

## CRITÉRIOS DE ESCOLHA NA FARMACOTERAPIA DA DEPRESSÃO NO PACIENTE IDOSO EM TEMPOS DE COVID-19

Elane Cristina Silva Landim<sup>1</sup>

Cibério Landim Macêdo<sup>2</sup>

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira<sup>3</sup>

Anaís Bezerra de Gusmão<sup>4</sup>

**Resumo:** Depressão é um transtorno mental grave que compromete a qualidade de vida dessas pessoas. O isolamento social decorrente da pandemia relacionada a COVID-19, contribuiu com o aumento dos casos de depressão no mundo. O problema é mais acentuada nos idosos, pois muitos desses pacientes apresentam outras doenças associadas. A escolha do esquema terapêutico mais adequado para esses pacientes deve ser individualizada, uma vez que muitos desses pacientes fazem uso de outros medicamentos. O objetivo desse estudo foi avaliar a farmacoterapia atual disponível para o tratamento da depressão no idoso, apresentando as classes terapêuticas, vantagens e desvantagens, bem como novas alternativas terapêuticas. Para tanto, foi utilizado os indexadores de artigos Scielo, PubMed e Sciencedirect. As classes terapêuticas clássicas dos inibidores da enzima monoamina oxidase (I-MAO) e dos antidepressivos tricíclicos (ADT) compreendem opções de segunda linha para os idosos, em virtude de desencadearem vários efeitos indesejáveis e interações medicamentosas que podem ser graves, sobretudo para o idoso. As classes de medicamentos: inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidor de noradrenalina e dopamina (bupropiona), a agomelatina e os agentes

- 1 Farmacêutica e doutora pelo Curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - PB, lanafarma@gmail.com;
- 2 Tutor e doutor pelo Curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - PB, ciberiolandim@hotmail.com;
- 3 Farmacêutico Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), brun-noramalho@hotmail.com;
- 4 Farmacêutica Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), anais-gusmao@gmail.com;

multimodais (vortioxetina), controlam bem as manifestações da depressão normalmente causam menos efeitos indesejáveis, compreendendo as opções mais adequadas e seguras a serem utilizadas no tratamento da depressão no paciente idoso. A avaliação da relação eficácia e segurança é fundamental na escolha do esquema terapêutico mais adequado para ser utilizado no tratamento dos pacientes idosos com depressão.

**Palavras-chave:** COVID-19, Depressão no idoso, Farmacoterapia da depressão.

## Introdução

Quando as crises afetam a vida das pessoas e comunidades, são esperados altos níveis de estresse. Adversidade é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de problemas de saúde mental a curto e longo prazos. Pesquisas realizadas em epidemias anteriores destacou o impacto negativo de surtos de doenças infecciosas na saúde mental das pessoas (WHO, 2020).

A atual pandemia COVID-19 afetou quase todas as partes da sociedade, transformando nossos hábitos diários, estilo de vida, trabalho, família e culturas sociais (MACHHI *et al.*, 2020).

O agente etiológico da COVID-19 foi denominado de coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) em 11 de fevereiro de 2020, pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (GORBALENYA *et al.*, 2020).

A COVID-19 pode causar vários impactos na saúde mental das pessoas, incluindo manifestações neurológicas, como dor de cabeça, olfato e paladar prejudicados, agitação, delírio, acidente vascular cerebral e meningoencefalite. Condições neurológicas subjacentes aumentam o risco de hospitalização por COVID-19, especialmente para adultos mais velhos. Estresse, isolamento social e violência em família pode afetar a saúde do cérebro e o desenvolvimento de crianças pequenas e adolescentes. O isolamento social, redução da atividade física e redução da estimulação intelectual aumentam o risco de declínio cognitivo e demência em adultos mais velhos (WHO, 2020).

Depressão é um transtorno comum em todo o mundo. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram com esse transtorno mental. Especialmente quando de longa duração e com intensidade moderada ou grave, a depressão pode se tornar uma crítica condição de saúde. Ela pode causar à pessoa afetada um grande sofrimento e disfunção no trabalho, na escola ou no meio familiar. Na pior das hipóteses, a depressão pode levar ao suicídio. Cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano (PAHO, 2020).

Embora existam tratamentos eficazes para depressão, menos da metade das pessoas afetadas no mundo recebe tratamento adequado. Os obstáculos ao tratamento eficaz incluem a falta de recursos, a falta de profissionais treinados e o estigma social associado aos transtornos mentais. Outra barreira ao atendimento é a avaliação imprecisa. Em países de todos os níveis de renda, pessoas com depressão frequentemente não são diagnosticadas corretamente

e outras que não têm o transtorno são muitas vezes diagnosticadas de forma inadequada, com intervenções desnecessárias (PAHO, 2020).

A depressão se caracteriza por tristeza persistente e pela perda de interesse em atividades que normalmente são prazerosas, acompanhadas da incapacidade de realizar atividades diárias, durante pelo menos duas semanas (WHO, 2017). A depressão maior é um transtorno comum e incapacitante, com implicações sociais e econômicas de longo alcance (ANDREWS; NEMEROFF, 1994).

Várias classes de medicamentos foram desenvolvidas e se encontram em uso atualmente para o tratamento dos quadros depressivos. Muitos desses medicamentos são eficazes e controlam os principais sintomas e consequências dessa enfermidade de forma relativamente satisfatória. Porém, o uso desses fármacos pode desencadear vários efeitos indesejáveis e interações medicamentosas e com alimentos podem ser perigosas, podendo ser tolerados ou não pelos pacientes, sendo inclusive capaz de serem letais em alguns casos.

A realização desse trabalho é justificada em decorrência do aumento no número de pacientes com sintomas de transtornos mentais, como depressão durante a pandemia da COVID-19 e da necessidade de se investigar critérios a serem utilizados na escolha do tratamento farmacológico mais adequado da depressão no paciente idoso. Em especial no paciente idoso, a escolha do esquema terapêutico deve levar em consideração alguns aspectos importantes, como a análise da relação eficácia terapêutica e segurança. Dessa forma, a escolha do esquema terapêutico mais adequado deve avaliar, dentre as várias classes de medicamentos em uso atualmente, pelo medicamento que causa menos efeitos indesejáveis e interações entre medicamentos e com alimentos.

Esse trabalho tem como objetivos investigar a relação entre COVID-19 e depressão no paciente idoso e avaliar as principais classes de medicamentos utilizados no tratamentos dos quadros depressivos, analisando os fármacos mais adequados a serem utilizados para esses pacientes. Considerando a relação eficácia e segurança, através da análise dos efeitos indesejáveis, interações medicamentosas e com alimentos.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante os meses de agosto e setembro de 2020, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Scielo, Pubmed e Sciencedirect, utilizando os

descritores: *depression, depression treatment, depression and geriatric patient*. Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção das publicações foram: artigos na categoria original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas publicados em português, inglês ou espanhol. As publicações consideradas para o desenvolvimento desse trabalho estão entre os anos de 1994 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado. Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, os trabalhos publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português, inglês e do espanhol. A partir da leitura das publicações, foram excluídas as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

## Resultados e discussão

O isolamento social decorrente da COVID-19 contribuiu para aumentar ou agravar o quantitativo de pacientes com transtornos mentais, como a depressão no mundo inteiro. Todas as faixas etárias foram afetadas, mas a população idosa requer atenção especial, em virtude das características próprias desses pacientes.

O paciente com depressão precisa ser tratado de forma individualizada com o esquema terapêutico mais adequado possível para controlar os sintomas e as consequências dessa enfermidade, como a possibilidade do paciente cometer suicídio nos casos graves. No paciente idoso a atenção deve ser redobrada com relação a escolha da farmacoterapia, baseando-se em especial na relação eficácia terapêutica e segurança. Para tanto, vários aspectos precisam ser avaliados.

### Covid-19

O aumento do número de pessoas infectadas no mundo com SARS-CoV-2 está levando a saturação dos serviços de saúde e para prevenir a transmissão entre as pessoas, a recomendação atual da Organização Mundial de Saúde (OMS) é que as pessoas evitem sair de casa. Embora essa medida

seja necessária para conter o avanço da pandemia, o isolamento social pode impactar negativamente na saúde mental dos indivíduos, contribuindo com o aumento do número de pacientes com transtornos mentais como a depressão, sendo os pacientes idosos um grupo de maior preocupação (RAONY *et al.*, 2020).

Devido ao amplo impacto geográfico que afeta uma proporção extremamente elevada da população mundial, a COVID-19 foi definida pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia global de saúde pública. A infecção é conhecida por se espalhar facilmente de pessoa para pessoa. Isso ocorre através de gotas de líquido por tosse, espirro, contato mão-boca-olho e através de superfícies duras contaminadas. A proximidade entre as pessoas acelera a propagação do SARS-CoV-2. COVID-19 é uma doença sistêmica que pode se mover além dos pulmões por disseminação à base de sangue para afetar vários órgãos. Esses órgãos incluem o rim, fígado, músculos, sistema nervoso e baço. A principal causa de mortalidade por SARS-CoV-2 é a síndrome do desconforto respiratório agudo iniciada por doenças epiteliais infecção e ativação de macrófagos alveolares nos pulmões. Atualmente, existem poucas opções terapêuticas e, embora muitas sejam sendo testadas, nenhuma se mostrou eficaz em reduzir as taxas de mortalidade. Ainda não há vacina disponível. Esforços intensos globais têm direcionado a pesquisa para uma melhor compreensão da epidemiologia, biologia molecular, farmacologia e patobiologia de SARS-CoV-2 (MACHHI *et al.*, 2020).

O impacto da pandemia global do coronavírus é evidente em sua rápida propagação da doença. O vírus atingiu quase todos os países em todo o mundo em menos de 6 meses (GORBALENYA *et al.*, 2020).

## Depressão

A depressão é uma condição muito comum que está associada com uma ampla gama de sintomas emocionais, cognitivos e físicos. Os transtornos depressivos envolvem todas as principais funções corporais, humor e pensamentos, afetando as maneiras como um indivíduo deprimido se sente sobre si mesmo, come e pensa. Sem tratamento, os sintomas depressivos podem durar semanas, meses ou toda a vida e nos casos mais graves de depressão, o paciente pode cometer suicídio (BLACKBURN, 2019).

O tratamento antidepressivo pode ajudar muitos indivíduos que sofrem de depressão, com um número crescente de opções de tratamento disponíveis

nos últimos 30 anos para indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM). Acompanhado por uma crescente evolução da medicina baseada em evidências que descreve sua eficácia e segurança forneceu aos médicos opções para determinar o tratamento mais adequado para cada paciente, mas ainda deixa uma grande parcela dos pacientes tratada inadequadamente, por diferentes motivos, como falta de acesso a psiquiatras, recursos financeiros inadequados para aquisição de tratamento mais adequado, entre outros (HIERONYMUS *et al.*, 2016).

A depressão maior é tratável por um dos muitos antidepressivos atualmente disponíveis, com taxas de resposta de aproximadamente 65-70%. O tratamento da depressão melhorou de forma significativa nos últimos anos devido à disponibilidade de antidepressivos eficazes e bem tolerados (ANDREWS; NEMEROFF, 1994).

### **Características fisiopatológicas do paciente idoso**

O envelhecimento é marcado pelo acúmulo de diversos danos nos níveis celular e molecular, resultando em declínio fisiológico progressivo. Aumenta a chance de surgimento de doenças crônicas, que, por sua vez, causam incapacidades específicas e acabam contribuindo para os danos celulares, gerando um ciclo vicioso. O processo de envelhecimento do ser humano desencadeia uma série de alterações fisiopatológicas no organismo do indivíduo. Com o avançar da idade, uma série de alterações fisiológicas acontecem nos indivíduos. Muitos órgãos no organismo do paciente idoso não desempenha suas funções em sua plenitude, como é o caso dos sistemas hepático e renal. Dessa forma, os processos de biotransformação que acontecem sobretudo no fígado e o sistema de excreção, que acontece principalmente pelo sistema renal, podem não estar funcionando em suas plenitudes. Falhas no metabolismo e/ou na excreção de fármacos favorecem ao acúmulo dessas substâncias no organismo desses indivíduos, promovendo aumento na concentração plasmática de fármacos e favorecendo o desenvolvimento de efeitos tóxicos e interações perigosas para esses pacientes (LANA; SCHNEIDER, 2014).

### **Classes de medicamentos antidepressivos**

Várias classes de medicamentos foram desenvolvidas para o tratamento dos transtornos depressivos, como os inibidores da enzima monoamina

oxidase (I-MAO), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidores de recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND), agentes multimodais e outros fármacos (tabela 1).

**Tabela 1** – Classificação de medicamentos antidepressivos

Classe	Medicamentos
I-MAO	fenelzina, tranilcipromona, isocarboxazida, moclobemida
ADT	imipramina, amitriptilina, desipramina, clomipramina, nortriptilina
ISRS	fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, excitalopram
IRSN	venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprano, levomilnaciprano
IRND	bupropiona
Agentes multimodais	vilazodona, vortioxetina
Outros fármacos	agomelatina, mirtazapina, trazodona

Fonte: CIPRIANI *et al.*, 2014; XENIA; SHARMA; TARAZI, 2019.

## Interações medicamentosas e com alimentos

Um outro fator importante que precisa ser considerado com relação ao paciente idoso está relacionado com as interações entre medicamentos e aquelas que envolvem medicamentos e alimentos. Pois, muitos indivíduos idosos fazem uso de outros medicamentos para tratamento de enfermidades associadas, como hipertensão, insuficiência cardíaca, cardiopatias isquêmicas, diabetes tipo I ou tipo II, dislipidemias, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hiperplasia prostática benigna, doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, entre outras (BOYD *et al.*, 2005).

Em decorrência das várias enfermidades que podem acometer o idoso, muitos desses pacientes fazem uso de diferentes grupos de medicamentos. Assim, muitos desses pacientes fazem uso de vários medicamentos, como diuréticos (clortalidona, hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona), inibidores da enzima conversora da angiotensina II (como captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril), bloqueadores do receptor da angiotensina II (como losartano, valsartano, candesartano), vasodilatadores (como anlodipino, nifedipino), -bloqueadores (como succinato de metoprolol, bisoprolol, carvedilol, nebivolol), estatinas (como atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina),



anti-muscarínicos (como o tróspio, tolterodina, darifenacina), agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos (como salmeterol, formoterol, indacaterol), glicocorticóides (como budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida),  $\beta$ 1-bloqueadores (como terazosina, doxazosina, tansulosina), hipoglicemiantes (como sulfonilurías, metformina, pioglitazona, empaglifozina, dapagliflozina), I-AChE (como rivastigmina, donepezila e galantamina), anti-parkinsonianos (levodopa, carbidopa, benzerazida, entacapona, tolcapona) (FULTON; ALLEN, 2005; NÓBREGA; KARNIKOWSKI, 2005).

As interações entre medicamentos e aquelas que envolvem fármacos e alimentos precisam ser avaliadas, sobretudo com alimentos ricos em tiramina, como queijos envelhecidos e carnes processadas. Pois, essas interações podem desencadear aumento pronunciado da pressão arterial sistêmica, que pode causar ruptura de vasos sanguíneos em nível cerebral ou no coração, podendo ser fatal para alguns pacientes (FDA, 2019).

Assim, todos esses fatores devem ser levados em consideração na escolha da opção terapêutica mais adequada para cada paciente, com o intuito de identificar os medicamentos mais eficazes e seguros para esses pacientes.

### **Inibidores da monoamino oxidase (I-MAO)**

Essa classe de fármacos compreende os primeiros medicamentos eficazes a serem utilizados no tratamento dos transtornos da depressão. Os principais medicamentos dessa classe compreendem fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida e moclobemida (ANDREWS; NEMEROFF, 1994).

Esses medicamentos atuam inibindo as enzimas MAO-A e MAO-B, promovendo aumento no quantitativo dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina em decorrência da inibição do processo de degradação desses neurotransmissores por parte dessas enzimas. Dessa forma esses medicamentos são eficazes no controle dos sintomas da depressão. Porém, atualmente são pouco utilizados, sobretudo no paciente idoso, em decorrência de efeitos indesejáveis e interações não favoráveis com alimentos e medicamentos, que podem ser fatais para esses pacientes (GRADY; STAHL, 2012).

Os usuários desses medicamentos devem evitar o consumo de alimentos com alto teor da substância tiramina (queijos envelhecidos; carne, frango ou peixe secos envelhecidos, defumados ou fermentados). Pois, a interação entre os I-MAO com esses alimentos pode desencadear nesses pacientes crises hipertensivas graves decorrentes do aumento na liberação de noradrenalina

pelos neurônios pré-sinápticos, causando dessa forma aumento do débito cardíaco e da resistência periférica total. Os maiores problemas estão relacionados com o uso de I-MAO não seletivos e irreversíveis (fenelzina, tranilcipromina), sendo menos comuns e intensas com os usuários dos I-MAO seletivo e reversível (moclobemida) (GRADY; STAHL, 2012).

Com relação as interações medicamentosas, os usuários de I-MAO devem evitar associação com medicamentos que potencializam a estimulação adrenérgica, como os descongestionantes nasais tópicos e sistêmicos. Uma vez que essas interações podem desencadear crises hipertensivas perigosas, sobretudo no paciente idoso. Deve-se evitar também a associação com drogas que potencializam a neurotransmissão serotoninérgica (inibidores seletivos de recaptção de serotonina e inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina), pois pode desencadear efeitos indesejáveis como enxaqueca, mioclonia, agitação, confusão mental, hipertermia, convulsões, coma, colapso cardiovascular e pode desencadear o óbito) (FDA, 2019).

Além dos efeitos indesejáveis relacionados as interações com medicamentos e alimentos, o efeito de hepatotoxicidade pode surgir com o uso crônico dessas drogas e pode ser grave com risco de óbito nos usuários (tabela 2).

### **Antidepressivos tricíclicos (ADT)**

Esses fármacos compreendem agentes muito efetivos na terapia dos transtornos da depressão e atuam potencializando a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica. Os principais medicamentos desse grupo incluem imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina e clomipramina (ANDREWS; NEMEROFF, 1994).

Atualmente o uso desses medicamentos é limitado, sobretudo no paciente idoso, em decorrência de vários efeitos indesejáveis que os mesmos podem desencadear nos pacientes e está relacionado a falta de seletividade e bloqueio de vários alvos farmacológicos, em diferentes tecidos do organismo (receptores H<sub>1</sub>, β<sub>1</sub>-adrenérgicos, colinérgicos muscarínicos e canal de sódio sensível a voltagem). Assim, o uso desses medicamentos pode causar como efeitos indesejáveis, sedação e aumento de peso (decorrentes do bloqueio dos receptores H<sub>1</sub>), boca seca, visão turva, retenção urinária, constipação intestinal, confusão mental (decorrentes do bloqueio dos receptores muscarínicos), hipotensão ortostática e tontura (decorrentes do bloqueio dos receptores β<sub>1</sub>-adrenérgicos)

e crises convulsivas e arritmias cardíacas (causadas pelo bloqueio dos canais de sódio sensíveis a voltagem) (tabela 2) (RUDORFER; POTTER, 1999).

A potencia de bloqueio dos receptores H<sub>1</sub>, β<sub>1</sub>-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos é maior com amitriptilina do que com imipramina, nortriptilina, desipramina e clomipramina. Fato esse que explica o maior efeito de sedação, hipotensão ortostática e os efeitos antimuscarínicos de boca seca, visão turva, retenção urinária e constipação intestinal; serem atribuídos principalmente a esse fármaco. Os fármacos deseipramina e nortriptilina são os bloqueiam com menor potência esses receptores e, portanto, causam esses efeitos em menor intensidade (RUDORFER; POTTER, 1999).

O fato desses medicamentos apresentarem uma janela terapêutica estreita, ou seja, a dose terapêutica ser próxima da dose tóxica; os tornam potenciais candidatos a desencadear vários efeitos indesejáveis que podem ser fatais, com destaque para os efeitos cardiotoxícos e epileptogênicos. Isso limita o uso dos mesmos, sobretudo para o paciente idoso. Além disso, essas características fornecem um alerta para que os médicos prescrevam quantidades pequenas desses medicamentos, estabelecendo assim, limites de compra dos mesmos pelos pacientes, com o intuito de evitar possíveis intoxicações ou tentativas de suicídio com esses medicamentos (CIPRIANI *et al*, 2014).

**Tabela 2** – Principais efeitos indesejáveis causados por I-MAO e ADT

Classe	Efeitos indesejáveis
I-MAO	enxaqueca, mioclonia, agitação, confusão mental, hipertermia, convulsões, coma, colapso cardiovascular, hepatotoxicidade e pode causar óbito
ADT	sedação, hipotensão ortostática, boca seca, visão turva, retenção urinária, constipação intestinal, arritmias cardíacas, convulsões, confusão mental

Fonte: ANDREWS; NEMEROFF, 1994; RUDORFER; POTTER, 1999.

### **Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS)**

Os principais medicamentos desse grupo incluem fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram. Esses seis fármacos compartilham em comum o fato de atuarem inibindo a recaptação de serotonina pelo neurônio pré-sináptico, promovendo aumento no quantitativo de serotonina na fenda sináptica. Alguns pacientes apresentam resposta terapêutica adequada a determinado ISRS e não a outro. Com relação aos efeitos

indesejáveis, alguns pacientes toleram bem um ISRS e podem não tolerar outro (CIPRIANI *et al*, 2014).

Essa classe de drogas se mostra mais segura que os I-MAO e ADT, e os efeitos indesejáveis de sedação, aumento de peso, confusão mental, constipação intestinal, visão turva, boca seca, retenção urinária, arritmias cardíacas e crises convulsivas, que estão relacionados a inespecificidade dessas drogas e, conseqüentemente, ao bloqueio de receptores (H1,  $\beta$ 1-adrenérgicos, muscarínicos e de inibição dos canais de sódio sensíveis a voltagem), normalmente são incomuns nos pacientes que utilizam esses medicamentos ou se ocorrer será de menor intensidade quando comparados a esses efeitos desencadeados com o uso de ADT. Paroxetina compreende o ISRS com maior potencial de causar efeitos anti-muscarínicos (RUDORFER; POTTER, 1999).

Esses fármacos apresentam uma janela terapêutica larga, proporcionando maior segurança de uso. Os principais efeitos indesejáveis desencadeados com o uso dos ISRS são os efeitos gastrintestinais (náuseas, cólicas intestinais, azia, diarreia e vômitos) e disfunção sexual (disfunção erétil, diminuição da libido, anorgasmia, retardo na ejaculação). Os efeitos indesejáveis em nível de sistema nervoso central (SNC) também podem acometer os pacientes durante o tempo de tratamento e se caracterizam por insônia, nervosismo e agitação (HIEMKE; HARTTER, 2000).

O risco de causar interações medicamentosas também precisa ser avaliado, sobretudo quando se trata de pacientes idosos. As interações medicamentosas de maior relevância clínica seria com os I-MAO, causando síndrome serotoninérgica. Outras interações estão relacionadas a inibição de algumas enzimas do citocromo P450, desencadeando comprometimento no processo de biotransformação de vários fármacos, causando acúmulo desses fármacos no organismo do paciente, podendo causar intoxicações que podem ser graves para alguns grupos de pacientes. Nesse sentido, é importante destacar que o citalopram e o escitalopram são considerados os ISRS com menor potencial de causarem interações farmaconinéticas potencialmente graves nos pacientes (HIEMKE; HARTTER, 2000).

Dessa forma, esses medicamentos representam opções terapêuticas adequadas a serem utilizadas no controle das manifestações dos quadros de depressão no paciente idoso. Uma vez que causam poucos efeitos indesejáveis e apresentam uma janela terapêutica larga, demonstrando a relativa segurança mesmo nos casos de intoxicações agudas. Importante destacar também a possibilidade de causarem interações medicamentosas, sobretudo no paciente

idoso, as quais são menos comuns com o uso de citalopram e escitalopram (CIPRIANI *et al*, 2014).

## **Inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)**

O mecanismo de ação dessa classe de fármacos envolve o aumento na quantidade dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina cerebral e também foi verificado um aumento no quantitativo de dopamina no córtex pré-frontal. Os principais medicamentos desse grupo de drogas são venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprano e levomilnaciprano. Esses fármacos apresentam uma eficácia antidepressiva igual ou superior aos ISRS (CIPRIANI *et al*, 2014).

Apesar do mecanismo de ação dessas drogas ser semelhante ao desencadeado com o uso dos ADT, os IRSN se mostram mais seguros. Pois, os fármacos dessa classe de medicamentos são mais seletivos e interagem menos com os receptores H<sub>1</sub>,  $\beta$ <sub>1</sub>-adrenérgicos, muscarínicos e de inibição dos canais de sódio sensíveis a voltagem. Assim, os efeitos indesejáveis desencadeados como consequência do bloqueio desses receptores não são perceptíveis ou acontecem em pequena intensidade. Os efeitos indesejáveis relacionados a disfunção sexual também são observados em alguns pacientes. As interações medicamentosas e com alimentos, também são pouco comuns com essas drogas (RUDORFER; POTTER, 1999).

Os efeitos indesejáveis mais preocupantes que podem surgir com o uso desses medicamentos está relacionado com o aumento no quantitativo de noradrenalina. Entre esses efeitos, destaca-se o de aumento da pressão arterial sistêmica que pode ocorrer em alguns pacientes. O aumento da frequência cardíaca, que pode resultar em taquiarritmias, também pode acontecer em alguns pacientes. Esses efeitos indesejáveis podem representar uma limitação ao uso desses medicamentos por alguns pacientes. E, uma maneira de minimizar esses efeitos indesejáveis seria utilizá-los na menor dose possível e optar pelas apresentações de liberação controlada (CLAYTON *et al*, 2014).

As interações relacionadas a inibição de enzimas do citocromo P450 que poderiam causar interações graves, também são pouco observadas com esses medicamentos. Nesse sentido, a venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina representam os fármacos dessa classe com menor potencial de causarem interações graves (CLAYTON *et al*, 2014).

O fato desses medicamentos desencadearem efeitos antidepressivos de forma satisfatória em vários pacientes, aliado a causarem menos efeitos indesejáveis quando comparados aos I-MAO e ADT, os tornam opções terapêuticas capazes de serem utilizadas no paciente idoso. Porém, alguns pacientes idosos toleram melhor os ISRS que os IRSN.

### **Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND)**

Bupropiona é o representante desse grupo de medicamentos. Essa droga se caracteriza por promover um aumento no quantitativo de noradrenalina e dopamina. Além de ser útil no controle dos sintomas da depressão, essa droga também é utilizada no tratamento da dependência de nicotina. A bupropiona compreende uma opção terapêutica adequada a ser utilizada isoladamente, em especial nos pacientes que não toleram o uso de ISRS ou IRSN. Assim como bupropiona também pode ser utilizada em associação com com ISRS ou IRSN com o intuito de promover potencialização de efeito (CARROLL *et al.*, 2014).

Com relação aos efeitos indesejáveis desencadeados por essa droga, aqueles atribuídos ao bloqueio de receptores H1,  $\beta$ 1-adrenérgicos, muscarínicos são raros e os mais prováveis de acontecerem seriam insônia, boca seca e tremores. Os efeitos de hipotensão ortostática, praticamente não são observados. O fato dessa droga não interferir na neurotransmissão serotoninérgica de forma significativa, a torna diferenciada com relação aos efeitos mínimos ou ausentes de disfunção sexual; representando, portanto, uma opção alternativa aos pacientes que não toleram o uso de ISRS. Um outro efeito indesejável que essa droga pode desencadear nos pacientes seria crises convulsivas, sobretudo nos pacientes que apresentam histórico de convulsões, com lesões cerebrais, bulimia e anorexia, ou que usam concomitantemente álcool ou cocaína. As apresentações de liberação controlada e o uso de doses baixas, são condições que reduzem a probabilidade dessa droga causar convulsões. Com relação as interações significantes com medicamentos e alimentos, são raras (CARROLL *et al.*, 2014; CIPRIANI *et al.*, 2014).

### **Agentes multimodais**

Esses agentes constituem uma nova classe terapêutica, onde essas drogas atuam por múltiplos mecanismos de ação. A vilazodona e vortioxetina

constituem medicamentos dessa classe de drogas utilizados no tratamento da depressão. O fato desses fármacos atuarem por múltiplos mecanismos de ação, pode contribuir para torná-los mais eficazes do que outras classes de drogas na terapia da depressão em alguns pacientes. Além disso, esses medicamentos podem desencadear outros benefícios, como isenção de disfunção sexual e promover possíveis efeitos pró-cognitivos (XENIA; SHARMA; TARAZI, 2019).

O mecanismo de ação da vilazodona envolve aumento da neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica. Os efeitos indesejáveis relacionados a disfunção sexual e aumento de peso são pouco relatados pelos pacientes. Os principais efeitos indesejáveis se referem aos gastrintestinais, como diarreia, náuseas e vômitos (SCHWARTZ; SIDDIQUI; STAHL, 2011).

A votioxetina atua promovendo aumento na quantidade de serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina. Os efeitos indesejáveis mais comumente observados com essa droga incluem aqueles relacionados ao trato gastrintestinal (náuseas, vômitos e constipação) (XENIA; SHARMA; TARAZI, 2019).

## Outros fármacos

A mirtazapina atua como antagonista  $\beta_2$  adrenérgico promovendo como consequência aumento no quantitativo de noradrenalina na fenda sináptica uma vez que o auto-controle de liberação desse neurotransmissor não acontece. Além disso, o bloqueio  $\beta_2$  adrenérgico promove aumento na liberação de serotonina e essa droga também bloqueia receptores H1, fato que explica o efeito sedativo. Trazodona atua de forma semelhante a mirtazapina com o diferencial de que trazodona também bloqueia os receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos (CIPRIANI *et al*, 2014).

A agomelatina atua por um mecanismo de ação completamente distinto quando comparado aos demais medicamentos antidepressivos. O processo fisiopatológico da depressão envolve anormalidades em vários genes circadianos, causando várias alterações nos ritmos circadianos como defasagem de fase nos ritmos do ciclo sono/vigília. Outras alterações envolve aumento da secreção diária de cortisol e redução da secreção de melatonina. Outras alterações envolvem redução do fator neurotrófico derivado do cérebro. O efeito antidepressivo da agomelatina envolve ativação dos receptores de melatonina

1 (MT1) e melatonina 2 (MT2) e ações de antagonismo nos receptores 5HT<sub>2C</sub>. Assim, agomelatina atua promovendo ações melatoninérgicas combinadas com ações monoaminérgicas, reorganizando os ritmos circadianos na depressão (ZAJECKA *et al.*, 2010).

## **Crítérios de escolha para o paciente idoso**

Vários critérios devem ser avaliados na escolha do medicamento antidepressivo mais adequado a ser utilizado no paciente idoso, sobretudo o perfil de efeitos indesejáveis. Os antidepressivos da classe dos I-MAO e ADT compreendem opções de 2ª linha atualmente em virtude de desencadarem mais efeitos indesejáveis e interações medicamentosas e/ou com alimentos graves, podendo ser fatais no paciente idoso.

Atualmente, os medicamentos de 1ª linha a serem utilizados no tratamento dos pacientes idosos depressivos, analisando sobretudo a relação eficácia e segurança, compreendem as classes dos ISRS, IRSN, IRND, os agentes multimodais e agomelatina, mirtazapina e trazodona (CIPRIANI *et al.*, 2014).

Nortriptilina e desipramina, são os ADT preferidos dessa classe, por causa de um perfil de efeitos colaterais mais favorável. Os ADTs são cardiotóxicos e as overdoses são frequentemente fatais. Os efeitos adversos, incluindo drogas potencialmente fatais e interações com alimentos, limitam o uso dos IMAO; no entanto, esses agentes têm um papel importante no tratamento da depressão com ansiedade comórbida, depressão refratária, depressão atípica e bulimia. Os ISRS possuem um perfil de efeitos colaterais, como dor de cabeça, náusea e disfunção sexual. As diferenças individuais nos efeitos colaterais podem distinguir fluoxetina (nervosismo, inquietação), sertralina (diarreia, fezes amolecidas) e paroxetina (boca seca). Todos os ISRSs inibem algumas isoenzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de drogas, podendo aumentar as concentrações plasmáticas de alguns medicamentos administrados concomitantemente. A bupropiona está associada a um risco de desenvolvimento de convulsões, que pode ser minimizado por múltiplas doses diárias. A trazodona é sedativa e raramente pode causar priapismo. Doses mais altas de venlafaxina também podem causar elevações na pressão arterial, da frequência cardíaca e do colesterol sérico (ANDREWS; NEMEROFF, 1994).



A escolha dos medicamentos mais adequados de cada classe terapêutica para o paciente idoso com diagnóstico de depressão, deve levar em consideração a análise da relação eficácia terapêutica e segurança de cada fármaco. Assim, a escolha pelos fármacos considerados mais adequados e seguros para o paciente idoso deve ser avaliada de forma individualizada, considerando eficácia e segurança do antidepressivo, enfermidades associadas no paciente e interações medicamentosas e com alimentos.

### **Considerações finais**

Depressão é doença mental grave e o número de pacientes com esse transtorno aumentou principalmente em decorrência do isolamento social causado pela COVID-19. O controle dos sintomas depressivos é fundamental para proporcionar uma qualidade de vida adequada para os pacientes e precisa ser adequadamente tratada. A farmacoterapia da depressão evoluiu muito nos últimos anos. Atualmente existem muitas classes de medicamentos antidepressivos e a escolha mais adequada para o paciente idoso é fundamental. Os critérios de escolha envolvem baixa frequência de uso, poucos efeitos indesejáveis e a menor quantidade possível de interações entre medicamentos e com alimentos. Atualmente algumas substâncias se encontram em diferentes fases de estudos clínicos e espera-se que esses candidatos a medicamentos sejam eficazes e seguros.

## Referências

ANDREWS, J. M.; NEMEROFF, C. B. Contemporary management of depression. **Am J Med**, v. 97, p. 24S–32S, 1994.

BLACKBURN, T. P. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last years. **Pharmacol Res Perspect**. 2019.

BOYD, C. M., et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple co-morbid diseases: implications for pay for performance. **JAMA**, v. 294, n. 6, p. 716–724, 2005.

CARROLL, F. I, et al. Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. **Adv Pharmacol**. v. 69, p. 177–216, 2014.

CIPRIANI, A, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. **Europe PMC**, p. 1–237, 2014.

CLAYTON, A. H, *et al*. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. **Postgrad Med**. v. 126, p. 91–99, 2014.

FULTON, M. M.; ALLEN, E. R. Polypharmacy in the Elderly: A Literature Review. **JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF NURSE PRACTITIONERS**, v. 17, n. 4, p. 123–132, 2005.

FDA. Avoiding Drug Interactions. **FDA**, 11 de out. de 2008. <<https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/avoiding-drug-interactions>> . Acesso em: 14 de out. de 2020.

GORBALENYA, A. E. *et al*. The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. **Nat Microbiol**. v. 5, p. 668–674, 2020.

GRADY, M.; STAHL, S. M. Practical guide for prescribing MAOI: debunking myths and removing barriers. **CNS Spectrums**. v. 17, p. 2–10, 2012.

HIEMKE, C.; HARTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacol Ther.** v. 85, p. 11–28, 2000.

HIERONYMUS, F, *et al.* A mega-analysis of fixed-dose trials reveals dose-dependency and a rapid onset of action for the antidepressant effect of three selective serotonin reuptake inhibitors. **Mol Psychiatry.** v. 21, p. 523-530, 2016.

LANA, L.; SCHNEIDER, R. H. Síndrome de fragilidade no idoso: uma revisão narrativa. **Rev Bras Geriatr Gerontol,** v. 17, n. 3, p. 673-678, 2014.

MACHHI, J. *et al.* The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. **J. Neuroimmune Pharm.** 2020.

NÓBREGA, O. T.; KARNIKOWSKI, M. G. O. Pharmacotherapy in the elderly: precautions with medication. **Ciênc. saúde coletiva,** v.10, n. 2, 2005.

PAHO. Folha informativa – Depressão. **WHO,** mar. 2018. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095)>. Acesso em: 07 de out. de 2020.

RAONY, I *et al.* Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. **Frontiers in Immunology,** v. 11, p. 1-15. 2020.

RUDORFER, M. V.; POTTER, W. Z. Metabolism of tricyclic antidepressants. **Cell Mol Neurobiol.** v. 19, p. 373–409, 1999.

SCHWARTZ, T. L.; SIDDIQUI, U. S.; STAHL, S. M. Vilazodone: a brief pharmacologic and clinical review of the novel SPARI (serotonin partial agonist and reuptake inhibitor). **Therapeutic Advances in Psychopharmacology.** v. 1, p. 81-87, 2011.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates. **WHO,** 2017.

WHO. Policy brief: COVID-19 and the Need for Action on Mental Health. Publicado em **WHO**, 2020.

XENIA, G.; SHARMA, S. R.; TARAZI, F. I. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. **Expert Opinion on Drug Discovery**. v. 14, n° 1, p. 81-89, 2019.

ZAJECKA, J et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. v. 30, p. 135-144, 2010.