Doxepina

IT- Informativo técnico

1. Introdução

A descoberta no final da década de 50 de drogas antidepressivas e sua utilização na prática clínica trouxe um avanço importante no tratamento e no entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos. Tornou a depressão um problema médico passível de tratamento, semelhante a outras doenças como o diabetes e a hipertensão arterial. Até os anos 80 havia duas classes de antidepressivos, os tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminooxidase (IMAOs).

Nas últimas duas décadas surgiram novas classes de antidepressivos a partir da pesquisa de moléculas desprovidas dos efeitos colaterais dos heterocíclicos. Eles diferem dos clássicos ADTs e IMAOs, irreversíveis pela seletividade farmacológica, modificando e atenuando os efeitos colaterais.

Os antidepressivos não influenciam de forma acentuada o organismo normal em seu estado basal, apenas corrigem condições anômalas. Em indivíduos normais não provocam efeitos estimulantes ou euforizantes como as anfetaminas.

2. Propriedades

A Doxepina é um antidepressivo tricíclico derivado dos dibenzozepínicos.

O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), em menor proporção dopamina (DA). Aminas terciárias inibem preferencialmente a recaptura de 5-HT e secundárias a de NE. Atualmente se considera não haver diferenças significativas quanto à seletividade do bloqueio de recaptura pré-sináptico. A atividade pós-sináptica varia de acordo com o sistema neurotransmissor envolvido e geralmente é responsável pelos efeitos colaterais. Os ADTs bloqueiam receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos de tipo 1, α2 e β-adrenérgicos, serotonérgicos diversos e mais raramente dopaminérgicos. Essas ações não se correlacionam necessariamente com efeito antidepressivo, mas com efeitos colaterais. O bloqueio do receptor 5-HT1 contribuiria para o efeito terapêutico.

Contudo, esta ação aguda dos antidepressivos no sistema de transmissão monoaminérgica, por si só, não explicava a demora para o início da ação antidepressiva, observável clinicamente após duas semanas de uso. Estudos recentes das vias receptoras pós-sinápticas e de mensageiros secundários, assim como da expressão genética, podem desempenhar papel importante na elucidação das mudanças que ocorrem a longo prazo no funcionamento cerebral resultante da utilização crônica de antidepressivos.

Embora o mecanismo de ação exato não tenha sido totalmente elucidado, sabe-se que os ADTs promovem agudamente aumento na eficiência da transmissão monoaminérgica (e possivelmente GABAérgica), envolvendo os sistemas noradrenérgico e serotoninérgico através do aumento na concentração sináptica de norepinefrina e serotonina por bloqueio de recaptura. Cronicamente os ADTs dessensibilizam receptores b1 adrenérgicos, serotonérgicos 5-HT2 e provavelmente 5-HT1A no sistema nervoso central. Sistemas mensageiros secundários estão envolvidos nessas mudanças. AMP cíclico, cálcio, diacilglicerol e fosfolípides estimulam a fosforilação de quinases proteicas, possivelmente envolvidas na síntese de catecolaminas. Podem aumentar a ligação de proteína G a receptores subseqüentemente dessensibilizados, exercendo ação reguladora no receptor. Os hormônios (como estradiol e progesterona) são substâncias também implicadas na alteração da sensibilidade ou no número de receptores pelos ADTs, interferindo na capacidade de ligação da imipramina ao hipotálamo.

A ação antienurética do hidrocloridro de imipramina não está estabelecida. Acredita-se que esteja associada com o efeito anticolinérgico da imipramina. O efeito antiobsessivo da clomipramina talvez se correlacione com a inibição da recaptura de serotonina e conseqüente subsensiblização compensatória dos subtipos de receptores serotonérgicos. No transtorno do pânico, os estudos sugerem prejuízo no funcionamento do sistema nervoso autônomo, que causa liberação excessiva de norepinefrina do *locus ceruleus*. Pensa-se que os ADTs diminuam a taxa de disparo do *locus ceruleus* por regulação na função de receptores α2 e β-adrenérgicos e no *turnover* de noradrenalina. A ação antinevrálgica dos ADTs não está necessariamente relacionada à melhora da depressão. A analgesia pode ser mediada por mudanças na concentração central de monoaminas, particularmente serotonina, além do efeito direto ou indireto dos ADTs nos sistemas opióides endógenos. Na úlcera péptica, os ADTs são eficazes na melhora da dor e ajudam na cicatrização completa pela sua capacidade de bloquear receptores H2 nas células parietais e pelo efeito sedativo e anticolinérgico. Na bulimia nervosa parece haver efeito independente da melhora da depressão. O mecanismo de ação envolvido na incontinência urinária pode incluir atividade anticolinérgica, resultando no aumento da capacidade vesical, estimulação direta beta-adrenérgica e atividade agonista alfa- adrenérgica, resultando em aumento do tônus esfincteriano e também por bloqueio central de recaptação.

Outras ações dos ADTs incluem efeito anticolinérgico periférico e central devido à potente e elevada afinidade de ligação por receptores muscarínicos; efeito sedativo pela forte afinidade de ligação por receptores histamina H1 e hipotensão ortostática devida a bloqueio alfa-adrenérgico. Além disto, os ADTs são agentes antiarrítmicos da classe 1A que, como a quinidina, em doses terapêuticas diminuem moderadamente a condução intraventricular e em doses elevadas podem causar bloqueio grave de condução e arritmias ventriculares.

Os ADTs são bem absorvidos completamente pelo trato gastrintestinal, metabolizados em grande parte (55% a 80%) pelo efeito de primeira passagem, o pico plasmático é atingido mais rapidamente (1 a 3 horas) por aminas terciárias (como a amitriptilina) do que com aminas secundárias (desipramina e nortriptilina) que levam 4 a 8 horas para atingi-lo. São altamente lipofílicos, concentrando-se principalmente no miocárdio e em tecidos cerebrais, se ligam a proteínas plasmáticas e sofrem metabolismo primariamente hepático. Muitos ADTs apresentam farmacocinética linear, isto é, mudanças na dose levam a alteração proporcional no nível plasmático. A vida média de eliminação varia e o estado de equilíbrio é atingido em cerca de 5 dias. A farmacocinética pode variar entre os sexos e a concentração pode diminuir antes da menstruação.

3. Indicação

- Síndromes depressivas isoladas ou associadas com ansiedade;
- Psiconeurose;
- Distúrbios do sono;
- Psicopatias;
- Pruridos leves, síndromes pruriginosas.

4. Dose usual

Adultos: via oral inicialmente 25 mg três vezes ao dia; pode-se aumentar, se necessário, até 50 mg três vezes ao dia. Em pacientes deprimidos severamente, podem ser necessárias doses superiores a 300 mg/dia.

Idosos: como para adultos, com uma dose inicial que pode variar de 10 a 50 mg/dia.

Uso tópico: 5% em creme.

5. Reações adversas

As mais freqüentemente observadas são: sonolência, secura de mucosas, sede, cefaléia, fadiga, vertigem, alterações emocionais e distúrbios do paladar. Mais ocasionalmente registraram-se náuseas, ansiedade, febre, parestesias.

6. Contraindicações

Hipersensibilidade a este fármaco ou a alguma dibenzazepina, glaucoma de ângulo fechado, tendência à retenção urinária e durante a lactação.

7. Precauções

Recomenda-se não conduzir veículos nem utilizar máquinas perigosas durante o tratamento, devido à sonolência produzida pela doxepina. Do mesmo modo, evitar consumo de álcool, pois este pode potenciar o efeito depressor da doxepina. Controlar a dose nos indivíduos denominados metabolizadores lentos de fármacos com debrisoquina, dextrometorfano e antidepressivos tricíclicos, pois podem apresentar concentrações plasmáticas mais elevadas do que as esperadas.

Recomenda-se não administrar doxepina durante a gestação, salvo nos casos em que o benefício para a mãe supere o risco potencial para o feto. Recomenda-se não administrar durante a lactação, pois o fármaco é eliminado no leite materno, tendo sido registrados casos de alterações sensoriais e apnéia no lactente cuja mãe encontrava-se sob tratamento com doxepina. Não está estabelecida sua segurança e eficácia em crianças abaixo de 12 anos.

8. Interações

Não administrar juntamente com fármacos inibidores a monoaminoxidase (IMAO), pois os efeitos de ambos os fármacos são exacerbados; os IMAO devem ser suspensos no mínimo 2 semanas antes o início do tratamento com doxepina.

A cimetidina produz flutuações significativas nas concentrações séricas de doxepina, e observam-se sintomas anticolinérgicos sérios associados com elevações dos níveis séricos de doxepina.

Os fármacos que são metabolizados pelo sistema citocromo P-450, especificamente pela enzima P-450 IID6, tais como alguns antidepressivos tricíclicos, fenotiazínicos, inibidores seletivos da recaptura de serotonina e quinidina, por inibirem sua atividade, aumentam a concentração plasmática de doxepina. Neste caso, recomenda-se administrar doses menores de doxepina e do outro medicamento.

9. Referências Bibliográficas

- P.R. Vade-mécum Brasil. 2005/2006.

- Moreno RA, Moreno DH. Antidepressivos Tricíclicos. In: Cordás TA, Moreno RA, editores.Condutas em Psiquiatria. 3ª edição. São Paulo: Lemos Editorial; 1999.p. 135-161.

- Flores MP, Castro APCR, Nascimento JS. Analgésicos Tópicos. In: Revista Brasileira Anestesiol. 2012.

- Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. Vol. 1. 3ª Edição – pag 123.

- Moreno RA, Moreno DH e Soares MBM. Psicofarmacologia de antidepressivos.

Revisão 00 – Data 26/06/2017.