

## Capítulo 2

# INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAOs)

BRUNO CESAR SILVA<sup>1</sup>  
FERNANDA FERNANDES PINTO<sup>1</sup>  
GABRIELA SILVA MORAES<sup>1</sup>

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

**Palavras-Chaves:** *Antidepressivos; Depressão; Dependência.*

doi

10.59290/978-65-6029-215-4.2

## INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais são considerados o “mal do século” do mundo moderno, aumentando consideravelmente no primeiro ano de pandemia do coronavírus (MOREIRA *et al.*, 2023). É uma condição neuropsiquiátrica que desafia médicos e pacientes, gerando perda de interesse em atividades do cotidiano, em associação a humor deprimido, insônia, ideação suicida, dentre outros sintomas (DOS SANTOS *et al.*, 2020). Aproximadamente 20% a 25% das mulheres e 7% a 12% dos homens podem apresentar os sintomas em algum momento da vida. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2017) é um problema de saúde pública em que mais de 322 milhões de pessoas sofrem de depressão em todo o mundo, podendo gerar um índice alto de mortalidade na atualidade.

Nesse contexto, os medicamentos antidepressivos surgidos na década de 50 se tornaram um grande avanço no tratamento da depressão. Contudo, nos dias atuais os usos frequentes e excessivos desse recurso se tornaram uma preocupação crescente, principalmente entre os universitários. Grande parte dos estudantes fazem uso de fármacos antidepressivos para controle do estado psíquico e 78% iniciam após o ingresso à universidade devido às pressões psicológicas e físicas, aumento do estresse, entre outros fatores (YOSHIDA & REIS, 2021). Observa-se a interação desses fármacos associados a drogas lícitas e ilícitas entre os estudantes, principalmente o álcool, sendo muito prejudicial à saúde. Isso torna importante a conscientização dessa classe pela sociedade acadêmica, juntamente com a intervenção de profissionais adequados.

Várias são as classes de antidepressivos que estão no mercado atualmente, como: inibidores da monoaminoxidase (IMAO); inibidor sele-

tivo da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRN), antidepressivos tricíclicos (ADTs); inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), dentre outros. Demonstrou-se que 50% dos indivíduos resistentes à monoterapia com ADTs responderam à monoterapia com IMAOs na depressão grave ou refratária (AMSTERDAM & KIM, 2019). O mesmo se confirma em outro estudo, em que alta dose de tranilcipromina em indivíduos resistentes ao ADT obteve uma resposta de 72% maior e taxa de remissão de 50% dos indivíduos que já realizaram tratamento com outros antidepressivos (SLOWINSKI *et al.*, 2019).

As primeiras drogas usadas para tratar a depressão foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Os IMAOs tem o papel de inibir a enzima monoaminoxidase (MAO), impedindo a degradação de serotonina, noradrenalina, adrenalina e dopamina, elevando assim o nível desses neurotransmissores no sistema nervoso central e simpático (YOSHIDA & REIS, 2021). Os IMAOs são medicamentos análogos da feniletilamina, classificam-se de acordo com sua seletividade em inibidores da MAO-A (atuam no metabolismo de noradrenalina e serotonina), e o inibidor seletivo da MAO-B (degrada seletivamente a dopamina) (DA SILVA *et al.*, 2021). Devido suas interações alimentares e medicamentosas, geram muitas contraindicações e interações, e com isso não são a primeira escolha nos dias de hoje. Acima de 50% dos fármacos são prescritos, vendidos e dispensados incorretamente e a maioria dos pacientes fazem uso de forma inadequada (DA SILVA *et al.*, 2021). Outro estudo relata a importância do cuidado em relação ao tratamento farmacológico, pois apenas esse tratamento não apresenta uma mudança da qualidade de vida e de hábitos do indivíduo (KIM *et al.*, 2019).

Este capítulo tem, portanto, o objetivo investigar a abordagem farmacoterapêutica das principais drogas do SNC, bem como relatar as consequências do abuso na infância, adolescência e vida adulta.

## **Histórico do medicamento**

No mercado farmacêutico existem vários tipos de medicamentos antidepressivos e sua escolha consiste a partir dos sinais, sintomas e histórico do paciente, bem como sua eficácia e efeitos adversos (YOSHIDA & REIS, 2021). A depressão pode ser considerada um transtorno de humor, em que o paciente apresenta modificação nítida de cognição, ou seja, alterações de sono, apetite e outros comportamentos (PIRES, 2020), além de apresentar associação com outras comorbidades, como abuso de álcool e outras drogas e problemas familiares, principalmente no público jovem (DEMARCHI *et al.*, 2020).

Nesse contexto, os IMAOs (Inibidores da Monoaminoxidase) foram uma das primeiras classes utilizadas, mas com a chegada de medicamentos mais modernos com menos efeitos adversos, eles acabaram sendo substituídos. Os principais medicamentos que fazem parte dessa classe são a Fenelzina, a Tranilcipromina e a Iproniazida (YOSHIDA & REIS, 2021). Mesmo que seu uso seja mais atribuído ao transtorno depressivo, também podem ser aplicados em situações de ansiedade patológica, transtorno compulsivo, dentre outros (NASCIMENTO & CARNEIRO, 2023).

Apesar desses medicamentos serem usados com a finalidade de tratar uma doença, ele pode gerar certo grau de dependência nos pacientes. A Associação Psiquiátrica Americana, em 2017, classificou os pacientes dependentes de psicotrópicos dentro do Transtorno por Uso de Substâncias; isso significa que as pessoas po-

dem ter pensamentos, comportamentos e funções cerebrais alteradas, impulsionando o uso indiscriminado (DEMARCHI *et al.*, 2020).

É possível analisar o consumo de antidepressivos aumentando nos últimos anos, como consequência nota-se o crescimento de 25% de jovens adolescentes com algum transtorno psiquiátrico (NASCIMENTO & CARNEIRO, 2023). Os antidepressivos devem ser usados com a dose terapêutica demonstrada pelos ensaios clínicos pois, quando administrados além da sua eficácia, deixam de ter a finalidade de tratamento e geram no paciente apenas uma sensação de felicidade, quando na verdade ele só se tornou dependente (DEMARCHI *et al.*, 2020).

Analisando todos esses conceitos, é importante saber as indicações e contra indicações destes medicamentos, tendo como base seu mecanismo de ação, a fisiopatologia do paciente em específico, sempre deixando-o ciente dos efeitos adversos ele pode apresentar durante o uso. Tudo isso para que prevaleça a eficácia terapêutica dentro do uso de psicotrópicos.

## **Epidemia**

Mais de 1 bilhão de indivíduos em todo o mundo sofriam de transtornos mentais, abuso e dependência de substâncias. Essa cifra representa aproximadamente 6% da carga global de doenças. Além disso, estima-se que mais de 75% das pessoas afetadas por transtornos mentais, incluindo aqueles com condições neurológicas e relacionadas ao uso de drogas, não tenham acesso aos serviços de saúde mental, principalmente em países de baixa e média renda (BRITO *et al.*, 2019). Conforme os dados de 2019 do estudo Global Burden of Disease (GBD), estima-se que mais de 270 milhões de indivíduos sofriam de transtornos depressivos, correspondendo a cerca de 3,8% da população global naquela época.

Projeções indicam que, em breve, a depressão será a doença mais comum e incapacitante em termos físicos, emocionais e sociais, tornando-se a terceira condição com maior contribuição para a carga global de doenças. Além disso, a depressão pode levar ao suicídio, sendo uma das principais causas de morte entre jovens de 15 a 29 anos, de acordo com a OMS. O Brasil pode ser considerado o país mais “deprimido” da América do Sul, e no continente americano está atrás apenas dos Estados Unidos. Em conformidade com os registros epidemiológicos de 2017, foram observados 11.548.577 casos de depressão, representando 5,8% da população brasileira (PASTORI *et al.*, 2020).

Por esses motivos, a busca por tratamento farmacológico para o controle dos sintomas depressivos faz-se necessário. Os IMAOs foram um dos primeiros tipos de antidepressivos desenvolvidos e, embora sejam eficazes, seu uso é geralmente reservado para casos em que outros tratamentos não foram eficazes ou quando há uma resposta insatisfatória a outros antidepressivos mais modernos. Isso ocorre porque os IMAOs têm algumas particularidades e exigem certos cuidados especiais em relação à dieta e a outros medicamentos.

## Mecanismos de ação

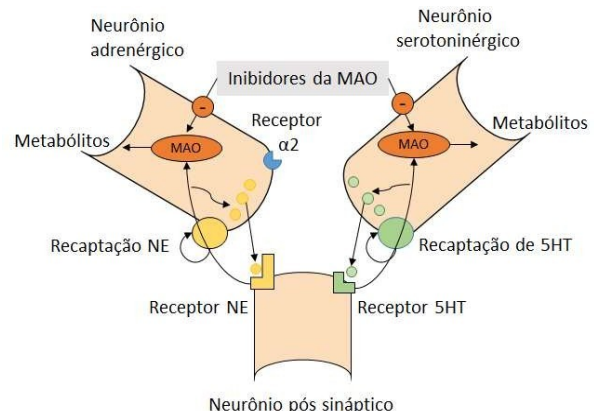
Os IMAOs inibem a MAO, enzima responsável por metabolizar serotonina, adrenalina, noradrenalina e dopamina, ou seja, ele é um medicamento capaz de aumentar o nível desses neurotransmissores no sistema nervoso central e, como consequência, ter eficácia terapêutica em pacientes com depressão (YOSHIDA & REIS, 2021). Dentro da própria classe, esses medicamentos podem ainda ser subdivididos

em inibidores seletivos e não seletivos, ou seja, eles podem ser seletivos para a MAO-A, tendo propriedade antidepressiva, enquanto que os seletivos para a MAO-B não são tão eficazes para tratamento de depressão (UZAI *et al.*, 2022).

Essa efetividade se deve ao fato de que a MAO-A, está relacionada com a degradação de noradrenalina e serotonina, enquanto que a MAO-B, está relacionada apenas com a feniletilamina, conhecido como o “hormônio da paixão”. A dopamina é igualmente degradada por ambas as isoenzimas (UZAI *et al.*, 2022). Como as duas enzimas estão localizadas em várias regiões, como no interior de neurônios, na fenda sináptica e nas mitocôndrias, elas promovem a degradação dessas monoaminas na sináptica de forma abrangente (PIRES *et al.*, 2020).

A maior diferença entre os medicamentos seletivos e não seletivos, é o tempo de retorno da atividade da MAO. Isso quer dizer que, após cessar um inibidor não seletivo, o corpo precisará de nova síntese das enzimas, além de depender dos níveis de monoaminas que podem ter se acumulado nos tecidos, enquanto que os inibidores reversíveis/seletivos não possuem essa particularidade (UZAI *et al.*, 2022).

Figura 2.1 Mecanismo de Ação dos IMAO's



## Indicações e contraindicações

As indicações dos IMAOs são recomendadas no tratamento de depressão e em associação com psicoterapia em tratamentos graves. Seu uso *off-label* pode ser indicado nos casos de terror noturno, enxaqueca, bulimia, esclerose múltipla e transtorno afetivo sazonal (FORD, 2019). Também são utilizados no tratamento dos sintomas de pânico e fobias, assim como na depressão na falta de resposta de outras classes ao tratamento (DA SILVA *et al.*, 2021).

Os IMAOs são contraindicados em pacientes com hipersensibilidade ao fármaco, doença hepática, idosos, feocromocitoma, doença vascular encefálica, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial sistêmica. Pacientes menores de 16 anos de idade e no período da gestação e lactação não foram estabelecidas regras de segurança deste medicamento (FORD, 2019). O uso de descongestionantes deve ser evitado em associação com IMAOs sem permissão médica. É necessário cautela com pacientes que apresentem crises convulsivas, sintomas parkinsonianos, diabetes melito, risco de ideação ou comportamento suicida e hipertireoidismo. A associação de bebidas alcoólicas e IMAOs pode causar depressão respiratória e levar ao óbito (YOSHIDA & REIS, 2021).

## Efeitos adversos

Os efeitos adversos relacionados aos IMAOs podem ser classificados entre os mais comuns até os mais raros. Em relação ao próprio Sistema Nervoso Central, os pacientes podem apresentar sonolência, distúrbios de atenção e, mais raramente, passar por uma fase de mania ou hipomania no começo do tratamento (FORD *et al.*, 2019). Quando há estimulação excessiva ou superdosagem, há episódios de

tremores e até mesmo convulsões (YOSHIDA & REIS, 2021).

Pacientes alérgicos aos componentes podem desenvolver uma reação de hipersensibilidade ao medicamento, sendo que cada um reage com sinais e sintomas diferentes. Portanto, atenção com prurido intenso, falta de ar, manchas pelo corpo ou quaisquer outros sintomas diferentes, pois devem ser investigados (FORD *et al.*, 2019). Na sua forma mais grave, o paciente pode ainda evoluir com a Síndrome de Stevens Johnson (DEMARCHI *et al.*, 2020). A possibilidade do paciente apresentar elevação da pressão arterial associada com taquicardia ou com hipotensão ortostática; além de alterações laboratoriais envolvendo função hepática, renal e, menos comum, perfil lipídico (FORD *et al.*, 2019).

Os medicamentos psicotrópicos em geral, tem a capacidade de causar diminuição da libido, disfunção erétil no sexo masculino e até mesmo alteração da ejaculação (FORD *et al.*, 2019). Outros estudos mostram que esses fármacos podem bloquear os receptores de histamina e os receptores muscarínicos, deixando o paciente com sonolência, visão embaçada, boca seca e constipação, respectivamente (YOSHIDA & REIS, 2021).

Por último, é importante destacar que existe a possibilidade de ocorrência de síndrome serotoninérgica quando inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) são associados a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs). Essa combinação de medicamentos pode expor os pacientes a um risco aumentado, resultando em manifestações clínicas que incluem alterações cognitivas, autonômicas e neuromusculares. Estes sintomas tendem a ser mais prolongados e mais graves do que os efeitos adversos comumente observados com o uso desses medicamentos individualmente. (DEMARCHI *et al.*, 2020).

## **Terapêutica contra a síndrome serotoninérgica**

O manejo inicial da síndrome serotoninérgica consiste em tratamento sintomático e de suporte. Caso seja relevante, o uso do agente serotoninérgico é descontinuado. Inicia-se a reposição de fluidos, enquanto os benzodiazepínicos são empregados para controlar a agitação. É importante destacar que os benzodiazepínicos oferecem o benefício adicional de auxiliar na redução da pressão arterial, da frequência cardíaca e da temperatura corporal, podendo também diminuir a atividade muscular (BARTLETT, 2017).

Casos moderados exigem uma abordagem mais agressiva, incluindo o uso de antagonistas da serotonina. Em casos graves, a sedação e a intubação podem ser necessárias devido à hipertermia e rigidez muscular. É importante observar que os antipiréticos não são eficazes para reduzir a temperatura corporal, mas os benzodiazepínicos podem fazê-lo ao reduzir a atividade muscular e a hiperatividade autonômica (TORMOEHLLEN & RUSYNYIAK, 2018).

A terapia farmacológica direcionada envolve o uso de antagonistas dos receptores 5-HT. A ciproheptadina é um anti-histamínico que possui propriedades antagonistas não específicas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A</sub>. Uma dose inicial de 12 mg é recomendada, seguida de incrementos de 2 mg a cada duas horas se os sintomas persistirem. Após a estabilização do paciente, pode ser administrada uma dose de manutenção de 8 mg a cada seis horas. Embora

essa medicação seja amplamente utilizada, os autores concordam que são necessários mais estudos para comprovar sua eficácia, assim como ocorre com outras terapias que empregam drogas como clorpromazina e olanzapina, ocasionalmente utilizadas por seus efeitos antagonistas do 5-HT (WANG RZ *et al.*, 2016).

## **Resumo final**

A depressão é um transtorno mental capaz de afetar pessoas de todas as idades e gerar os mais diversos sintomas, causando prejuízos de convívio social e ocupacional. Os antidepressivos foram criados, então, para tentar amenizar todos esses sintomas. Os IMAOs foram uma das primeiras classes de antidepressivos criadas, porém, mesmo com seus benefícios, por ser um medicamento antigo, ainda causávamos pacientes efeitos colaterais indesejáveis. Aos poucos, essa classe foi sendo substituída por outras que melhor se adequam ao momento atual.

Há ainda o fato de que o aumento de transtornos psiquiátricos na população mais jovem, aumentou o uso indiscriminado desses medicamentos. Hoje se sabe que doses além das testadas pelos ensaios clínicos não tem eficácia terapêutica, além de gerar dependência por parte dos pacientes. Por isso, como já foi demonstrado pela OMS, a depressão será, em um futuro não tão distante, a doença mais comum e mais incapacitante em termos de físicos, emocionais e sociais. Dessa forma, a escolha adequada e o uso correto do medicamento facilitarão as estatísticas no futuro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMSTERDAM, J.D. & KIM, T.T. Relative Effectiveness of Monoamine Oxidase Inhibitor and Tricyclic Antidepressant Combination Therapy for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2019 Nov/Dec;39(6):649-652. Doi: 10.1097/JCP.0000000000001130.
- BARTLETT, D. Drug-Induced Serotonin Syndrome. *Critical Care Nurse*. 2017 Feb;37(1):49-54. Doi: 10.4037/ccn.2017169.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. – Brasília, 2021.
- BRITO, V.C. *et al.* Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 31 (spe1); 2022. Doi: 10.1590/SS2237-9622202200006.
- DA SILVA, S. Avaliação da farmacoterapia dos pacientes atendidos na farmácia de psicotrópicos do Sistema Único de Saúde (SUS) de Mogi Guaçu. *Foco: Caderno de estudos e pesquisas*, n. 16, p. 70-83, 2021.
- DEMARCHI, M.E. *et al.* Inibidores seletivos de recaptção de serotonina no tratamento da depressão: síndrome de descontinuação e/ou de dependência? *Research, Society And Development*. Uberaba, 2020; Ago/Set;9:1-20. Doi:10.33448/rsd-v9i9.8035
- DOS SANTOS, P.R.P *et al.* Uso de antidepressivos e sua possível influência na manifestação de comportamento suicida. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 2020; 3(7):676-683. Doi: 10.5281/zenodo.%204284850.
- FORD, S.M. *Farmacologia clínica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
- HOLM, M. *et al.* Treatment History Characteristics Associated With Use of Isocarboxazid: A Nationwide Register-Based Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022 Mar-Apr01;42(2):154-158. Doi: 10.1097/JCP.0000000000001505.
- KIM, T. *et al.* Relative effectiveness of tricyclic antidepressant versus monoamine oxidase inhibitor monotherapy for treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019 May1;250:199-203. Doi: 10.1016/j.jad.2019.03.028.
- MOREIRA, M.Z.C. Avaliação da adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com Transtornos de Ansiedade e Depressão por meio do cuidado farmacêutico. *Brazilian Journal of Development*, 2023 9(1):3309-3330. Doi:10.34117/bjdv9n1-229.
- NASCIMENTO, D.M & CARNEIRO, D.A. antidepressivos: fatores que desencadeiam sua utilização e a relação com a pandemia da Covid-19. 2023. 16f. dissertação – Faculdade Ages, Jacobina, 2023.
- PASTORI, T.A.N. Depressão: uma epidemia? 2020. 111 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.
- PIRES, F.N. Uso da cetamina no tratamento da depressão: uma revisão de literatura. 2020. 49f. Monografia – universidade de Brasília, Brasília, 2020.
- SLOWINSKI, A. *et al.* Pharmacotherapy Effectiveness in Treating Depression After Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019 Summer; 31(3):220-227. Doi: 10.1176/appi.neuropsych.18070158.
- UZAI, F. *et al.* Potenciais interações medicamentosas graves entre antidepressivos e ansiolíticos/hipnóticos. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*. Londrina, v.38, n. especial, p. 52-66, 2022. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/2755/2517>. Acesso em: 21 nov 2024.

TORMOEHLEN, L.M. & RUSYNIAK, D.E. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; 157:663-675. Doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00039-2.

YOSHIDA, M.S. & DOS SANTOS REIS, A.C.C. Interação entre medicamentos antidepressivos e álcool em estudantes universitários. *Research, Society and Development*, 2021; 10(15):e190101522441-e190101522441. Doi:10.33448/rsd-v10i15.22441.

WANG, R.Z. *et al.* Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2016 Nov;83(11):810-817. Doi: 10.3949/ccjm.83a.15129.

WERNEKE, U. *et al.* syndrome: a clinical review of current controversies. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2020 Dec 30;19(4):719-727. Doi: 10.31083/j.jin.2020.04.314.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization, 2017.