

Revisão de Literatuar (Farmácia)

BREVE RELATO DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS, INCLUINDO O EFEITO TERAPÊUTICO DO CLORIDRATO DE BUPROPIONA

BRIEF REPORT OF TRICYCLIC ANTIDEPRESSIVES, INCLUDING THE THERAPEUTIC EFFECT OF BUPROPION CHLORIDRATE



<http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v9ied.esp.633>

Isabelly Sabrina Santana Rosa

Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: isabelly_sabrina@hotmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3498-9227>.

Matheus Santos Cavalcante

Discente do curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA. E-mail: matheus102296@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1079-740X>.

André Tomaz Terra Junior

Mestre em Oncologia Clínica, Terapia Celular e Células troncos pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto -FMRP/USP. Docente do curso de graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA, Ariquemes -RO. E-mail: andretomazfaema@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7365-5284>.

Submetido em: 30 maio 2018. Aprovado em: 07 jun. 2018. Publicado em: 15 jun. 2018.

Descritores (DeCS)¹:

Farmácia
Antidepressivos
tricíclicos.
Depressão
Bupropiona

RESUMO: A depressão é uma doença que compromete o sistema mental e físico do indivíduo, deixando-o triste, perdendo o interesse nas atividades diárias, causa insônia e diversos fatores que devem ser observados pelo profissional durante o diagnóstico. Para seu tratamento utiliza-se diversos antidepressivos, entre eles estão os antidepressivos tricíclicos, que apesar de suas inúmeras reações indesejadas são muito eficazes. Entre eles está o cloridrato de bupropiona que é um fármaco de primeira geração utilizado no tratamento de depressão, porém esses fármacos são contraindicados em pacientes hipertensos, cardiopatas, alérgicos, grávidas e lactantes. Apesar de seu mecanismo de ação não totalmente compreendido, verificamos que o fármaco atua durante a recaptção de serotonina e inibe as aminoxidase, assim como os antidepressivos tricíclicos, a bupropiona possui uma estrutura molecular simples composta por três anéis benzodiazepínicos, possuindo de sete a oito carbonos no anel central, uma cadeia lateral e um agrupamento amina termina. O objetivo deste trabalho foi demonstrar o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos, as reações adversas que pode acarretar durante o uso, relatar sobre o cloridrato de bupropiona e a depressão que é uma doença comum em grande parte da população, porém dificilmente diagnosticada. Para a realização da presente revisão bibliográfica realizou-se pesquisas em bancos de dados virtuais como Google acadêmico e Sciello. Conclui-se que os antidepressivos tricíclicos são muito eficazes durante o tratamento de depressão, devido sua forte ação em dores neuropáticas, porém são pouco indicados devido possuírem fortes reações adversas.

Descriptors:

Pharmacy
Tricyclic antidepressives
Depression
Bupropion

ABSTRACT: Depression is a disease that compromises the mental and physical system of the individual, making him sad, losing interest in daily activities, causing insomnia and several factors that should be observed by the professional during the diagnosis. Several antidepressants are used for its treatment, among them are tricyclic antidepressants, which despite their innumerable unwanted reactions are very effective. Among them is bupropion hydrochloride, which is a first generation drug used in the treatment of depression, but these drugs are contraindicated in hypertensive, heart, allergic, pregnant and lactating patients. Despite its not fully understood mechanism of action, we find that the drug acts during the reuptake of serotonin and inhibits the aminoxidase, as well as the tricyclic antidepressants, bupropion has a simple molecular structure composed of three benzodiazepine rings, having seven to eight carbons in the central ring, a side chain and an amine grouping terminate. The objective of this study was to demonstrate the mechanism of action of tricyclic antidepressants,

¹ Descritores em Saúde (DeCS). Vide <http://decs.bvs.br>.

adverse reactions that may occur during use, report on bupropion hydrochloride and depression that is a common disease in a large part of the population, but difficult to diagnose. For the accomplishment of this bibliographical revision, researches were carried out in virtual databases like Academic Google and Scielo. It is concluded that tricyclic antidepressants are very effective during the treatment of depression, due to their strong action in neuropathic pains, but they are little indicated because they have strong adverse reactions.

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença frequentemente comum, que compromete o estado físico e mental do indivíduo, ocasionando grande impacto na vida do paciente e de seus familiares. A doença apresenta sintomas como humor deprimido, diminuição do interesse em atividades, perda ou ganho de peso, insônia, sentimento de culpa e principalmente ideias de morte e suicídio⁽¹⁾.

De acordo com pesquisas, a mesma acomete 18,4% da população brasileira, podendo chegar a 29,5%. Apesar de ser frequente, seu diagnóstico normalmente é prejudicado, devido não haver cuidados específicos na atenção à saúde mental no Sistema Único de Saúde, a dificuldade de diagnosticar a doença é outro fator, pois muitos profissionais da área da saúde encontram dificuldades em identificá-la, o que consequentemente prejudicará o tratamento⁽²⁾.

A doença normalmente ocorre em mulheres devido alguns traumas sofridos durante sua vida, os principais sintomas são: perda de interesse, tristeza, isolamento social, insônia, genética entre outras. Quanto ao tratamento, utilizam-se diversos tipos de antidepressivos por no mínimo seis meses, associados a terapias, como por exemplo a psicoterapia devido ser benéfico durante o tratamento envolvendo a terapia eletroconvulsivante e terapias de estimulação cerebral, onde o resultado dependerá do tipo de psicoterapia envolvida. Já a farmacoterapia utiliza-se diversos tipos de fármacos como por exemplo os ADTS, e os Inibidores das Monoaminas Oxidases (IMAOs)⁽³⁾.

Entre os antidepressivos destaca-se os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs), devido sua ação na inibição durante a recaptação das monoaminas oxidases nas fendas pré-sinápticas, que consequentemente causará o aumento desses neurotransmissores. Apesar de sua eficácia, os ADTs possuem efeitos adversos, sendo contraindicados para idosos, hipertensos e cardiopatas^(4,5,6).

O presente estudo tem por finalidade descrever sobre a depressão, o mecanismo de ação dos ADTs, suas reações adversas e relatar sobre a bupropiona que se trata de um antidepressivo de primeira geração muito utilizado em tratamento de depressão.

2 METODOLOGIA

A presente revisão bibliográfica relata sobre a depressão e os efeitos dos antidepressivos tricíclicos, e os possíveis efeitos adversos que os mesmos podem acarretar durante o uso.

Para a realização deste trabalho foram realizadas pesquisas em bases científicas como, o Google acadêmico e Scielo. Fora selecionados trabalhos de monografias, teses de doutorado, artigos científicos na língua portuguesa e inglesa.

Durante a elaboração do presente trabalho utilizou-se alguns critérios para inclusão como os seguintes: assuntos que relatassem a respeito da depressão, a eficácia dos

antidepressivos tricíclicos, mecanismo de ação e reações indesejadas, destacando as principais vantagens e desvantagens durante o uso do medicamento. Descartando produções antigas e materiais que não possuíssem nenhum dos tópicos citados anteriormente, sendo referenciados em um período de 1999 à 2018.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Depressão

A depressão pode ser definida como uma doença que compromete o estado mental, demonstrando tristeza, falta de estímulo, desespero, falta de concentração, insônia, aumento de sono, diminuição da libido, aumento de peso ou perda do mesmo. Pessoas que a possuem em grande parte apresentam pouca atividade e bem-estar^(8,9).

A depressão é um estado em que o indivíduo se encontra, sendo ela crônica ou recorrente que acomete 80 % da população já teve depressão e terão um segundo episódio. A mesma pode comprometer a capacidade mental e física, deixando os enfermos deprimidos, limitando suas atividades e seu bem-estar⁽⁷⁾.

A doença atinge uma considerável parte da população Brasil ou Mundo chegando a mais de 10%, sendo que apenas 35% destes indivíduos recebem tratamento farmacológico e psicoterapêutico como a eletroconvulsoterapia, que apesar de ser uma técnica agressiva é bem eficaz, pois o paciente recebe um grau elétrico estabelecido, onde provocará convulsão no paciente com crise depressiva⁽⁸⁾.

O diagnóstico realizado precocemente é de suma importância, devido ao risco iminente de suicídio vinculado a depressão. Apesar ser realizado de maneira adequada, pode ocorrer o tratamento inadequado com superdosagens de medicamentos que podem agravar o desenvolvimento da doença. A atenção do profissional de saúde que realiza o diagnóstico deve ser redobrada, pois o mesmo deve ser altamente treinado, e deve saber lidar com a patologia do paciente^(10,11).

A características mais comuns para o diagnóstico da doença é o relato do paciente referente à o sentimento de tristeza e vazio, que pode ser decorrente a diversos fatores, como perdas, derrotas, decepções, desilusões entre outros. Os sintomas depressivos podem surgir de estresse, demência, esquizofrenia e alterações cognitivas⁽¹²⁾. Sendo assim a depressão está vinculada a diversas causas como antecedentes psiquiátricos, vida financeira desestabilizada, baixo grau de escolaridade, falta de apoio social entre outros⁽¹³⁾.

3.2 Antidepressivos tricíclicos

Os ADTs foram sintetizados em 1891 por Thiee e Hozenier sendo clinicamente testados nos anos de 1940 como medicamentos anti-histamínicos.

A partir de novas descobertas surgiu a imipramina, onde era utilizada para tratar pessoas com esquizofrenia, devido sua estrutura ser semelhante as fenotiazidas ⁽¹⁴⁾.

A pesar do fracasso com a imipramina, que não apresentou eficácia antipsicótica, notou-se que esse fármaco possuía efeito antidepressivo e analgésico, apresentando grande eficácia no tratamento de depressão, devido sua atuação na receptação de noradrenalina, dopamina e serotonina, bloqueando os receptores histaminérgicos, alfa adrenérgicos e muscarínicos, inibindo também a ATPase de sódio (Na⁺), e potássio (K⁺), resultando na estabilização das membranas ^(15,16).

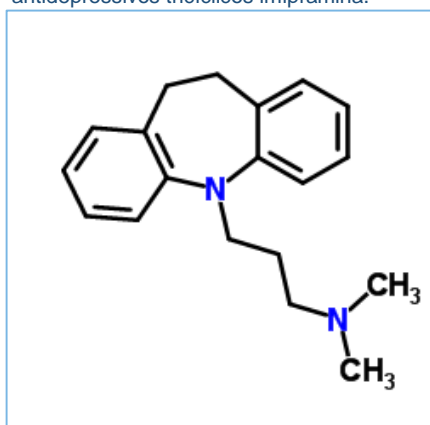
Comparados aos outros antidepressivos, os ADT tem sido pouco utilizado, devido seus efeitos adversos, porém muitos são prescritos devido sua ação analgésica.

Os efeitos terapêuticos e colaterais estão associados as alterações de concentração plasmáticas afetadas pelo metabolismo CYP2D6 e CYP2C19, pois o aumento ou a diminuição durante o metabolismo dessas enzimas podem aumentar os efeitos colaterais ou haver falhas durante o tratamento ⁽¹⁷⁾.

A estrutura química dos ADT é composta por três anéis benzenos, sete a oito carbonos, cadeia lateral e um agrupamento amina no final, como mostra a **Figura 1**.

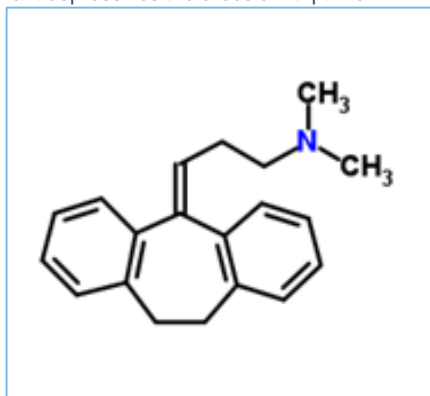
Entre os fármacos pertencentes a esta classe destacam-se: a Imipramina, Amitriptilina, Clomipramina ⁽¹⁸⁾.

Figura 1 - Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos imipramina.



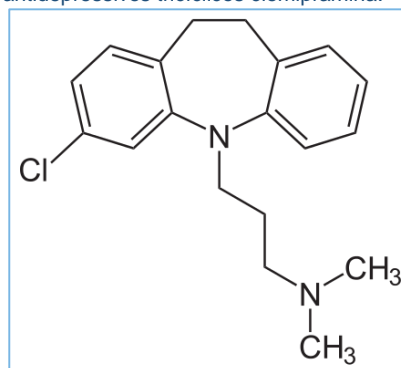
Fonte: Aguiar et al. ⁽¹⁵⁾.

Figura 2 - Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos amitriptilina



Fonte: Freitas ⁽⁴¹⁾.

Figura 3 - Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos clomipramina.

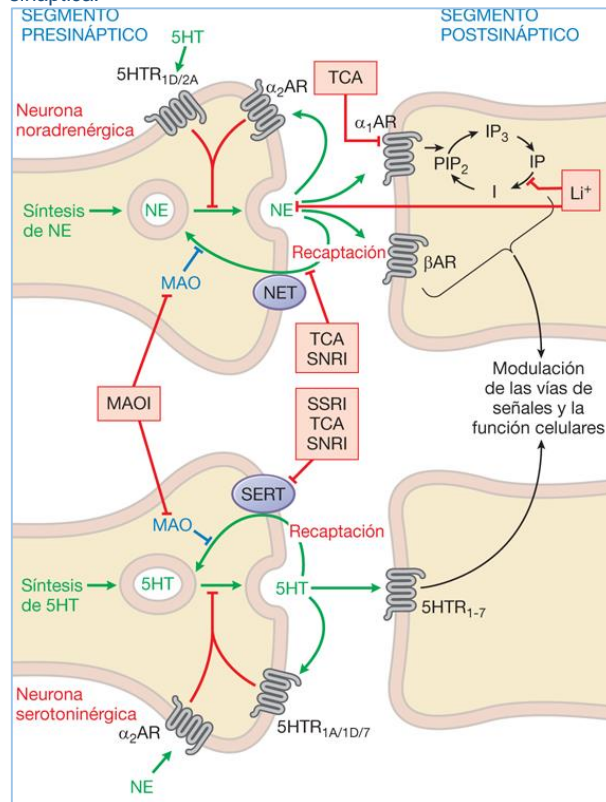


Fonte: Piana et al. ⁽³⁶⁾.

3.3 Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos ADTs, envolvem os níveis pré-sinápticos e pós-sinápticos, inibindo os transportadores de noradrenalina (NOR) e serotonina (SER). Essa inibição pode ocorrer de maneira seletiva impossibilitando que apenas a NOR entre na fenda, ou não seletiva inativando a recaptação de ambos ⁽²⁰⁾.

Figura 4 - Recaptação de Serotonina e Noradrenalina na fenda sináptica.



Fonte: Goodman e Gilman ⁽¹⁰⁾.

Durante a recaptação da NOR na fenda pré-sináptica ocorre a inibição do transportador da membrana, impedindo sua recaptação, sendo assim ocorrerá o acúmulo desse neurotransmissor, o que consequentemente ampliará o tempo de ação da NOR na fenda sináptica, podendo ocorrer a despolarização dos neurônios pré-sinápticos. Da mesma forma ocorrerá com os transportadores de SER ⁽¹⁰⁾.

O bloqueio na receptação das monoaminas nas fendas pré-sinápticas é um mecanismo de ação parecido com os demais antidepressivos. A atividade pós-sináptica varia de acordo com o neurotransmissor comprometido, essa variação é responsável pelos efeitos adversos. Além de impedir a receptação da NOR e SERT, ocorre também o bloqueio dos receptores histamínicos, alfa 2, beta adrenérgico, serotoninérgico, e dificilmente os dopaminérgicos, porém essas ações estão associadas aos efeitos colaterais conforme **Tabela 1**, pois quanto maior for a

afinidade com o receptor, maior será o risco de efeitos colaterais ⁽²¹⁾.

Apesar de não haver comprovações específicas sobre o mecanismo de ação, alguns dados relatam que os ADTs se ligam aos receptores opioides, e que antagonizam os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que são acoplados aos canais de cálcio e sódio, onde diminuirá os impulsos nervosos e aumentará a hiperpolarização dos neurônios, esse efeito está relacionado aos sintomas da dor ^(22,23).

Tabela 1 - Ação dos antidepressivos no bloqueio dos receptores.

Fármacos	Ach	α -1	H1	5-HT1	5HT2
Amitriptilina	+++	+++	+	+/-	+
Desipramina	+	+	+	0	+/-
Doxepina	+	+	+++	+/-	+
Imipramina	+	+++	+	0	+
Nortriptilina	+	+	+	+/-	+
Protriptilina	+++	+	+	0	+
Trimipramina	+	+	+++	0	+
Amoxapina	+	+	+	+/-	+++
Maprotilina	+	+	+	0	+/-
Trazodona	0	+	+/-	+	+
Fluoxetina	0	0	0	0	+/-
Fluvoxamina	0	0	0	0	0
Clomipramina	+	+	+	0	+
Bupropion	0	0	0	0	0

Receptores Ach = colinérgicos; alfa 1 = alfadrenérgicos; H = histamínicos tipo 1; 5-HT1 = serotoninérgicos tipo 1; 5-HT2 = serotoninérgicos tipo 2; 0 = sem efeito; +++ = efeito acentuado.

Fonte: Adaptado de Moreno, Moreno e Soares ⁽²¹⁾.

3.4 Farmacocinética e farmacodinâmica

Os ADTs são absorvidos no estômago e metabolizados no fígado, possuindo um pico plasmático de 1 a 3 horas no caso da Amitriptilina, e de 4 a 8 horas a nortriptilina, onde serão armazenados no miocárdio e nos epitélios cerebrais. Quanto ao tempo de excreção, ele poderá variar de um fármaco para o outro, porém ambos atingirão o equilíbrio em cinco dias ^(24,25).

A metabolização dos ADTs ocorre no citocromo P450, existindo diversas isoformas enzimáticas codificadas. Essas codificações podem determinar a capacidade catalítica das enzimas, resultando em metabolismos lentos com disposição a efeitos indesejáveis ou normais, e rápidos, podendo impossibilitar o efeito terapêutico ⁽²⁶⁾.

As isoformas que estão relacionadas a metabolização dos antidepressivos são CYP2C19, CYP3A4 e CYP1A2, pois elas são responsáveis pela remoção do grupo metilo (CH₃), promovendo a metabolização das aminas secundárias para aminas terciárias. Já a CYP2D6, está relacionada a hidroxilação dos ADTs e dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (IRSS), para metabólicos inativos ⁽²⁷⁾.

Quanto as isoformas cabe ressaltar que a CYP1A2 é a enzima encarregada por 15% da metabolização no fígado, podendo ajudar também na melhoria do efeito terapêutico assim como a CYP3A4. Já a CYP2C19 é responsável pela metabolização dos medicamentos utilizados diariamente como os inibidores da bomba de prótons ⁽²⁸⁾.

No início do tratamento se faz necessário aumentar a dose gradativamente, até alcançar a dose mínima, porém alguns antidepressivos requerem que a dose seja administrada por completo, devido apresentarem em sua forma doses menores que a utilizada regularmente, um

exemplo é a nortriptilina que quando é administrado de 10 a 25 mg deve-se aguardar de quatro a seis semana para adicionar dose ou trocar de antidepressivo ⁽¹¹⁾.

O efeito dos antidepressivos pode demorar de duas a quatro semanas para aparecer, sendo que nas primeiras semanas há maiores possibilidades de melhorias no tratamento. Porém quando o paciente não reage nas últimas semanas é necessário reavaliar alguns fatores, como diagnóstico, adesão ao tratamento, duração da doença e etc. ⁽⁷⁾.

3.5 Reações adversas

Os medicamentos possuem um papel fundamental na preservação, manutenção e recuperação da saúde, porém sua prescrição e utilização de maneira inadequada pode acarretar danos à saúde do paciente causando uma série de complicações ⁽²⁹⁾.

Apesar de sua excelente eficácia, como qualquer outro medicamento, os ADTs possuem contraindicações em pacientes cardiopatas, hipertensos, epiléticos, grávidas e lactantes. Suas reações adversas estão interligadas com a xerostomia, tremores, insônia, alteração no apetite, elevação da pressão arterial, e não devem ser utilizados juntamente com inibidores da monaminoxidase (IMAO) ^(30,31).

Seus efeitos colaterais são mais frequentes quando são utilizados para tratamento de depressão devido sua forte capacidade de interagir com os receptores muscarínicos, histamínicos e adrenérgicos, antagonizando sua ação e provocando efeitos cardiovasculares como hipotensão, taquicardia e arritmia, devido bloquear os canais de cálcio, esses intervalos fará com que haja o aumento nos intervalos de Controle de Qualidade Total (TQC), causando assim uma hipotensão ortostática.

Quanto as ações anti-histamínicas provocam boca seca, constipação e retenção urinária, e os efeitos anti-muscarínicos aumenta de apetite e sedação. Sendo assim o fármaco não se deve ser utilizado em idosos, indivíduos com doenças cardíacas ^(4,5).

Porém, apesar de seus efeitos colaterais são muito utilizados em dores crônicas, devido sua forte ação analgésica, e baixo custo ⁽³²⁾.

3.6 Cloridrato de bupropiona

O cloridrato de bupropiona surgiu a partir de um projeto destinado a fabricação de medicamentos antidepressivos, que oferecessem vantagens na segurança e a tolerabilidade durante o uso do fármaco, foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos da América (EUA), e introduzida inicialmente para o tratamento de transtornos depressivos ⁽³³⁾.

Trata-se de um fármaco antidepressivo tricíclico, pertencente a classe das aminocetonas. O medicamento foi descoberto no ano de 1970, porém só foi comercializado em 1985 nos EUA, permanecendo no mercado por pouco tempo devido sua combinação com convulsões ⁽³⁴⁾.

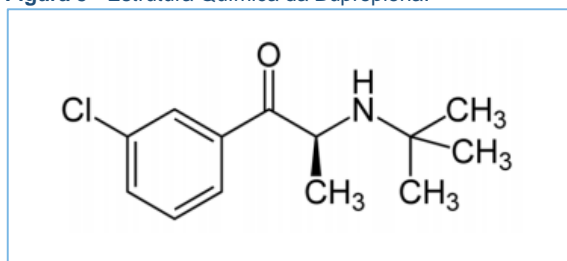
No ano de 2007 o medicamento foi disponibilizado para tratamentos de dependência nicotínica, porém continuou sendo prescrito para depressão ⁽³⁵⁾.

Comparados aos outros antidepressivos a bupropiona (terc-butiamino) -1- (3-corofeni) (propano -1- ona), possui uma estrutura quimicamente única, devido sua grande eficácia durante os tratamentos de depressão. Diferente dos demais antidepressivos que realizam a recaptção de serotonina e que inibem as monoaminas oxidase, a bupropiona possui uma ação confirmada, devido seu efeito estar envolvido nas fendas sinápticas, ocasionando um pequeno aumento na concentração de norepinefrina e dopamina ⁽³⁶⁾.

Além de ser um ótimo antidepressivo, o fármaco possui grande eficácia em diversas doenças como déficit de atenção, tratamento de tabagismo, dores neuropáticas, e perda de peso ^(37,38,39,40).

Como os demais fármacos tricíclicos o cloridrato de bupropiona possui uma estrutura molecular simples, composta por três anéis benzodiazepínicos, possuindo de sete a oito carbonos no anel central, uma cadeia lateral e um agrupamento amina termina, assim como mostra a **Figura 05** ⁽⁴¹⁾.

Figura 5 - Estrutura Química da Bupropiona.



Fonte: Neves ⁽⁴²⁾.

3.7 Farmacocinética e farmacodinâmica

A bupropiona trata-se de um fármaco pertencente a classe farmacológica das aminocetonas, possuindo um mecanismo de ação variados dos demais fármacos, devido o bloqueio na recaptção das catecolaminas e dopaminas, possuindo um pequeno efeito durante a recaptção de serotonina, sendo também um antagonista não competitivo dos receptores acetilcolinérgicos nicotínicos ⁽⁴³⁾.

O fármaco é metabolizado no fígado pelo citocromo CYP2B6 através da oxidação e redução sendo a principal enzima que converte a bupropiona em hidroxibupropiona, onde grande parte dos metabólitos ativos serão excretados pela urina e outra parte pelas fezes, possuindo o tempo de meia vida de 20 horas, o que corresponde a 200 L/h. ^(44, 45).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da presente revisão de literatura pode-se compreender o mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos através da inibição na recaptção de serotonina e noradrenalina o mesmo auxilia no tratamento e depressão. Apesar dos ADTs serem indicados no tratamento dessa patologia, possuem diversos efeitos colaterais que estão relacionados com o metabolismo das enzimas do citocromo P450, e sua grande capacidade de interagir com os receptores muscarínicos, histamínicos que adrenérgicos.

Quanto ao surgimento da bupropiona destacamos que o fármaco surgiu nos anos 70, a partir de um projeto designado a produção de antidepressivo, onde obtiveram grandes avanços. Assim como a amitriptilina e a clormipramina, o medicamento supracitado também indicado no tratamento de depressão e outras doenças como déficit de atenção e o tabagismo. Pode-se observar que o mesmo é metabolizado no fígado pelo citocromo CYP2B6, sendo convertido em hidroxibupropiona.

Haja visto que a depressão se trata de uma doença que acomete grande parte da população, comprometendo a capacidade física e mental do indivíduo. O acompanhamento de um profissional especializado é de suma importância, pois juntamente com o tratamento farmacológico ele auxiliará o paciente a lidar com a doença.

REFERÊNCIAS

1. Powell VB, Abreu JNS, Oliveira IRD, Sudak D. Terapia cognitivo-comportamental da depressão. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 2008; 30(2):73-80. [citado em 25 de maio de 2018]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v30s2/a04v30s2>

2. Molina MRAL, Wiener CD, Branco JC, Jansen K, Souza LDM, Tomasi E, Pinheiro RT. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. Rev. Psiqu. Clín. [Internet]. 2012; 39(6):194-197. [citado em 25 de maio de 2018]. DOI <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832012000600003>

3. Medeiros JML. Depressão no idoso. [Monografia]. Porto (Portugal): Faculdade de Medicina Universidade do Porto; 2010. [citado em 25 de maio de 2018]. Disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53479/2/Depresso%20no%20idoso.pdf>
4. Spindelegger CJ, Papageorgiou K, Grohmann R, Engel R, Greil W, Konstantinidis A, Kasper S. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: a drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Rev Inter de Neuropsicofarmacologia*, [Internet]. 2015; 8(4):1-9. [citado em 02 de maio de 2018]. DOI <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu080>
5. Medawar CV, Matheus ME. Antidepressivos tricíclicos e gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. *Rev Bras Farm*, [Internet]. 2012; 93(3): 290-97. [citado em: 10 de maio de 2018]. Disponível em <http://rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-3-4.pdf>
6. Costa ELMB. Depressão: Consumo de Antidepressivos em Portugal e na Europa. [Monografia]. Porto (Portugal): Universidade Fernando Pessoa; 2010. [citado em: 25 de maio de 2018]. Disponível em https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1952/1/MONO_14380.pdf
7. Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, Juruena MF. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Rev Bras de Psiquiatr*, [Internet]. 2003; 25(2):114-122. [citado em 03 de maio de 2018]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v25n2/v25n02a13>
8. Reis CO, Ribeiro AL, Santos CO, Lima TB. Efetividade do tratamento farmacológico se comparado ao tratamento com eletroconvulsoterapia em pacientes com depressão grave: revisão sistemática. *Anais 2016: 18ª Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes. "A prática interdisciplinar alimentada a Ciência"*. 24 a 28 de outubro de 2016; Recife (PE); 2016. [citado em: 15 de abril de 2018]. Disponível em <https://eventos.set.edu.br/index.php/sempeq/article/view/4273>
9. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras de Psiquiatr*, [Internet]. 2009; 31(1): 7-17. [citado em: 15 de abril de 2018]. Disponível em <http://www.producao.usp.br/handle/BDPI/10144>
10. Goodman LS, Gilman A. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012. [citado em 03 de maio de 2018]
11. Teng CT, Humes EC, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. *Rev. Psiq. Clín.*, [Internet]. 2005; 32(3): 149-159. [citado em: 03 de maio de 2018]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32n3/a07v32n3>
12. Pinho MX, Custódio O, Makdisse M. Incidência de depressão e fatores associados em idosos residentes na comunidade: revisão de literatura. *Rev Bras de Geriatria e Gerontologia*, [Internet], 2009;12(1):123-140. [citado em 15 de abril de 2018]. Disponível em <http://www.redalyc.org/pdf/4038/403838780011.pdf>
13. Araujo DMR, Vilarim MM, Sabroza AR, Nardi AE. Depressão no período gestacional e baixo peso ao nascer: uma revisão sistemática da literatura. *Cad. Saúde Pública*, [Internet]. 2010; 26(2): 219-227. [citado em 15 de abril de 2018]. Disponível em <https://www.scielo.org/article/csp/2010.v26n2/219-227/>
14. Silva P. Farmacologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. [citado em 15 de abril de 2018]
15. Aguiar CC, Castro TR, Carvalho AF, Vale OC, Sousa FC, Vasconcelos SM. Antidepressant drugs. *Acta Med Port*, [Internet]. 2011; 24(1):91-98, 2011. [citado em: 06 de abril de 2018]. Disponível em <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/339>
16. Canale A, Furlan MMDP. Depressão. *Arq Mudi* [Internet]. 2006;10(2):23-31. [citado em: 24 de abril de 2018]. Disponível em <http://eduem.uem.br/laboratorio/ojs/index.php/ArqMudi/article/download/19991/10844>
17. Hicks JK, Swen, JJ, Espinho CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, Stingl JC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin. Pharm. & therap*, [Internet]. 2013; 93(5): 402-408. [citado em 07 de abril de 2018]. DOI <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.2>
18. Freitas MB, Costa PR, Joyce OB, Vieira EP, Maia PP, Elisa M, Siqueira PB. Amitriptilina e Nortriptilina em Plasma: Extração em Fase Sólida por Polímeros de Impressão Molecular e Sílica Octadecila para Análise Cromatográfica em Fase Líquida de Alta Resolução. *Lat. Am. J. Pharm*, [Internet]. 2009; 28(1):70-79. [citado em 07 de abril de 2018]. Disponível em http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/1/LAJOP_28_1_1_1_0_BSW1ZD0431.pdf
19. Pina SCT. Alterações eletrofisiológicas induzidas pelo tratamento psicofarmacológico com Clomipramina endovenosa em mulheres (Doctoral dissertation). [Tese de Mestrado]. Coimbra (Portugal). Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra. 2014. [citado em 07 de abril de 2018]. Disponível em <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/14516>
20. Silva LFRP, Reis EF, Rodrigues EP. Síndrome de descontinuação dos antidepressivos. 2008. [citado em 10 de abril de 2018]. Disponível em http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_matéria=3918
21. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr*, [Internet]. 1999; 21:24-40. [citado em: 10 de abril de 2018]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-4446199900500006&script=sci_arttext&tlng=es
22. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*, [Internet]. 2008; 68(18): 2611-2632. [citado em 13 de abril de 2018]. DOI <https://doi.org/10.2165/0003495-200868180-0000>
23. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & Clin pharm & toxic*, [Internet]. 2005; 96(6): 399-409. [citado em 13 de abril de 2018]. DOI https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x

24. Kee JL, Hayes ER, Mccuistion LE. *Pharmacology-E-Book: A Patient-Centered Nursing Process Approach*. Elsevier Health Sciences, 2014. [citado em: 10 de abril de 2018]. Disponível em [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=abnwAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=United+States+Pharmacopeia.+Dispensing+Information+\(USP-DI\).+Drug+Information+for+the+Health+Care+Professional.+Massachusetts:+World+Color+Book+Services%3B+1999&ots=pHePq4a_iU&sig=5Q7xmszEbq8fUcZ22OeNGOIUriY#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=abnwAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=United+States+Pharmacopeia.+Dispensing+Information+(USP-DI).+Drug+Information+for+the+Health+Care+Professional.+Massachusetts:+World+Color+Book+Services%3B+1999&ots=pHePq4a_iU&sig=5Q7xmszEbq8fUcZ22OeNGOIUriY#v=onepage&q&f=false)
25. Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Buteler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs*. Hogrefe Publishing, 2017. [citado em 10 de abril de 2018]. Disponível em https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=TJ0nDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP2&dq=Clinical+Handbook+of+Psychotropic+Drugs&ots=OSFIAjm4OO&sig=6DTuKyVffZAep46iiiLsz_KBthw#v=onepage&q=Clinical%20Handbook%20of%20Psychotropic%20Drugs&f=false
26. Baja KG. Farmacocinética do cloridrato de tramadol administrado por via oral em cães com a mutação nt230 (del4) no gene MDR1. [Tese]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2013. [citado em: 24 de abril de 2018]. Disponível em <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/79520/00901363.pdf?sequence=1>
27. Steimer W, Müller B, Leucht S, Kissling W. Pharmacogenetics: A new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta*, [Internet]. 2001; 308: 33-41. [citado em 10 de abril de 2018]. DOI [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00423-5](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00423-5)
28. Brito RB. Farmacogenética em psiquiatria: influência dos polimorfismos CYP1A2* 1F e CYP2C19* 17 na reteratiedade ao tratamento à clozapina e ao escitalopram. [Tese]. Goiânia (GO): Universidade Federal de Goiás; 2015. [citado em: 22 de abril de 2018]. Disponível em <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/5265>
29. Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. *Rev de Ciênc Farmac Bás e Aplic*, [Internet]. 2011, 32(2): 169-173. [citado em 10 de maio de 2018]. Disponível em http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/2066/1099
30. Miguel SCP, Maciel T, Andrade T, Ferreira C, Paiva CLA, Agostinho L, Fernandes SP. Efeitos positivos e negativos da indicação terapêutica farmacológica em pacientes com doença de Huntington. *Rev Cient da Faminas*, [Internet]. 2012; 8(2). [citado em 10 de maio de 2018]. Disponível em <http://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/296>
31. Pires AB, Madeira ACA, D'Araújo KM, Souza Grossi LD, Valadão AF, Motta PG. Reações adversas na cavidade oral em decorrência do uso de medicamentos. *Rev Saluv*, [Internet], 2017; 36(1):157-185. [citado em 10 de maio de 2018]. Disponível em https://secure.usc.br/static/biblioteca/salusvita/salusvita_v36_n1_2017_art_12.pdf
32. Kraychete D, Sakata RK, Khan P, Carvalho MG, Gusmão A, Carvalho EM. Eficácia dos antidepressivos para dor crônica. *Rev. Bras. Med*, [Internet]. 2003; 60(5): 283-288. [citado em: 10 de maio de 2018]. Disponível em http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2307&fase=imprime
33. Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, Johnston JA. 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psiquiatria* [Internet]. 2005; 7(3):106-113. [citado em 16 de maio de 2018]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1163271>
34. Segenreich D, Mattos P. Eficácia /da bupropiona no tratamento do TDAH. Uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. *Rev de Psiquiatr Clín*, [Internet]. 2004; 31(3):117-123. [citado em 16 de maio de 2018]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v31n3/a01v31n3>
35. Patel K, Allen S, Haque MN, Angelescu I, Baumeister D, Tracy DK. Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. *Ther Adv Psychopharmacol*, [Internet]. 2016; 6(2): 99-144. [citado em: 16 de maio de 2018]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837968/#bi2045125316629071>
36. Figueireido IR, Azevedo ARS, Carvalho LAD, Lawall RN, Silva DOF, Castro UR. Farmacodermia induzida por Bupropiona em paciente com transtorno depressivo maior. *Rev Med Saúde Brasília*, [Internet]. 2017; 6(3): 334-340. [citado em 10 de março de 2018]. Disponível em <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/8327/5484>
37. Nunes SOB, Vargas HO, Nunes L, Vargas A, Noto MVN. Tratamento Farmacológico do Tabagismo. *Tabagismo*, p. 185, 2010. [citado em 16 de maio de 2018]. Disponível em <http://books.scielo.org/id/sj9xk/pdf/nunes-9788572166751.pdf#page=185>
38. Andrade ALM, Júnios AL. Questões atuais acerca do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. *Psicol. Argum*, [Internet]. 2017; 25(48):73-83. [citado em 16 de maio de 2018]. Disponível em <https://periodicos.pucpr.br/index.php/psicologiaargumento/article/view/20081/19359>
39. Nonino-Borges CB, Borges RM, Santos JE. Tratamento clínico da obesidade. *Med Ribeirao Preto*, [Internet], 2006; 39(2): 246-252. [citado em 16 de maio de 2018]. Disponível em <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/381/382>
40. Hennemann-Krause L, Sredni S. Systemic drug therapy for neuropathic pain. *Rev Dor*, [Internet], 2016; 17(1): 91-94. [citado em 16 de maio de 2018]. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132016000500091&script=sci_arttext&tlng=pt
41. Freitas MB. Polímeros de impressão molecular no preparo de amostras por extração em fase sólida na determinação cromatográfica de amitriptilina e nortriptilina em plasma. [Monografia]. Alfenas (MG): Universidade Federal de Alfenas; 2008. [citado em 27 de março de 2018]. Disponível em <http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/bitstream/tede/743/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Maria%20Bet%C3%A2nia%20de%20Freitas.pdf>
42. Neves ALA. Tratamento farmacológico da depressão. [Monografia]. Portugal: Universidade de Fernando Pessoa; 2015. [citado em 27 de março de 2018]. Disponível em

https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5309/1/PPG_17718.pdf

43. Santos JDRD. Avaliação farmacogenética em pacientes tratados com fármacos antitabagismo [dissertation]. São Paulo: University of São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015. [citado em 27 de março de 2018]. Disponível em <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5166/tde-17062015-162841/en.php>.

44. Paganelli MO. Efeitos hemodinamicos agudos da bupropiona e da nicotina em cães anestesiados. [Tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2006.

[citado em 27 de março de 2018]. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/309579>

45. Pereira LC, Bernik V. Farmacogenética: um novo exame subsidiário de apoio em terapêutica. Rev Bras Med [Internet], 2016; 72(5): 201-208. [citado em 27 de março de 2018]. Disponível em https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=http%3A%2F%2Fwww.moreirajr.com.br%2Frevistas.asp%3Fid_materia%3D6105%26fase%3Dimprime&btnG=

Como citar (Vancouver)

Santana Rosa IS, Cavalcante MS, Terra Júnior AT. Breve relato dos antidepressivos tricíclicos, incluindo o efeito terapêutico do cloridrato de bupropiona. Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente [Internet]. 2018;9(ed esp): 551-558. doi: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v9ied.esp.633>