

ANÁLISE DO CONSUMO DE DROGAS ANTIDEPRESSIVAS NA CIDADE DE UMUARAMA – PR

Zilda Cristiani Gazim*

Elisabeth Aparecida Audi**

GAZIM, Z. C.; AUDI, E. A. Análise do consumo de drogas antidepressivas na cidade de Umuarama – PR. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 4(2): 81-88, 2000.

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi avaliar o padrão de utilização de drogas antidepressivas em farmácias de manipulação, de dispensação e em hospitais psiquiátricos na cidade de Umuarama, durante o período de 01/06/96 a 31/07/97, a partir de dados fornecidos pela 11^a Secretaria Regional de Vigilância Sanitária. Verificamos que, em hospitais psiquiátricos e em farmácias de dispensação, imipramina e amitriptilina foram os compostos mais consumidos, enquanto a fluoxetina foi a mais usada em farmácias de manipulação. Entre os compostos encontrados, temos representantes das classes de antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoaminooxidase, inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos atípicos e ainda, sais de lítio. Foram abordadas também questões referentes à duração e à suspensão do tratamento farmacológico, à resistência ao tratamento e ao uso indiscriminado de drogas antidepressivas.

PALAVRAS-CHAVE: antidepressivos; depressão; fluoxetina; imipramina.

ANALYSIS OF THE CONSUMPTION OF ANTIDEPRESSANT DRUGS IN UMUARAMA - Pr

GAZIM, Z. C.; AUDI, E. A. Analysis of the consumption of antidepressant drugs in Umuarama - Pr. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 4(2): 81-88, 2000.

ABSTRACT: The aim of this work was to evaluate the consumption pattern of antidepressant drugs in manipulation and dispensation pharmacies and psychiatric hospitals in the city of Umuarama in the period of June 1, 1996 to July 31, 1997, based on data provided by 11th Regional Secretary of Sanitary Vigilance (11th Regional Department of Public Health Supervision). The results showed that imipramine and amitriptyline were the compounds most used in psychiatric hospitals and dispensation pharmacies while fluoxetine was the most used in manipulation pharmacies. Tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, serotonin reuptake selective inhibitors, atypical antidepressants and lithium salts are representative of the compounds found in the survey. Other issues as pharmacological treatment duration and interruption, resistance to treatment and indiscriminate use of antidepressants were also investigated.

KEY WORDS: antidepressants; depression; fluoxetine; imipramine.

Introdução

A depressão é uma patologia caracterizada por sentimentos de tristeza, desespero e inadequação intensos, raciocínio lento, baixa auto-estima, perda de concentração, insônia, anorexia, perda de energia e de libido. A depressão endógena, também chamada de melancólica, acomete cerca de 10% da população, e tem histórico familiar e genético. Na sua forma mais grave, que atinge até 15% dos indivíduos com este distúrbio, existe a ideia suicida. Normalmente surge na fase adulta e a

proporção entre homens e mulheres é a mesma. A depressão reativa acomete cerca de 3 a 10% da população e ocorre em consequência de acontecimentos específicos como por exemplo, perda de uma pessoa querida, ou de emprego. Acomete principalmente mulheres e aumenta com a idade (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

A vida atribulada a que nos submetemos, o estresse, a competitividade, a falta de tempo para olharmos em nosso interior e tentar mudar o que está errado a tempo, talvez sejam os fatores

* Especialista em Farmacologia, Docente da Universidade Paranaense, Umuarama, PR.

** Docente do Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR.

Endereço: Elisabeth Aparecida Audi. DFF-Universidade Estadual de Maringá. Av. Colombo, 5790. 87.020-200.

E-mail: eaaudi@uem.br

responsáveis pelo aumento descontrolado do consumo de Antidepressivos.

O progresso mais importante nos últimos 10 (dez) anos foi desenvolvimento de composto antidepressivos que possuem uma maior seletividade em relação aos compostos tradicionais. Estas drogas de última geração tem mostrado boa eficácia, melhor tolerabilidade e menos riscos de overdose.

Porém algumas necessidades terapêuticas precisam ainda serem reconhecidas como:

- Uma ação mais rápida.
- Efetividade na terapêutica da depressão

resistente (MOLLER & VOLZ, 1996).

O objetivo deste trabalho é caracterizar quais os antidepressivos mais consumidos na Cidade de Umuarama-PR.

Para isto, fizemos um levantamento por um período de 01 (hum) ano junto a 11ª Regional de Vigilância Sanitária onde tivemos acesso a relatórios de psicotrópicos que são entregues trimestralmente e semestralmente conforme determinação do Ministério da Saúde.

Material e Método

Fizemos um trabalho de campo dividido em 02 (duas) etapas:

Primeiramente entrevistamos pessoas que fazem uso de antidepressivos, numa segunda etapa de nosso trabalho de campo procuramos dados oficiais fornecidos pela 11ª Regional de Vigilância Sanitária que nos forneceu o Livro de Registro de Psicotrópicos dos estabelecimentos que comercializam estes medicamentos (Farmácias de dispensação, Farmácias de Manipulação, Hospitais e Hospitais psiquiátricos) que devem obrigatoriamente entregar relatórios trimestrais e semestrais por determinação do Ministério da Saúde e cujas compras, vendas e controle de estoque estão sujeitos regularmente à vistoria de órgãos competentes.

Este levantamento foi feito no período de 01 (Um) ano no intervalo de 01/06/96 a 31/07/97. E os resultados encontrados referem-se ao levantamento realizado em: 50% de Farmácias de Dispensação; 90% de Farmácias de Manipulação; 100% de Hospitais Psiquiátricos e 50% de Hospitais existentes na Cidade de Umuarama-PR.

Resultados e Discussão

Os resultados da primeira etapa de nossa

pesquisa mostrou nas entrevistas a eficácia do tratamento da depressão. Pessoas que antes perderam totalmente a razão em viver, afirmaram de maneira unânime que “tudo tornou-se cinza”, após iniciarem o tratamento passaram a ver a vida mais colorida e a resolverem seus problemas com mais facilidade.

Na Segunda etapa de nosso trabalho de campo os resultados encontrados para o consumo de medicamentos antidepressivos nos diferentes estabelecimentos pesquisados estão apresentados nas tabelas 1, 2 e 3.

Entre os compostos antidepressivos vendidos em farmácias de dispensação encontramos 5 compostos representantes da classe dos tricíclicos (ADT), onde amitriptilina e imipramina foram os mais consumidos. Também bastante consumido, o carbonato de lítio. A moclobemida foi o único composto antidepressivo da classe dos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) consumido e sua utilização foi pouco significativa quando comparada a dos ADTs. Compostos como fluoxetina e paroxetina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e o antidepressivo de estrutura tetracíclica, também chamado atípico, mianserina, foram pouco consumidos nestes locais.

Por outro lado, em farmácias de manipulação, pudemos observar que o consumo de fluoxetina foi significativamente maior que o consumo de ADTs, não havendo referência de consumo de outras classes de antidepressivos.

No hospital psiquiátrico pesquisado, foram consumidos apenas antidepressivos da classe dos tricíclicos, sendo a imipramina o composto mais utilizado, num total de 527.736 comprimidos de 25 mg, para 1.274 internamentos (414,24 comprimidos/paciente). Entre as patologias atendidas neste hospital encontramos casos de depressão, alcoolismo, esquizofrenia e dependência de drogas. A relação de comprimidos de imipramina por paciente sugere que este composto pode ter sido utilizado em outras patologias onde a depressão ocorria como comorbidade ou doença secundária aos casos registrados.

A partir dos dados coletados, podemos relacionar os compostos consumidos com sua farmacologia, analisando criticamente este padrão de utilização.

Além de eficazes no tratamento da depressão, os ADTs também podem ser indicados no tratamento dos distúrbios ansiosos graves, incluindo

a síndrome do pânico, agorafobia, distúrbio obsessivo-compulsivo e distúrbios de hiperatividade com prejuízo de atenção em crianças e adultos. Estes agentes também podem ser empregados no controle

dos distúrbios da ansiedade pós-traumática, caracterizado por ansiedade, sobressaltos, lembranças dolorosas dos eventos traumáticos e distúrbios do sono (MOLLER & VOLZ, 1996).

TABELA 1 Distribuição do consumo de antidepressivos de acordo com a classe, concentração e quantidade consumida em Farmácias de Dispensação da Cidade de Umuarama-PR no período de 01/06/96 à 31/07/97.

Classe	Concentração		Quantidade	
Antidepressivos tricíclicos:				
Amineptina	100	mg	4520	comprimidos
Amitriptilina	25	mg	18880	comprimidos
Amitriptilina	75	mg	1500	comprimidos
Clomipramina	10	mg	2160	comprimidos
Clomipramina	25	mg	4900	comprimidos
Clomipramina	75	mg	840	comprimidos
Imipramina	10	mg	1560	comprimidos
Imipramina	25	mg	13280	comprimidos
Imipramina	75	mg	6440	comprimidos
Imipramina	150	mg	260	comprimidos
Nortriptilina	10	mg	400	comprimidos
Nortriptilina	20	mg	60	comprimidos
Nortriptilina	25	mg	1960	comprimidos
Nortriptilina	50	mg	1280	comprimidos
Nortriptilina	75	mg	1360	comprimidos
Maprotilina	25	mg	2440	comprimidos
Maprotilina	75	mg	600	comprimidos
Antidepressivos inibidores da monoamino oxidase:				
Moclobemida	100	mg	840	comprimidos
Moclobemida	150	mg	1290	comprimidos
Moclobemida	300	mg	870	comprimidos
Sais de lítio:				
Carbonato de lítio	300	mg	10900	comprimidos
Carbonato de lítio	450	mg	810	comprimidos
Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina :				
Fluoxetina	20	mg	5633	comprimidos
Paroxetina	20	mg	6140	comprimidos
Antidepressivos de estrutura tetracíclica				
Mianserina	30	mg	300	comprimidos

Fonte: Pesquisa de Campo

TABELA 2 Distribuição do consumo de Antidepressivos de acordo com a classe, concentração e quantidade consumida em Farmácias de Manipulação de Umuarama-PR no período de 01/06/96 à 31/07/97.

Classe	Concentração		Quantidade	
Antidepressivos tricíclicos :				
Amitriptilina	25	mg	2160	cápsulas
Clomipramina	25	mg	3536	cápsulas
Imipramina	25	mg	170	cápsulas
Nortriptilina	25	mg	20822	cápsula
Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina :				
Fluoxetina	20	mg	47055	cápsulas

Fonte: Pesquisa de Campo

TABELA 3 Distribuição do consumo de Antidepressivos de acordo com a classe, concentração e quantidade consumida em Hospitais de Umuarama-PR no período de 01/06/96 à 31/07/97

Classe	Concentração		Quantidade	
Antidepressivos tricíclicos:				
Amitriptilina	25	mg	7	Cápsulas
Clomipramina	25	mg/2ml	92	Ampolas
Imipramina	25	mg	527736	Comprimidos
Maprotilina	25	mg/5ml	13	Ampolas
Maprotilina	25	mg	271	Comprimidos

Fonte: Pesquisa de Campo

O mecanismo da ação antidepressiva destes compostos se deve a inibição da recaptação das aminas noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT) nos terminais neuronais (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

Os ADTs dividem-se em compostos com amina terciária e com amina secundária, dependendo dos substituintes nos radicais do anel benzênico. Ambos são igualmente eficazes no tratamento da depressão e demais indicações terapêuticas, porém os ADTs com amina terciária produzem efeitos adversos de maior intensidade como sedação, efeitos anticolinérgicos (boca seca, constipação intestinal, dilatação pupilar, visão turva, agravamento do glaucoma), efeito sobre o sistema cardiovascular (taquicardia, hipotensão ortostática, taquiarritmia ventricular), hipomania ou mania, psicose tóxica, sonolência e sedação, tremores, convulsão e coma, fadiga, dificuldade de concentração e ganho de peso. A intensidade dos efeitos anticolinérgico e cardiotoxico é extremamente importante em casos de utilização de doses tóxicas por pacientes com ideação suicida, pois a própria droga antidepressiva pode ser usada para este fim

(MOLLER & VOLZ, 1996).

Entre os ADT com amina terciária encontrados em nosso estudo temos Amitriptilina, Clomipramina e a Imipramina. A Imipramina é considerada a droga protótipo dos ADT, desde sua introdução na clínica médica há cerca de 40 anos. A nortriptilina e a maprotilina foram os únicos ADTs com amina secundária encontrados em nossos levantamentos e apenas em farmácias de manipulação ou dispensação.

Os ADT são de um modo geral bem absorvidos após administração oral e apresentam 1/2 vida de eliminação relativamente longa como mostra a tabela 1, o que permite a utilização de uma dose única diária.

Após absorvidas, estas drogas lipofílicas são amplamente distribuídas, ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas e aos constituintes teciduais e alcançam pico plasmático máximo em 2 a 8 horas. A inativação e eliminação dos ADT ocorrem durante um período de vários dias, sendo a maioria completamente eliminados em 7 a 10 dias (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

TABELA 4: Parâmetros farmacocinéticos dos Antidepressivos Tricíclicos

Composto	T1/2(hs)	Met. Ativo	T1/2 (hs) met. Ativo	Dosagem mg/dia
Amitriptilina	15,1	Nortriptilina	26,6	25-300
Clomipramina	21,3	Desipramina	-	25-250
Imipramina	11,2	Desipramina	-	25-300
Nortriptilina	18,4	10-Hidroxi.Nortrip.	-	25-250

Fonte: BALDESSARINI & ROSS, 1996

Numa proporção muito menor, também foram encontrados nas farmácias de dispensação, prescrições de compostos da classe dos ISRS, como a fluoxetina e a paroxetina e de compostos tetracíclicos, como a mianserina. O baixo custo da imipramina aliado a sua comprovada eficácia parece

ser o fator responsável pelo seu grande consumo em relação aos antidepressivos ISRS ou tetracíclicos. Estes últimos, tiveram sua aparição recente e apresentam baixa prevalência de cardiotoxicidade e efeitos anticolinérgicos enquanto a sua eficácia permanece a mesma dos ADTs.

Porém, em altas doses podem produzir sedação e risco de convulsões. Além disso, agem de forma semelhante aos ADTs, inibindo a recaptção de aminas e prolongando a ação da noradrenalina (NA) e da serotonina (5-HT) liberadas nos neurônios cerebrais (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

Enquanto isso, a fluoxetina, teve uma venda cerca de 50% maior nas Farmácias de Manipulação desta amostragem do que qualquer outro composto antidepressivo vendido nas farmácias de dispensação ou utilizado em hospitais. Comparativamente, o custo da fluoxetina manipulada é mais baixo que o do produto pronto, disponível no Brasil nas formas de Eufor 20 (Farmasa), Prozac 20 (Eli Lilly), Deprax (Aché), Fluxene (Eurofarma), Nortec (Atiris Farmacêutica), Psiquial (Merck) e Verotina (Libbs).

A eficácia antidepressiva dos ISRS também é semelhante aos ADTs. O que os diferencia é a seletividade de ação sobre o bloqueio da recaptção de 5-HT, constituindo-se por isso, em um dos tratamentos com menor potencial de produzir efeitos colaterais, caracterizados pela quase ausência de efeitos anticolinérgicos, propriedades sedativas e cardiotoxicidade. Esta baixa toxicidade é uma vantagem em casos de utilização de altas doses por pacientes com ideação suicida (MOLLER & VOLZ, 1996; ANDERSON & TOMENSON, 1994).

A toxicidade de uma droga, sozinha ou em combinação com outros agentes, é o fator decisivo na consequência de uma superdosagem. Um

antidepressivo é considerado seguro quando a ingestão de 14 vezes a dose terapêutica diária não produz risco de vida. ADTs utilizados na dose terapêutica total para 14 dias podem ser fatais, mas ISRS são relativamente seguros na mesma quantidade de droga, mesmo que seja a dose máxima recomendada (DE JONGHE & SWINKELS, 1992).

Os efeitos adversos mais comumente relatados para os ISRS são náuseas e vômitos e cuja incidência está entre 20 e 37% sendo ainda dependente da dose e da rapidez com que se aumenta esta dose (MOLLER & VOLZ, 1996). Outra característica da classe dos ISRS é a redução de peso observada com o uso crônico, o que pode ser considerado pelos usuários uma vantagem em relação aos ADT, que provocam um aumento do peso (GOLDSTEIN *et al.*, 1994).

A ocorrência de rashes cutâneos foi observada em 3% dos pacientes tratados cronicamente com fluoxetina, o que é considerado uma reação adversa grave resultando em descontinuação do tratamento (AMSTERDAM *et al.*, 1994).

A tabela 5 compara a 1/2 vida de eliminação e intensidade de efeitos adversos de alguns compostos ISRS. O metabólito ativo da fluoxetina, a norfluoxetina dá ao composto uma característica de ação prolongada que após atingido o equilíbrio chega a 330 hs, enquanto os demais compostos apresentam 1/2 vida de eliminação entre 15-60 hs.

TABELA 5: Parâmetros farmacocinéticos de Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina

Composto	T1/2 (Hs)	met. Ativo	T1/2 met. ativo	Dosagem mg/dia	Náusea/vômito %
Fluoxetina	70	Norfluoxetina	330	20-40	25%
Fluvoxamina	15	Não	-	100-200	37%
Paroxetina	12-20	Não	-	10-50	29%
Citalopran	33	Não	-	20-60	20%
Sertralina	25	Norsertalina	66	50-200	21%

Fonte: COHEN & DE VANE, 1996

Durante o tratamento crônico, a 1/2 vida de eliminação prolongada do ISRS pode ser uma característica vantajosa porque possibilita que a administração seja feita a cada 2 ou 3 dias, mantendo a concentração plasmática sem prejuízo da resposta terapêutica, mesmo em casos de esquecimento da ingestão da droga. Por outro lado, também pode ser potencialmente perigosa em casos de substituição

de medicamentos, devido a resistência ao tratamento ou efeitos adversos muito intensos, quando este procedimento deve ser feito gradual e cuidadosamente (COHEN & DE VANE, 1996).

Os SSRIs, fluoxetina e sertralina são N-desmetilados em norfluoxetina e norsertalina respectivamente. A norfluoxetina compete com outros agentes pelas enzimas oxidases hepáticas, de

modo a elevar as concentrações circulantes de outros agentes, inclusive de ADT, muito tempo depois da interrupção da administração do composto original. A nortriptilina, embora também tenha ½ vida de eliminação prolongada, parece contribuir para o efeito da sertralina com a atividade farmacológica limitada. Compostos antidepressivos são inibidores potenciais das oxidases microssomais hepáticas humanas na seguinte ordem de potência: paroxetina > norfluoxetina > fluoxetina = sertralina > clomipramina (LEONARD, 1995).

A retirada abrupta de drogas antidepressivas pode estar associada a efeitos desagradáveis físicos e psicológicos, podendo levar a recorrência da depressão. Este conjunto de sintomas também chamados de síndrome da abstinência, são mais comuns e graves com compostos antidepressivos com ½ vida de eliminação curta. A relativa ausência de sintomas de síndrome de abstinência com a fluoxetina certamente é resultado de sua ½ vida de eliminação prolongada, que imita a retirada gradativa que seria recomendada para se obter uma minimização dos sintomas de abstinência. Com exceção da síndrome de abstinência associada com os IMAOs, que podem ser intensos, os sintomas de retirada de outros antidepressivos geralmente são leves, caracterizados por alterações transitória do humor, apetite e sono que podem ser interpretadas como um episódio de recorrência da depressão original (STOKES & HOLTZ, 1997, ZAJECKA *et al.*, 1997).

O clínico deve estar atento aos sintomas de retirada potencial dos antidepressivos uma vez que eles podem ocorrer de vários modos:

- Após a descontinuação rotineira do tratamento
- Após trocar o tratamento ou o paciente ser incompatível com o tratamento
- Após doses perdidas de antidepressivos

Em trabalho publicado por ZAJECKA *et al.*, (1997) mostrou inúmeros sintomas após a descontinuação com a Paroxetina.

O tempo de tratamento é muito importante para se obter uma resposta terapêutica definitiva. A recomendação é para que todo tratamento continue por no mínimo 4 a 6 meses de prevenção após desaparecerem os sintomas.

Após a fase de prevenção de recaída, evidências indicam que o tratamento deva continuar

em pacientes com risco de recorrência e dependendo do número de recorrências, a terapia profilática pode ser autorizada para sempre (MONTGOMERY, 1996).

Comparando a intensidade de efeitos colaterais que levam tanto desconforto ao paciente, qual seria a justificativa para a grande utilização de ADT, principalmente os de aminas terciárias como a imipramina, verificado em nossa pesquisa em hospitais e farmácias de dispensação?

A resposta nos foi dada por um médico psiquiatra que atende na referida clínica psiquiátrica, hospitais, postos e consultório. Em primeiro lugar está o baixo custo que os ADT apresentam comparado a outras classes de antidepressivos, quando se trata de produtos prontos. No entanto, a fluoxetina manipulada pode ter um custo até 50% mais baixo, o que explica seu grande consumo nas farmácias de manipulação.

Os sais de lítio, também observados em nosso estudo, como compostos bastante consumidos em farmácias de dispensação, foram introduzidos na psiquiatria na década de 50 para tratamento de quadros de mania e do distúrbio bipolar (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

A partir de 1970, o lítio foi redescoberto para o tratamento de depressões sob a forma do mais importante adjuvante terapêutico aos antidepressivos convencionais. A combinação do lítio com antidepressivos é considerada benéfica em casos de resistência ao tratamento, porém pode produzir uma síndrome serotoninérgica com sintomas tóxicos evidentes como náuseas, vômitos, diarreia, tremores, calafrios, sonolência (HAWLEY *et al.*, 1994).

Seu mecanismo de ação é incerto, e parece envolver a inibição da enzima inositol monofosfatase que transforma o fosfatidil inositol em inositol, ou como modulador das proteínas G (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

No Brasil, o lítio está disponível na forma de carbonato, por ser menos irritante para o sistema gastrointestinal que a forma de cloreto (MORENO, 1996). Nessa forma, é rapidamente absorvido e a concentração plasmática máxima ocorre em 2-4 hs após a administração oral. Sua ½ vida de eliminação varia entre 20-24 hs e com a administração crônica. Quando há suspensão do tratamento, uma fase de eliminação renal rápida é seguida por uma fase lenta de 14 dias (BALDESSARINI & ROSS, 1996;

MORENO & MORENO, 1993).

Os IMAOs não são em geral, considerados drogas de primeira escolha para o tratamento da depressão, contudo são usados quando outras alternativas terapêuticas falharam. A moclobemida, encontrada em nosso estudo como um composto consumido em farmácias de dispensação, é um composto inibidor seletivo e reversível da MAO do tipo A. Esta inibição é considerada como um fator decisivo para o efeito antidepressivo desses compostos, porque a forma A da enzima metaboliza as monoaminas neurotransmissoras mais intimamente ligadas a depressão, a 5-HT e a NA (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

A NA é a monoamina mais intimamente ligada ao controle da pressão sanguínea, e sua inibição por agentes como a moclobemida, não resulta em crises hipertensivas repentinas e perigosas como acontece com os IMAO irreversíveis que necessitam de restrição de alimentos que possuam tiramina. Isso porque quando um paciente que utiliza IMAO reversível ingere alimentos que contém tiramina, as aminas liberadas pela tiramina deslocam o inibidor reversível para fora da enzima, permitindo que as perigosas aminas que causam a hipertensão sejam destruídas (HAWLEY et al, 1996).

Conclusão

As drogas antidepressivas representam, sem sombra de dúvida, uma ferramenta poderosa e de importância indiscutível no tratamento dos estados de depressão.

Embora a eficácia dos agentes antidepressivos recentemente sintetizados mostre-se semelhante a de agentes tradicionais, como ADTs, sua maior tolerabilidade e menor incidência de efeitos adversos parecem ser responsáveis pela sua rápida aceitação.

O maior consumo de representantes da classe dos ADTs parece ser devido ao seu menor custo quando comparado aos agentes mais recentemente

sintetizados, ISRS ou atípicos. Isso pode ser constatado quando observamos que o produto fluoxetina manipulado, com custo significativamente menor que o produto pronto, teve maior consumo que representantes de qualquer outra classes de antidepressivos.

Referências Bibliográficas

- AMSTERDAM, J.D.; HORNIG-ROHAN, M.; MAISLIN, G. Efficacy of alprazolam in reducing fluoxetine-induced jitteriness in patients with major depression. *J. Clin. Psychiat.*, 55: 394-400, 1994.
- ANDERSON, I.M.; TOMENSON, B.M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a meta analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J. Psychopharmacology*, 8: 238-49, 1994.
- BALDESSARINI, - ROSS J. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos. Depressão e mania. In: GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 9.ed. MacGraw-Hill, 1996. p. 314-331.
- COHEN, L.D.; DEVANE, C.L. Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Ann. Pharmacother.*, 3: 1471-1480, 1996.
- DE JONGHE, F., SWINKELS J.A. The safety of antidepressants. *Drugs*, 43 (2):40-47, 1992.
- GOLDSTEIN, D.J., RAMPEY, A.H.Jr., ENAS, G.G., et.al.. A randomized clinical trial in the treatment of obesity, 18:129-135, 1994.
- HAWLEY, C.J.; ROBERTS, A. G.; BADWIN, D.S. Safety and tolerability of combined treatment with moclobemide and SSRIs: a systematic study of 50 patients. *Intern. Clin. Psychopharmacol.* 11(3): 187-191, 1996.
- LEONARD, B.E. SSRI differentiation pharmacology and pharmacokinetics. *Hum. Psychopharmacol.*, 10: S149-S158, 1995.
- MOLLER, H.J.; VOLZ, H.P. Drug treatment of depression in the 1990s. *Drugs*, 52 (5):625-638, 1996.
- MORENO, D. H. Indicações da litioterapia no tratamento das depressões. *J. Bras. Psiq.*, 1(4): 2-8, 1996.
- MORENO, D. H.; MORENO, R.A. Depressões resistentes a tratamento: proposta e abordagem. *J. Bras. Psiq.* 42(1): 41s-45s, 1993.
- STOKES, P.E.; HOLTZ, A. Fluoxetine tenth anniversary update: The progress continues. *Clin. Therap.*, 19(5): 1135- 1245, 1997.
- ZAJECKA, J.M.D.; et al.. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: A literature review. *J. Clin. Psych.* 58(7): 291-297, 1997.

Recebimento em: 12/08/1999

Aceito em: 25/03/2000