

## Capítulo 1

# ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

ANA LUIZA DE SOUZA LOURENÇONI LIMA<sup>1</sup>  
ISABELA GAMBOGI REIS DE PAULA<sup>1</sup>  
LETICIA LOPES DA SILVA ROCHA<sup>1</sup>  
MILENA CAMILA ROCHA<sup>1</sup>

*1. Discente de Medicina da Universidade Professor Edson Antônio Velano*

**Palavras-Chaves:** *Uso Off-Label; Depressão; Dor Crônica; Antagonistas Colinérgicos.*

doi

10.59290/978-65-6029-215-4.1

## INTRODUÇÃO

Esse capítulo tem como objetivo investigar a abordagem farmacoterapêutica das principais drogas do sistema nervoso central (SNC), bem como relatar as consequências do abuso na infância, adolescência e vida adulta. A depressão é caracterizada como um transtorno mental de humor que incide de forma altamente prevalente em 4,4% da população mundial em 12 meses, sendo diretamente associada a comorbidades médicas e mortalidade, assim como desempenho de atividades e qualidade de vida diminuídos de forma considerável. Nas últimas décadas, é possível analisar um avanço em pesquisas que abordam tratamentos farmacológicos variados em diversas esferas, incluindo a atenção primária. Dentre esses fármacos, destaca-se o uso dos antidepressivos tricíclicos, também conhecidos como TCAs, desenvolvidos e comercializados para o tratamento da depressão na década de 1950 VÁZQUEZ *et al.*, 2021; BAETGE, 2022).

### Mecanismos de ação

Os antidepressivos tricíclicos, abreviados como TCAs, são divididos em duas classes: Aminas Terciárias e Aminas Secundárias. Como exemplo de aminas terciárias temos os fármacos amitriptilina e imipramina, enquanto as aminas secundárias são representadas pelas drogas desitramina e nortriptilina. A fisiopatologia da depressão envolve a diminuição dos níveis das monoaminas no sistema nervoso central, principalmente a serotonina, noradrenalina e dopamina. Dessa forma, os TCAs têm como principal mecanismo de ação a inibição da recaptação de norepinefrina, noradrenalina e serotonina, o que leva ao aumento desses neurotransmissores na fenda sináptica, levando a melhora do paciente. As aminas terciárias inibem, principalmente, a recaptação de serotonina, já

as aminas secundárias, atuam primordialmente na recaptação de noradrenalina (JAIME *et al.*, 2022; KISHI *et al.*, 2022).

Uma vez metabolizadas, as aminas terciárias se transformam em aminas secundárias, consideradas fármacos mais modernos, a amitriptilina perde um grupo metil na sua metabolização e se transforma em nortriptilina, enquanto a imipramina se transforma em desitramina. Portanto, essas drogas são indicadas como primeira escolha no tratamento com TCAs, uma vez que, ao serem ingeridas inibem a recaptação de serotonina e, após serem metabolizadas, atuam inibindo a recaptação de noradrenalina, trazendo benefício duplo. A maior desvantagem dos TCAs é sua falta de seletividade, ou seja, não agem somente nos receptores esperados para tratar a depressão, levando a uma série de efeitos adversos, que podem não ser tolerados pelos pacientes. Os TCAs são capazes de inibir os receptores de histamina, os receptores muscarínicos de acetilcolina e também bloqueiam os receptores alfa-1 de adrenalina, causando efeitos como sonolência, aumento de apetite, boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, hipotensão e tontura (JAIME *et al.*, 2022; KISHI *et al.*, 2022).

### Indicações e contraindicações

O uso de antidepressivos tricíclicos (TCAs) tem se mostrado eficaz não apenas no tratamento da depressão, mas também em várias outras condições médicas. Algumas das indicações *off-label* para o uso de TCAs incluem o tratamento de dores crônicas, enxaqueca, síndromes neuropáticas, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático e bulimia nervosa (SCHNEIDER *et al.*, 2019).

TCAs são particularmente eficazes no tratamento de enxaqueca crônica e cefaleias tensionais, bem como em algumas síndromes de dor

neuropática, como neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e dores lombares crônicas (SCHNEIDER *et al.*, 2019; JAIME *et al.*, 2022). Além disso, TCAs têm sido utilizados no tratamento de problemas gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável, e em sintomas pélvicos e uroginecológicos, como dor pélvica crônica e cistite intersticial (BAETHGE *et al.*, 2022).

Para cada indicação, a dosagem recomendada pode variar, e é essencial monitorar os efeitos colaterais e considerar as condições individuais do paciente antes de iniciar o tratamento com TCAs (SCHNEIDER *et al.*, 2019; BAETHGE *et al.*, 2022). No entanto, é importante ressaltar que os TCAs têm algumas contraindicações. Eles não devem ser prescritos para pacientes com anormalidades na condução cardíaca, idade avançada, epilepsia ou pacientes em tratamento com inibidores da monoamina oxidase. Além disso, TCAs não são indicados para pacientes com risco de suicídio e devem ser usados com cautela durante a gravidez (BAETHGE *et al.*, 2022).

A superdose de TCAs é altamente perigosa e pode levar a complicações graves, como convulsões, parada cardíaca e coma. Portanto, é essencial tomar precauções adequadas e buscar tratamento médico imediato em caso de overdose. Quando utilizado off-label, os TCAs podem ser prescritos em dosagens diferentes das usadas para a depressão. É importante monitorar os efeitos colaterais e complementar a terapia com TCAs com estratégias não farmacológicas, como mudanças no estilo de vida, dieta, exercícios e terapia física (BAETHGE *et al.*, 2022).

### **Efeitos adversos**

Os antidepressivos tricíclicos têm sido amplamente utilizados no tratamento da depressão há décadas. Com sua eficácia bem estabelecida,

eles se tornaram uma opção importante para pacientes que não respondem a outras classes de antidepressivos. No entanto, apesar dos benefícios terapêuticos, esses medicamentos estão associados a uma série de efeitos adversos que podem impactar de forma negativa a adesão ao tratamento e a qualidade de vida dos pacientes (BRUNTON, 2018).

### **Efeitos Cardiovasculares**

Uma das principais preocupações associadas ao uso de antidepressivos tricíclicos são os efeitos sobre o sistema cardiovascular. Esses medicamentos podem levar a efeitos colaterais cardiovasculares significativos, uma vez que agem inibindo a recaptção de serotonina e noradrenalina, mas também apresentam afinidade por receptores adrenérgicos periféricos. (SCHNEIDER, 2019)

Estudos conduzidos por Joanne Schneider mostraram que pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem apresentar prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, aumentando o risco de arritmias cardíacas potencialmente fatais, como a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular. Além disso, esses medicamentos podem levar a hipotensão postural, resultando em tonturas e, em casos graves, síncope. (SCHNEIDER, 2019)

Os tricíclicos causam uma toxicidade cardíaca, devido principalmente às ações semelhantes à quinidina nos tecidos cardíacos, logo podem ser considerados fatais com a superdosagem, e seu uso fica limitado em pacientes portadores de doença coronariana. De acordo com Diana Otero, o retardamento da despolarização do potencial de ação pode postergar a condução através do sistema His-Purkinje e do miocárdio; e isso é responsável pelo efeito do prolongamento do QRS e bloqueio atrioventricular, contribuindo assim para hipotensão e arritmias

ventriculares supracitadas. (OTERO *et al.*, 2020)

### **Efeitos anticolinérgicos**

Outro efeito adverso comum dos antidepressivos tricíclicos é a ação anticolinérgica. A ligação em receptores muscarínicos periféricos pode causar vários tipos de sintomas, mediados pelo sistema nervoso parassimpático, como boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária e taquicardia sinusal. (BONILLA *et al.*, 2022)

Pesquisas realizadas por Herlinda Bonilla Jaime revelaram que a presença desses efeitos colaterais anticolinérgicos pode levar a uma adesão reduzida ao tratamento, pois os pacientes podem considerar esses sintomas desconfortáveis e preocupantes. Isso pode resultar em uma menor taxa de adesão ao tratamento com tricíclicos e assim prejudicar os resultados. (BONILLA *et al.*, 2022)

### **Efeitos no sistema nervoso central**

O uso de antidepressivos tricíclicos pode ter impactos significativos no sistema nervoso central dos pacientes. Sabe-se que essa classe pode causar sedação excessiva, confusão e prejuízo cognitivo em alguns indivíduos, devido ao antagonismo de receptores  $\alpha 1$ -adrenérgicos. A sonolência resultante é um fator preocupante, já que pode levar a acidentes e quedas, principalmente em pacientes idosos. (BRUNTON, 2018)

Fármacos com propriedades anticolinérgicas, como antidepressivos tricíclicos, podem aumentar o risco de crises convulsivas, particularmente em pacientes suscetíveis, como epiléticos. Portanto, esse aspecto deve ser levado em consideração, especialmente em pacientes com histórico de epilepsia. (BRUNTON, 2018)

### **Efeitos endócrinos e metabólicos**

As alterações endócrinas e metabólicas são outra preocupação importante ao usar antidepressivos tricíclicos. Segundo Laurence Brunton, o ganho de peso é outro efeito colateral dessa classe. Esse fato, pode ser especialmente problemático em indivíduos com depressão associada a distúrbios alimentares. (BRUNTON, 2018)

### **Uso *off-label* dos antidepressivos tricíclicos**

O uso *off-label* de um medicamento consiste em utilizá-lo de forma não corriqueira, ou seja, prescrevê-lo para tratar patologias que não foram aquelas que a Food and Drug Administration (FDA) testou e aprovou para o uso. Cabe ao profissional de saúde julgar se aquele uso é realmente indicado e se questionar acerca de dilemas éticos e legais sobre o emprego daquele fármaco para que ele não seja indicado sem um desfecho clínico interessante ao paciente e sem fins lucrativos para o médico. Por isso, cabe ao profissional julgar a necessidade do emprego de medicamentos tricíclicos *off-label* e esclarecer para o paciente os efeitos colaterais e quais as vantagens do uso da medicação (MANDELL, 2019).

Os antidepressivos tricíclicos foram idealizados para tratar depressão, concebidos na década de 1950 e comercializados por anos, porém perderam mercado devido ao grande número de efeitos adversos e letalidade em quantidade de overdose, sendo substituídos por medicamentos mais novos como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (IRSN). Mesmo perdendo mercado para

outros medicamentos, os antidepressivos tricíclicos continuaram disponíveis para serem utilizados, o que possibilitou o emprego de tricíclicos de forma empírica com resultados positivos outras patologias, como a dor neuropática, cefaleia, enxaqueca, síndromes gastrointestinais, fibromialgia, dor pélvica, insônia e outras condições psiquiátricas além da depressão (SCHNEIDER *et al.*, 2019).

Diante dessa necessidade de saber se há relevância científica no emprego *off-label* de tricíclicos, uma meta análise de 2022 publicada no JAMA, com mais de 11 mil participantes do estudo, comparou o uso de amitriptilina e os tratamentos aprovados pela FDA para a fibromialgia. O resultado foi relevante para o uso da amitriptilina na melhoria do sono, da fadiga e da qualidade de vida no geral. Concluiu-se que os médicos devem flexibilizar o tratamento dos pacientes com fibromialgia, empregando o medicamento que mais se adapte aos sintomas individuais, ponderando benefícios e aceitabilidade para isso (FARAG *et al.*, 2022).

O uso de tricíclicos *off-label* se difundiu e ele começou a ser usado para tratar também dor crônica. Diante desse uso, houve o questionamento de como ele agiria modulando a dor e estudos foram realizados para isso. Não se sabe ao certo o mecanismo de ação dos tricíclicos no tratamento da dor, mas foi descoberto que eles podem suprimir o sistema inibitório descendente noradrenérgico para produzir um efeito anti-hiperalgésico. Assim, ele se torna opção terapêutica alternativa e adjuvante para pacientes com dores crônicas (URITS *et al.*, 2019).

Alguns estudos pré-clínicos e *in vitro*, apontam que os antidepressivos tricíclicos (TCA), como nortriptilina e a amitriptilina, têm sido amplamente empregados *off-label* para muitas condições de dor crônica. Acredita-se que seu mecanismo de ação inclui o aumento da

quantidade disponível de serotonina e norepinefrina, atuando no bloqueio da recaptação das vias moduladoras descendentes da dor, diminuindo a sensibilidade à dor. Apesar dessa condição, observou-se uma melhora pequena dos quadros de dor apresentados na maioria dos estudos. Outra questão a ser considerada provocada pelo uso dos antidepressivos tricíclicos diz respeito aos efeitos colaterais anticolinérgicos, como sonolência, boca seca, constipação e sedação; diminuindo dessa forma a aderência contínua a esses medicamentos (SCHREPF *et al.*, 2019).

A amitriptilina ainda recebe indicações clínicas em casos de neuropatia crônica, enxaqueca e fibromialgia. Um trabalho realizado *in vitro*, descreveu o efeito antiinflamatório da amitriptilina. Demonstrou-se com o uso de linhas celulares astroglias de camundongos que a amitriptilina inibiu a translocação de citocinas pró-inflamatórias (NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ ), na medula de modelos de dor neuropática associada à ativação do receptor de adenosina A3 (ROYDS *et al.*, 2020).

O uso *off-label* de antidepressivos tricíclicos foi considerado também em pacientes com lesão cerebral traumática (TCE), que frequentemente são diagnosticados com depressão. Os estudos são poucos, com resultados variados; embora o quadro de incapacidade crônica e a depressão observado em mais de 5 milhões de sobreviventes de TCE, existem poucas evidências disponíveis capazes de orientar uma alternativa de tratamento. Dois estudos realizados com pacientes portadores de TCE associado a depressão, demonstram o uso eficaz da desipramina (TCA) e sertralina (ISRS). No entanto, ainda são necessários melhores esclarecimentos para o desenvolvimento de novos tratamentos. (PROUGH *et al.*, 2019).

O uso de tricíclicos para tratar insônia tem sido difundido timidamente, não existem tantos estudos sobre o emprego *off-label* desse medicamento, o que impulsiona a necessidade de realizar mais pesquisas. No entanto, grupos menores de indivíduos com insônia têm sido testados para o uso de amitriptilina baixa dose no tratamento da insônia e os resultados são bastante favoráveis ao seu uso, demonstrando melhora na qualidade de vida das pessoas que utilizam o tricíclico *off-label* para tratar insônia.

Os pacientes relataram melhora na manutenção do sono, melhora no início do sono, melhora na fadiga diurna e relataram satisfação com o tratamento, mesmo tendo efeitos colaterais típicos do uso do tricíclico (BAKKER *et al.*, 2022).

A doxepina é um medicamento da classe dos tricíclicos que também pode ser usada como *off-label*, para insônia e depressão com dosagem máxima de 3 mg/kg em crianças. Em relação à toxicidade crônica dos antidepressivos tricíclicos, é rara sua ocorrência em adultos e principalmente, em crianças. Os sintomas incluem ataxia, confusão e convulsões. A toxicidade pode ser devido ao erro de dosagem, interações medicamentosas e também variabilidade genética do CYP2C19 e CYP2D6. Segundo James Whitley, é necessário ter cautela ao prescrever doxepina e devem ser consideradas, interações medicamentosas, idade do paciente,

dose terapêutica e farmacodinâmica do medicamento, uma vez que pode ocorrer uma toxicidade crônica disfarçada de epilepsia, logo pacientes que apresentem anomalias neurológicas persistentes, incluindo convulsões e em uso de doxepina, deve-se considerar uma possível intoxicação (WHITLEDGE *et al.*, 2023).

## **Resumo final**

O uso de medicamentos tricíclicos se mostrou efetivo no tratamento da depressão, bem como o uso *off-label* que emprega o medicamento em outras patologias como, por exemplo, nas dores crônicas, enxaqueca, síndromes neuropáticas, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático e bulimia nervosa. Entretanto, vale ressaltar que o medicamento, como todo fármaco, não está isento de efeitos deletérios que podem incomodar o usuário, sendo os mais comuns: efeitos cardiovasculares, anticolinérgicos, à nível de Sistema Nervoso Central ou então efeitos endocrinológicos. Diante dessa dicotomia, cabe ao clínico a avaliação do paciente de acordo com suas peculiaridades a fim de alcançar a melhor terapêutica para cada caso, sendo que os medicamentos tricíclicos são uma das opções disponíveis e que devem ser levadas em consideração dado seu efeito positivo no tratamento de transtorno depressivo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAETHGE, C. *et al.* Dose effects of tricyclic antidepressants in the treatment of acute depression - A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Affective Disorders*. 2022 Jun;15:307:191-198. Doi: 10.1016/j.jad.2022.03.075.

BAKKER, M.H. *et al.* Eficácia da amitriptilina e mirtazapina em baixas doses para transtorno de insônia: protocolo de estudo de um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo na prática geral. *BMJ Open*. 2021 Set 2;11(9): e047142. Doi: 10.1136/bmjopen-2020- 047142.

BAKKER, M.H. *et al.* Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: Patient-reported outcomes. *Pharmacoe-  
pidemiol Drug Saf*. 2023 Apr;32(4):435-445. Doi: 10.1002/pds.5561.

BONILLA, J.H. *et al.* Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Current Neuropharmacology* 2022; 20(2):384-402. Doi: 10.2174/1570159X19666210609161447.

BRUNTON, L.L. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. Randa Hilal Dandan, Bjorn C. Knoll-  
mann. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2018. Ebook. (1 recurso online). ISBN 9788580556155. Disponível em: [https://in-  
tegrada.minhabiblioteca.com.br/books/ 9788580556155](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788580556155). Acesso em: 23 jul. 2023

FARAG, H.M. *et al.* Comparison of Amitriptyline and US Food and Drug Administration-Approved Treatments for  
Fibromyalgia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022 May 2;5(5): e2212939.  
Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.12939.

FUCHS, F.D. Farmacologia clínica e terapêutica. Lenita Wannmacher. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.  
Ebook. (1 recurso online). ISBN 9788527731324. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/  
9788527731324](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527731324). Acesso em: 23 jul. 2023.

KISHI, T. *et al.* Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a  
systematic review and network meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2023; 28, 402–409. Doi: 10.1038/s41380-022-  
01824-z.

KORNHOL, T.J. *et al.* Efeito da imipramina na pressão de abertura uretral: Um estudo cruzado randomizado, duplo-  
cego e controlado por placebo em mulheres saudáveis. *Neurourology and Urodynamics*. 2019 Abr;38(4):1076-1080.  
Doi: 10.1002/nau.23955.

MANDELL, B.F. Off-label and oft-prescribed. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2019 Dec;86(12):766-767. Doi:  
10.3949/ccjm.86b.12019.

OTERO, D. *et al.* A case of incessant ventricular tachycardia in a patient with tricyclic antidepressant overdose.  
*Methodist Debakey Cardiovasc Journal*. 2020 Jul-Sep;16(3):245- 248. Doi: 10.14797/mdcj-16-3-245.

ROYDS, J. *et al.* An investigation into the modulation of T cell phenotypes by amitriptyline and nortriptyline. *European  
Neuropsychopharmacology*. 2020 Feb; 1:131-144. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.12.106.

SCHNEIDER, *et al.* Beyond depression: Other uses for tricyclic antidepressants. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.  
2019 Dez;86(12) 807-814; Doi: 10.3949/ccjm.86a.19005.

URITS, I. *et al.* O. Off-label antidepressant use for treatment and management of chronic pain: evolving understanding  
and comprehensive review. *Current Pain and Headache Reports*. 2019 Jul 29;23(9):66. Doi: 10.1007/s11916-019-0803-z.

VÁZQUEZ, G.H. *et al.* Efficacy and tolerability of combination treatments for major depression: antidepressants plus  
second-generation antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium. *Journal of Psychopharmacology*. 2021 Aug;35(8):890-  
900. Doi: 10.1177/02698811211013579.

WHITLEDGE, J.D. *et al.* Toxicidade crônica por doxepina disfarçada de epilepsia em um menino de 10 anos. *Journal  
of Medical Toxicology*. Outubro de 2023; 19(4):405-410. Doi: 10.1007/s13181-023-00966-y