Assim, quando se para de fumar, os níveis dos substratos de 1A2 aumentam. Caso se suspenda a carbamazepina, os níveis de drogas que sejam substratos de 3A4 aumentam.

Em suma, muitas interações medicamentosas dos antidepressivos tornam necessário o ajuste da dose de uma das drogas. Algumas combinações devem ser estritamente evitadas. Muitas interações medicamentosas são estatisticamente, porém não clinicamente, significativas. Seguindo os princípios delineados aqui, os profissionais hábeis ficam sabendo se dada interação medicamentosa é clinicamente relevante.

Moduladores trimonoaminérgicos (modulares tríplices de monoaminas, ou MTM)

Um número progressivamente crescente de drogas parece agora modular o sistema de neurotransmissão trimonoaminérgico de 5HT, NA e DA por outros mecanismos que não a inibição de transportadores de monoaminas e de modo que possam ser mais eficazes quando são administradas juntamente com um inibidor do transporte de monoaminas e não como monoterapia (Quadros 12.2 e 12.12). Essas intervenções terapêuticas incluem de hormônios a vitaminas, alimentos médicos, íons, estimulação cerebral elétrica e magnética e, até mesmo, psicoterapia (Quadro 12.12). Algumas dessas terapêuticas-chave vão ser revisadas muito brevemente aqui, para fornecer uma rápida perspectiva geral desse conceito em desenvolvimento. Todas elas são classificadas como "moduladores trimonoaminérgicos", ou MTM (Quadros 12.2 e 12.12), porque seus diversos mecanismos de ação são, todos, postulados como tendo em comum a modulação de uma ou mais das monoaminas. Assim, os MTM reforçam teoricamente a ação dos antidepressivos no tratamento de episódios depressivos, especialmente quando administrados como agentes potencializadores no tratamento de episódios depressivos que não remitem com o tratamento antidepressivo convencional.

Estrogênio como modulador trimonoaminérgico, de GABA e de glutamato

O hormônio estrogênio tem profundo impacto sobre o humor e sobre o sistema neurotransmissor monoaminérgico e pode, portanto, ser considerado um modulador trimonoaminérgico (MTM). O estrogênio também modula a atividade de outros neurotransmissores, como GABA (ácido γ-aminobutírico) e glutamato, como será discutido mais adiante. Muitos dos efeitos do estrogênio sobre vários sistemas de neurotransmissão parecem ser consequentes à ligação do estrogênio a receptores nucleares de hormônios, denominados receptores estrogênicos (Fig. 12.97). Receptores de estrogênio podem existir também nas membranas celulares neuronais, mas esses receptores ainda não foram bem caracterizados. Entretanto, já foi bem estabelecido que os receptores de ligantes nucleares específicos para o estrogênio são transformados em fatores de transcrição nucleares ativados por ligantes quando o estrogênio se junta a eles. Este conceito foi discutido no Cap. 3 e ilustrado na Fig. 3.11, como exemplo de um dos principais sistemas de transdução de sinais para hormônios.

QUADRO 12.12 Moduladores trimonoaminérgicos (MTM)

- folato
- L-MTHF (L-metil-tetra-hidrofolato)
- estrogênio
- terapia de reposição do estrogênio
- hormônios da tireoide (T3/T4)
- lítio
- estimulação cerebral
- psicoterapia

Receptores nucleares de estrogênio e de hormônios

O estrogênio modula a expressão de genes ao se ligar a receptores hormonais nucleares — ou seja, "receptores estrogênicos" (Fig. 12.97A). Os receptores de estrogênio diferem de um tecido para outro e podem diferir de uma região cerebral para outra. Além de diversos subtipos de receptores estrogênicos, há também receptores hormonais nucleares de progesterona e androgênios, assim como de outros esteroides, como glicocorticoides e mineralocorticoides (Cap. 3 e Fig. 3.11; Cap. 5 e Fig. 5.50). Ao contrário dos receptores de neurotransmissores localizados nas membranas neuronais, os receptores de estrogênio ativados por ligantes estão localizados no núcleo celular neuronal, de modo que o estrogênio tem de penetrar a membrana neuronal e a membrana celular para encontrar seus receptores, que estão localizados próximo dos genes que são influenciados por ele (Fig. 12.97). Esses genes são conhecidos como elementos de resposta ao estrogênio (Fig. 12.97B). A ativação desses elementos pelo estrogênio torna necessária a "dimerização" do receptor (isto é, o acoplamento de duas cópias do receptor estrogênico) quando o estrogênio se liga a eles; isso forma um fator de transcrição ativo capaz de "ativar" os elementos de resposta ao estrogênio (Fig. 12.97B). A formação dos fatores de transcrição é discutida no Cap. 3 e ilustrada nas Figs. 3.22 a 3.34. Depois de serem ativados como fatores de transcrição, os receptores estrogênicos ativam a expressão de genes no neurônio através da ligação aos elementos de resposta ao estrogênio no DNA do neurônio (Fig. 12.97C).

Estrogênio e ações tróficas sobre a formação de espinhas dendríticas

Os produtos gênicos que são regulados pelo estrogênio incluem fatores tróficos como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), assim como enzimas do metabolismo e da síntese de neurotransmissores e diversos receptores

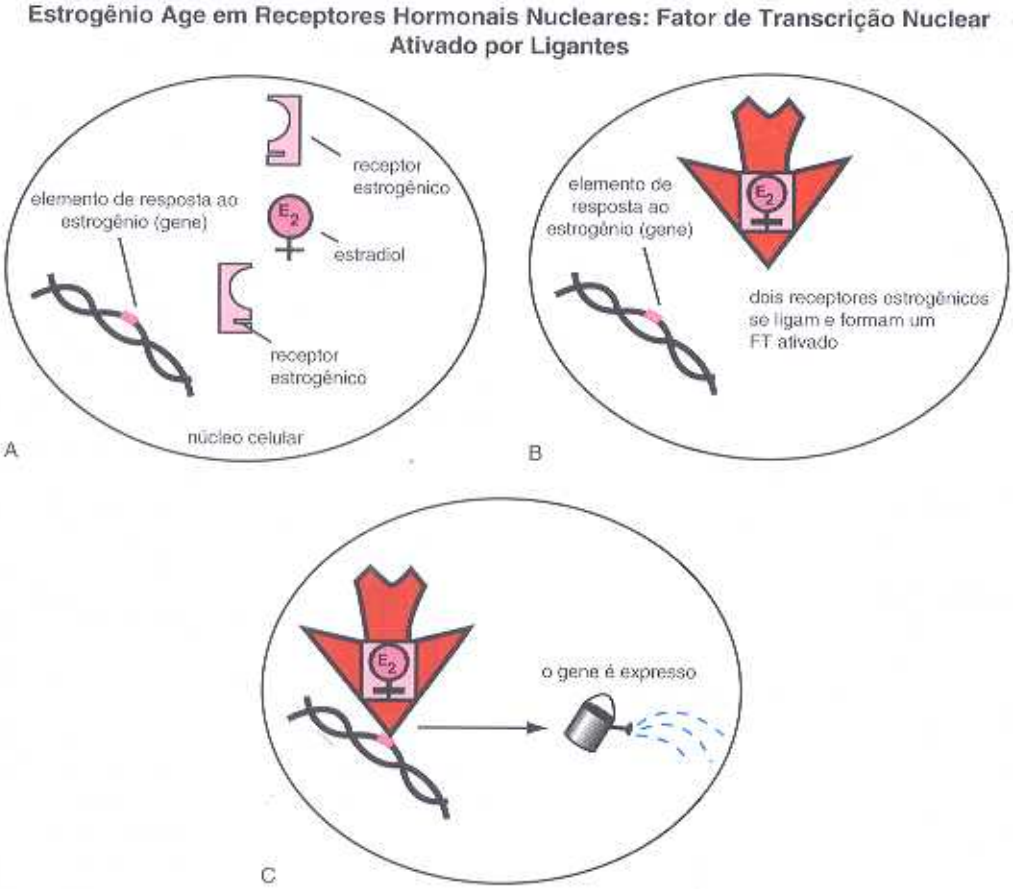

FIG. 12.97A, B e C Estrogênio e receptores hormonais nucleares. O estrogênio modula a expressão de genes por se ligar a receptores estrogênicos. Esses receptores diferem de tecido para tecido e podem diferir de uma região cerebral para outra. (**A**) Ao contrário dos receptores de neurotransmissores localizados nas membranas neuronais, os receptores de estradiol estão localizados no núcleo celular neuronal, de modo que o estradiol tem de penetrar a membrana neuronal e a membrana nuclear para encontrar seus receptores, que estão, portanto, localizados na proximidade dos genes a serem influenciados. Esses genes são conhecidos como elementos de resposta ao estrogênio. (**B**) A expressão dos elementos de resposta ao estrogênio no DNA do neurônio deve ser iniciada pelo estrogênio e seu receptor. A ativação desses genes pelo estradiol requer "dimerização" (isto é, acoplamento de duas cópias do receptor estrogênico) quando este se liga ao receptor para formar um fator de transcrição (FT) ativo capaz de "ativar" o elemento de resposta ao estrogênio. (**C**) Depois de serem ativados pelo estradiol, tornando-se fatores de transcrição, os receptores estrogênicos ativam a expressão de genes pelos elementos de resposta ao estrogênio no DNA do neurônio. Os produtos gênicos expressos incluem fatores tróficos diretos como o fator de crescimento de nervos (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que podem facilitar a sinaptogênese e impedir apoptose e neurodegeneração.

de neurotransmissores. Evidências dramáticas das propriedades tróficas do estrogênio podem ser observadas em neurônios do hipotálamo e do hipocampo em animais experimentais femininos adultos por alguns dias e num único ciclo menstrual (estro) (Figs. 12.98 e 12.99). Durante a fase inicial do ciclo, os níveis de estradiol elevam-se, ocasionando a formação de espinhas dendríticas especificamente no hipotálamo ventromedial e nos neurônios piramidais do hipocampo de ratas fêmeas. A administração de progesterona potencializa isso rapidamente, de modo que a formação de espinhas está em seu maior nível quando tanto estrogênio quanto progesterona atingem o pico máximo, logo após a primeira metade do ciclo (Fig. 12.98). Todavia, como os níveis de estrogênio caem significativamente e a progesterona continua a aumentar, a presença de progesterona sem estrogênio desencadeia a sub-regulação dessas espinhas ao final do ciclo do estro (Fig. 12.98).

Estrogênio como inibidor do GABA (ácido γ-aminobutírico)

Uma hipótese para explicar o mecanismo dessa formação cíclica e depois a perda das espinhas dendríticas é que o estrogênio regula um tipo de formação de espinhas que ocorre quando os neurônios estão ativos e se reverte quando estão inativos, conhecida como formação de espinhas dendríticas "dependente da atividade" (Fig. 12.99). Como os níveis de estrogênio aumentam e diminuem durante o ciclo

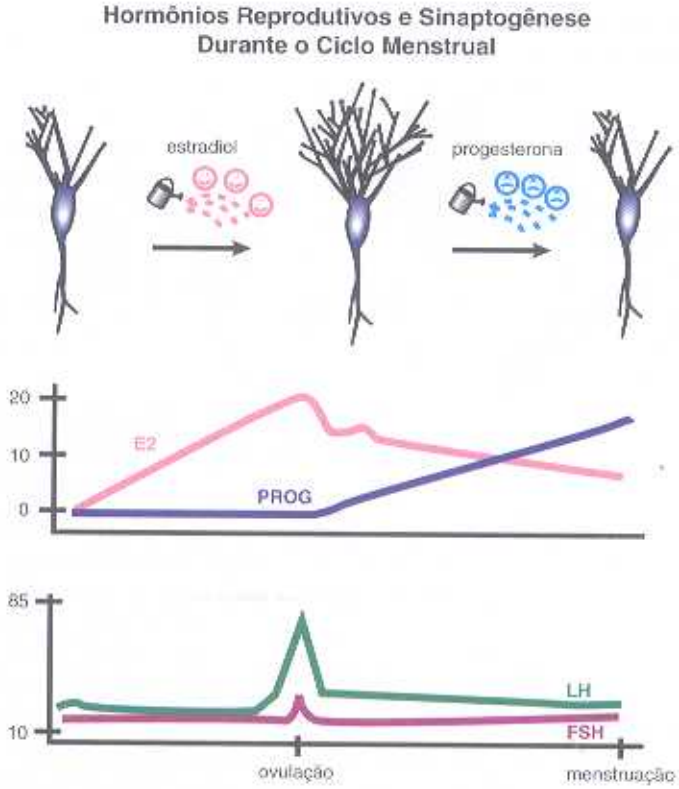

FIG. 12.98 Hormônios reprodutivos e sinaptogênese durante o ciclo menstrual. Evidências dramáticas das propriedades tróficas do estrogênio podem ser observadas em neurônios do hipotálamo e do hipocampo em animais experimentais femininos adultos por alguns dias e num único ciclo menstrual (estro). Durante a fase inicial do ciclo, os níveis de estradiol se elevam e esta influência trófica induz a formação de espinhas dendríticas e sinaptogênese. A administração de progesterona potencializa isso rapidamente, de modo que a formação de espinhas está em seu maior nível quando tanto estrogênio quanto progesterona atingem o pico máximo, logo após a primeira metade do ciclo. Todavia, como os níveis de estrogênio caem significativamente e a progesterona continua a aumentar, a presença de progesterona sem estrogênio desencadeia a sub-regulação dessas espinhas e a remoção das sinapses ao final do ciclo do estro.

menstrual, o estrogênio pode causar a ativação cíclica correspondente e não contínua dos neurônios em determinadas áreas cerebrais. A ativação cíclica desses neurônios é explicada pelo fato de que o estrogênio exerce uma influência inibitória cíclica sobre os interneurônios GABA (Fig. 12.99). As ações inibitórias dos interneurônios GABA sobre neurônios piramidais foram discutidas no Cap. 7 e ilustradas na Fig. 7.23. O estrogênio inibe essa inibição. Isso não é embromação psicofarmacológica, mas sim um fenômeno bem conhecido chamado desinibição, apenas uma maneira figurativa de se dizer "ativação".

Ao inibir a inibição GABAérgica, o estrogênio ativa, portanto, os neurônios piramidais (Fig. 12.99B). O estrogênio faz isso sub-regulando e, portanto, reduzindo a síntese da ácido glutâmico descarboxilase (GAD), a enzima que sintetiza GABA. Isso, por sua vez, reduz a síntese do próprio GABA, o que diminui a liberação de GABA pelos interneurônios GABAérgicos. Sem GABA, não há inibição; sem inibição, os neurônios piramidais são ativados.

Estrogênio como ativador de glutamato

Quando o estrogênio ativa os neurônios piramidais, estes liberam glutamato (Figs. 12.99B e C). À medida que os níveis de estrogênio aumentam durante a primeira metade do ciclo menstrual, o mesmo ocorre com a ativação de outros neurônios piramidais pelo glutamato (Fig. 12.99B); quando os níveis de estrogênio diminuem durante a última metade do ciclo menstrual, as células piramidais deixam de ser ativadas (Fig. 12.99C).

A formação cíclica de espinhas dendríticas, que é a consequência dessas alterações cíclicas nos níveis de estrogênio, está ilustrada para um único ciclo menstrual (estro) na Fig. 12.99A a C. No início do ciclo, portanto, os níveis de estrogênio estão baixos, de modo que os interneurônios GABA estão ativos. Quando estão ativos, os interneurônios GABA inibem neurônios piramidais (Fig. 12.99A). Todavia, com o aumento dos níveis de estrogênio durante a primeira metade do ciclo, os interneurônios GABA são, progressivamente, inibidos, ocasionando a desinibição progressiva dos neurônios piramidais (Fig. 12.99B).

Os neurônios piramidais desinibidos liberam glutamato (Fig. 12.99B). O glutamato interage, então, com alguns receptores de glutamato, incluindo receptores do tipo NMDA pós-sinápticos de outros neurônios piramidais (Fig. 12.99B). A ativação prolongada dos receptores NMDA pode desencadear potencialização prolongada e alterações tróficas nos neurônios pós-sinápticos, incluindo a formação de espinhas dendríticas no meio do ciclo (Fig. 12.99C). Este conceito das ações do tipo NMDA do glutamato sobre a potencialização prolongada e a ativação de alterações tróficas é também discutido no Cap. 5 e ilustrado na Fig. 5.43. Depois que os níveis de estrogênio diminuem ao final do ciclo, os neurônios glutamatérgicos se tornam novamente inativos e a formação de espinhas dendríticas dependente da atividade não se mantém (de volta à Fig. 12.99A).

Regulação de estrogênio e depressão durante o ciclo de vida da mulher

Os níveis de estrogênio se modificam de maneira bastante acentuada ao longo do ciclo vital feminino em relação a diversos tipos de eventos reprodutivos (Fig. 12.100). Tais alterações também estão ligadas ao início ou à recorrência de episódios depressivos maiores (Figs. 12.100 e 12.101). Em homens, a incidência de depressão aumenta na puberdade e depois se mantém basicamente constante durante toda a vida, apesar de ocorrer um declínio lento do nível de testosterona a partir dos 25 anos de idade (Fig. 12.102).

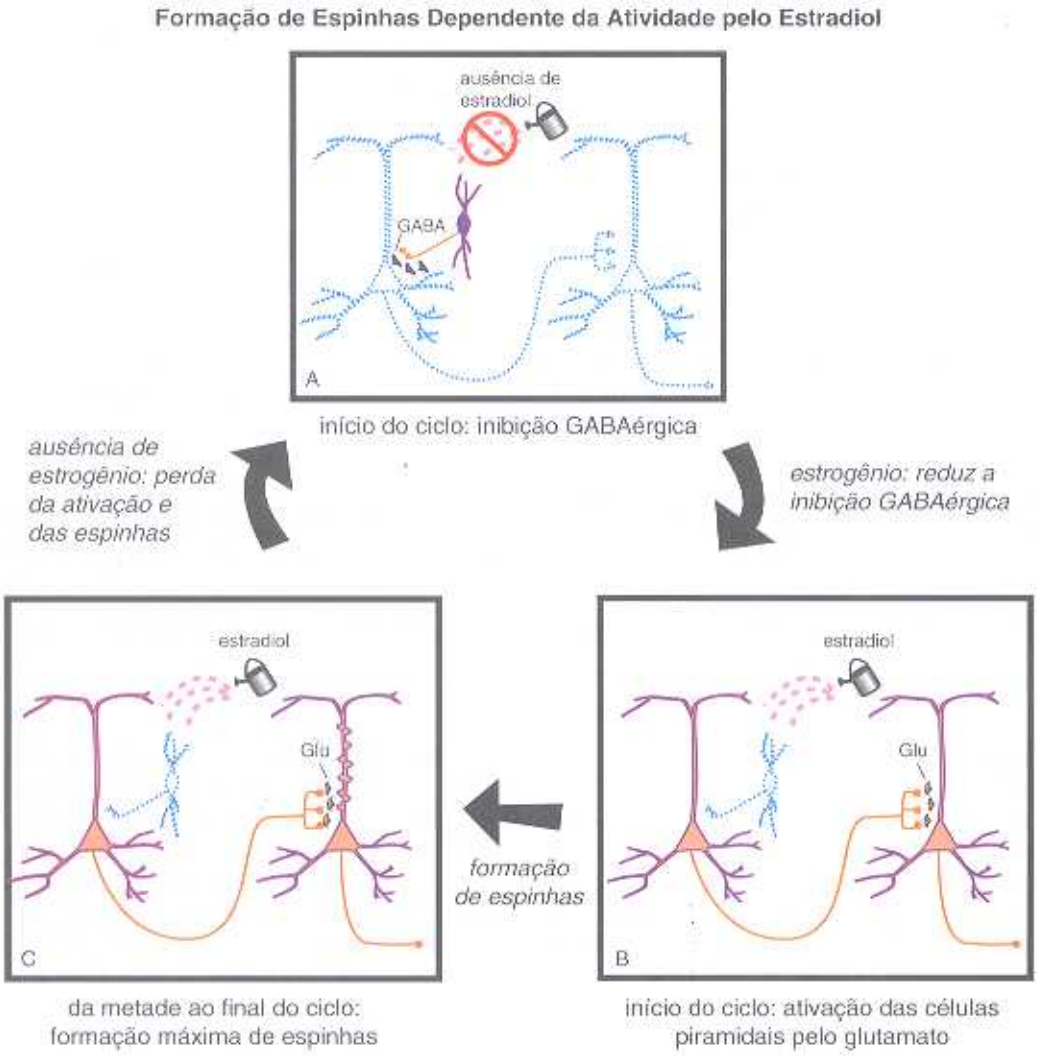

FIG. 12.99 Formação de espinhas dependente da atividade do estradiol. O estrogênio exerce influência inibitória cíclica sobre os interneurônios de ácido γ-aminobutírico (GABA), que, por sua vez, regulam neurônios piramidais. Quando os níveis de estrogênio estão baixos, os interneurônios GABAérgicos ficam ativos; os neurônios piramidais são, pois, inibidos (**A**). Quando os níveis de estrogênio se elevam, no início do ciclo menstrual, a inibição do GABA é reduzida, desinibindo, assim, os neurônios piramidais e ocasionando a liberação de glutamato (**B**). A ativação duradoura dos receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) pelo glutamato, obtida do meio ao final do ciclo, pode deflagrar a potencialização prolongada e alterações tróficas que incluem a formação de espinhas dendríticas (**C**). Quando os níveis de estrogênio caem, ao final do ciclo menstrual, os interneurônios GABAérgicos se tornam ativos novamente e retomam a inibição dos neurônios piramidais, impedindo a manutenção da formação de espinhas dendríticas (**A**).

Em mulheres, por outro lado, a incidência de depressão espelha, de muitas maneiras, as alterações do estrogênio ao longo do ciclo de vida (Fig. 12.101). Ou seja, quando os níveis de estrogênio se elevam durante a puberdade, a incidência de depressão em mulheres aumenta muito e volta a cair após a menopausa (Fig. 12.101). As mulheres têm, pois, a mesma frequência de depressão dos homens antes da puberdade e depois da menopausa. Durante o período reprodutivo, porém, quando o estrogênio está elevado e em ciclos, a incidência de depressão em mulheres é duas a três vezes maior do que a dos homens (comparar Figs. 12.101 e 12.102).

Depressão e seu tratamento durante o período reprodutivo e a gravidez

Quando os níveis de estrogênio começam a se elevar e depois a ciclar durante a puberdade, aparecem, com frequência, os primeiros episódios de depressão (Fig. 12.100). Infelizmente, esses episódios, frequentemente, deixam de ser reconhecidos e de ser tratados. Embora a eficácia antidepressiva não esteja bem documentada na faixa etária abaixo dos 18 anos para a maioria dos antidepressivos, e as tendências suicidas estejam supostamente aumentadas em pacientes com menos de 25 anos para todos os antidepressivos, o tratamento dos primeiros episódios de depressão

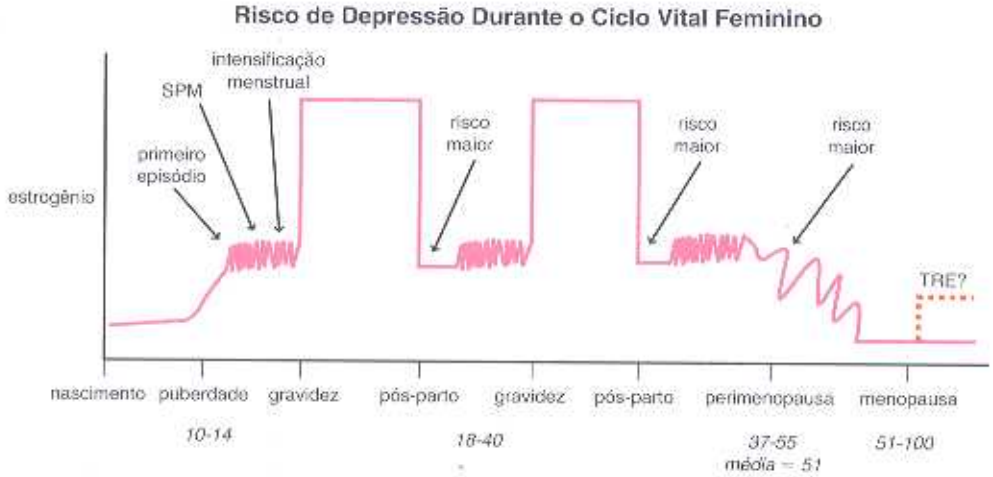

FIG. 12.100 Risco de depressão durante o ciclo vital feminino. São mostradas aqui várias questões importantes na avaliação da vulnerabilidade das mulheres ao surgimento e à recorrência de depressão. Elas incluem o primeiro aparecimento na puberdade e na idade adulta jovem, síndrome pré-menstrual (SPM) e intensificação menstrual como prenúncios de episódios futuros ou de estados de recuperação incompleta de episódios anteriores de depressão. Há dois períodos de vulnerabilidade particularmente alta aos primeiros episódios de depressão ou à recorrência se a mulher já tiver apresentado um episódio, quais sejam, o período pós-parto e a perimenopausa. TRE, terapia de reposição estrogênica.

em qualquer idade deve ser considerado seriamente, incluindo a avaliação e o início do tratamento com antidepressivos na depressão unipolar ou com estabilizadores do humor na depressão bipolar (Fig. 12.103).

Durante todo o período reprodutivo, muitas mulheres apresentam alguma irritabilidade na fase lútea tardia, imediatamente antes do fluxo menstrual; entretanto, quando é efetivamente incapacitante, isso pode ser uma forma de transtorno do humor conhecido como transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM) ou síndrome pré-menstrual (SPM) (Fig. 12.100). O TDPM pode ser tratado, ciclicamente, com hormônios contraceptivos orais ou, alternativamente, com antidepressivos, algumas vezes somente durante a fase lútea tardia (Fig. 12.103). Em algumas pacientes, a piora ao final do ciclo é,

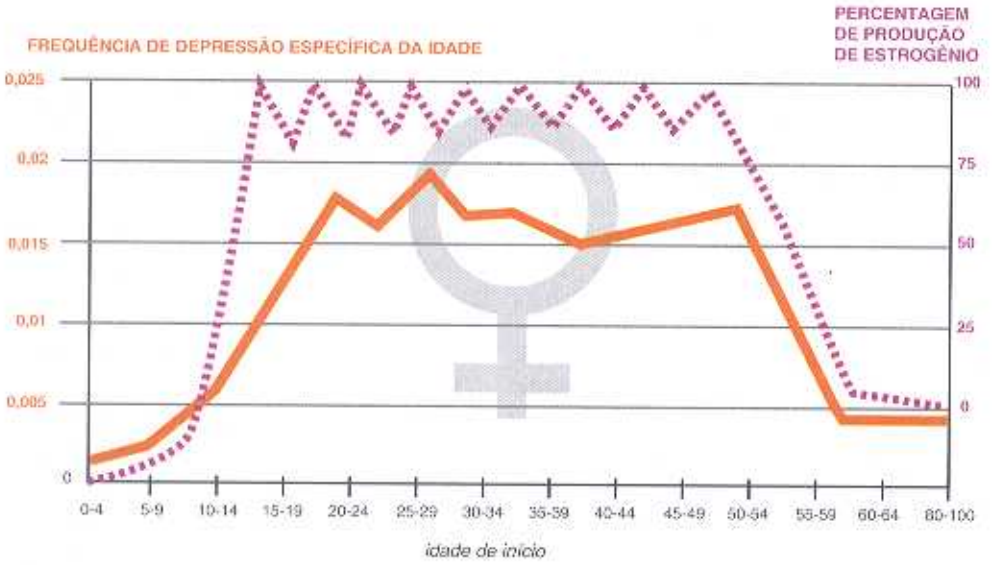

FIG. 12.101 Incidência de depressão ao longo do ciclo vital feminino. A incidência de depressão em mulheres reflete as alterações do estrogênio durante o ciclo vital. Quando os níveis de estrogênio se elevam durante a puberdade, a incidência de depressão também aumenta; cai novamente durante a menopausa, quando os níveis de estrogênio diminuem. Portanto, antes da puberdade e depois da menopausa, as mulheres têm a mesma frequência de depressão dos homens (ver Fig. 12.102). Durante o período reprodutivo, porém, quando o estrogênio está alto e em ciclos, a incidência de depressão em mulheres é o dobro ou o triplo da observada em homens (ver Fig. 12.102).

FIG. 12.102 Incidência de depressão durante o ciclo vital masculino. Em homens, a incidência de depressão aumenta na puberdade e depois permanece praticamente constante durante toda a vida, apesar do nível de testosterona declinar lentamente dos 25 anos em diante.

na realidade, a revelação de um transtorno do humor que se encontra, efetivamente, presente durante todo o ciclo, mas se agrava o suficiente ao final do ciclo para se tornar evidente, num fenômeno denominado "intensificação menstrual" (Fig. 12.100). Isso pode ser o prenúncio de agravamento adicional ou pode também constituir um estado de recuperação incompleta de um episódio anterior de depressão. Apesar disso, tanto a SPM como a intensificação menstrual são importantes não apenas pelos sintomas que causam de imediato, mas também pelo risco que representam de recorrência completa no futuro, sinalizando a necessidade de tratamento tanto sintomático quanto preventivo (Fig. 12.103).

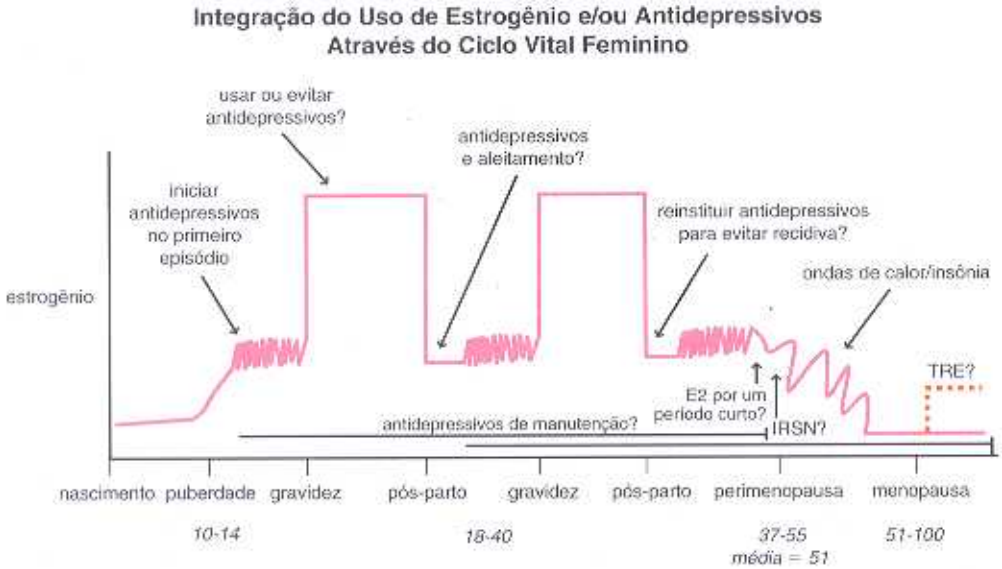

FIG. 12.103 Uso de estrogênio e/ou antidepressivos durante o ciclo vital feminino. Esta figura mostra algumas das questões envolvidas na integração dos desvios e eventos endócrinos relacionados ao ciclo vital da mulher pelo tratamento do transtorno do humor com antidepressivos e/ou estrogênio. Essas questões incluem o uso de antidepressivos antes da idade de 18 anos quando necessário, o cálculo dos riscos *versus* benefícios do uso de antidepressivos de manutenção durante a gravidez e a amamentação, e a decisão de incluir ou não estrógenos ou antidepressivos no tratamento de sintomas da perimenopausa ou após a menopausa. E2, estradiol; IRSN, inibidor da recaptação de serotonina e de noradrenalina; TRE, terapia de reposição estrogênica.

Os ciclos regulares de estrogênio persistem durante o período reprodutivo, exceto durante a gravidez, quando os níveis de estrogênio da mulher disparam (Fig. 12.100). Os níveis de estrogênio depois caem agudamente logo após o parto, e os ciclos menstruais regulares começam, novamente, assim que a mulher para de amamentar (Fig. 12.100). Alterações rápidas dos níveis de estrogênio no período pós-parto são consideradas importante fator de risco para o início ou a recorrência de um episódio depressivo maior, episódio depressivo psicótico ou episódio maníaco bipolar (Fig. 12.100).

Uma das áreas mais controvertidas e incertas da psicofarmacologia moderna é a seleção de intervenções terapêuticas para o tratamento do transtorno depressivo maior e para a prevenção da recorrência de depressão em mulheres durante o período reprodutivo, quando elas podem estar grávidas ou podem vir a engravidar (Fig. 12.103).

E quanto aos riscos do tratamento da menina, da adolescente ou da mulher com potencial de concepção? Os antidepressivos não são, geralmente, aprovados para o tratamento da depressão maior e podem até resultar em aumento das tendências suicidas em jovens com menos de 18 anos, com os menores benefícios e os maiores riscos de uso dos antidepressivos em todo o ciclo vital feminino (Fig. 12.11). Embora comprovadamente eficazes nas mulheres com idade entre 18 e 25 anos, os antidepressivos também podem provocar aumento das tendências suicidas até a idade de 25 anos, com uma razão risco-benefício inferior à ideal no tratamento com antidepressivos (Fig. 12.11).

E quanto aos riscos do tratamento para o feto? Alguns antidepressivos podem acarretar risco para o feto, incluindo aumento do risco de malformações congênitas graves quando administrados durante o primeiro trimestre; aumento do risco de outras anormalidades fetais e de sintomas fetais de abstinência depois do parto, quando administrados durante o terceiro trimestre; e risco aumentado de prematuridade, baixo peso ao nascimento e, possivelmente, anormalidades do neurodesenvolvimento por um período mais longo quando administrados em qualquer momento da gravidez (Quadro 12.13).

Ao mesmo tempo, o não tratamento durante a gravidez não é desprovido de riscos para a mãe e para o feto (Quadro 12.13). Para a mãe com depressão não tratada, os riscos incluem recidiva ou agravamento de depressão, cuidado de si própria deficiente e possivelmente autoagressão (Quadro 12.13). Não somente há aumento do risco de tendências suicidas quando mães jovens são tratadas com antidepressivos, mas há também risco de suicídio quando mães gravemente deprimidas de qualquer idade deixam de ser tratadas com essas drogas (Quadro 12.13). Existem também numerosos riscos para o bebê se a mãe não for tratada, incluindo risco de cuidado pré-natal deficiente devido à baixa motivação da mãe, risco de baixo peso ao nascimento e de retardo inicial do desenvolvimento, alteração da ligação mãe–lactente em filhos de mulheres com depressão não tratada e mesmo risco de agressão ao infante por mães gravemente deprimidas no período pós-parto (Quadro 12.13).

QUADRO 12.13 Riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez

Riscos: Condenado se fizer

Malformações cardíacas congênitas (especialmente no primeiro trimestre; paroxetina)
Hipertensão pulmonar persistente neonatal (terceiro trimestre; ISRS)
Síndrome de abstinência neonatal (terceiro trimestre; ISRS)
Prematuridade, baixo peso ao nascimento
Anormalidades do neurodesenvolvimento em período mais longo
Aumento de tendência suicida devido ao uso de antidepressivos (até os 25 anos)
Riscos médico-legais de uso de antidepressivos

Riscos: Condenado se não fizer

Recidiva de depressão maior
Aumento de tendência suicida devido ao não uso de antidepressivos
Cuidado de si própria deficiente
Baixa motivação para cuidado pré-natal
Ruptura da ligação mãe–filho
Baixo peso ao nascimento, retardo do desenvolvimento em filhos de mulheres com depressão não tratada
Autoagressão
Agressões à criança
Riscos médico-legais do não uso de antidepressivos

Parece, portanto, que o psicofarmacologista é "amaldiçoado se fizer" o tratamento de pacientes grávidas com antidepressivos e "também amaldiçoado se não o fizer" (Quadro 12.13, Fig. 12.103). Sem orientações claras, o mais aconselhável é que os clínicos avaliem riscos e benefícios tanto para a criança como para a mãe numa base caso a caso. Em casos leves de depressão, psicoterapia e apoio psicossocial podem ser suficientes. Em muitos casos, porém, os benefícios do tratamento antidepressivo continuado durante a gravidez superam os riscos. Como pacientes com depressão unipolar ou bipolar (especialmente crianças e adolescentes) podem ser propensos a um comportamento impulsivo, é uma boa ideia que meninas e mulheres com potencial de concepção que façam uso de antidepressivos recebam aconselhamento e, talvez, anticoncepcionais para reduzir o risco de gravidez não planejada e de exposição dos fetos aos antidepressivos no primeiro trimestre.

Depressão e seu tratamento durante o período pós-parto e de aleitamento

E quanto a fazer uso de antidepressivos durante o período pós-parto, quando a mãe estiver em lactação e podendo estar amamentando (Fig. 12.103)? Este é um período de risco muito alto de início ou recorrência de episódios depressivos maiores em mulheres (Fig. 12.100). A mulher com depressão deve evitar antidepressivos para prevenir o risco de exposição do bebê a eles no leite materno (Fig.

12.103)? E quanto à mulher com depressão anterior, agora em remissão, que está pesando o risco de sua própria recidiva em relação ao risco de expor o bebê aos antidepressivos no leite materno (Fig. 12.103)? Nessas circunstâncias, não há orientações firmes que sirvam para todos os casos e é preciso calcular a razão risco-benefício para cada situação, levando em consideração o risco de recorrência para a mãe (dada sua história pessoal e familiar de transtorno do humor) e o risco para sua ligação com seu bebê, se ela não o amamentar, ou o risco para seu bebê se houver exposição a traços de antidepressivos no leite materno. Embora tenha sido relatado que a terapia de reposição estrogênica (TRE) é eficaz em algumas pacientes com depressão pós-parto ou psicose pós-parto, isso ainda é considerado experimental e deve ser reservado para uso, caso seja efetivamente considerado, unicamente em pacientes resistentes aos antidepressivos.

Enquanto o risco da exposição a pequenas quantidades de antidepressivos no leite materno para o lactente só agora esteja sendo esclarecido, já está bem claro que a mãe com depressão pós-parto prévia que deixe de tomá-los em gravidez subsequente tem o risco de recorrência de 67% se não tomar antidepressivos e apenas um décimo deste valor se fizer uso dessas drogas no período pós-parto. Deste modo, até 90% de todas as psicoses e episódios bipolares pós-parto ocorrem nas primeiras quatro semanas depois do parto. Tais pacientes de alto risco vão necessitar de tratamento apropriado do transtorno afetivo, de modo que a decisão aqui é sobre se amamentar ou não, e não quanto a se a mãe deve ou não ser tratada.

Depressão e seu tratamento durante a perimenopausa

Outro período de risco muito alto para surgimento ou recorrência de depressão maior é a perimenopausa (Fig. 12.100). Os ciclos regulares de estrogênio cessam durante a transição entre perimenopausa e menopausa, quando os ciclos menstruais ficam ativos, em seguida novamente inativos, e se mostram intermitentemente anovulatórios antes da cessação completa (Fig. 12.100). Ciclos estrogênicos irregulares podem desencadear novo surgimento ou recorrência de episódios depressivos maiores em mulheres durante a perimenopausa. Este é um período de risco prolongado, pois a perimenopausa pode durar entre cinco e sete anos até se iniciar a menopausa (isto é, a cessação completa da menstruação). Os níveis hormonais podem, portanto, mostrar-se caóticos e imprevisíveis por muitos anos, e tais flutuações são, com frequência, vivenciadas como estressores tanto fisiológicos quanto psicológicos. Os sintomas vasomotores (isto é, calores ou ondas de calor), frequentemente acompanhados de sudorese e insônia, são conhecidos estressores que acompanham a perimenopausa e constituem sinal clínico da presença de níveis de estrogênio flutuando de maneira irregular. Os sintomas vasomotores também podem ser um prenúncio do surgimento ou da recidiva de depressão maior, pois níveis flutuantes de estrogênio podem ser o fator desencadeante fisiológico dos episódios depressivos maiores durante a perimenopausa.

As ligações entre sintomas vasomotores e depressão são tanto clínicas quanto neurobiológicas. A ligação clínica é demonstrada pelo alto grau de superposição entre os sintomas da depressão e os sintomas da perimenopausa e menopausa (Fig. 12.104). A ligação neurobiológica entre sintomas vasomotores e depressão é que ambos são regulados pelo sistema neurotransmissor trimonoaminérgico. Os circuitos específicos que medeiam hipoteticamente os diversos sintomas do transtorno depressivo maior já foram discutidos no Cap. 11 e ilustrados nas Figs. 11.45 a 11.55. Também foi mencionado no presente capítulo o fato de que o estrogênio afeta o sistema neurotransmissor trimonoaminérgico ao regular a expressão gênica de numerosos receptores de neurotransmissores, enzimas de síntese e enzimas do metabolismo (ilustrado do ponto de vista conceitual na Fig. 12.97).

Portanto, a desregulação dos sistemas de neurotransmissão trimonoaminérgicos em circuitos que medeiam os diversos sintomas de depressão, causados pela flutuação irregular dos níveis de estrogênio, pode levar a deficiências de neurotransmissores que desencadeiam o episódio depressivo maior (Fig. 12.105A), consistentes com a hipótese das monoaminas para depressão (Fig. 11.42). Do mesmo modo, a desregulação dos sistemas neurotransmissores nos centros termorreguladores do hipotálamo por flutuações irregulares dos níveis de estrogênio pode ocasionar deficiências de neurotransmissores que desencadeiam os sintomas vasomotores (Fig. 12.106A). Não é, portanto, de se estranhar que outros sintomas relacionados à desregulação de neurotransmissores no hipotálamo possam ocorrer tanto na perimenopausa quanto na depressão (Fig. 12.104); quais sejam, insônia, ganho de peso e diminuição da libido (Figs. 11.47, 11.48 e 11.52).

FIG. 12.104 Depressão, perimenopausa ou menopausa? Há um alto grau de superposição entre os sintomas de depressão e aqueles da perimenopausa e da menopausa. Os sintomas superpostos podem incluir energia baixa, dificuldade de concentração, insônia, ganho de peso e diminuição da libido.

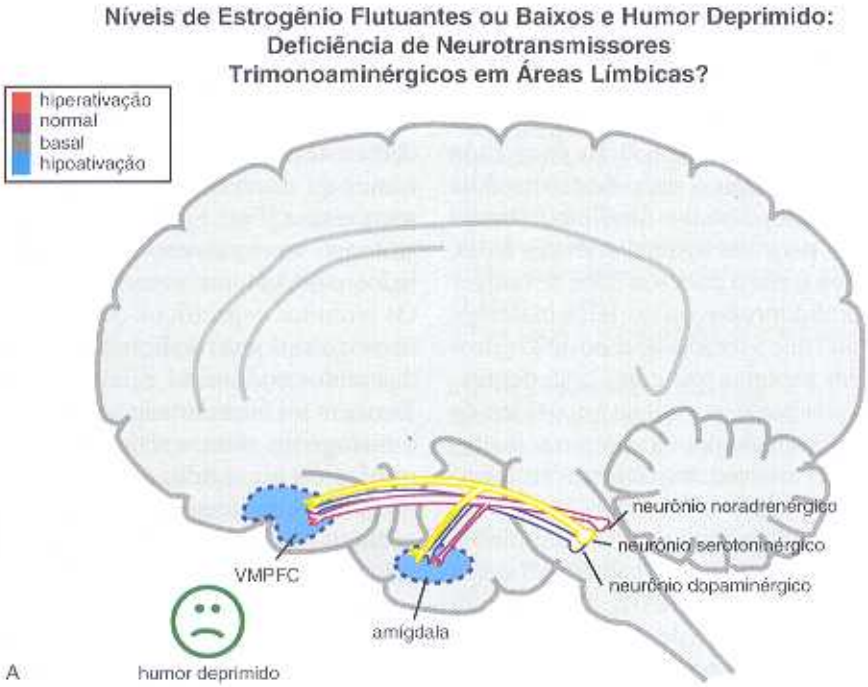

FIG. 12.105A Interação de estrogênio e monoaminas pode levar a humor deprimido. A flutuação irregular dos níveis de estrogênio pode causar desregulação dos sistemas neurotransmissores trimonoaminérgicos nos circuitos que medeiam os sintomas da depressão, como humor deprimido, e contribuir, assim, para a ocorrência do episódio depressivo maior.

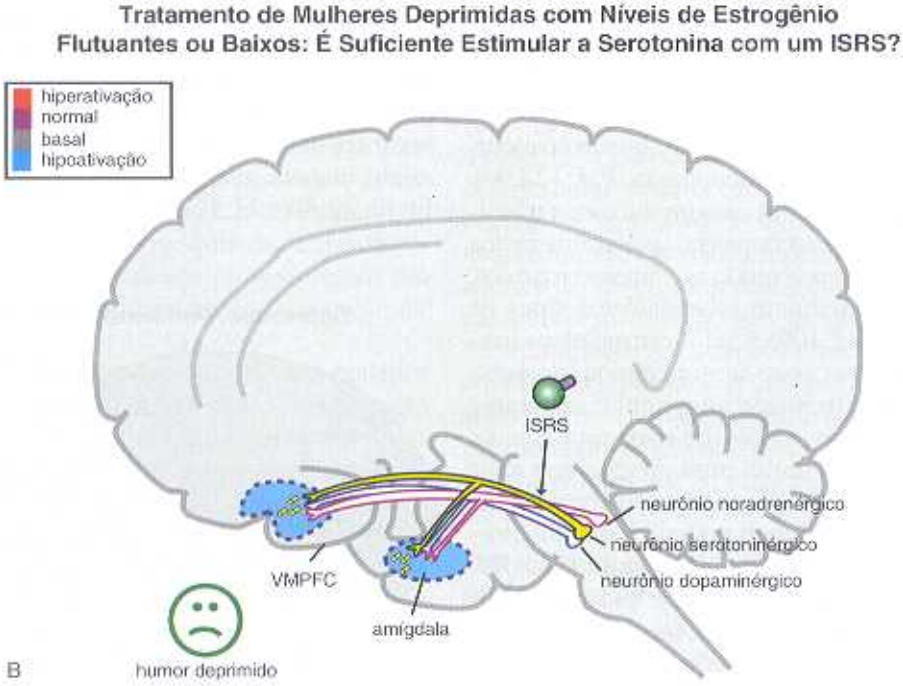

FIG. 12.105B Tratamento de mulheres deprimidas com estrogênio flutuante: ISRS. Os primeiros estudos deram resultados inconsistentes quanto à eficácia dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em mulheres pós-menopausa que não estejam se submetendo a terapia de reposição estrogênica. Isso sugere que a presença de estrogênio pode reforçar a eficácia dos ISRS, e sua ausência pode reduzir a eficácia dessas medicações em algumas mulheres deprimidas.

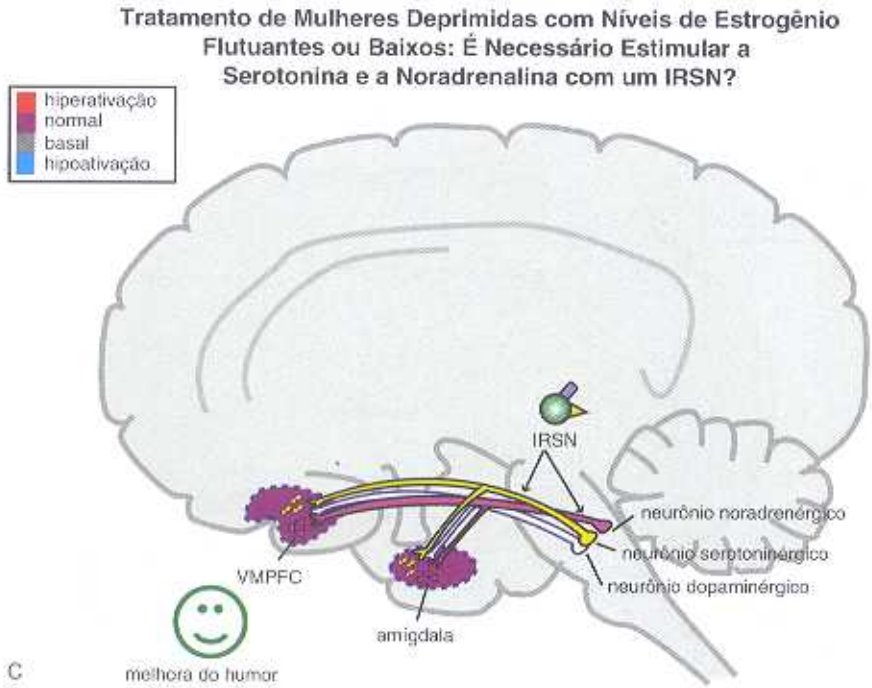

FIG. 12.105C Tratamento de mulheres deprimidas com estrogênio flutuante: IRSN. Dados recentes sugerem que os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN) podem ter eficácia no humor deprimido de mulheres na pós-menopausa, estejam elas tomando estrogênio ou não. Pode ser que ações tanto sobre o sistema serotoninérgico quanto sobre o sistema noradrenérgico sejam necessárias para se tratar a depressão em algumas mulheres quando os níveis de estrogênio estiverem baixos.

Como são mediados os sintomas vasomotores? Parece que os centros termorreguladores hipotalâmicos são os locais de controle homeostáticos que integram a temperatura corporal interna central e os sinais periféricos de temperatura com os sinais vasculares e neuroquímicos. Os impulsos noradrenérgicos e serotoninérgicos que chegam ao hipotálamo constituem dois dos sinais neuroquímicos-chave. Se o estrogênio provoca desregulação de circuitos noradrenérgicos e serotoninérgicos em todo o cérebro, não é de se estranhar que isso possa levar não apenas aos diversos sintomas de depressão (Figs. 12.105A e 11.45 a 11.55), mas também aos sintomas vasomotores e a outros sintomas de perimenopausa e de menopausa (Fig. 12.106A), com superposição considerável entre eles (Fig. 12.104).

As ligações clínicas e neurobiológicas entre os sintomas vasomotores e a depressão predizem ligações também entre os tratamentos dessas duas condições. Clinicamente, a terapia de reposição estrogênica (TRE) tem sido o tratamento aprovado para os sintomas vasomotores, eliminando, presumivelmente, as flutuações caóticas ou os níveis deficientes de estrogênio que causam esses sintomas em mulheres na perimenopausa ou na pós-menopausa. Inúmeros estudos sugerem que a TRE também pode ser eficaz no tratamento de depressão ou pode ser útil para potencializar os antidepressivos em algumas mulheres durante o período de perimenopausa, ainda que nunca tenha sido aprovada para este uso (Fig. 12.103). Além disso, em anos recentes, foram levantadas dúvidas significativas em relação à segurança da TRE num período mais longo, e muitas mulheres e seus médicos optam por não fazê-la.

Isso criou a necessidade de novo tratamento para os sintomas vasomotores, e, dada a ligação clínica e neurobiológica entre os sintomas vasomotores e os sintomas da depressão, era lógico que se buscassem antidepressivos que têm o sistema neurotransmissor trimonoaminérgico como alvo para um tratamento dos sintomas vasomotores. Estudos preliminares mostraram resultados promissores, ainda que inconsistentes, com alguns ISRS (Fig. 12.106B) e também com o agonista α 2 clonidina e até com o anticonvulsivante, e droga usada no tratamento de dores crônicas, gabapentina (discutido mais adiante no Cap. 15, sobre dor). Entretanto, os resultados mais promissores até o momento parecem ser com os IRSN, especialmente a desvenlafaxina. Talvez seja necessário ter-se como alvo a regulação hipotalâmica profunda da temperatura pela noradrenalina e pela serotonina para se conseguir eficácia ótima no tratamento dos sintomas vasomotores (Fig. 12.106C), em vez de ter como alvo apenas a regulação da temperatura pela serotonina com um ISRS (Fig. 12.106B). Estudos do tratamento de mulheres com sintomas vasomotores (porém não depressão maior) com desvenlafaxina mostraram que elas obtêm queda de 50% nas ondas de calor em cerca de uma semana, com aproximadamente metade das mulheres acabando por obter redução de 75%.

Níveis de Estrogênio Flutuantes ou Baixos e Sintomas Vasomotores: Deficiência de Neurotransmissores Trimonoaminérgicos no Hipotálamo?

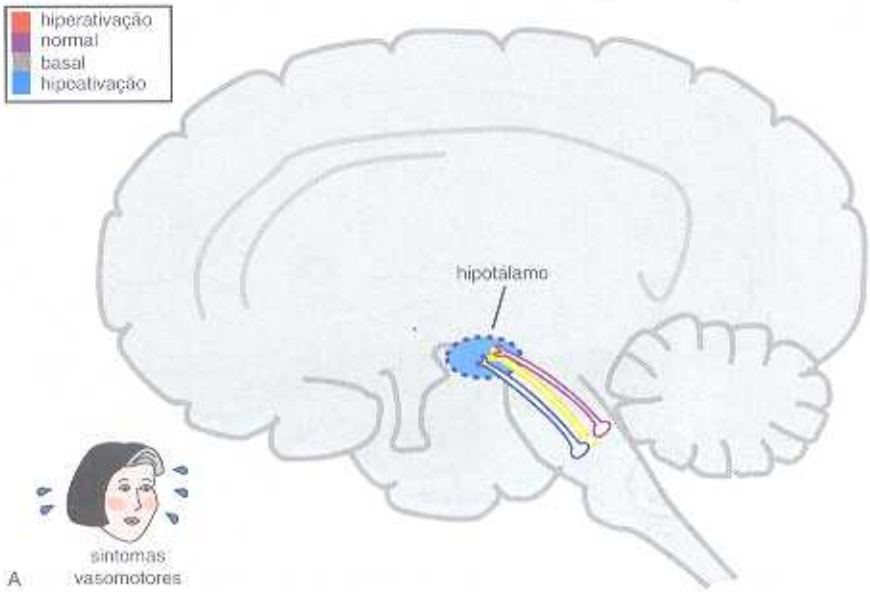

FIG. 12.106A Interação de estrogênio e monoaminas pode ocasionar sintomas vasomotores. A flutuação irregular dos níveis de estrogênio pode causar desregulação das projeções de neurotransmissores trimonoaminérgicos para o hipotálamo e levar, portanto, aos sintomas vasomotores.

Tratamento de Sintomas Vasomotores em Mulheres com Níveis de Estrogênio Flutuantes ou Baixos: É Suficiente Estimular a Serotonina com um ISRS?

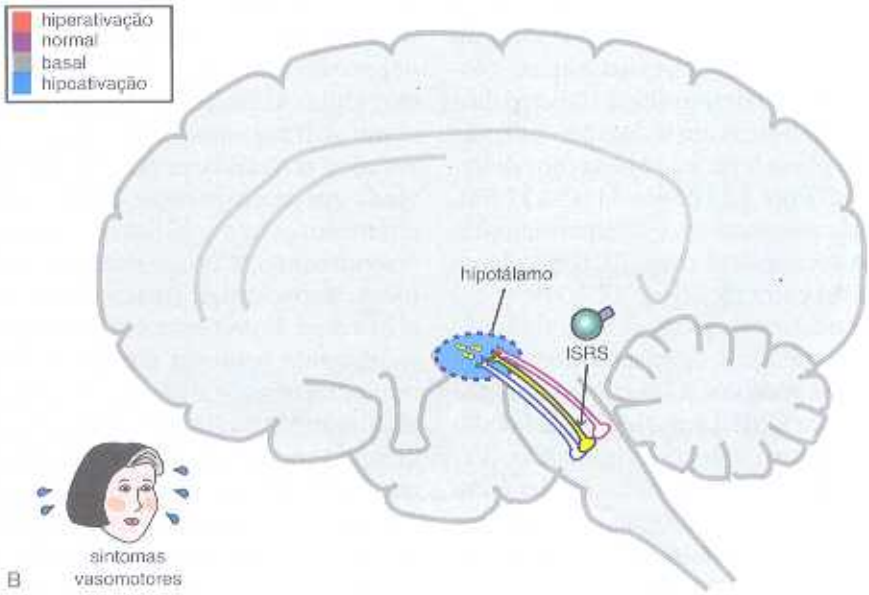

FIG. 12.106B Tratamento dos sintomas vasomotores: ISRS. Estudos preliminares deram resultados inconsistentes quanto à capacidade dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em melhorar os sintomas vasomotores.

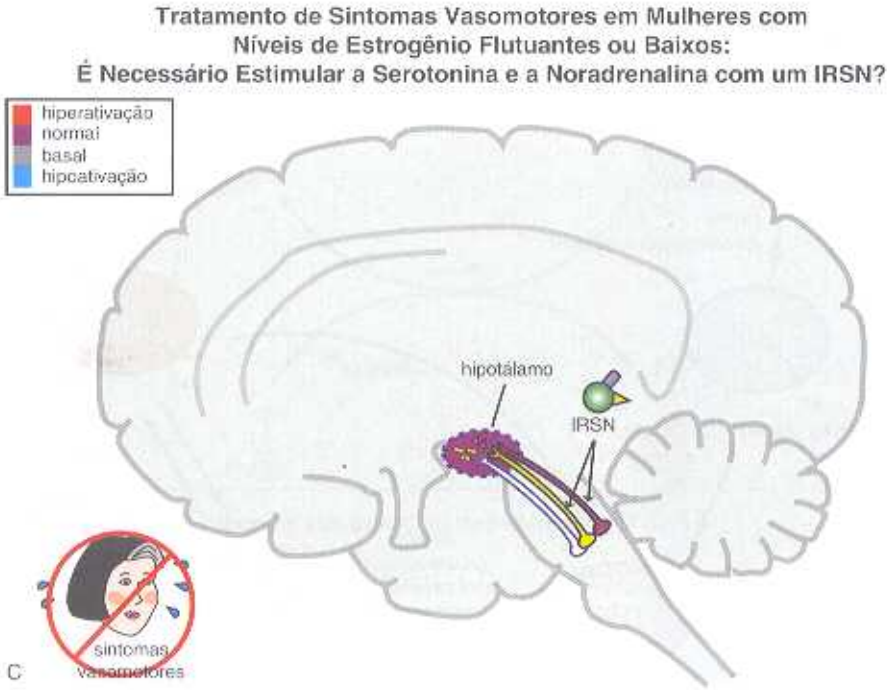

FIG. 12.106C Tratamento dos sintomas vasomotores: IRSN. Dados recentes sugerem que os inibidores da recaptação de serotonina e de noradrenalina (IRSN), especialmente a desvenlafaxina, podem ter eficácia em sintomas vasomotores. Pode ser que ações tanto sobre o sistema serotoninérgico quanto sobre o sistema noradrenérgico sejam necessárias para melhorar esses sintomas.

A questão agora é se os psicofarmacologistas devem identificar e tratar os sintomas vasomotores e também os sintomas tradicionais de depressão em mulheres na perimenopausa (Fig. 12.104). Como os tratamentos para essas duas condições se superpõem, isso pode não ser difícil. Não apenas é estressante apresentar sintomas vasomotores, como sua persistência pode impedir a mulher na perimenopausa de obter a remissão completa de um episódio depressivo maior ou de manter a remissão em longo prazo. A remissão dos sintomas clássicos de depressão, enquanto os sintomas vasomotores persistem, é, provavelmente, um sinal de que níveis flutuantes de estrogênio estão ainda afetando o cérebro, pelo menos nos centros reguladores hipotalâmicos. Mais pesquisas são necessárias para se determinar se ter como alvos os sintomas vasomotores em mulheres com depressão (Figs. 12.105A e 12.106A) ocasionará melhor chance de se alcançar e manter a remissão da depressão, e também se ter como alvos os sintomas vasomotores em mulheres não portadoras de depressão — mas em risco de início ou de recorrência desta — impedirá novos episódios. Nesse ínterim, faz sentido que os psicofarmacologistas considerem usar a abordagem cujos alvos sejam não apenas os sintomas afetivos clássicos da depressão (Fig. 12.105A), mas também os sintomas vasomotores em mulheres na perimenopausa (Fig. 12.106A).

Depressão e seu tratamento durante a menopausa

A menopausa é não só o estágio final de transição do estrogênio no ciclo de vida da mulher, como também um estado de deficiência relativa de estrogênio ou, em número cada vez menor de mulheres, um estado associado à terapia de reposição estrogênica (TRE). Apesar da ausência de flutuações caóticas de estrogênio, muitas mulheres continuam a apresentar sintomas vasomotores depois do início da menopausa. Isso pode se dever à perda da expressão de um número suficiente de transportadores cerebrais de glicose por causa das baixas concentrações de estrogênio. Teoricamente, isso provoca deficiência do transporte de glicose no SNC, o que é detectado pelos centros hipotalâmicos, que reagem desencadeando um alarme noradrenérgico, com respostas vasomotoras, aumento do fluxo sanguíneo para o cérebro e aumentos compensatórios no transporte cerebral de glicose. A situação seria potencialmente exacerbada no grande número de mulheres em menopausa portadoras de diabete e pré-diabete. Presumivelmente, o tratamento com IRSN poderia reduzir a excessiva reatividade do hipotálamo e diminuir, assim, para um mínimo os consequentes sintomas vasomotores.

E quanto ao tratamento de depressão em mulheres na pós-menopausa (Figs. 12.103, 12.104, 12.105B e 12.105C)? Embora a depressão seja um risco menor depois da menopausa do que durante o período de perimenopausa, e todos os antidepressivos sejam potencialmente úteis, há algumas considerações especiais no tratamento de mulheres com depressão após a menopausa. Uma questão digna de nota diz respeito à observação de que os ISRS parecem funcionar melhor em mulheres na presença de estrogênio do que na

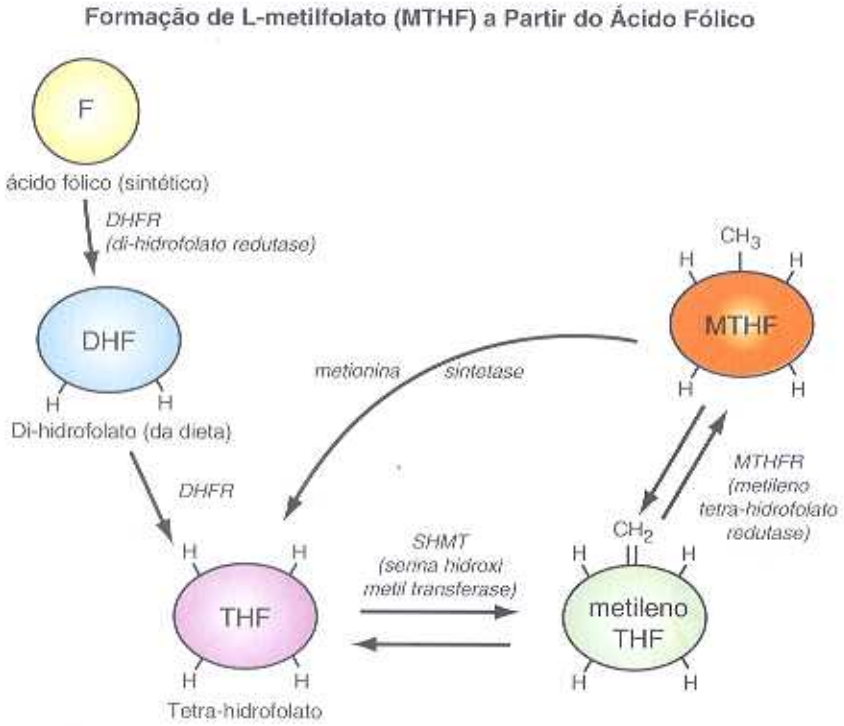

FIG. 12.107 L-5-metil-tetra-hidrofolato (MTHF). O MTHF é um modulador tríplice de monoaminas sintetizado naturalmente a partir da vitamina ácido fólico para uso no sistema nervoso central. O ácido fólico (sintético) é convertido em di-hidrofolato (DHF) pela enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) e o DHF, por sua vez, é convertido em tetra-hidrofolato (THF), também pela DHFR. A serina hidroxi metil transferase (SHMT) converte, então, THF em metileno THF. Finalmente, o metileno THF é convertido pela metileno tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) em MTHF.

ausência deste (Fig. 12.105B). Assim, os ISRS podem ter eficácia mais confiável em mulheres na pré-menopausa (que têm níveis de estrogênio em ciclos normais) e em mulheres na pós-menopausa que estejam em uso de TRE do que em mulheres na pós-menopausa que não estejam se submetendo à TRE. Ao contrário, os IRSN parecem ter eficácia consistente tanto em mulheres na pré-menopausa quanto naquelas que se encontram na pós-menopausa, estejam elas se submetendo à TRE ou não (Fig. 12.105C). Além disso, parece haver relativa vantagem dos IRSN em relação aos ISRS no tratamento de depressão em mulheres com idade acima de 50 anos, especialmente naquelas que não estiverem se submetendo à TRE. Portanto, o tratamento da depressão em mulheres na pós-menopausa deve levar em consideração se elas apresentam ou não sintomas vasomotores e se estão ou não fazendo uso da TRE antes de se decidir pela prescrição do ISRS (Fig. 12.105B) ou do IRSN (Fig. 12.105C).

L-metilfolato (6-(S)-5-metil-tetra-hidrofolato, ou MTHF) como modulador tríplice de monoaminas (MTM)

Derivado do ácido fólico (Fig. 12.107), o MTHF é um importante regulador do cofator criticamente importante para a síntese de receptores trimonoaminérgicos, a tetra-hidrobiopterina ou BH4 (Fig. 12.108A). Como BH4 é um cofator enzimático criticamente importante, há vários mecanismos que ocasionam sua formação, dois dos quais estão intimamente interligados ao metabolismo do MTHF (Fig. 12.108).

As enzimas de síntese trimonoaminérgicas que requerem BH4 como cofator são a triptofano hidroxilase — enzima limitadora da velocidade de reação da síntese da serotonina — e a tirosina hidroxilase — enzima limitadora da velocidade de reação na síntese de dopamina e de noradrenalina (Fig. 12.109). Considera-se, portanto, que o MTHF seja um MTM (modulador tríplice de monoaminas) devido a seu papel na regulação indireta da síntese e da concentração de neurotransmissores trimonoaminérgicos.

Numerosos estudos sugerem agora que baixos níveis plasmáticos, eritrocitários e/ou no liquor cefalorraquiano (LCR) de ácido fólico ou MTHF (Fig. 12.107) podem estar associados à depressão em alguns pacientes (Fig. 12.110). Como o MTHF regula, indiretamente, os níveis de monoaminas (Figs. 12.108 e 12.109), baixos níveis de MTHF no SNC podem levar a uma atividade reduzida das enzimas de síntese dos neurotransmissores trimonoaminérgicos, resultando em deficiência de monoaminas (Fig. 12.110A), o que é consistente com a hipótese das monoaminas para depressão (Fig. 11.42). Aqueles com maior risco de baixos níveis de MTHF no SNC podem ter uma variante genética comum de uma enzima que reduz sua capacidade de con-