

ANTIDEPRESSIVOS COM POTENCIAL DE CAUSAR DANOS NO DNA

Data de aceite: 20/08/2023

Gabriela Richard da Cunha Pereira

Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0009-0006-9933-0676>

Maria Luíza de Oliveira Melo

Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0009-0005-7151-6631>

Natasha de Amorim Malato

Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0009-0004-9617-9507>

Danielly Beraldo dos Santos Silva

Acadêmica do curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0000-0002-3144-7476>

Gérsika Bitencourt Santos

Docente no curso de Medicina.
UNIFENAS / Alfenas - MG
<https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

serotonina e a noradrenalina. É definida como uma psicopatologia com etiologia complexa, afetando milhões de indivíduos globalmente. Dentre os sintomas associados, podemos citar a perda de iniciativa, redução da produtividade, alterações cognitivas, variações de humor, alterações psicomotoras e vegetativas, além de desinteresse geral. Essa enfermidade demanda tratamentos eficazes (CARVALHO, 2022; FOX, 2019; SOUZA, 2021).

A depressão é categorizada em leve, moderada e grave. No estágio inicial, a farmacoterapia não é recomendada, e outras abordagens como terapias cognitivas, comportamentais e psicoterapia interpessoal são utilizadas como tratamento de primeira linha. Quando o transtorno atinge níveis mais avançados (moderado e grave), e quando medidas não medicamentosas falham, a farmacoterapia é empregada (AZEVEDO, 2021; CARVALHO, 2022).

Dentre as classes de medicamentos empregados no tratamento de transtornos

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma condição desencadeada pela redução de neurotransmissores, principalmente a

depressivos, destacam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina, os antidepressivos tricíclicos, os inibidores da monoaminoxidase, os moduladores dos receptores 5-HT₂ e os antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos. Embora a eficácia dos tratamentos seja comprovada, alguns estudos indicam uma possível associação entre o uso de antidepressivos e danos ao DNA (KATZUNG, 2017).

Nesse contexto, o objetivo deste capítulo foi reunir informações acerca do potencial mutagênico dos antidepressivos.

2. CLASSE DE MEDICAMENTOS

2.1 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) representam uma classe de medicamentos cuja ação primordial consiste na inibição do transportador de serotonina. Atualmente, seis ISRSs compõem os antidepressivos mais frequentemente utilizados na prática clínica: Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina e Escitalopram. É relevante notar que a fluoxetina, a sertralina e o citalopram existem como isômeros. A popularidade dos ISRSs decorre, em grande parte, de sua facilidade de uso, segurança em casos de superdosagem, relativa tolerabilidade, custo acessível e amplo espectro de aplicabilidade (KATZUNG, 2017).

2.2 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina-norepinefrina

Os IRSNs incluem a venlafaxina, o seu metabólito, a desvenlafaxina, a duloxetina e a levomilnaciprana. Todos os IRSNs ligam-se aos transportadores de serotonina e de norepinefrina, da mesma maneira que os ADTs. Entretanto, diferentemente dos ADTs, os IRSNs não exibem muita afinidade com outros receptores. A venlafaxina e a desvenlafaxina são compostos bicíclicos, já a duloxetina é uma estrutura em três anéis não relacionada com os ADTs (KATZUNG, 2017).

2.3 Antidepressivos tricíclicos

Os ADTs eram a classe dominante de antidepressivos até a introdução dos ISRSs nas décadas de 1980 e 1990. As diferenças químicas entre os ADTs são relativamente sutis. Porém, essa diferença mínima resulta em uma mudança substancial do perfil farmacológico. A imipramina é bastante anticolinérgica e atua como inibidor relativamente forte da recaptação de serotonina, bem como de norepinefrina. Em contrapartida, a desipramina é muito menos anticolinérgica e atua como inibidor mais potente e ligeiramente mais seletivo da recaptação de norepinefrina em comparação com a imipramina. Sua perda de popularidade provém da tolerabilidade relativamente menor em comparação com

agentes mais recentes, da dificuldade de seu uso e de sua letalidade em superdosagem (KATZUNG, 2017).

2.4 Inibidores da monoaminoxidase

Esses fármacos raramente são usados na prática clínica, devido à sua toxicidade e interações alimentares e medicamentosas potencialmente letais. Na atualidade, esses fármacos são usados sobretudo no tratamento da depressão que não responde a outros antidepressivos. Os IMAOs atuais incluem a fenelzina e a isocarboxazida, e as não hidrazinas, a tranilcipromina, a selegilina e a moclobemida. As hidrazinas e a tranilcipromina ligam-se de modo irreversível e não seletivo à MAO-A e MAO-B, ao passo que outros IMAOs podem ter propriedades mais seletivas ou reversíveis (KATZUNG, 2017).

2.5 Moduladores dos receptores 5-HT₂

Acredita-se que dois antidepressivos atuem principalmente com antagonistas do receptor 5-HT₂: a trazodona e a nefazodona. A principal ação da nefazodona e da trazodona parece consistir em bloqueio do receptor 5-HT_{2A}. A inibição desse receptor em estudos realizados está associada a efeitos ansiolíticos, antipsicóticos e antidepressivos substanciais. Devido às suas meias-vidas curtas, é geralmente necessário fracionar a dose quando esses fármacos são usados como antidepressivos. Tanto a trazodona como a nefazodona apresentam metabólitos ativos que também exibem antagonismo dos receptores 5-HT₂ (KATZUNG, 2017).

2.6 Antidepressivos tetracíclicos e unicíclicos

Vários antidepressivos não se encaixam perfeitamente nas outras classes. Entre esses fármacos estão a bupropiona, a mirtazapina, a amoxapina, a vilazodona e a maprotilina. A bupropiona assemelha-se à anfetamina na sua estrutura química e, tal como o estimulante, apresenta propriedades ativadoras do sistema nervoso central. A mirtazapina foi introduzida em 1994 e, como a bupropiona, é um dos poucos antidepressivos que não estão comumente associados a efeitos sexuais. A amoxapina e a maprotilina compartilham semelhanças estruturais e efeitos colaterais comparáveis aos dos ADTs (KATZUNG, 2017).

3. MUTAGENICIDADE, GENOTOXICIDADE E CITOTOXICIDADE DOS ANTIDEPRESSIVOS

Antidepressivos são medicamentos de uso prolongado administrados a inúmeros pacientes. Na avaliação da relação risco/benefício deve-se considerar que entre as várias reações adversas que esses medicamentos podem causar, a ocorrência de um efeito genotóxico e carcinogênico não pode ser excluída. Portanto, consideramos útil verificar até

que ponto os medicamentos de 3 das principais famílias utilizadas foram testados quanto ao seu potencial risco genotóxico e carcinogênico para humanos.

3.1 ISRSs

Estudos com um ISRS muito utilizado, o Citalopram, apontam que esse medicamento pode causar alterações de metilação do DNA em todo o genoma, conforme revelado pela ocorrência de metilação diferencial significativa em centenas de genes, bem como o impacto previsto nas vias de sinalização e/ou sistemas fisiológicos. Como exemplo dessas vias, podemos citar a responsável pela produção de ocitocina, regulada pelo gene *OXT (oxytocin/neurophysin I prepropeptide)*. Tal gene é regulado negativamente pelo Citalopram. Como a ocitocina desempenha um papel significativo no parto e na ejeção do leite e também está implicada na cognição, tolerância, adaptação e comportamento sexual, sua regulação negativa por ISRSs pode ser uma das causas subjacentes da disfunção sexual observada em muitos casos durante o uso dessa classe de medicamento (KANHERKAR et al, 2018).

Estudos anteriores confirmaram os efeitos colaterais dos ISRSs na disfunção reprodutiva e neuroendócrina em modelos animais envolvendo alterações na expressão gênica ovariana e hipotalâmica, espermatogênese e produção de esteróides sexuais. Em um tratamento de um mês de duração do peixe-zebra macho com Citalopram, diferentes estágios da espermatogênese foram inibidos, enquanto o tratamento de curto prazo diminuiu a expressão de GnRH e genes relacionados à serotonina *TPH2* (Tryptophan Hydroxylase 2) e *SERT* (Serotonin transporter) (KANHERKAR et al, 2018).

3.2 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e norepinefrina

Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSNs) atuam no SNC como inibidores seletivos da recaptção de 5-HT e NE, o que pode elevar os níveis do neurotransmissor e de seus metabólitos oxidados, gerando um desequilíbrio redox no tecido nervoso e resultando em maior suscetibilidade a danos oxidativos. O efeito genotóxico desses antidepressivos também pode ser devido à sua estrutura química. Isso porque possuem dois grupos, o grupo fluorobenzeno (anel aromático) e o grupo nitro, o qual pode ser transformado em compostos nitrosos, formando moléculas alquilantes e produzindo dano genotóxico. Ainda, essa classe de antidepressivos pode ter um efeito indireto em organelas por meio de mecanismos desconhecidos que alteram a expressão de genes associados a: resposta ao dano do DNA, reparo do DNA, metabolismo energético, apoptose, proliferação de células de defesa antioxidante e progressão do ciclo celular (AHMADIMANESH et al, 2020).

No entanto, há poucos estudos que avaliam os diferentes tipos de IRSNs e os diferentes métodos e modelos utilizados para avaliar provável genotoxicidade tornam mais difícil provar algo devido à inconstância nos resultados. De forma geral, conclui-se que

IRSNs têm potencial de causar danos no DNA (AHMADIMANESH et al, 2020).

3.3 Antidepressivos tricíclicos

Estudos recentes apontam que antidepressivos tricíclicos têm a capacidade de induzir radicais livres e estresse oxidativo in vitro. Essas espécies derivadas de oxigênio causam danos no DNA (POST et al., 2000).

Estudos específicos com amitriptilina, um antidepressivo tricíclico muito utilizado, indicaram que o tratamento com essa droga induziu anormalidades cromossômicas estruturais e numéricas em células somáticas (medula óssea) e células germinativas (espermatozoides) em modelos animais. Além disso, a amitriptilina reduziu significativamente tanto o índice mitótico quanto a atividade meiótica após os diferentes tratamentos utilizados (HASSANANE et al., 2012).

4. CONCLUSÃO

O tratamento da depressão é frequentemente prolongado (>6 meses) e envolve alto risco de recorrência. Drogas usadas continuamente causam danos ao DNA devido à formação de radicais livres, e os danos ao DNA inevitavelmente ocorrem em qualquer momento de nossas vidas por causa dos radicais livres que são subprodutos do metabolismo celular que nos mantém vivos. Esses danos são reparados por sistemas naturais de reparo de DNA, tanto quanto possível. No entanto, pela influência ambiental, hábitos nocivos, alimentação prejudicada, uso inadequado de drogas e estilo de vida estressante, a capacidade do sistema de reparo natural do nosso corpo torna-se insuficiente para reparar todos esses danos. O acúmulo desses danos causa o desenvolvimento de doenças degenerativas, como o câncer, ou resulta em apoptose (BATTAL et al., 2013).

Portanto, na avaliação da relação risco/benefício para a prescrição de antidepressivos, deve ser considerado que, dentre as várias reações adversas a eles, a ocorrência de efeitos genotóxicos e carcinogênicos pode ser bastante provável considerando que a maioria dos tratamentos são de exposição longa e excessiva. Portanto, é considerada de essencial importância a avaliação do potencial genotóxico destas drogas (BRAMBILLA et al., 2009).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMADIMANESH, M., BALARASTAGHI, S., RASHEDINIA, M., & YAZDIAN-ROBATI, R. A systematic review on the genotoxic effect of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) antidepressants. *Psychopharmacology*. 2020.

AZEVEDO, Luiza Coimbra Leal de; SANTOS, Nathalia de Lima. **Tratamento farmacológico do transtorno depressivo maior: aspectos farmacogenéticos**. TCC-FARMÁCIA, 2021.

BRAMBILLA, G. et al. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. **Toxicology**, v. 261, n. 3, p. 77-88, 2009.

BATTAL, D. et al. In Vivo Genotoxicity Assessment of Sertraline by Using Alkaline Comet Assay and the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, p. n/a-n/a, jul. 2013.

CARVALHO, Tayma Larissa Pontes de; MATTOS, Cecília Gomes dos Santos; DUARTE, Renata Aparecida Geralda. Farmacogenética associada ao tratamento da depressão: uma revisão de literatura. **Rede Ânima Educação**, 2022.

HASSANANE, M. S. et al. Genotoxic evaluation for the tricyclic antidepressant drug, amitriptyline. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 35, n. 4, p. 450–455, 18 Jan. 2012.

FOX, M. E. ; LOBO, Mary Kay. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 12, p. 1798–1815, 2019.

KANHERKAR, R.R. et al. The Effect of Citalopram on Genome-Wide DNA Methylation of Human Cells. **International Journal of Genomics**, v. 2018, p. 1–12, 25 jul. 2018.

KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. (Orgs.). **Farmacologia básica e clínica**. 13 ed. 2017.

POST, A. et al. Differential induction of NF- κ B activity and neural cell death by antidepressants *in vitro*. **European Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 12, p. 4331–4337, dez. 2000.

SOUZA, Ramon Costa; SOUZA, Letícia Costa; COSTA, João Bosco; *et al.* O uso de antidepressivos em estudantes da área da saúde / The use of antidepressives in students in the health area. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 40842–40852, 2021.