cópias ou diferentes métodos de síntese para os antidepressivos. Seu mercado, de tão restrito, tornava mais fácil e econômico que cada laboratório sintetizasse seu próprio composto a partir do núcleo comum.

Eis que, entretanto, percebendo as brechas abertas, providências foram tomadas: o objeto passível de patente e proteção torna-se o produto final, a substância ativa, o **MEDICAMENTO!**

A indústria química e os fabricantes de medicamentos passaram a registrar, a patentear, o produto final, sua síntese, assim como a de outros produtos e outros sais semelhantes que pudessem, eventualmente, demonstrar algum efeito terapêutico.

A revolução foi tão grande que o bloco comunista, o subcontinental indiano, a África, a Itália e a América Latina não assinaram o acordo! Isso explica o florescimento de indústrias químicas sofisticadas, capazes de sintetizar o mesmo produto final – os similares – em diversos países, como Hungria, Índia e Itália.

Com a queda do muro de Berlim e a solidificação da União Europeia, as resistências foram minando de forma progressiva, e hoje a propriedade intelectual é quase universalmente aceita. Por isso é que ocorre a briga pela quebra de patentes de medicamentos indispensáveis e de uso social, exemplo dado pelo Brasil no que tange aos medicamentos utilizados no controle da viremia em pacientes aidéticos, eufemicamente chamados de soropositivos, o que é uma forma de discriminação humanizada. Chamar leproso de hanseníaco não mudou seu drama.

Como se vê, se a mudança não ocorresse, qualquer laboratório poderia sintetizar esse ou aquele ou todos os antidepressivos que lhe aprovesse.

A situação modificou o comportamento das agências que regulam o licenciamento, a comercialização de medicamentos. O objetivo era, e é, impedir a proliferação de remédios que têm o mesmo efeito e a mesma eficácia, os conhecidos “medicamentos eu também”, “cópias” (me too, copycat): substâncias que agem da mesma forma e não apresentam nenhuma vantagem, seja em eficácia ou em tolerabilidade.

Julgando a situação presente, essa regra não foi observada de forma neutra: a monocloroimipramina (clomipramina), considerada o mais eficaz antidepressivo desde sua síntese em 1958, só foi licenciada nos Estados Unidos em 1990, após os trabalhos de Rappaport (1989) demonstrarem sua eficiência no tratamento de transtorno obsessivo compulsivo.

Não resta dúvida que a disponibilidade de antidepressivos eficazes estimulou um refinamento no diagnóstico e no prognóstico dessas formas de adoecer mental.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

No período acima mencionado, os sistemas diagnósticos empregados eram bastante falhos e induziam mais às confusões que às corretas classificações.

No que diz respeito à psiquiatria, tanto o DSM-II como a CID-8 – e posteriormente, a CID-9 – não possibilitavam um diagnóstico que fosse universalmente reconhecido ou mesmo que servisse como forma de comunicação entre os profissionais da área. A situação era tão caótica que alguns países, e mesmo certos grupos, usavam critérios ou classificações próprias. A Classificação Internacional de Doenças, que servia bem às outras especialidades, tinha seu uso restrito às finalidades estatísticas oficiais em psiquiatria. A mudança de diagnóstico, em um mesmo paciente internado em dois nosocômios separados por uma rua e alguns meses, era mais que comum e, por vezes, os diagnósticos díspares eram assinados pelo mesmo médico assistente ao referendar anamnêses de admissão feitas por diferentes acadêmicos-residentes!

Kendell e cols. (1971,1975), dentro do projeto UK-US para analisar diferenças diagnósticas entre os dois centros de pesquisa, notaram uma tendência da psiquiatria americana utilizar mais os diagnósticos de reação, de ansiedade e de psicose maníaco-depressiva em pacientes que, na Inglaterra, seriam esquizofrênicos. Os americanos julgavam ser a esquizofrenia muito mais grave e estigmatizante.

No capítulo específico dos transtornos de humor, a indefinição diagnóstica era e é tamanha que, em pleno século XXI, lança-se mão de subterfúgios que escondem ignorância quando se recorre ao diagnóstico espectral, classificação já utilizada entre 1913 e 1970.

Enfim, em nossos dias, ao se julgar criar uma novidade, a mudança evolutiva de rubrica diagnóstica continua a dificultar a tarefa de tratar corretamente as doenças do humor vital (Bueno, 2007), retornando ao espectro bipolar que engloba desde normopatas hipertímicos até maníacos delirantes, de reações de luto à depressão grave com idéias prevalentes de suicídio, síndrome de Cotard ou estupor melancólico.

Kristinan & Nestler (2008) concluem que o diagnóstico oficial das depressões continua subjetivo em sua essência, uma vez que a fisiopatologia é fragmentada e, principalmente, idiopática.

Os AA estressam que os múltiplos fatores de risco e etiologias variadas causam uma inextricável confusão genética, principalmente por não haver modelo animal para essa enfermidade.

Em última análise, os sistemas taxonômicos atuais não são con-

ARTIGO //

por **J. ROMILDO BUENO**

fiáveis no que se refere às depressões. Escolher corretamente um antidepressivo baseado em critérios diagnósticos é tarefa árdua e subjetiva.

Conhecemos melhor os fatores que predisõem à recaída do que os critérios diagnósticos. Assim, McCall (2008) assinala que cerca de 70% dos pacientes psiquiátricos apresentam alterações no ciclo sono-vigília. Nos que padecem de transtornos de humor, essas alterações do padrão de sono estão entre as últimas a se normalizar e sua persistência é sintoma indicador de recaída ou recidiva.

A mesma coisa acontece com a linhagem depressiva: parentes próximos que cometeram suicídio servem de indicador para risco de suicídio no paciente que está sendo tratado.

Giramos em círculos que talvez tenham menor diâmetro, mas a dificuldade diagnóstica objetiva persiste.

DEPRESSÃO MASCARADA

No que concerne tanto ao diagnóstico como à prevalência e à incidência dos transtornos do humor, a confusão tem origem na década de 1960, quando foi criado o impreciso conceito de “depressão mascarada” ou *depressio sine depressione*, isto é, apesar da ausência da constelação sintomática depressiva, o indivíduo padece de depressão, é incluído nas estatísticas como deprimido.

As depressões mascaradas eram conhecidas e reconhecidas sob outras denominações: *hidden depression*, *missed depression*, equivalentes depressivos, *larvierte depression*, *depresión larvada*, depressão atípica, depressão pseudoneurótica ou pseudossomática ou *latent depression* (Lopez-Ibor, 1969, 1972).

O tema, de tão importante, mereceu simpósios internacionais e publicações nos dois lados do Atlântico Norte. Na Suíça, em St. Moritz, realizou-se o Simpósio Internacional sobre Depressão Mascarada, coordenado por P. Kielholz (1973), e nos Estados Unidos, o psicanalista S. Lesse (1974) editou simpósio semelhante.

Nestes simpósios, caracteriza-se as depressões mascaradas como sendo diferentes da hipocondria ou de reações depressivas neuróticas. Em outras palavras, as depressões mascaradas, *sine depressione*, são entidades clínicas autônomas merecedoras de classificação, critérios diagnósticos, prognósticos e tratamentos específicos.

Alguns comentários sobre a apresentação da depressão mascarada:

“No que se refere à sintomatologia (sic), muitos pacientes com

depressão mascarada queixam-se de cefaleia. Outros sintomas comuns são os distúrbios cardíacos, dificuldades digestivas e dores do tipo neuralgia. A sintomatologia pode fielmente imitar qualquer doença orgânica.” (Walcher, W., in Kielholz, 1972 – discussion – p 45)

“Os múltiplos e diferentes sintomas da depressão mascarada descritos pelo Dr. Lopez-Ibor e aos quais os investigadores europeus dedicam crescente atenção, podem também ser vistos como alterações metabólicas que afetam as aminas biogênicas. Um caso típico apontado é a ‘mialgia parestética’ que resiste à cirurgia de remoção do disco intervertebral. Se, entretanto, for ministrado Tofranil (sic) ou algum outro antidepressivo com propriedades ativadoras, sua dor desaparece.” (Birkmayer, W., in Kielholz, 1972 – discussion – p 46)

Pelo conjunto da obra, dois autores merecem citação especial: Frank J. Ayd Jr., que publicou um livro intitulado “Recognizing the Depressive Patient and Essentials of Management and Treatment” (1961). E, por essa época, Michael Shepherd começou a defender que clínicos gerais fossem responsáveis pelo tratamento de pacientes deprimidos. Suas ideias foram defendidas no livro “Psychiatric illness in General Practice” (1966).

Pelos títulos já se pode entender a progressiva banalização e deterioração do diagnóstico de depressões. Tudo pode ser “depressão” e, principalmente, pode ser tratado com antidepressivos.

O interesse por diversas formas de depressão e seus tratamentos é coincidente com as mudanças que ocorriam no registro de patentes.

Dessa década crucial para as alterações que ocorriam nos sistemas de classificação, nas técnicas para tratamento de enfermidades mentais e no relacionamento entre a pesquisa universitária e a realizada por laboratórios produtores de medicamento, observações acuradas são raras. Há a impressão de que tudo era nublado, turvo.

Defendendo um continuum entre ansiedade (tensão) e depressão, Pöldinger (1967) propõe um método de “escolha correta do medicamento”: quando a tensão e ansiedade fossem elevadas, utilizar-se-iam substâncias ansiolíticas e antidepressivas com propriedades sedativas, como a amitriptilina, isolada ou associada ao clordiazepóxido. À medida que os dois polos se misturam, são propostos antidepressivos intermediários – trimipramina, por exemplo –, e quando a porção melancólica predominasse, entrariam em cena os antidepressivos ativadores: IMAO, imipramina, nortriptilina.



Não há “evidências” de que tal processo seja útil em nossos dias, apesar de sua utilização ainda nortear muitas escolhas e, principalmente, quando se associam antidepressivos.

O trabalho de Pödlinger é bem atual. Continuamos a confundir ansiedade e depressão, intencionalmente ou não, e para tanto, basta olhar alguns títulos que dizem respeito aos novos antidepressivos: “SSRIs in Depression and Anxiety” (Montgomery & Den Boer, 2001).

No hemisfério Norte, dentre os grupos predominantes nas publicações científicas, que englobavam os maiores produtores de medicamento, P. Kielholz (1972) e N. S. Kline (citado por Healy, 2004) propunham que 10 a 18% das pessoas que procuram ajuda médica padecem de depressão, e que na metade deles esta é “mascarada” por sintomas somáticos ou cognitivos.

Kielholz, com apoio da casa Ciba-Geigy, funda o Committee for the Prevention and Treatment of Depression.

No Reino Unido é lançado o programa Defeat Depression - DD, e surge nos Estados Unidos o Depression Awareness, Recognition and Treatment - DART.

A indústria farmacêutica E. Lilly apoia substancialmente os dois últimos programas, imprimindo e distribuindo oito milhões de cópias do folheto “Depression - What you need to know” e 200.000 pôsteres sobre o reconhecimento da depressão.

Esse esforço mereceu de Lew Judd, então diretor do NIMH, o seguinte comentário: “By making these materials available, **accessible in physicians’ offices** important information is effectively reaching the public” (grifo nosso).

Desde então, pacientes chegam aos consultórios com o diagnóstico já feito e sabedores de quais remédios lhes devem ser prescritos.

É indubitável e necessário que os pacientes deprimidos sejam corretamente informados e instruídos sobre sua doença e o tratamento que lhes é proposto. Familiares também necessitam de esclarecimentos, mas isso é ligeiramente diferente de colocar folhetos informativos em consultórios de médicos especialistas ou não. Se o Instituto Nacional de Saúde Mental - NIMH - desejasse esclarecer a população, que o fizesse por sua conta e risco, sem usar **em** consultórios médicos **material informativo elaborado por produtores de medicamentos**.

Para verificar o “progresso” feito no que tange as doenças do humor vital, basta se trocar “depressão mascarada” por “espectro bipolar” ou ainda por “fibromialgia” e, então se torna claro que no túnel do tempo, este não passa, é mais imóvel que a eternidade. Como diria Di Lampedusa “...se vogliamo che tutto rimanga come è, bisogna che tutto cambi” (1963).

A ERA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Na escolha clínica de qual o medicamento mais adequado para tratar um dado paciente deprimido, há de se “conhecê-lo” bem, saber sua origem, sua genealogia e como e por quais méritos orienta-se nossa opção.

Como é dito e repetido, estamos em plena era dos antidepressivos, que se alinham entre os remédios mais prescritos desde o século passado. E nem poderia ser diferente, uma vez que as depressões recorrentes e episódicas, quando associadas ao “espectro bipolar”, tornam-se um problema de saúde pública: situam-se entre as dez maiores causas de perda de vida por suicídio, perda de dias de vida dedicados ao tratamento, de absenteísmo laboral e, principalmente, de diminuição de qualidade de vida.

Interessante a posição dos burocratas da OMS: quando discutem problemas de saúde pública e seus riscos, incluem a noção de qualidade de vida, mas quando definem doença, a excluem! Aferram-se ao modelo epidemiológico-infectológico que denomina o atual “modelo médico” e recusam às **doenças psiquiátricas** tal *status*, eufemisticamente as denominam de **transtornos**.

Mal não lhes faria se lessem Jaspers (1928), no qual se define a doença em seu senso estrito como um desvio da média (ou do conjunto) acompanhado de diminuição da aptidão à vida e ao trabalho com um caráter de perigo, ou, se quisermos parecer mais “atualizados”, de “ameaça”.

E os primeiros antidepressivos a serem prescritos foram os IMAO. A história dos inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) e a dos comumente grupados sob a denominação de tricíclicos é bastante conhecida, inclusive a ideia de que seus mecanismos de ação, embora diferentes, conduzem ao mesmo ponto, o da melhor utilização sináptica de neuromoduladores cerebrais.

A diferença está em que os IMAO chegam a este objetivo por meio do aumento da síntese e da conseqüente maior liberação na fenda sináptica de neurotransmissores, enquanto os iminodibenzílicos o fazem por inibir a então chamada bomba de recaptção (o anglicismo foi posteriormente substituído por recaptura) da membrana pré-sináptica, permitindo um maior tempo de exposição dos receptores às aminas biogênicas, ao mesmo tempo em que sensibilizam os receptores pós-sinápticos aos seus efeitos.

Por esse tempo, pouco se sabia das interferências dessas substâncias com o sistema ATP-AMP cíclico, proteína G ou RNA mensageiro. O conceito de farmacogenética era menos claro e epigenética, endofenótipo e farmacogenômica ainda aguardavam suas definições.

ARTIGO //

por **J. ROMILDO BUENO**

Nessas momentosas décadas de 1960 e de 1970, outra disputa se instala: qual neurotransmissor é mais diretamente envolvido com a expressão dos sintomas depressivos, ‘afetivos’ ou aquele que mais se relaciona com a queda do humor vital, com a instalação do ‘vitale Traurigkeit’?

Os americanos do NIMH – no qual, à época, trabalhavam Brodie, Bunney, Davis, Murphy, Goodwin e Schildkraut – defendiam a hipótese das catecolaminas nas desordens afetivas (Schildkraut, 1965; Bunney & Davis, 1965; Bunney et al., 1970).

Para este grupo, as catecolaminas não apenas poderiam ser responsabilizadas pela alternância depressão-mania, mas substâncias como a desipramina, que inibiam a “bomba de recaptção” de noradrenalina, causavam viragem maníaca em deprimidos tratados.

Na Europa, pesquisadores como Ashcroft, Pare & Sandler, Tissot, Coppen, Shaw, Matussek, Deniker e Lõo davam crédito à serotonina por esses mesmos eventos, devido a uma série de achados: diminuição da concentração de metabólito de serotonina (5-HIAA) no cérebro de deprimidos (Ashcroft, 1966) ou da concentração de serotonina em cérebros de suicidas (Bourne et al., 1968).

Outros relatavam melhora de quadros depressivos com a utilização clínica do precursor da serotonina, L-triptofânio, usado isoladamente ou em combinação com antidepressivos (Coppen, Shaw & Farrel, 1964; Coppen e cols., 1967).

Entretanto, outras pesquisas apontavam para um envolvimento de ambos os neuromoduladores nos sintomas depressivos (Van Praag, 1967; Bueno & Himwich, 1967; Bourne et alii, 1968).

Nessa ocasião, foi observado que alguns anti-histamínicos, como a ciproheptadina e derivados do grupo das feniloxialquilaminas, apresentam propriedades bloqueadoras de receptores de serotonina ou interferem com sua utilização no sistema nervoso central.

Manipulando-se alguns desses compostos, chegou-se à mianserina, que antecedeu a síntese dos inibidores seletivos de recaptura de serotonina e, em meados desta década, Coppen e cols. saúdam sua aparição como um novo antidepressivo (Coppen et alii, 1976).

Kielholz (in Healy, 2004) avança a hipótese de que haveria diferenças no resultado final do tratamento com antidepressivos: um grupo agiria sobre a diminuição do aspecto psicomotor, do ‘drive’, como a imipramina, os IMAO e a desipramina; outros teriam seus efeitos mais pronunciados nos casos de depressões agitadas, nas quais um determinado grau de sedação seria bem-vindo, caso da trimipramina e da amitriptilina. Entretanto, a monocloimipramina, um potente inibidor da recaptura de serotonina, apresentava um efeito muito especial sobre o humor vital e sobre as emoções, um efeito difícil de qualificar e, mais ainda, de quantificar.

Com isso, conseguiu convencer Carlsson e seu grupo de Go-

temburgo, ligado à companhia farmacêutica ASTRA, a sintetizar e estudar inibidores seletivos de recaptura de serotonina como antidepressivos.

Contemporaneamente, Le Fur (1978) estudava, na França, uma substância que inibia seletivamente a recaptura de serotonina pelo neurônio pré-sináptico, a indalpina.

Inicia-se a era dos antidepressivos, que até hoje domina o cenário psiquiátrico.

O trabalho publicado por Carlsson, Corrodi e Berndtsson (citado por Healy, 2004) diz respeito à zimelidina, que fora patenteada em 1971 e que logo passou a ser das substâncias antidepressivas mais prescritas na Europa (Montgomery et alii, 1981a e 1981b; Naylor e Martin, 1985).

O mesmo entusiasmo cercou o uso clínico da indalpina, saudada como algo novo em eficácia e tolerabilidade (Gisselman, 1984; Lõo e cols, 1986).

A seguir, em 1973 é patenteada a fluvoxamina. A história de seu emprego clínico é paradigmática das dificuldades de se encontrar uma “correta indicação terapêutica”.

Sintetizada na Europa por laboratórios “pequenos”, conseguiu sobreviver às disputas por mercado de forma peculiar. Situada entre duas “eras”, a dos IMAO e tricíclicos e a recém-inaugurada dos inibidores seletivos de recaptura de serotonina, a introdução em clínica se fez comparando seus efeitos com os dos tricíclicos, considerados, então, os mais “eficazes”.

As primeiras pesquisas com fluvoxamina datam de 1977 (Seletu e cols., 1977), e relatam ser o medicamento muito eficaz nos tratamentos de depressões “endogenomórfas”, apesar de o teste ser em “estudo aberto”, como era hábito da época e usando instrumentos atuais como a escala de Hamilton (17 itens) para avaliação de depressão e a CGI - Clinical Global Impression.

Os resultados iniciais de Seletu e seu grupo são confirmados por Feldman et alii (1982) usando os mesmos instrumentos de avaliação e com as mesmas variações de dose: 50 a 200 mg/dia.

A seguir, aparecem os primeiros estudos randomizados e duplo-cegos (De Wilde & Doogan, 1982), nos quais a fluvoxamina é comparada com a monoclorimipramina, sendo que ambas as substâncias foram empregadas em doses variáveis entre 50 e 300 mg/dia, sendo que 300 mg/dia era a dose de monocloroimipramina empregada em depressões resistentes.

Os resultados evidenciam igualdade de efeitos terapêuticos, com ligeira vantagem para a fluvoxamina por induzir efeitos colaterais em menor quantidade e intensidade.

De Wilde e cols. (1983) fazem estudo para determinar doses eficazes e o melhor horário de administração e, de novo em compa-



ração com a monoclórímpramina, a fluvoxamina se mostra igualmente ativa quer em dose única diurna ou noturna, quer em dose diária dividida em três tomadas, efeito esperado, já que a meia-vida da substância varia entre 17 e 26 horas.

Outros estudos duplo-cegos e randomizados utilizando a monoclórímpramina como padrão foram realizados, repetindo-se os resultados: tanto uma quanto outra substância são igualmente eficazes (Dick & Ferrero, 1983).

A fluvoxamina é então comparada com outros medicamentos antidepressivos tidos como “padrão”: amitriptilina e doxepina (Wilson e cols., 1983) e imipramina (Guelfi et alii, 1983).

A tolerabilidade superior da fluvoxamina é demonstrada em diversas pesquisas clínicas, como a de Siddiqui et alii (1985) e a de Martin e cols., um estudo aberto multicêntrico envolvendo 6.000 pacientes, dos quais 5.625 terminaram o período de estudo. Nesse estudo, os AA mostram dados curiosos: 81% dos pacientes que relataram ideação suicida antes do tratamento melhoraram desse sintoma com o uso de fluvoxamina, e os 1.096 pacientes acima de 60 anos, apesar de resultados clínicos similares, queixaram-se de maior incidência de efeitos colaterais com seu uso.

A fluvoxamina foi então considerada um “promissor medicamento antidepressivo”, mas inexplicavelmente só alcança relevância no tratamento dos transtornos obsessivo-compulsivos vinte anos mais tarde, a partir de estudos feitos nos Estados Unidos da América, seguindo os passos do “padrão-ouro” de eficácia antidepressiva, a monoclórímpramina, clomipramina que só desembarca nos EUA pela mesma porta: “tratamento do TOC” ...

De qualquer modo, a eficácia antidepressiva da fluvoxamina continua intacta, como demonstra o recente estudo brasileiro de Del Porto e cols. (2007).

Em 1974, é patenteada a fluoxetina, cujos ensaios clínicos em depressão só se iniciariam na década seguinte.

Os estudos clínicos com a fluvoxamina e, posteriormente, com a fluoxetina foram feitos seguindo os padrões da Food and Drug Administration - FDA, cujos parâmetros para o licenciamento de medicamentos nos Estados Unidos determinam a realização de estudos de eficácia, tolerabilidade a curto e médio prazo e vantagem terapêutica. Essas exigências influenciam outras agências de vigilância sanitária, como a da Alemanha, a do Reino Unido e a da Nova Zelândia.

Assim, já em 1972, R. Kuhn, o primeiro a descrever os efeitos antidepressivos da imipramina, dizia: “No que diz respeito ao problema de ensaios duplo-cegos, certamente concordo que nos estágios mais avançados do estudo de uma substância, tais estudos são perfeitamente justificáveis. Mas devo dizer que trazem consi-

go um número extremamente grande de problemas adicionais” (Kuhn in Kielholz 1972, discussion - p 207).

Anteriormente, a toxicidade em médio e em longo prazo era estudada quando do lançamento da substância, naquilo que se denomina de Fase 4 - Estudos pós-comercialização.

Dessa maneira, todo o esforço europeu para liderar os ensaios clínicos sobre antidepressivos ruiu clamorosamente: a zimelidina é retirada do mercado devido à detecção de 10 casos de síndrome de Guillain-Barré em 200.000 pacientes tratados. A nomifensina tem o mesmo destino devido à ocorrência de anemia hemolítica em um reduzido número de casos.

Mas a desapareição mais surpreendente foi a da indalpina, motivada pela observação de leucopenia transitória, efeito colateral comumente observado quando do uso de medicamentos, psicotrópicos ou não.

Dessa fase europeia do desenvolvimento de novos antidepressivos, de forma quase independente, uma herança inestimável foi deixada para os futuros neurocientistas: a correta descrição dos efeitos colaterais desencadeados por esses medicamentos inibidores da recaptura de serotonina, obtidos a partir da manipulação nas fórmulas de anti-histamínicos. Dentre eles, dois foram longamente negligenciados e agora retornam em seguidos “trabalhos modernos”: a acatisia – que é algo de diferente do ‘restlessness’ que consta nas bulas dos novos antidepressivos – e o aumento das tentativas de suicídio durante o seu uso.

Tanto assim que a fluoxetina enfrentou dificuldades para ser licenciada na Alemanha por ser um produto que se enquadra nas características “daqueles que foram retirados do mercado devido à incidência desses efeitos colaterais” (Healy, 2004).

Restam, desses tempos, a fluvoxamina, ainda no nicho dos transtornos obsessivos compulsivos, apesar de sua eficácia antidepressiva comprovada e a mianserina, cujo perfil clínico foi defendido por diversos especialistas (Montgomery, Bullock & Pinder, 1991), sugerindo menor risco de suicídio que o causado por maprotilina e por zimelidina.

Parece ter ocorrido com os antigos antidepressivos (IMAO e iminodibenzílicos) e os primeiros ISRSs europeus “independentes” algo semelhante ao observado com os benzodiazepínicos: “Os benzodiazepínicos foram retratados como causadores de dependência, apesar dos protestos de clínicos de que tal não ocorria. Os benzodiazepínicos passaram rapidamente na percepção pública do ocidente de medicamentos marcadamente seguros para a categoria de um dos maiores perigos na sociedade moderna. A extraordinária natureza de tal fato pode ser vista com contornos mais nítidos, como o acontecido no Japão. Jamais houve qualquer

problema com os benzodiazepínicos no Japão.” (Healy, 2004)

O mesmo autor, Healy, chega a sugerir ter havido apenas uma troca da “pílula do bem-estar” (feel good), entrando os ISRSs e seus sucedâneos e saindo do palco os benzodiazepínicos.

A mianserina, mais tarde, foi progressivamente substituída pela mirtazapina, que se mantém como opção terapêutica até nossos dias.

A seqüência se desdobra com a aparição do citalopram – o mais potente inibidor seletivo de recaptura de serotonina da nova série de compostos – e o lançamento da fluoxetina.

O rio dá mais uma volta e chegamos aos inibidores seletivos de recaptura de noradrenalina e de serotonina, algo parecido com a mistura de imipramina com desmetilimipramina, mas sem ainda chegar à eficácia da clomipramina.

A história continua e hoje nos defrontamos com a pergunta: existem antidepressivos mais eficazes que outros? Qual deles escolher para tratar um paciente de doença maniaco-depressiva ou de depressão recorrente?

A revisão de Thase (2008) não é conclusiva: não há “evidência” que permita afirmar ser um IRSN mais eficaz que um ISRS ou que quaisquer dos dois tenham maior efeito que a bupropiona, a mirtazapina ou a moclobemida quando utilizados em deprimidos.

Thase, um emérito formador de opinião, declara não haver prova conclusiva – evidência – que justifique a afirmativa de ser este antidepressivo mais eficaz ou mais bem tolerado que aquele.

As dificuldades e as maiores críticas de Thase centram-se nos chamados estudos controlados ‘randomizados’, considerados como o padrão ouro, a regra dourada em pesquisas clínicas. Sugere que prova maior poderia ser fornecida por estudos independentes (!), reunindo mais de mil pacientes observados por um tempo maior que o utilizado nos ditos ensaios clínicos ‘randomizados’.

Quando o DUAG - Danish University Antidepressants Group publicou seus trabalhos (1986, 1990) afirmando que tanto o citalopram quanto a paroxetina eram menos eficazes que a clomipramina, essa deixou de ser empregada como padrão comparativo, pois seus efeitos colaterais comprometiam o caráter duplo-cego dos estudos. Não teria razão o já citado Kuhn (1972), que nos advertia das dificuldades que tais ensaios duplo-cegos acarretariam?

Anderson (1998) procedeu a uma metanálise de estudos comparativos entre ISRSs e tricíclicos – infelizmente, não exclusivamente com a clomipramina –, salientando possível melhor tolerabilidade dos ISRSs e equivalência de eficácia, isso é, seus resultados não podem ser comparados com os dos estudos do DUAG.

Thase também cita o baixo poder discriminador das metanálises, que chegam a apontar a venlafaxina como mais eficaz que os

ISRSs (Nemeroff e cols., 2008, Kavijaran, 2004).

Entretanto, efeitos comparáveis entre a venlafaxina e alguns ISRSs são descritos em outras análises sistemáticas (Montgomery e Anderson, 2006, Thase, 2006).

Anteriormente, Thase já apresentara outra revisão inconclusiva no que tange à farmacoterapia das depressões (Thase, 2000).

Há sugestões que os ISRSs seriam mais eficazes que a bupropiona, a mirtazapina, a nefazodona e a moclobemida. Tais sugestões não permitem afirmações categóricas... e resta no ar a pergunta que cerca a fluvoxamina, o único antidepressivo ISRS que teve sua **eficácia** diretamente **testada** contra os tricíclicos e só indicada para o tratamento de TOC: o que conduziu os pesquisadores a essa “escolha clínica”?

Haveria diferença na eficácia dos diferentes IRSN, venlafaxina, milnacipram, duloxetina e desvenlafaxina? Ninguém conhece a resposta. A mesma pergunta, sem resposta, poderia ser feita a respeito dos ISRSs: fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, paroxetina, sertralina, escitalopram...

E quando se comparam ISRSs com IRNSs? As evidências continuam apresentando disparidade de resultados. Alguns apontam vieses, como a utilização de doses que não são clinicamente similares entre os compostos testados, outros apontam a exigüidade dos períodos de observação: saímos das depressões mascaradas para a fase dos “ensaios clínicos ocultos”...

Referências

- Thase, M.E. – Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy – *Psychopharmacol. Bull.* 2008 41(2): 58-85.
- Rappaport, J.J. – The boy who could not stop washing – 1989 – E.P. Dutton, N. York.
- Kendell, R.E.; Cooper, J.E.; Gurlay, A.J.; Copelland, J.R.; Sharpe, L. & Gurland, B.J. – Diagnostic criteria of American and British psychiatrists – *Arch.Gen.Psychiatry* 1971 25: 123-130.
- Kendell, R.E. – Psychiatric diagnosis in Britain and the United States *Br. J. Psychiatry* 1975 9: 453-461.
- Bueno, J.R. – Considerações e questionamentos sobre o “espectro bipolar” – *Psychiatry on line – Brasil* 2007 (outubro) vol. 13, nº 10.
- Kristnan, V. & Nestler, E.J. – The molecular neurobiol-



- ogy of depression – *Nature* 2008 455(16): 894-902.
- McCall, W.V. – Exploring the relationship between insomnia and depression – 2008 *Psychiatry and Mental Health* – Medscape 10/15/2008.
 - Lopez-Ibor, J.J. – Depressive Äquivalente. Das depressive Syndrom Int. Symposium 1968 - Urban & Schwarzenberg, München.
 - Lopez-Ibor, J.J. – Masked depression and depressive equivalents in Kielholz, P (Ed) – *Depressive Illness – An International Symposium* – 1972, pp 38-44 Hans Huber Publishers, Bern.
 - Kielholz, P. (ed) – *Masked Depression – An International Symposium* – 1973, Hans Huber Publishers, Bern.
 - Lesse, S. (ed) – *Masked Depression* – 1974, Jason Aronson, Inc., New York, 369 pp.
 - Kielholz, P. (ed) *Depressive Illness – An International Symposium* – 1972, Hans Huber Publishers, Bern, 302 pp.
 - Ayd, F.J. Jr. – *Recognizing the Depressive Patient and Essentials of management and treatment* – 1961, Grune & Stratton, N. York, 138 p.
 - Shepherd, M. – *Psychiatric illness in General Practice* – 1966, Oxford University Press, London, 203 p.
 - Pöldinger, W. – *Kompendium der Psychopharmakotherapie* – 1967, Hoffman La Roche A. G..
 - Montgomery, S.A., & den Boer, J.A. – *SSRIs in Depression and Anxiety* – 2001, *Perspectives in Psychiatry*, vol 8, 2nd ed. – John Wiley & Sons Ltd, London, 234 p.
 - Di Lampedusa, G.T. – *Il Gattopardo* – 1963, Universale Economica Feltrinelli, Milano p 41.
 - Jaspers, K. – *Psychopathologie Générale* – 1928, Librairie Félix Alcan, Paris – Traduit d'après la Troisième Édition Allemande par A. Kastleret J. Mendousse.
 - Schildkraut, J.J. – The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence – 1965, *Amer. J. Psychiat.* 122: 509- 516.
 - Bunney, W.E., Jr. & Davis, J.M. – Norepinephrine in depressive reactions – 1965, *Arch. Gen. Psychiat.* 13: 483-490.
 - Bunney, W.E, Jr; Murphy, D.L.; Goodwin, F.K. & Borge, G.F. – The switch process from depression to mania: relationship to drugs which alter brain amines – 1970, *Lancet* i: 1022-24.
 - Ashcroft, G.W.; Crawford, T.B.B; Eccleston, D; Sharman, D.F; MacDougall, E.J; Stanton, J.B. & Binns, J.K. – 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases – 1966, *Lancet* ii: 1049-1055.
 - Bourne, H.R.; Bunney, W.E., Jr; Colburn, R.W.; Davis, J.M.; Davis, J.N., Shaw, D.M. & Coppen, A.J. – Noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and 5 hydroxyindoleacetic acid in hindbrain of suicidal patients – 1968, *Lancet* ii: 805-810.
 - Coppen, A.J.; Shaw, D.M. & Farrell, J.P – Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan – 1963, *Lancet* i: 79-81.
 - Coppen A.J.; Shaw, D.M.; Herzberg, B. & Maggs, R. – Tryptophan in the treatment of depression – 1967, *Lancet* ii: 1178-80.
 - Van Praag, H.M. – Antidepressants, catecholamines and 5-hydroxyindoles. Trends towards a more specific research in the field of antidepressants – 1967, *Psychiat. Neurol, Neurochir. (Amst.)* 70: 219-231.
 - Bueno, J.R. & Himwich, H.E. – A dualistic approach to the biochemical problem in endogenous depression – 1967, *Psychosomatics* VIII(2): 82-94.
 - Coppen, A.J.; Gupta, R.; Montgomery, S.A.; Ghosek, K.; Bailey, J; Burns, B, & Ridder, J.J. – Mianserin hydrochloride: a novel anti-depressant - 1976, 129: 342-345.
 - Healy, D. – Let them eat Prozac – The unhealthy relationship between the pharmaceutical industry and depression – 2004, New York University Press, New York, pp 4-60.
 - Le Fur G., Kabouche, M. & Uzan, A. – On the regional and specific serotonin reuptake inhibition by LM 5008 – 1978, *Life Sci.* 23: 1959-1966.
 - Montgomery, S.A.; Rani, S.J; McAuley, R. & Montgomery, D.B. – The antidepressant efficacy of zimelidine and maprotiline – 1981a, *Acta Psychiat. Scand.* 290(suppl.): 21-24.
 - Montgomery, S.A.; McAuley, R.; Rani, S.J.; Roy, D. & Montgomery, D.B. – A double-blind comparison of zimelidine and amitriptyline in endogenous depression – 1981b, *Acta Psychiat. Scand.* 290 (suppl): 25-27.
 - Naylor, G.J. & Martin, B – A double-blind out-patient trial of indalpine vs.mianserin – 1985, *Brit. J. Psychiat.*

ARTIGO //

por **J. ROMILDO BUENO**

- 147:306-309.
- Gisselman, A. – Activity and acceptability of indalpine in a double-blind study versus placebo 1984, *L'Encephale* 10(5): 231-234.
- Lôo, H.; Brukelfat, C.; Poirier, M.F.; Vanelle, J-M.; Olié, J-P; Dennis, T. & Scatton, B. – Plasma 3,4 dihydroxyphenylethyleneglycol and therapeutic response to maprotiline and indalpine in major depression – 1986, *Neuropsychobiology* 15: 62-67.
- Seletu, B., Schjerve, M., Grünberger, J., Schanda, H. & Arnold, O.H. – Fluvoxamine – A new serotonin re-uptake inhibitor. First clinical and psychometric experience in depressed patients 1977, *J. Neural Transmission* 41: 17-36.
- Feldman, H.S. & Denber, H.C.B. – Long-term study of fluvoxamine: a new rapid-acting antidepressant 1982, *Intl.Pharmacopsychiat.* 17: 114-122.
- De Wilde, J.E.M. & Doogan, D.P. – Fluvoxamine and chloroimipramine in endogenous depression - 1982, *J.Affect.Disord.* 4: 244-259.
- De Wilde, J.E.M., Mertens, C. & Wakelin, J.S. Clinical trials of fluvoxamine vs.chloroimipramine with single and three times daily dosing 1983(supp), *Brit.J. clin. Pharmac.* 15: 427-431.
- Dick, P. & Ferrero, E. – A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chloroimipramine – 1983(supp) *Brit.J. clin. Pharmac.* 15: 419-425.
- Guelfi, J.D., Dreyfus, J.F. & Pichot, P. – a double-blind controlled trial comparing fluvoxamine with imipramine 1983(supp) 15: 411-417.
- Wilson, W.H., Higano, H., Papadatos, Y., Kelwala, S. & Ban, T.A. – A double-blind placebo controlled study to compare the autonomic effects of fluvoxamine with those of amitriptyline and doxepin in healthy volunteers 1983(supp), 15: 385-392.
- Siddiqui, V.A., Chakravarti, S.K. & Jessinger, D.K. – The tolerance and antidepressive activity of fluvoxamine as a single dose compared to a twice daily dosage – 1985 *Curr.Med.Res. and Opinion* 10(9): 681-691.
- Martin, A.J., Tebbs, V.M. & Ashford, J.J. – Affective disorder in general practice – Treatment of 6000 patients with fluvoxamine – 1987 – *Pharmacotherapeutica* 5(1): 40-49.
- Del Porto, J.A., Feijó de Mello, A., Ker-Correa, F., Santos Jr. A., Moreno, R.A., Rodrigues dos Santos, C.H., Chaves, A.V., Versiani, M., Nardi, A.E., Oliveira, I.R., Ribeiro, M.G., Kapczinski, F., Gazalle, F., Frey, B. & Tamai, S. – Fluvoxamina no transtorno depressivo maior em estudo multicêntrico aberto – 2007 *J.Bras.Psiquiatr.* 56(1): 17-22.
- Montgomery, S.A.; Bullock, T. & Pinder, R.M. – The clinical profile of mianserin – 1991, *Nordic J. Psychiat.* 45(S24): 27-35.
- Danish University Antidepressant Group (DUAG) – Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study – 1986, *Psychopharmacology* 90: 131-138.
- DUAG – Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in controlled multicenter study – 1990, *J.Affect. Disord.* 18:289-299.
- Anderson, M. – SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed in-patients: a metaanalysis of efficacy and tolerability – 1998, *Depress. Anxiety* 7: 11-17.
- Nemeroff, C.B.; Entsuah, A.R.; Benattin, I.; Demitrack, M.; Sloan, D.M. & Thase, M.E. – Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs – 2008, *Biol.Psychiat.* 63: 424-434.
- Kavijaran, H. – Venlafaxine and SSRIs: remission data revised – 2004, *Brit.J.Psychiat.* 184:452-453.
- Montgomery, S.A. & Anderson, H.F. – Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression – 2006, *Int.Clin.Psychopharmacol.* 21: 297-309.
- Thase, M.E. – Recent developments in the pharmacotherapy of depression – 2000, *Psychiat.Clin.North America Annual Drug Therapy* 7: 151-171.
- Thase, M.E. – Managing depressive and anxiety disorders with escitalopram – 2006, *Expert Opin.Pharmacotherapy* 7: 429-440.