



# NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DO CANCRO COLORRETAL

## CANCRO COLORRETAL

Em 2018, o número de novos casos de cancro ascendeu aos 18,1 milhões, provocando a morte a 9,6 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que, a nível global, 43,8 milhões de pessoas desenvolvam cancro nos próximos 5 anos. O cancro colorretal (CCR) é um dos três tipos de cancro mais prevalentes (juntamente com o cancro do pulmão e cancro da mama) e o segundo cancro com maior mortalidade.<sup>1</sup> De acordo com os dados mais recentes sobre a incidência de cancro divulgados pela Agência Internacional de Investigação do Cancro, o cancro do cólon passou a ser, em 2018, a primeira causa de novos casos de cancro em Portugal.<sup>2</sup> Constitui objetivo deste artigo rever as mais recentes abordagens terapêuticas no tratamento do CCR, nomeadamente, os anticorpos monoclonais e os inibidores das tirosinases e de outras proteínas cinases com indicação terapêutica no CCR.

## AFLIBERCEPT E ANTICORPOS MONOCLONAIS

Os anticorpos monoclonais (mAbs) são ferramentas particularmente promissoras devido às suas especificidades de alvo e forte atividade antitumoral. O potencial da terapêutica com mAbs está associado a vários mecanismos, incluindo a interferência com vias de sinalização vitais e a citotoxicidade imune seletivamente dirigida contra células tumorais através do anticorpo ligado ao tumor. Além disso, estudos mais recentes mostraram que complexos imunes formados por mAbs terapêuticos com antígenos libertados pelo tumor podem aumentar a indução de células T citotóxicas CD8+.<sup>3</sup> Os mAbs atualmente disponíveis para o tratamento do CCR dividem-se em anticorpos dirigidos ao recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) ou ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*).<sup>4</sup>

### AFLIBERCEPT

O aflibercept é uma proteína de fusão recombinante constituída por porções de domínios extracelulares dos VEGFR-1 e VEGFR-2

humano fundidas com a porção Fc da IgG1 humana. Embora não seja um anticorpo monoclonal, o seu mecanismo de ação tem similitudes com os anticorpos monoclonais, motivo pelo qual foi aqui incluído. Atua como um recetor charmariz solúvel que se liga ao VEGF-A e ao fator de crescimento placentar (PIGF, *placental growth factor*) com uma afinidade mais elevada do que os seus recetores naturais (VEGFR-1 e VEGFR-2) e, conseqüentemente, pode inibir a ligação e ativação destes recetores.<sup>5</sup> O aflibercept bloqueia a ativação dos recetores VEGFR e a proliferação das células endoteliais, inibindo assim o crescimento de novos vasos que fornecem oxigénio e nutrientes aos tumores.<sup>6</sup> Demonstrou eficácia em melhorar a sobrevida livre de progressão de doença e a sobrevida global quando combinado com quimioterapia com irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) como tratamento de segunda linha para cancro colorretal metastático (mCCR).<sup>6,7</sup> Está associado a um aumento de toxicidade, como proteinúria e hipertensão.<sup>7</sup>

### BEVACIZUMAB

O bevacizumab, por ligação ao VEGFR, evita a proliferação de células endoteliais e a formação de vasos sanguíneos, além de diminuir o suprimento de sangue e reduzir a pressão intersticial do tumor. Assim, a capacidade da quimioterapia para atingir o tumor é aumentada pelo tratamento combinado.<sup>8</sup> Está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma metastático do cólon ou do reto, em associação com quimioterapia contendo fluoropirimidinas.<sup>9</sup> Está associado a casos graves de perfuração gastrointestinal e fístulas, hemorragia, hemorragia associada ao tumor e hipertensão. Uma vez que pode reduzir a cicatrização de tecidos, não é recomendado em doentes em pós-operatório.<sup>8</sup>

### CETUXIMAB

O cetuximab bloqueia os sinais de crescimento celular e sobrevivência do tumor por ligação ao domínio extracelular do EGFR. Este anticorpo monoclonal só atinge o equilíbrio dinâmico após a terceira semana de perfusão.<sup>8</sup> Está indicado no tratamento de doentes com

mCCR, RAS não mutado e com expressão do EGFR, em associação com quimioterapia à base de irinotecano; em primeira linha em associação com quimioterapia com oxaliplatina/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFOX); em monoterapia em doentes que não responderam a tratamentos que incluíram irinotecano e/ou oxaliplatina e em intolerantes ao irinotecano.<sup>10</sup> É, geralmente, bem tolerado, contudo, pode provocar reações anafiláticas e reações cutâneas consideradas graves, principalmente após a primeira perfusão.<sup>8</sup>

### NIVOLUMAB/IPILIMUMAB

O nivolumab potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do recetor de morte celular programada-1 (PD-1, *programmed death-1*) e dos seus ligandos PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) e PD-L2 (*programmed death-ligand 2*), que são expressos em células apresentadoras do antígeno e podem ser expressos por tumores ou outras células no microambiente tumoral.<sup>11</sup> Apresenta benefício clínico em doentes com mCCR em tumores com elevada instabilidade de microssatélites (MSI-H, *microsatellite instability-high*) ou deficiência de reparação de incompatibilidade (dMMR, *mismatch repair-deficient*).<sup>12</sup> A associação de nivolumab com ipilimumab demonstrou elevadas taxas de resposta com um bom perfil de segurança, com maior eficácia em comparação com o tratamento com nivolumab em monoterapia.<sup>13</sup> Os efeitos secundários mais comuns incluem fadiga, diarreia, febre, dor musculoesquelética e dor abdominal. Esta associação encontra-se aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), desde 2018, para o tratamento do mCCR, previamente tratado com esquemas de quimioterapia, embora não tenha, ainda, obtido aprovação pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).<sup>12</sup>

### PANITUMUMAB

O panitumumab inibe o crescimento celular, induz a apoptose celular e inibe a produção de interleucina-8 (IL-8) por bloqueio do EGFR.<sup>8</sup> Está indicado para o tratamento de doentes adultos com mCCR, RAS não mutado, em

primeira linha em combinação com quimioterapia com FOLFOX ou FOLFIRI; em segunda linha em combinação com quimioterapia com FOLFIRI para doentes que receberam em primeira linha quimioterapia baseada em fluoropirimidina (excluindo irinotecano); em monoterapia após insucesso terapêutico com regimes de quimioterapia contendo fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano.<sup>14</sup> As reações adversas mais frequentemente relatadas, em monoterapia ou em conjunto com quimioterapia, foram reações cutâneas, distúrbios gastrointestinais, distúrbios nutricionais e metabólicos, anorexia, calafrios, febre e dispneia.<sup>8</sup>

**PEMBROLIZUMAB**

O pembrolizumab, à semelhança do nivolumab, potencia a resposta dos linfócitos-T, incluindo a resposta antitumoral, através do bloqueio da ligação do recetor PD-1 e dos seus ligandos PD-L1 e PD-L2.<sup>15</sup> Este bloqueio tem benefício clínico em tumores com MSI-H ou dMMR, pelo que se encontra indicado, em monoterapia, para o tratamento em primeira linha de mCCR com estas características.<sup>15,16</sup>

**RAMUCIRUMAB**

O ramucirumab inibe a angiogénese do CCR por inibição da ativação do VEGFR-2. Ao ligar-se ao VEGFR-2, o ramucirumab bloqueia a ligação deste recetor com os ligandos VEGF-A, VEGF-C e VEGF-D.<sup>8</sup> Está indicado no tratamento de doentes adultos com mCCR com progressão da doença durante ou após quimioterapia anterior contendo bevacizumab, oxaliplatina e uma fluoropirimidina, em asso-

ciação com FOLFIRI.<sup>17</sup> Apresenta risco de hemorragia, incluindo eventos hemorrágicos graves e às vezes fatais.<sup>8</sup>

**INIBIDORES DAS TIROSINACINASES E DE OUTRAS PROTEÍNAS CINASES**

As tirosinacinasas (TK) e outras proteínas cinases são um grupo de enzimas que desempenham um papel crítico na modulação de fatores de crescimento, razão pela qual são, atualmente, um alvo molecular com muito interesse em diversas patologias oncológicas. Quando ocorre uma alteração na expressão deste tipo de proteínas surge, geralmente, uma desregulação em mecanismos celulares, que pode contribuir para uma sobre-expressão de fatores de crescimento, induzindo uma proliferação celular descontrolada e, consequentemente, carcinogénese.

Comparativamente à quimioterapia, este tipo de terapêutica apresenta uma diminuição de toxicidade (por aumento da especificidade) e apresenta uma reduzida probabilidade de apresentar efeitos adversos graves. Comparativamente aos anticorpos monoclonais, os inibidores das TK e de outras proteínas cinases apresentam a vantagem de serem capazes de atravessar a membrana celular e, consequentemente, bloquear diversos mecanismos intracelulares. Além disso, possuem a vantagem de poderem ser administrados oralmente.<sup>18</sup> Contudo, a instabilidade genómica, juntamente com o aumento da sobrevivência celular, possibilita que as células tumorais adquiram novas mutações, conduzindo a uma diminuição da

eficácia do tratamento com os inibidores das proteínas cinases em monoterapia.<sup>19</sup>

**ENCORAFENIB**

O encorafenib é uma pequena molécula, inibidora potente e altamente seletiva da cinase RAF por mecanismo ATP-competitivo. Suprime as vias RAF/MEK/ERK nas células tumorais que expressam diversas formas mutadas da cinase BRAF (V600E, D e K). Especificamente, o encorafenib inibe *in vitro* e *in vivo* o crescimento das células mutantes BRAF V600E do CCR. O encorafenib não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK nas células que expressam BRAF sem mutação.<sup>20</sup> A combinação de encorafenib, cetuximab e binimetinib em doentes com mCCR com a mutação BRAF V600E resultou numa sobrevida global significativamente mais longa e numa taxa de resposta mais alta do que a terapêutica padrão.<sup>21</sup> Encontra-se aprovado, desde 2020, para o tratamento de mCCR com a mutação BRAF V600E, em associação com cetuximab.<sup>20,22</sup>

**REGORAFENIB**

O regorafenib bloqueia as TK envolvidas na angiogénese tumoral, oncogénese, metástases e imunidade tumoral. Inibe, em particular, o KIT mutado, um estimulador oncogénico importante dos tumores do estroma gastrointestinal, bloqueando assim a proliferação das células tumorais.<sup>23</sup> Comprovou efeito em prolongar a sobrevida em doentes que mostraram progressão da doença após terapêuticas *standard* (em monoterapia), sendo atualmente o único inibidor das TK aprovado para o tratamento do CCR em monoterapia.<sup>24,25</sup>

**TABELA 1: RESUMO DAS NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS APROVADAS NO TRATAMENTO DE MCCR.**

Fármaco	Esquema aprovado	Observações
Aflibercept	Aflibercept + FOLFIRI (2.ª linha)	Anti-VEGF
Bevacizumab	Bevacizumab + Fluoropirimidinas	Anti-VEGF
Cetuximab	Cetuximab + FOLFOX (1.ª linha) Cetuximab + esquemas com irinotecano (1.ª linha) Monoterapia (doentes refratários ou intolerantes)	Tumor com RAS não mutado e com expressão do EGFR, pois é uma terapêutica anti-EGFR
Encorafenib	Cetuximab + encorafenib	Mutação BRAF V600E
Nivolumab + ipilimumab	Nivolumab + ipilimumab (2.ª linha)	Apenas aprovado pela FDA MSI-H ou dMMR
Panitumumab	Panitumumab + FOLFIRI/FOLFOX (1.ª linha) Panitumumab + FOLFIRI (2.ª linha em doentes que receberam fluoropirimidina) Monoterapia (doentes refratários)	RAS não mutado Terapêutica anti-EGFR
Pembrolizumab	Monoterapia (1.ª linha)	MSI-H ou dMMR
Ramucirumab	Ramucirumab + FOLFIRI (2.ª linha após QT com bevacizumab, oxaliplatina e uma fluoropirimidina)	Anti-VEGF
Regorafenib	Monoterapia (2.ª linha)	Único inibidor das TK aprovado para o tratamento do CCR

dMMR - mismatch repair-deficient; EGFR - epidermal growth factor receptor; FDA - U.S. Food and Drug Administration; MSI-H - microsatellite instability-high; QT - quimioterapia; TK - tirosinacinasas; VEGF - vascular endothelial growth factor.

**CONCLUSÕES**

A elevada incidência e mortalidade do CCR requerem novas abordagens terapêuticas, com eficácia comprovada e níveis de segurança elevados. O estudo detalhado do comportamento individual do tumor permite recorrer a terapêuticas direcionadas, otimizando os resultados terapêuticos.

Os mAbs são terapêuticas com crescente uso no tratamento do CCR que, em associação com quimioterapia clássica ou em monoterapia, permitem a otimização da terapêutica, com uma menor incidência de efeitos secundários graves.

Os inibidores das TK e de outras proteínas cinases surgiram como uma opção terapêutica promissora para o tratamento de doentes oncológicos, incluindo doentes com CCR avançado. Contudo, a heterogeneidade das mutações genéticas existentes, bem como a alta probabilidade de surgimento de novas mutações, que conduzem ao aparecimento de resistências, têm impedido a obtenção de resultados mais satisfatórios, tanto nos ensaios clínicos como pré-clínicos efetuados até à data. O encorafenib e o regorafenib foram, até agora, os únicos inibidores das proteínas cinases que obtiveram aprovação no tratamento do CCR avançado.<sup>19</sup>

Torna-se necessária a realização de mais estudos para um melhor entendimento da complexidade das vias enzimáticas e do seu papel no CCR, por forma a otimizar os tratamentos já existentes.

MAFALDA SILVA,  
SANDRA MORGADO,  
MANUEL MORGADO  
Farmacêuticos Hospitalares,  
Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar  
Universitário Cova da Beira

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
2. Serviço Nacional de Saúde. Incidência de cancro colorretal. [Acedido a: 13/03/2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/01/09/estudo-incidencia-de-cancro-colorretal/>
3. Noguchi T, Ritter G, Nishikawa H. Antibody-based therapy in colorectal cancer. *Immunotherapy.* 2013; 5(5): 533-45.
4. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther.* 2010; 32(3): 437-53.
5. Golik P, Tonska K. Comparison of the biological principles underlying the action of monoclonal antibody (mAb) and decoy receptor anti-VEGF agents--on the example of ranibizumab (anti-VEGF-A mAb) and aflibercept (decoy VEGFR1-2 receptor). *Klin Oczna.* 2012; 114(1): 79-83.
6. Resumo das Características do Medicamento Eylea®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_pt.pdf)
7. Wang TF, Lockhart AC. Aflibercept in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2012; 6: 19-30.
8. Françoise A, Simioni PU. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11: 177-184.
9. Resumo das Características do Medicamento Avastin®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pt.pdf)
10. Resumo das Características do Medicamento Erbitux®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pt.pdf)
11. Resumo das Características do Medicamento Opdivo®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_pt.pdf)
12. National Cancer Institute. Combination of Immunotherapy Drugs Approved for Metastatic Colorectal Cancer, National Cancer Institute. [Acedido a: 09/05/2021]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/fda-ipilimumab-nivolumab-colorectal-dna-repair>
13. Overman MJ, Lonardi S, Wong M, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 773-779.
14. Resumo das Características do Medicamento Vectibix®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_pt.pdf)
15. Resumo das Características do Medicamento Keytruda®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf)
16. André T, Shiu K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2207-2218.
17. Resumo das Características do Medicamento Cyramza®. [Acedido a: 08/05/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_pt.pdf)
18. Saraiva S, Morgado S, Morgado M. Inibidores das tirosinacinas na terapêutica farmacológica. *RPF.* 2013; 5(3): 11-19.
19. Garcia-Aranda M, Redondo M. Targeting Receptor Kinases in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2019; 11(4): 433.
20. Resumo das Características do Medicamento Braftovi®. [Acedido a: 19/04/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_pt.pdf)
21. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1632-1643.
22. Newspharma. Encorafenib em associação com cetuximab aprovado pela CE para o tratamento de doentes com CCR metastático com uma mutação BRAFV600E. [Acedido a: 19/04/2021]. Disponível em: <https://www.myoncologia.pt/atualidade/1654-encorafenib-em-associa%C3%A7%C3%A3o-com-cetuximab-aprovado-pela-ce-para-o-tratamento-de-doentes-com-crc-metast%C3%A1tico-com-uma-muta%C3%A7%C3%A3o-brafv600e.html>
23. Resumo das Características do Medicamento Stivarga®. [Acedido a: 19/04/2021]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_pt.pdf)
24. Majithia N, Grothey A. Regorafenib in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(1): 137-45.
25. Dhillon S. Regorafenib: A Review in Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs.* 2018; 78(11): 1133-1144.

# TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA DA DEPRESSÃO

## INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição clínica caracterizada por um sentimento de tristeza e pela perda de interesse por atividades que antes eram tidas como agradáveis. Para ser considerada uma perturbação e não uma reação normal, estes sintomas devem persistir durante, pelo menos, duas semanas e ser, geralmente, acompanhados por alterações no apetite e nos padrões de sono, fadiga, dificuldades de concentração, agitação ou lentificação psicomotora, perda de interesse pelas atividades diárias, pensamentos suicidas ou sentimentos de inutilidade, impotência e desespero.<sup>1</sup>

A depressão afeta ao longo da vida cerca de 20% da população portuguesa e é considerada a principal causa de incapacidade e a segunda causa de perda de anos de vida saudáveis.<sup>2</sup> Cerca de metade das pessoas que têm um episódio de depressão recuperam e não voltam a tê-lo. No entanto, depois de três episódios, o risco de reincidência aproxima-se dos 100% se não existir tratamento de prevenção.<sup>1,3</sup> Com este artigo pretendemos rever as recomendações para o tratamento da perturbação depressiva em todas as suas vertentes.

## TERAPÊUTICA ANTIDEPRESSORA

Existem atualmente várias teorias que tentam explicar os mecanismos fisiopatológicos das perturbações depressivas. A teoria das monoaminas baseia-se na ideia de que a depressão resulta de uma diminuição da atividade dos sistemas noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos. Apesar de comumente aceite, esta teoria apresenta algumas limitações que outros estudos tentaram ultrapassar, como a teoria que aponta a falha dos mecanismos de regulação homeostáticos nos sistemas neurotransmissores ou a hipótese de a diminuição da atividade dopaminérgica no sistema mesolímbico contribuir para o aparecimento destas perturbações.<sup>4</sup>

A utilização de fármacos antidepressores tem aumentado significativamente durante a última década. Entre as possíveis razões para este facto estão não só o aumento do número de antidepressores disponíveis e a maior amplitude de indicações terapêuticas, mas também uma maior sensibilização para a doença e aceitação para o tratamento por parte dos doentes e da sociedade. Existem disponíveis no mercado várias classes de antidepressores,

com diferentes propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, diferentes perfis de segurança e com uma grande amplitude de indicações terapêuticas. Em geral, os antidepressores têm eficácia semelhante, quando administrados em doses comparáveis.<sup>4</sup> A escolha do antidepressor deverá ter como base a sua tolerabilidade, segurança, menor custo, bem como a história individual do doente e os antecedentes de resposta a tratamentos realizados anteriormente.<sup>5</sup> Independentemente do antidepressor escolhido, o seu início de ação não é imediato. Em média, a redução de cerca de 50% da intensidade dos sintomas ocorre entre as 4 e as 8 semanas após a instituição da terapêutica, altura em que se deve proceder a uma reavaliação clínica do doente.<sup>6</sup> Se não houver uma resposta adequada à terapêutica, poderá ser necessário alterar o antidepressor instituído ou associar um outro antidepressor com um mecanismo de ação diferente e complementar. Nos casos particulares de depressão psicótica, é recomendado associar-se ao tratamento com antidepressor um antipsicótico.<sup>4-6</sup> Na maioria dos doentes o tratamento antidepressivo deve prolongar-se por 9 a 12 meses após uma resposta terapêutica adequada.

TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DE ANTIDEPRESSORES

Classe farmacoterapêutica	Fármaco	Neurotransmissor envolvido						
		Noradrenalina	Serotonina	Dopamina	Muscarínicos	α-Adrenérgicos	Histamina	Melatonina
Antidepressores tricíclicos	Imipramina							
	Amitriptilina							
	Clomipramina	X	X		X	X	X	
	Maprotilina							
	Dosulepina							
	Nortriptilina							
Antagonista e inibidor da recaptção da serotonina	Trazodona		X			X	X	
Ação noradrenérgica e serotoninérgica específica	Mirtazapina	X	X			X	X	
Inibidores da monoaminoxidase	Moclobemida	X	X	X				
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Fluoxetina							
	Sertralina							
	Paroxetina		X					
	Citalopram							
	Escitalopram							
	Fluvoxamina							
Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina	Venlafaxina							
	Milnaciprano	X	X	X				
	Duloxetina							
Inibidores seletivos da recaptção de noradrenalina	Reboxetina	X	X					
Inibidor seletivo da recaptção de dopamina e noradrenalina	Bupropiom	X		X		X	X	
Agonista do receptor da melatonina e antagonista do receptor da serotonina	Agomelatina		X					X
Modulador e estimulante da serotonina	Vortioxetina		X					

**ANTIDEPRESSORES TRICÍCLICOS (ADTs)**

ANTIDEPRESSORES TRICÍCLICOS	Imipramina
	Amitriptilina
	Clomipramina
	Maprotilina
	Dosulepina
	Nortriptilina

Estes foram os primeiros antidepressores a surgir. Foram sintetizados a partir da clorpromazina, um antipsicótico que tem uma estrutura química com três anéis benzênicos, daí a designação de compostos tricíclicos. São fármacos muito eficazes, mas associados a múltiplos efeitos secundários e toxicidade quando ingeridos em sobredosagem. Todos os antidepressores tricíclicos bloqueiam a recaptção de noradrenalina (NA). Contudo, existem alguns mecanismos de ação paralelos como a inibição do transportador de serotonina e o antagonismo dos recetores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub>. Adicionalmente, os ADTs também podem apresentar propriedades antagonistas dos recetores de histamina H<sub>1</sub>, α-adrenérgicos, muscarínicos e podem bloquear os canais de sódio sensíveis à voltagem, estando estas ações associadas aos seus efeitos secundários:

- Antagonismo H<sub>1</sub> - Aumento de peso, sonolência.
- Antagonismo muscarínico - Boca seca, obstipação, visão turva, retenção urinária.
- Bloqueio α<sub>1</sub>-adrenérgico - Hipotensão ortostática, tonturas.
- Bloqueio canais de Na<sup>+</sup> sensíveis à voltagem - Sobredosagem: convulsões, coma, arritmias, paragem cardíaca e morte.

Por este motivo esta classe farmacológica não constitui a primeira linha de tratamento, sendo utilizada normalmente em doentes refratários.<sup>4,7</sup>

Posteriormente, desenvolveram-se outras moléculas com as mesmas características farmacológicas, mas com diferentes estruturas químicas. Surgiram assim o grupo dos tetracíclicos e os grupos com estruturas afins. O conjunto destas moléculas representa atualmente um grupo heterogéneo com eficácia reconhecida, designados por antidepressores tricíclicos e afins. Destes fazem parte a trazodona e a mirtazapina.

**ANTAGONISTA E INIBIDOR DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA**

A trazodona atua inibindo a recaptção de serotonina, bem como por bloqueio dos recetores 5HT<sub>2A</sub> e 5HT<sub>2C</sub>. Além disso, é

também capaz de bloquear os recetores α-adrenérgicos e H<sub>1</sub>. O seu efeito antidepressor é dose-dependente, sendo nas doses mais baixas (25 mg-100 mg) utilizado como hipnótico e nas doses mais altas (150 mg-600 mg) utilizado como antidepressor.<sup>4,7</sup>

**AÇÃO NORADRENÉRGICA E SEROTONINÉRGICA ESPECÍFICA**

A mirtazapina aumenta a transmissão serotoninérgica e noradrenérgica, bloqueando também os recetores α-adrenérgicos. Adicionalmente, tem atividade antagonista dos recetores histamínicos H<sub>1</sub>, que está associada às suas propriedades sedativas. Praticamente não possui atividade anticolinérgica e, em doses terapêuticas, tem efeitos limitados sobre o sistema cardiovascular (por exemplo, hipotensão ortostática). Quando comparada com outros antidepressores serotoninérgicos apresenta menos efeitos secundários gastrointestinais. No entanto, pode induzir um aumento de apetite e de peso, o que a torna uma opção terapêutica interessante, por exemplo nos idosos mais frágeis, mas que pode ser uma limitação importante a ser considerada.<sup>4,7</sup>

**INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO)**

A partir da década de 60 do século XX foram desenvolvidos fármacos que inibem o metabolismo das catecolaminas. Estes fármacos atuam por inibição enzimática da monoaminoxidase (MAO), a enzima responsável pelo metabolismo da serotonina, noradrenalina, dopamina (DA) e tiramina na fenda sináptica. Existe uma importante interação fármaco-alimento associada a esta classe. A tiramina é uma monoamina derivada da tirosina, presente em várias bebidas e alimentos fermentados, como queijo e vinho. O facto de não haver uma inibição seletiva da MAO no sistema nervoso central, faz com que esta enzima também seja inibida no intestino e fígado. Assim, ocorre uma diminuição da degradação da tiramina absorvida destes alimentos, o que pode resultar num aumento da concentração de NA e conseqüentemente num aumento de risco de crise hipertensiva. Uma vez que desta classe farmacológica a moclobemida é o único inibidor que é reversível, é aquele que menor interação apresenta com os alimentos.

A moclobemida, em regra, não é bem tolerada, apresentando um perfil de interações fármaco-fármaco significativo e efeitos secundários frequentes, como sedação, confusão mental, perda de coordenação motora, xerostomia, retenção urinária, obstipação e aumento de peso. Por este motivo o uso deste fármaco está reservado a casos de depressão resistente ao tratamento.<sup>4,7</sup>

**INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs)**

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA	Fluoxetina
	Sertralina
	Paroxetina
	Citalopram
	Escitalopram
	Fluvoxamina

A tentativa de criar moléculas que mantivessem as propriedades antidepressoras e determinassem menos ou diferentes reações adversas em relação aos tricíclicos e afins levou ao desenvolvimento dos ISRSs. Responsáveis por uma inibição seletiva e potente da recaptção de serotonina (5HT), estes fármacos apresentam uma eficácia semelhante aos antidepressores tricíclicos, mas com melhor tolerabilidade e menor toxicidade em caso de sobredosagem, sendo por isso os mais usados numa primeira linha de tratamento das perturbações depressivas.<sup>4</sup> Os efeitos adversos mais comuns são no trato gastrointestinal, geralmente dose-dependentes. Cerca de 20% dos doentes tem queixas de náuseas, que frequentemente resolvem com a continuação do tratamento. Alguns doentes podem apresentar queixas de disfunção sexual, que é reversível com a descontinuação da terapêutica. A suspensão abrupta do tratamento com os ISRSs pode induzir síndrome de privação, pelo que a descontinuação do tratamento deve ser feita gradualmente. Outra importante característica desta classe farmacológica é o facto de inibirem o CYP450, sendo por isso necessário, aquando da instituição desta terapêutica, avaliar o risco de interação farmacocinética.<sup>4,7</sup>

**INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (IRSNs)**

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA	Venlafaxina
	Milnaciprano
	Duloxetina

Outra classe de antidepressores de aparecimento posterior é a dos IRSNs. Esta classe terapêutica apresenta uma ação dupla, inibindo os transportadores da serotonina e da noradrenalina. São ainda capazes de uma ligeira inibição da recaptção da DA. Como não têm afinidade para os recetores α-adrenérgicos, H<sub>1</sub> ou M<sub>1</sub>, apresentam um perfil de reações adversas mais favorável em relação aos ISRSs e aos ADTs. No entanto, destaca-se o risco de aumento da tensão arterial, dose-dependente, bem como o risco de arritmia, em situações de sobredosagem, o

que faz com que esta classe deva ser utilizada com precaução em doentes com patologia cardíaca significativa. Tal como nos ISRSs, alguns doentes podem apresentar disfunção sexual, reversível com a descontinuação da terapêutica.

De realçar ainda o menor efeito nas enzimas de metabolização hepática, em comparação com os ISRSs.<sup>4,7</sup>

### INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA (ISRNAs)

A reboxetina é um fármaco inibidor potente e altamente seletivo da recaptção da noradrenalina. Tem apenas um efeito fraco na recaptção de 5HT e não afeta a captação de DA. Por não apresentar afinidade significativa para os recetores adrenérgicos e muscarínicos tem menos efeitos secundários que os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina.<sup>4,7</sup>

### INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE DOPAMINA E NORADRENALINA

O bupropiom tem um mecanismo de ação distinto: é um inibidor seletivo da recaptção neuronal das catecolaminas (NA e DA), desprovido de efeitos serotoninérgicos, estando associado a um perfil diferente de reações adversas. É menos propenso a induzir efeitos adversos relacionados com a 5HT, como por exemplo a disfunção sexual e o ganho de peso. No entanto, em doses mais elevadas, este fármaco pode aumentar significativamente o risco de convulsões, devendo ser utilizado com precaução em doentes com epilepsia ou em doentes a tomar concomitantemente fármacos que diminuam o limiar convulsivo. Além do seu efeito antidepressor, está também indicado como adjuvante em programas de cessação do consumo de nicotina.<sup>4,7</sup>

### AGONISTA DO RECETOR DA MELATONINA E ANTAGONISTA DO RECETOR DA SEROTONINA

Em 2010, foi comercializada a agomelatina, um agonista melatoninérgico (recetores MT1 e MT2) e um antagonista 5HT<sub>2C</sub>. Não tem efeito na absorção das monoaminas nem afinidade para os recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e benzodiazepínicos.

Por ser capaz de resincronizar os ritmos circadianos tem demonstrado eficácia nas perturbações depressivas relacionadas com stresse e ansiedade.<sup>8</sup>

### MODULADOR E ESTIMULANTE DA SEROTONINA

O antidepressor mais recentemente introduzido no mercado é a vortioxetina. Este tem uma ação moduladora direta da atividade dos recetores serotoninérgicos e inibe

o transportador da serotonina. Por ter uma ação em vários recetores 5-HT (antagonista dos recetores 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>, agonista parcial do recetor 5-HT<sub>1B</sub>, agonista do recetor 5-HT<sub>1A</sub> e inibidor do transportador 5-HT), é capaz de modular a neurotransmissão em vários sistemas, incluindo predominantemente o sistema da serotonina, mas provavelmente também os sistemas da noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA e glutamato. Esta atividade multimodal é considerada responsável pelos efeitos antidepressores e de tipo ansiolítico e pela melhoria da função cognitiva, aprendizagem e memória.<sup>9</sup>

### EFITOS SECUNDÁRIOS

Os antidepressores podem ter efeitos secundários de primeira toma, como náuseas e cefaleias, que surgem tipicamente na fase inicial do tratamento e têm tendência a regredir após a primeira semana de tratamento. No entanto, outras reações como efeitos anticolinérgicos ou disfunção sexual tendem a persistir durante o tratamento e a sua avaliação deve ser individualizada.

Os antidepressores que aumentem a atividade da serotonina, especialmente se forem utilizados em associação, podem estar relacionados com a síndrome serotoninérgica. Causada por um aumento excessivo da serotonina na fenda sináptica, esta síndrome é caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, mioclonias, tremores, instabilidade autonómica, confusão, irritabilidade e agitação, podendo evoluir para o coma ou até mesmo para a morte.<sup>4,7</sup> É ainda de ressaltar que transversalmente a todas as classes de antidepressores pode estar associado um risco de suicídio, pelo que alterações mentais e comportamentais que apareçam no decorrer da terapêutica devem ser monitorizadas e avaliadas com precaução.

### DEPRESSÃO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

#### DEPRESSÃO NA CRIANÇA E ADOLESCENTE

A depressão nas crianças e adolescentes é uma patologia multifatorial que afeta cerca de 2% das crianças e 4 a 8% dos adolescentes, sendo ainda pouco diagnosticada. Pode surgir na sequência de acontecimentos traumáticos para a criança ou o adolescente, ou estar relacionada com alterações bioquímicas que afetam o sistema nervoso central. Os sinais e sintomas da depressão nos adolescentes não diferem muito daqueles que se encontram nos adultos, nomeadamente sentimentos de tristeza, ansiedade e desmotivação, distúrbios do sono e do apetite, entre outros. No que diz respeito às crianças, predominam

sintomas de irritabilidade e agressividade.<sup>10</sup>

A abordagem terapêutica da depressão nas crianças e adolescentes inclui a intervenção cognitiva-comportamental e, quando necessário, terapêutica farmacológica, embora os dados que suportam a eficácia dos antidepressores em crianças e adolescentes sejam escassos. A fluoxetina e o escitalopram são antidepressores aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da depressão em doentes com mais de 8 e 12 anos, respetivamente. A EMA também aprovou a utilização de fluoxetina nas mesmas condições. Contudo, a utilização *off-label* de outros antidepressores (ex. outros ISRS, bupropiom, venlafaxina, duloxetina ou mirtazapina) para a terapêutica da depressão nestas faixas etárias é também uma realidade, sobretudo em situações em que não há resposta adequada aos fármacos aprovados.<sup>11</sup> É ainda importante referir que, no início do tratamento, todos os antidepressores podem aumentar o pensamento e o comportamento suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens de 18 a 24 anos de idade, pelo que é necessário estar particularmente atento a este risco.<sup>4</sup>

#### DEPRESSÃO NA MULHER GRÁVIDA E LACTANTE

A utilização de antidepressores na gravidez está associada com o aumento do risco de aborto espontâneo.<sup>6</sup> No entanto, a depressão não tratada durante a gravidez e no período pós-parto pode representar um risco tanto para a mãe como para o filho. Mulheres grávidas com depressão têm mais tendência para o consumo de drogas de abuso, nicotina e álcool, bem como tendem a descuidar os cuidados pré-natais e a nutrição. Considerada como o maior fator de risco para o desenvolvimento de depressão pós-parto e para o aparecimento de efeitos negativos na interação mãe-bebé, uma depressão não tratada na gravidez pode condicionar o normal desenvolvimento do feto, bem como influenciar os futuros comportamentos do filho, podendo mesmo apresentar efeitos tardios na criança como atrasos no desenvolvimento e linguagem, distúrbios mentais e problemas comportamentais.<sup>12</sup> Assim, é importante que não se interrompa o tratamento antidepressivo durante a gravidez e que este seja instituído sempre que o benefício terapêutico que se obtém da utilização de antidepressores se sobreponha ao risco da depressão durante a gravidez e no período pós-parto, tanto para a mãe, como para o filho. A escolha terapêutica mais adequada nesta fase é aquela que origina o mínimo possível de exposição fetal ou do recém-nascido. Desta forma, as características farmacocinéticas dos diferentes fármacos têm de ser avaliadas, sendo mais seguros os que apresentam menor capacidade de atravessar a barreira

placentária e de passar para o leite materno. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina não demonstraram ser especialmente teratogénicos, com a maioria dos estudos a defender a segurança da fluoxetina e da sertralina. Esta última tem-se destacado por ter uma menor distribuição placentária e, durante a lactação, produzir níveis indetectáveis no plasma da criança.<sup>4,6</sup>

## DEPRESSÃO NO IDOSO

A depressão nos indivíduos idosos é frequente, sendo muitas vezes acompanhada por perda de iniciativa, perda de apetite,

insónia, fadiga, queixas físicas, perda de interesse nas atividades da vida diária e alteração nas funções cognitivas, nomeadamente dificuldades de concentração, distração ou defeitos de memória.

De uma forma geral, em relação à abordagem farmacológica, deve iniciar-se com metade da dose inicial em relação a adultos jovens e deve ser feito um aumento da dose de uma forma mais lenta. Os idosos podem precisar de 6 a 12 semanas de tratamento para atingir a resposta antidepressiva desejada. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina costumam ser considerados

antidepressores de primeira escolha em indivíduos idosos, sendo que o bupropiom, a venlafaxina e a mirtazapina também são eficazes e bem tolerados.<sup>4</sup>

ANA CABRAL<sup>1,2</sup>,  
MARTA LAVRADOR<sup>1,2</sup>

1 - Laboratório de Farmacologia e Cuidados Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra.

2 - Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR), Coimbra.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McQuaid J, Lin E, Barber J, Derner G, Breland-Noble A, Cuijpers P, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts: American Psychological Association; 2019. [acedido a 30-04-2021] Disponível em: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>
- SPPSM - Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental. Perturbação mental em números. [acedido a 30-04-2021]; Disponível em: <https://www.sppsm.org/informemente/guia-essencial-para-jornalistas/perturbacao-mental-em-numeros/>.
- NIH - National Institute of Mental Health. Transforming the understanding and treatment of mental illnesses - Major Depression. [acedido a 30-04-2021]; Disponível em: [https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml#part\\_155720](https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml#part_155720).
- Wells B, DiPiro J, Schwinghammer T, DiPiro C. Pharmacotherapy Handbook. 9 ed: McGraw-Hill Education; 2015.
- Depression in adults: recognition and management: NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guidelines [CG90]; 2009. [acedido a 30-04-2021] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/resources/depression-in-adults-recognition-and-management-pdf-975742636741>
- Direção-Geral da Saúde. Norma 034/2012 - Terapêutica Farmacológica da Depressão maior e da sua Recorrência no Adulto. 2012.
- Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed: McGraw-Hill Education; 2018.
- INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Valdoxan® 25mg. 2018. [acedido a 30-04-2021] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_pt.pdf)
- INFARMED IP. Resumo das características do medicamento: Brintellix® 2018. [acedido a 30-04-2021] Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information_pt.pdf)
- Marques C, Cepêda T, Barrias P, Correia P, Goldschmidt T. Recomendações para a Prática Clínica da Saúde Mental Infantil e Juvenil nos Cuidados de Saúde Primários: Coordenação Nacional para a Saúde Mental; 2009. [acedido a 30-04-2021] Disponível em: <https://www.saudementalpt.pt/backoffice/pdfs/0cce7d6de4.pdf>
- American Psychiatric Association, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. The Use of Medication in Treating Childhood and Adolescent Depression: Information for Patients and Families. [acedido a 30-04-2021] Disponível em: [https://www.aacap.org/App\\_Themes/AACAP/docs/resource\\_centers/resources/med\\_guides/parentsmedguide\\_2010\\_depression.pdf](https://www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/resource_centers/resources/med_guides/parentsmedguide_2010_depression.pdf)
- Rama A, Santos A, Fernandez-Llimos F, Figueiredo I, Lopes J, Marques L, *et al.* Tratamento Farmacológico da Depressão na Mulher Grávida: Imprensa da Universidade de Coimbra, Ordem dos Farmacêuticos; 2014.

## FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretora: Ana Paula Martins. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; M.ª Eugénia Araújo Pereira e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.

Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEM-FARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072