



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS DO PONTAL
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Rua Vinte, 1600. Bairro Tupã. CEP 38304-402, Ituiutaba / MG



JENIFFER VAZ OLIVEIRA

AMITRIPTILINA: UM LEVANTAMENTO BIOINFORMÁTICO

Ituiutaba / MG

2018

JENIFFER VAZ OLIVEIRA

AMITRIPTILINA: UM LEVANTAMENTO BIOINFORMÁTICO

Monografia de Conclusão de Curso apresentada a Comissão Avaliadora como parte das exigências do Curso de Graduação em Química: Bacharelado, do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Karen Calábria

Ituiutaba / MG

2018

JENIFFER VAZ OLIVEIRA

AMITRIPTILINA: UM LEVANTAMENTO BIOINFORMÁTICO

Monografia de Conclusão de Curso apresentada à Comissão Avaliadora como parte das exigências do Curso de Graduação em Química: Bacharelado, do Instituto de Ciências Exatas e Naturais do Pontal da Universidade Federal de Uberlândia.

11 de dezembro de 2018

COMISSÃO AVALIADORA:

Profª. Dra. Neire Moura de Gouveia

Prof. Dr. Hugo de Souza Rodrigues

Orientadora: Profª. Dra. Luciana Karen Calábria

AGRADECIMENTOS

Nesta fase da minha vida e muito especial agradeço primeiramente a Deus por ter me abençoado e dado força, ânimo e coragem para enfrentar todos os obstáculos e medos presentes em toda minha trajetória.

À Universidade Federal de Uberlândia, especialmente ao Campus Pontal, quero deixar uma palavra de gratidão por ter me recebido e me proporcionado dias ricos de aprendizagem.

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Luciana Karen Calábria, agradeço por ter me acolhido, pela sua orientação incansável, o empenho e a confiança.

Aos professores reconheço o seu esforço gigante, com muita paciência e sabedoria. Agradeço principalmente por terem compartilhado seu tempo e conhecimento, por terem me dado recursos e ferramentas para evoluir um pouco a cada dia.

Aos membros que compuseram a Banca Examinadora do meu Trabalho de Conclusão de Curso e se dispuseram a avalia-lo.

Não esqueço, é claro, da minha família e amigos, por todo o incentivo e inspiração através de gestos e palavras para superar minhas dificuldades e momentos difíceis. Agradeço especialmente ao meu pai Juliano Ramos de Oliveira, minha mãe Kelen Vaz Amaral Oliveira, e meu noivo Matheus Ferreira Reis, por confiarem na minha capacidade, mesmo quando eu mesma duvidei.

À todas as pessoas que de uma alguma forma me ajudaram a acreditar em mim, eu agradeço eternamente porque sem elas não teria sido possível.

RESUMO

A depressão é considerada um desafio de grande preocupação médica e social, pois tem atingido cada dia mais pessoas, sendo caracterizada pela perda ou diminuição de interesse e prazer pela vida, e até às atitudes extremas como causar dor e/ou ferimentos em si ou o suicídio. O tratamento da depressão é complexo devido ao fato do diagnóstico não ser de fácil identificação, além da baixa aceitação inicial e/ou preconceito. Devido à necessidade perante os números crescentes de casos de depressão e graças às pesquisas, há atualmente um avanço nos estudos de antidepressivos, cada um deles com funções específicas. Para investigar a evolução e os efeitos dos antidepressivos, a bioquímica tem sido usada com foco na fisiopatologia da doença. Desta maneira, este estudo teve como objetivo revelar dados científicos sobre uma das drogas empregadas no tratamento da depressão, a amitriptilina, que por meio de revisão bibliográfica e utilizando ferramentas de bioinformática foi possível obter informações sobre suas características e especificações, bem como sua estrutura química, seus ligantes e seus efeitos bioquímicos e fisiológicos, incluindo tempo de meia vida, rota de eliminação, dentre outras. Para isso, um estudo exploratório e descritivo sobre a amitriptilina foi realizado utilizando bancos de dados, como PubChem, DrugBank e KeegDrug. Os dados revelaram que a amitriptilina é um antidepressivo tricíclico de amina terciária derivado de dibenzilcicloheptano, com potente inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina. A amitriptilina está estruturalmente relacionada tanto com o ciclobenzaprina, um relaxante do músculo esquelético, quanto com os antipsicóticos de tioxanteno, como o tiotixeno. Por ser extremamente sedativo, é indicado para a melhoria dos padrões de sono podendo ser este o primeiro benefício do tratamento. Devido à eficiência comprovada da amitriptilina, ela é considerada o padrão-ouro dos analgésicos antidepressivos.

Palavras-chave: Depressão; Antidepressivos; Bioinformática.

ABSTRACT

Depression is considered a challenge of great medical and social concern because it affects more and more people every single day. It is characterized by the loss or decrease of interest in life's pleasures, and can manifest itself in extreme attitudes that result in self-inflicted pain and/or wounds or even suicide. Depression treatment is complex due to the fact that the disease is not easily diagnosed, in addition to initial admission and/or misconceptions. Due to the demands related to the increasing number of depression cases and thanks to research, there have been advancements in the study of antidepressants and each of them with specific functions. Biochemistry has been used to focus on understanding the disease's physiopathology for the evolution of study and to ascertain the antidepressant's effects. In this way, this study had the objective to reveal scientific data about one drug used in depression treatment, amitriptyline, by means of reviewing bibliographies and using bioinformatic tools, it was possible to obtain information about its characteristics and specifications, as well as its chemical structure, including half-life, elimination route, among others. For this, descriptive and exploratory studies about amitriptyline were being conducted using databases as PubChem, DrugBank and Keeg Drug. The data revealed that amitriptyline is an antidepressant tricyclic of tertiary amine, a derivative of dibenzylcycloheptane, with powerful serotonin and noradrenaline inhibitions. Amitriptyline is structurally related, like cyclobenzaprine, relaxing skeletal muscle, just like anti-psychotics of thioxanthene and like thiothixene. For being extremely sedative, it is indicative for improving sleep patterns and it may be the first benefit of this treatment. Due to the proven effectiveness of amitriptyline, it is considered the gold standard of antidepressant analgesics.

Keywords: Depression; Antidepressants; Bioinformatics

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular da indolamina serotonina e das catecolaminas noradrenalina e dopamina	11
Figura 2: Esquema das atividades emocionais relacionadas aos principais neurotransmissores	12
Figura 3: Comunicação entre neurônios e sinapse	13
Figura 4: Áreas cerebrais mais afetadas pela depressão	14
Figura 5: Estrutura molecular da fenotiazina	18
Figura 6: Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos amitriptilina e nortriptilina	19
Figura 7: Estrutura molecular e em 3D da amitriptina	20
Figura 8: Estrutura molecular de cloridrato de amitriptilina	21
Figura 9: Principais produtos de biotransformação da amitriptilina	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos antidepressivos tricíclicos	18
Tabela 2: Sinônimos em inglês da amitriptilina	20
Tabela 3: Propriedades físico química da amitriptilina e do cloridrato de amitriptilina	21

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	10
OBJETIVO	16
PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	17
RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A depressão é considerada o "mal do século", ou também popularmente conhecida como “doença da alma”, sendo ainda um grande desafio para os médicos e pacientes, além disso, tem atingindo cada dia mais pessoas, independentemente da idade ou classe social ou gênero causando grande preocupação social. A depressão é caracterizada pela perda ou diminuição de interesse e prazer pela vida, e por atividades antes prazerosas, pelo sentimento de tristeza e baixa autoestima, gerando angústia e prostração, cansaço excessivo, dores no corpo, ansiedade e insônia. Esses sintomas muitas vezes surgem sem um motivo evidente e podem levar a consequências como perda de rendimento nas atividades realizadas na escola ou no trabalho, e frustração, podendo ser o motivo pelo distanciamento com a família e amigos, e até às atitudes extremas como causar dor e ferimentos em si ou até mesmo o suicídio (CAMPIGOTTO et al., 2008; BRATS, 2012; FERNANDES et al., 2012; TOLEDO et al., 2015).

A depressão pode ter diversas causas, podendo ser por fatores biológicos, como genética, alteração hormonal ou anatômicas; fatores psicológicos, como personalidade, temperamento ou ansiedade; e também por problemas sociais, como familiares, no trabalho, crise financeira, traumas de infância, entre outros (FERNANDES et al., 2012; BRATS, 2012; MOTTA; MORÉ; NUNES, 2017; SDRUGS, 2018).

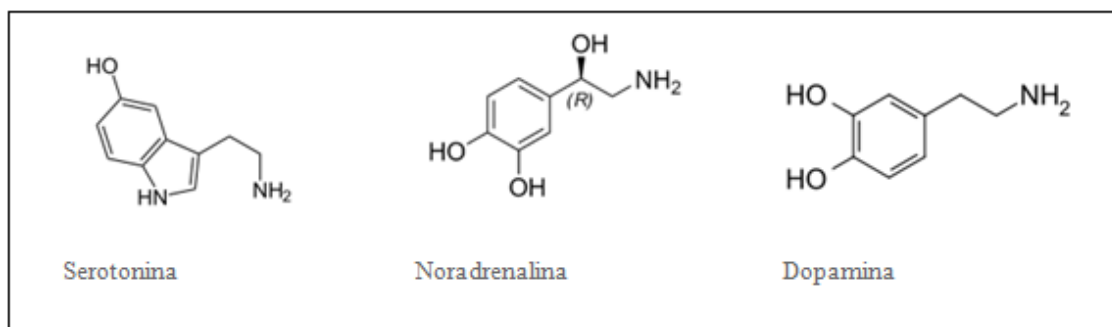
Segundo a Organização Mundial de Saúde existem mais de 300 milhões de pessoas com depressão no mundo (WHO, 2018). Só no Brasil, 6% da população sofre com esse problema, o que corresponde a 11,5 milhões de brasileiros, sendo o país com maior prevalência de depressão na América Latina (ONU NEWS, 2017).

O tratamento da depressão é um tanto complexo devido ao fato do diagnóstico nem sempre ser de fácil identificação, além da baixa aceitação inicial ou preconceito. Mas, no geral, além do apoio familiar e social, é preciso ajuda psiquiátrica e psicológica. Em alguns casos, também é recomendado o uso de medicamentos, que nos dias atuais apresentam variedade quanto ao efeito antidepressivo (BRATS, 2012; MOTTA; MORÉ; NUNES, 2017; SDRUGS, 2018).

Para o estudo dos antidepressivos, a sua evolução e os seus efeitos, a bioquímica tem sido muito usada, especificamente no entendimento da fisiopatologia da depressão, auxiliando na compreensão dos fenômenos que provocam as alterações no organismo durante a doença. No caso da depressão, a análise das alterações e mudanças de comportamento permitiram afirmar que há uma deficiência de catecolaminas

(noradrenalina e dopamina) e de indolaminas (serotonina) (Figura 1). Quando uma ou mais dessas substâncias não se encontram em quantidade suficiente no espaço da sinapse, os hormônios causadores de emoções como alegria, euforia e bem-estar não são produzidos pelo sistema nervoso ou quando são produzidos em quantidade insuficiente, há indícios da depressão. Assim, pode se afirmar que a causa das crises depressivas também poderá estar ligada ao déficit nos níveis de substâncias químicas (GUARDIOLA et al., 1999; MORENO; MORENO; SOARES; 1999; BRASIL; FILHO, 2000; SILVA; ANDRADE, 2007; FREITAS et al., 2009; BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Figura 1: Estrutura molecular da indolamina (serotonina) e das catecolaminas (noradrenalina e dopamina)



Fonte: Adaptado de Peres (2017).

A serotonina é a substância relacionada à felicidade, ansiedade e tranquilidade, dentre outros comportamentos, como agressividade, raiva e irritabilidade. Participa também de outras funções importantes no organismo, como apetite, controle de temperatura, sono, náusea e vômitos, sexualidade e no sistema de dor. Ela é sintetizada no cérebro e no trato digestório e é armazenada em plaquetas e no sangue (Figura 2) (ANDRADE et al., 2003; NADAL-VICENS; CHYUNG; TURNER, 2009; BITTENCOURT, 2018).

Por outro lado, a noradrenalina é um neurotransmissor que funciona também como um hormônio, é produzido na glândula adrenal e está ligado ao estresse e ao sistema de alerta. Ela aumenta os batimentos cardíacos e a pressão arterial, recruta a glicose armazenada no corpo para ser utilizada em outras vias, prepara o músculo para agir rapidamente e aumenta a sua contração, aumenta o estado de alerta e também está ligada aos problemas de sono. Além disso, esse neurotransmissor é o responsável pela resposta de defesa do organismo (Figura 2) (CABRAL et al., 1997; BITTENCOURT, 2018).

Ademais, a dopamina é um neurotransmissor que também é produzido na glândula adrenal e tem como funções relacionadas ao comportamento, atividade motora, automatismo, motivação, recompensa, produção de leite, regulação do sono, humor, ansiedade, atenção e aprendizado (Figura 2) (ANDRADE et al., 2003; NADAL-VICENS; CHYUNG; TURNER, 2009; MESQUITA, 2013; BITTENCOURT, 2018).

Figura 2: Esquema das atividades emocionais relacionadas aos principais neurotransmissores

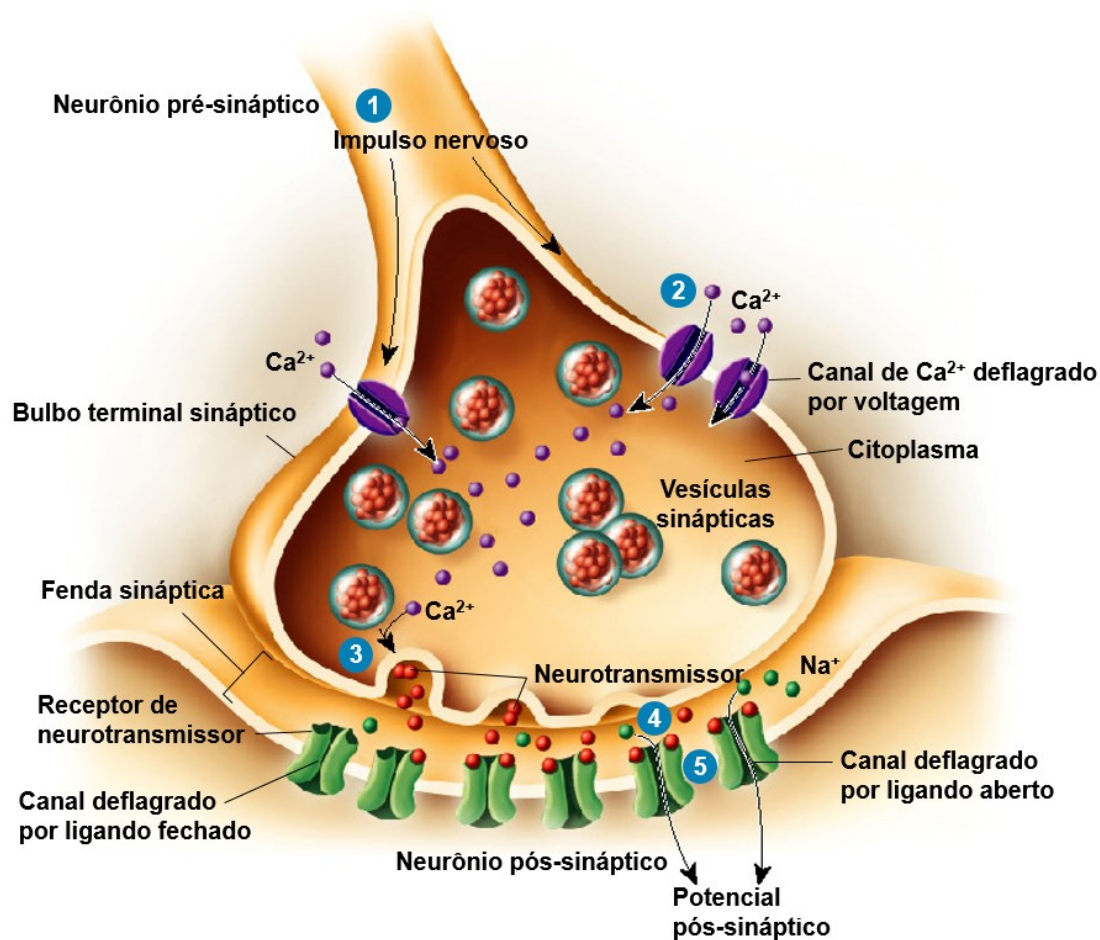


Fonte: Ballone (2017).

Para entender a ação dos neurotransmissores é importante detalhar a sua atividade química na comunicação dos neurônios, como pode ser visto na figura 3. O cérebro é composto por mais de um bilhão de células nervosas, neurônios, que se organizam em complexas redes neuronais. A informação é transmitida entre a terminação de um neurônio e o neurônio seguinte, e estes não se encontram diretamente ligados uns aos outros. Os neurotransmissores são sintetizados pelos próprios neurônios e armazenados dentro de vesículas. Essas vesículas concentram-se no terminal axônico e quando os impulsos nervosos (1) chegam a esses terminais os neurotransmissores são liberados por meio de exocitose, após o influxo de cálcio (2). A membrana do terminal que libera os neurotransmissores denomina-se membrana pré-sináptica (3) e a imediatamente vizinha, membrana pós-sináptica. Entre elas há um espaço chamado fenda sináptica. A interação dos neurotransmissores com a membrana pós-sináptica (4)

é realizada por meio de receptores proteicos (5) altamente específicos. Além dos neurotransmissores, os neurônios sintetizam mediadores conhecidos como neuromoduladores cujo efeito é o modular a transmissão sináptica. Dessa forma, há uma reação específica no neurônio receptor, promovendo informações de sensação e emoção no organismo (CABRAL et al., 1997; ANDRADE, 2007; LIMA; BAUMANN; EAP, 2008; SILVA; ANDRADE, 2008; CRIADO et al., 2010; VENTURA et al., 2010; MESQUITA, 2013).

Figura 3: Comunicação entre neurônios e sinapse

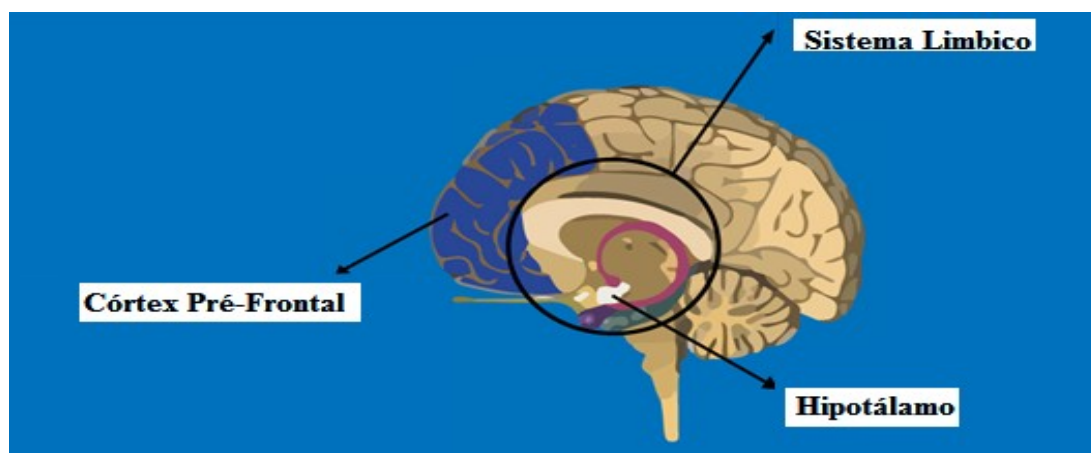


Fonte: Tortora; Derrickson (2016).

Em geral, sabe-se que a depressão não atinge uma área específica do cérebro; no entanto, algumas regiões cerebrais são mais afetadas do que outras (Figura 4). Uma das principais áreas consideradas é o sistema límbico, o qual responde pelos comportamentos instintivos, pelas emoções, motivação e pelos impulsos básicos, como sexo, ira, prazer e sobrevivência. O hipotálamo, responsável pelas sensações de fome,

desejo sexual, raiva e sono também é muito afetado, fazendo com que os indivíduos com depressão tenham alterações no sono e apetite. O córtex pré-frontal também é afetado, sendo responsável por atividades mais sofisticadas da mente humana e importância para o comportamento social, respondendo às áreas relacionadas ao planejamento, tomada de decisão, controle inibitório, atenção e memória. Os sintomas de depressão que se relacionam ao comprometimento dessa área cerebral são as dificuldades cognitivas de planejamento e execução das atividades rotineiras em sequência (MACHADO, 2011).

Figura 4: Áreas cerebrais mais afetadas pela depressão



Fonte: Adaptado de Queiroz (2015).

Devido à necessidade perante aos números crescentes de casos de depressão, e graças a pesquisas, há atualmente um grande avanço nos estudos de antidepressivos, e cada um destes com funções específicas. Dentre os antidepressivos temos aqueles que são os inibidores da monoaminooxidase, os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina, os inibidores seletivos da recaptação de dopamina, os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e noradrenalina, e ainda os tricíclicos, os mais usados atualmente, e que atuam como inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Exemplos de antidepressivos tricíclicos são a imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina e maprotilina (STULZER; SILVA; STULZER, 2006; LIMA; BAUMANN; EAP, 2008; NADAL-VICENS; CHYUNG; TURNER, 2009; MEDAWAR; MATHEUS, 2012; DUARTE et al., 2014).

Para escolher os medicamentos adequados é necessário que o médico avalie os sintomas específicos predominantes, a experiência prévia, a preferência do paciente e

os efeitos. Assim sendo, é de extrema importância a conscientização do paciente em relação ao medicamento escolhido, pois ele deve saber que o medicamento terá um efeito sobre os transmissores no cérebro e poderá causar efeitos colaterais, como lentidão, sonolência, náuseas, tontura, perda ou ganho de peso, entre outros (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; BRASIL; FILHO, 2000).

Porém, o uso do antidepressivo não causa vício, não afeta a personalidade do indivíduo e também não funciona como calmante ou estimulante (LIMA; BAUMANN; EAP, 2008). Além disso, o efeito dos antidepressivos geralmente não é imediato, demorando de 2 a 6 semanas para agir de forma regular, para então promover melhorias ao indivíduo (BRASIL; FILHO, 2000).

A amitriptilina é considerada no mercado por ter grande eficácia no tratamento da depressão, sendo comprovada por inúmeros estudos clínicos (MEDAWAR; MATHEUS, 2012), sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, manteve-se os índices de eficácia terapêutica e uso. Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna (GUARDIOLA et al., 1999; BRASIL; FILHO, 2000).

2 OBJETIVO

Revelar dados científicos sobre a droga amitriptilina empregada no tratamento da depressão, por meio de revisão bibliográfica aprofundada e utilizando ferramentas de bioinformática disponíveis em bancos de dados de livre acesso, ressaltando principalmente sua estrutura química e seus efeitos bioquímicos e fisiológicos no organismo.

3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Este estudo caracteriza-se como exploratório e descritivo realizado no período entre julho de 2017 a novembro de 2018, fundamentado em revisão bibliográfica e no uso de ferramentas de bioinformática para obtenção de dados sobre a amitriptilina.

Informações sobre esta droga, como estrutura molecular, propriedades químicas gerais da molécula, particularidades farmacológicas e seus efeitos no organismo, entre outros, foram obtidas em bancos de dados específicos, os quais são listados abaixo:

- DrugBank: <https://www.drugbank.ca/>
- KeggDrug: <https://www.genome.jp/kegg/drug/>
- PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

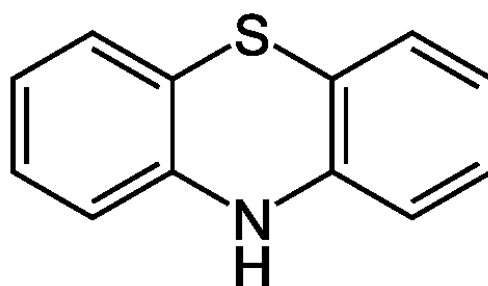
A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Scielo, Google Scholar, Pubmed e Periódicos Capes utilizando as seguintes palavras-chave: “depressão”, “efeitos”, “amitriptilina”, “antidepressivos tricíclicos”, “sintomas”, “medicamentos”, “receptores” e suas correspondentes em inglês. Além disso, termos foram combinados utilizando os operadores booleanos "AND", "OR" ou "NOT" para compor a estratégia de busca, sem restrição de ano.

Para construção e complemento da análise realizada, como possíveis efeitos colaterais e restrições, também foram utilizadas bulas do medicamento “cloridrato de amitriptilina” (AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amitriptilina é uma droga amplamente usado em casos de depressão, sendo em dosagens inferiores a 50 mg por dia, podendo ser empregado como analgésico ou para outros fins (AMYTRIL®, 2017). Ela é um antidepressivo tricíclico derivado de dibenzilcicloheptano, sendo as moléculas estruturalmente semelhantes às fenotiazinas (Figura 5), contendo um sistema de anel tricíclico com um substituinte de alquilamina no anel central (PUBCHEM, 2017; DRUGBANK, 2017).

Figura 5: Estrutura molecular da fenotiazina



Fonte: Rodrigues (2018).

A classificação mais usada dos antidepressivos em geral tem sido baseada no neurotransmissor envolvido em seu mecanismo de ação. No caso dos antidepressivos tricíclicos, o mecanismo de ação comum em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente noradrenalina e serotonina, e em menor proporção de dopamina (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos antidepressivos tricíclicos

Droga	Metabólicos	Vida média(h)	5-HT	Características Transmissor / Receptor		
				NA/NE	DA	Conc. de pico plasmático
Amitriptilina	Nortriptalina	8-24	+++	++++	+	6
		18-96	+	++++	+	(4-5)
Clomipramina	Desmetil-	17-28	+++	+		2.5
		>36	+	+++		4-24
Imipramina	Desipramine	4-18	+++	+	o	2
		12-24	+	++++		(4-5)
Maprotilina	Desmetil-	12-108	+	+++	+	8-24
Nortriptilina		18-96	+	+++		(4-5)

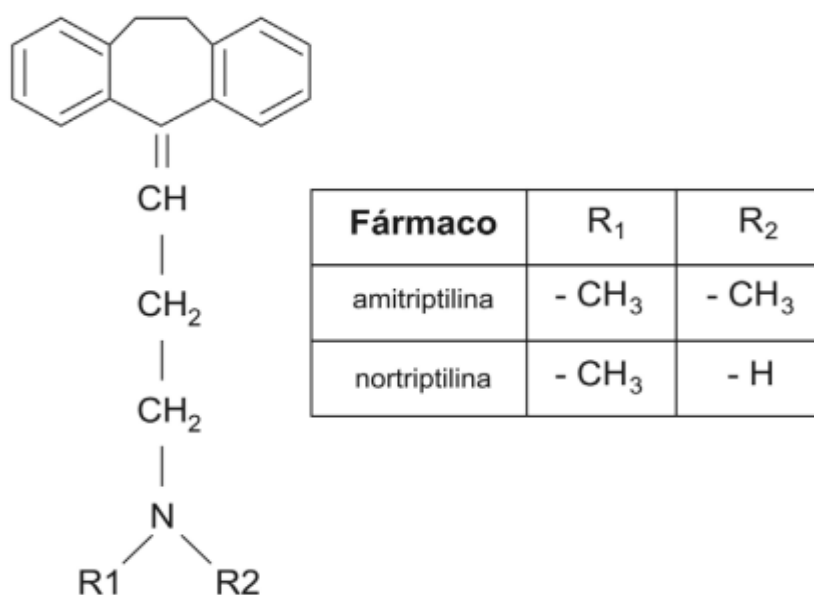
5-HT: serotonina; NA/NE: noradrenalina; DA: dopamina.

Fonte: Souza (1999).

Os antidepressivos tricíclicos são potentes inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Essa recaptação se dá pela reabsorção do neurotransmissor através de um transportador, prevenindo assim atividades prolongadas do neurotransmissor, atenuando os seus efeitos. A serotonina é produzida pelos neurônios no cérebro e utilizada por eles nas sinapses. O neurônio libera a serotonina por meio de exocitose na fenda sináptica e se liga ao seu receptor na membrana pós-sináptica, onde é recolhido através do neurotransmissor transportador e levado novamente à membrana pré-sináptica, decomposto e utilizado novamente. Este processo é referido como recaptação. Algumas drogas agem aumentando a quantidade de serotonina disponível para as células receptoras, como é o caso da amitriptilina (ANDRADE et al., 2003; SILVA; ANDRADE, 2008).

Comparando os antidepressivos tricíclicos quanto a inibição da recaptação de neurotransmissores, os de amina terciária, como a amitriptilina, são mais potentes do que os de amina secundária, como a nortriptilina (Figura 6) (DRUGBANK, 2017).

Figura 6: Estrutura química dos antidepressivos tricíclicos amitriptilina e nortriptilina



Fonte: Freitas et al. (2009).

Estruturalmente, a nortriptilina é muito parecida com a amitriptilina, porém elas se diferem na substituição do átomo de nitrogênio (Figura 6). Esta diferença na estrutura química produz efeitos sobre a seletividade e potência da ação; isto é, na inibição da

recaptação dos neurotransmissores (Tabela 1) e nos seus efeitos colaterais (SOUZA, 1999; SILVA et al., 2014).

A amitriptilina possui a seguinte nomenclatura IUPAC: 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine; entretanto, na literatura existem sete sinônimos diferentes para a mesma molécula (Tabela 2).

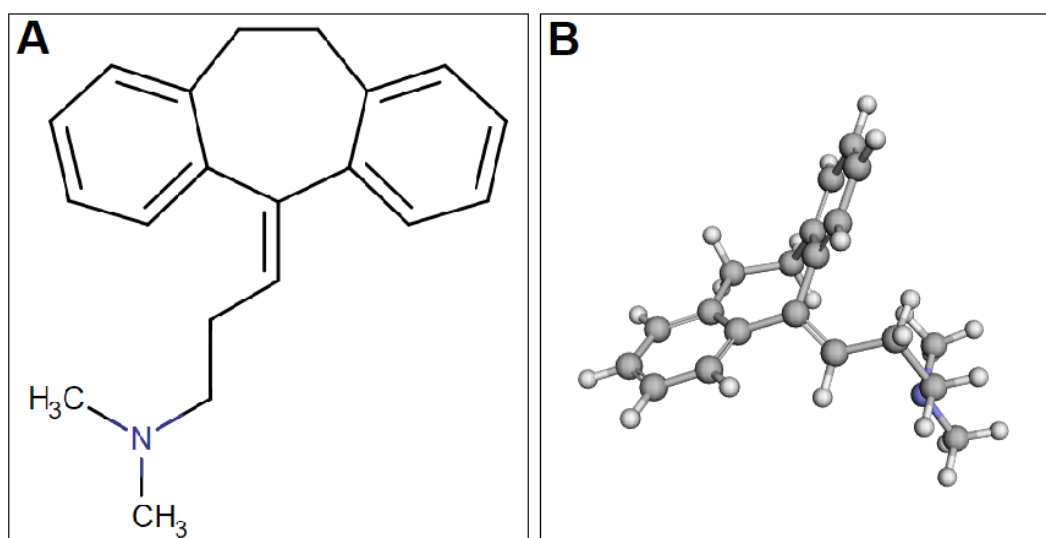
Tabela 2: Sinônimos em inglês da amitriptilina

SINÔNIMOS	FONTE
10,11-dihydro-5-(γ -dimethylaminopropylidene)-5H-dibenzo(a,d)cycloheptene	NIST Chemistry WebBook
10,11-dihydro-N,N-dimethyl-5H-dibenzo(a,d)heptalene- Δ^5 , γ -propylamine	NIST Chemistry WebBook
3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cyclohepten-5-ylidene)-N,N-dimethyl-1-propanamine	NIST Chemistry WebBook
3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine	ChEBI
5-(3-dimethylaminopropylidene)-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cycloheptatriene	NIST Chemistry WebBook
5-(3-dimethylaminopropylidene)-10,11-dihydro-5H-dibenzo(a,d)cycloheptene	NIST Chemistry WebBook
5-(γ -dimethylaminopropylidene)-5H-dibenzo[a,d][1,4]cycloheptadiene	NIST Chemistry WebBook

Fonte: EMBL-EBI (2018).

Seu nome provém da sua estrutura molecular, na qual há três anéis característicos interligados, com uma cadeia lateral de três átomos de carbono e um grupo amina terminal a partir do anel central (Figura 7) (PUBCHEM, 2017; KEEGDRUG, 2018).

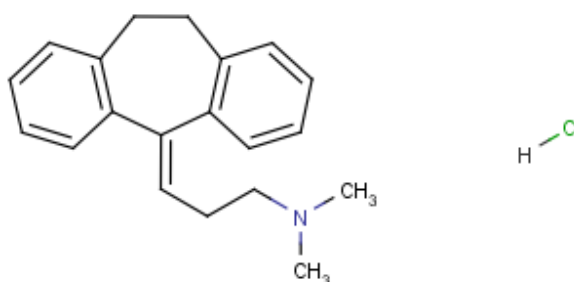
Figura 7: Estrutura molecular (A) e em 3D (B) da amitriptilina



Fonte: DrugBank (2017).

A amitriptilina é comercializada como cloridrato de amitriptilina (Figura 8). Em sal, ela apresenta propriedades físico-químicas diferentes, como pode ser verificado na tabela 3 (NASCIMENTO, 2011; DUARTE et al., 2014; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

Figura 8: Estrutura molecular de cloridrato de amitriptilina



Fonte: Key Organics (2018).

No organismo, a amitriptilina é rapidamente absorvida pela via oral com biodisponibilidade de 30 a 60% devido ao metabolismo de primeira passagem, e pelos tecidos, atingindo o máximo da sua concentração plasmática entre 2 a 12 horas após a sua administração oral ou intramuscular. Entretanto, as vias intramuscular e intravenosa podem ser escolhidas nos casos de depressão grave e em pacientes que sofrem de anorexia (PUBCHEM, 2017).

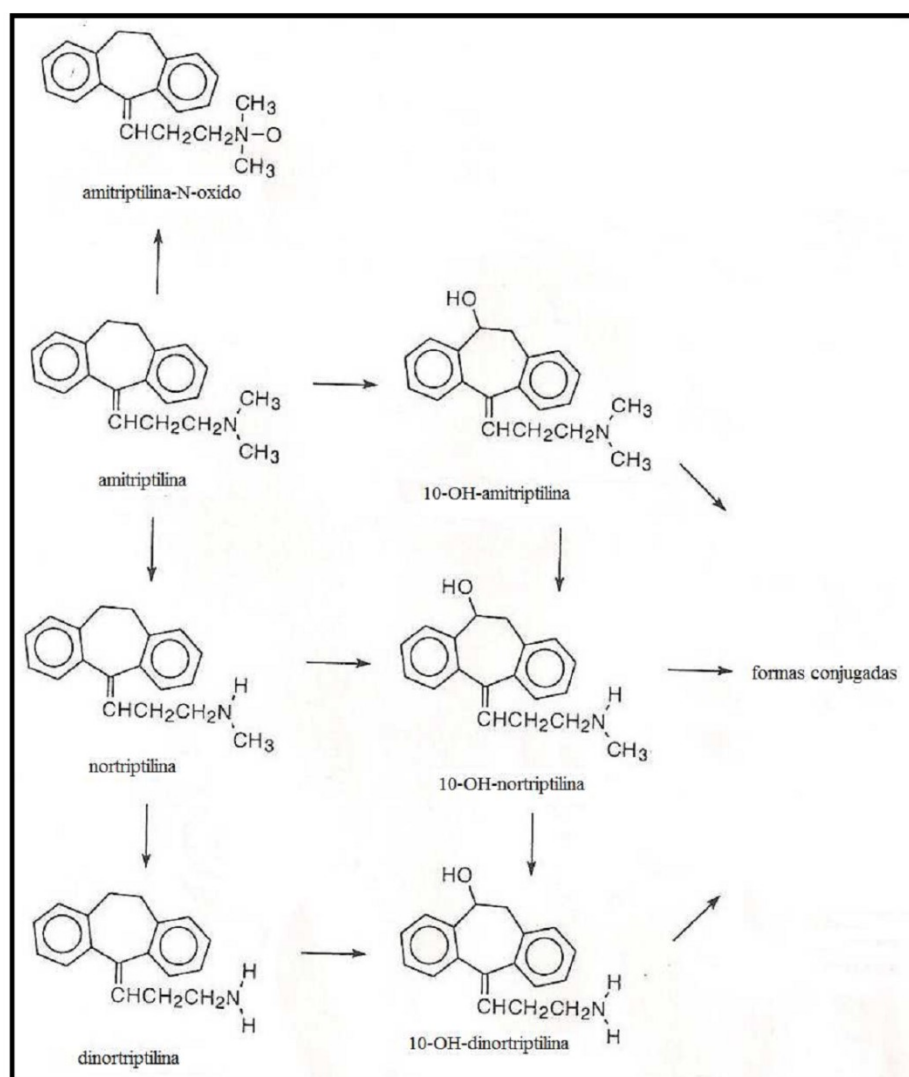
Tabela 3: Propriedades físico química da amitriptilina e do cloridrato de amitriptilina

Propriedades	Amitriptilina	Cloridrato de Amitriptilina
Peso molecular (g/mol)	277,4	313,87
Fórmula molecular	C ₂₀ H ₂₃ N	C ₂₀ H ₂₃ N.HCl
Constante de dissociação pKa (25°C)	9,4	9,4
Coloração	Amarelo pálido ou acastanhado	Branco cristalino
Solubilidade em água	Praticamente insolúvel em água	Solúvel em água, álcool, clorofórmio e metanol e insolúvel em éter
Ponto de fusão	196 - 197 °C	187 - 189,5 °C
Estrutura molecular	Compostos homopolicíclicos aromáticos	Compostos homopolicíclicos aromáticos

Fonte: Elaborada pela autora.

A amitriptilina é transportada pela albumina ou pela α -1-glicoproteína ácida (DRUGBANK, 2017), e é metabolizada exclusivamente no fígado, com efeito de primeira passagem, sendo desmetilada para o seu principal metabólito ativo, a nortriptilina (KEEGDRUG, 2018), mediante reações de oxidação e posteriormente conjugado com ácido glucurônico numa série de compostos mais polares. A biotransformação da amitriptilina é catalisada principalmente pelas isoenzimas hepáticas e citocromo P450 (Figura 9) (NASCIMENTO, 2011; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

Figura 9: Principais produtos de biotransformação da amitriptilina



Fonte: Nascimento (2011).

Na literatura não há um consenso quanto ao tempo de meia vida da amitriptilina, variando entre 8 e 50 horas (SOUZA, 1999; AMYTRIL®, 2017; NEO

AMITRIPTILIN®, 2017). Sua variação pode ser considerada de acordo com a dosagem, sendo o tempo gasto para que a concentração plasmática da droga no organismo se reduza à metade. No organismo, pode se considerar que a amitriptilina é praticamente toda excretada na urina como conjugado de metabólitos de glucurônico ou sulfato, com uma pequena quantidade inalterada. Entre 25 a 66% do medicamento é excretado na urina dentro de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos (NASCIMENTO, 2011; AMYTRIL®, 2017; PUBCHEM, 2017). Quantidades pequenas, cerca de 8%, são excretadas em fezes através de eliminação biliar (NASCIMENTO, 2011). Ela pode também atravessar a barreira placentária e pequenas quantidades podem ser excretadas com o leite materno (DRUG BANK, 2017; PUBCHEM, 2017).

A amitriptilina exibe forte atividade anticolinérgica, efeitos cardiovasculares, incluindo hipotensão ortostática, alterações no ritmo cardíaco e condução e diminuição do limiar da convulsão. Embora não seja uma indicação rotulada, a amitriptilina é amplamente utilizada no tratamento de dor crônica não maligna como neuralgia pós-herpética e fibromialgia (NEO AMITRIPTILIN®, 2017). Além disso, a amitriptilina está estruturalmente relacionada com o ciclobenzaprina, relaxante do músculo esquelético, quanto com os antipsicóticos de tioxanteno, como o tiotixeno, sendo sedativo com indicação para a melhoria dos padrões de sono. Ainda, pode ser usada na síndrome do intestino irritável, neuropatia diabética, agitação, insônia e profilaxia da enxaqueca (DRUGBANK, 2017; PUBCHEM, 2017).

Essas ações são justificadas por conta da capacidade dos antidepressivos tricíclicos serem capazes de bloquear os receptores de histamina-H1 e receptores α 1-adrenérgicos, resultando em efeitos sedativo, hipotensivo e anticolinérgico (DRUGBANK, 2017).

Apesar de ser um medicamento comum, a amitriptilina deve ser usada com cautela e suas contraindicações devem ser consideradas, como a hipersensibilidade anterior à substância e a administração concomitante com inibidor da monoaminooxidase (NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

A amitriptilina é indicada principalmente para o tratamento de depressão. Tanto a depressão quanto outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio e há uma preocupação de que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da doença, bem como do comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento (AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

Ensaio clínico controlado demonstraram que os antidepressivos aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão e outros distúrbios psiquiátricos. Por outro lado, estudos a curto prazo não mostraram aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos. Assim, é indicado que todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorados quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose (AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

No caso da amitriptilina, a falta de experiência com o seu uso no tratamento da depressão em crianças faz com que o seu uso não seja recomendado para pacientes deprimidos com menos de 12 anos de idade. Ainda, em idosos em geral, a dose usada é a mais baixa, por ser um grupo especialmente sensível aos efeitos adversos do fármaco (AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida (AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

Dentre os efeitos adversos próprios da amitriptilina, os principais são sedação, boca seca, retenção urinária, visão turva, pressão ocular elevada, constipação, taquicardia, hipertensão, alterações no eletrocardiograma, insuficiência cardíaca, memória e delírio prejudicados, precipitação de episódios hipomaniacos ou maníacos na depressão bipolar; distúrbios gastrointestinais, como náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia; efeitos psíquicos como agitação, ansiedade, insônia, nervosismo, alterações do sono, fadiga; e efeitos neurológicos, como tremores e efeitos extrapiramidais (NASCIMENTO, 2011; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

Por outro lado, a sobredosagem da droga pode causar pressão sanguínea anormalmente baixa, confusão, convulsões, pupilas dilatadas e outros problemas oculares, concentração perturbada, sonolência, alucinações, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, redução da temperatura corporal, estupor e falta de resposta ou coma. Além disso, os sintomas de retirada incluem distúrbios gastrointestinais, ansiedade e insônia (NEO AMITRIPTILIN®, 2017). É importante ressaltar que os efeitos podem

variar de acordo com a dosagem de amitriptilina podendo considerar como valor de dose terapêutica de 0,05 a 0,25 µg/mL, tóxica de 0,3 a 0,5 µg/mL e letal à 2 µg/mL (NASCIMENTO, 2011).

A amitriptilina também pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017).

O uso combinado de cloridrato de amitriptilina com outros antidepressivos só é recomendado com o devido reconhecimento da possibilidade de potencialização e com amplos conhecimentos acerca da farmacologia dos medicamentos (AMYTRIL®, 2017; NEO AMITRIPTILIN®, 2017). Além disso, o uso crônico dos antidepressivos tricíclicos regula negativamente os β -adrenérgicos corticais cerebrais e sensibiliza os serotoninérgicos pós-sinápticos (DRUGBANK, 2017).

5 CONCLUSÃO

O nome amitriptilina provém de sua estrutura molecular, com três anéis característicos interligados, uma cadeia lateral de três átomos de carbono e um grupo amina terminal. Estando estruturalmente relacionada com o ciclobenzaprina e os antipsicóticos de tioxanteno, esta droga tem seu mecanismo de ação envolvido no bloqueio de recaptura de monoaminas. Devido à sua eficiência comprovada, a amitriptilina é considerada o padrão-ouro dos analgésicos antidepressivos, sendo amplamente utilizada, mesmo com o surgimento de novos antidepressivos, reforçando sua efetividade e indicação.

Este estudo agrega e reúne dados sobre a amitriptilina, suas características e especificações, bem como sua estrutura química, seus ligantes e seus efeitos bioquímicos e fisiológicos, incluindo tempo de meia vida, rota de eliminação que atualmente se encontram fragmentados e isolados em vários bancos de dados e bibliografias, se consolidando como uma pesquisa aprofundada no tema, podendo ser utilizada como referência para outros estudos em química de macromoléculas.

6 REFERÊNCIAS

AMYTRIL®. **Cloridrato de amitriptilina**. São Paulo: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF/SP nº 10.446. Bula de remédio. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=29683002016&pIdAnexo=4429077. Acesso em: 04 nov. 2017.

ANDRADE, R. V.; SILVA, A. F.; MOREIRA, F. N.; SANTOS, H. P. S.; DANTAS, H. F.; ALMEIDA, I. F.; LOBO, L. P. B.; NASCIMENTO, M. A. Atuação dos neurotransmissores na depressão. **Revista Ciências Farmacêuticas**, v. 1, n. 1, p. 1-4, 2003.

BALLONE G. PsiqWeb. **Depressão: fisiopatologia**. Disponível em: <http://psiqweb.net/index.php/depressao-2/depressao-fisiopatologia/>. Acesso em: 14 jun. 2017.

BITTENCOURT, S. **Neuromoduladores e neurotransmissores: noção geral**. Disponível em: http://www.neurofisiologia.unifesp.br/neuromoduladores_nocaogeral_simonebittencourt.pdf. Acesso em: 25 out. 2018.

BITTENCOURT, S. C.; CAPONI, S.; MALUF, S. Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. **Mana**, v. 19, n. 2, p. 219-247, 2013.

BRASIL, H. H.; FILHO, J. F. B. Psicofarmacoterapia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v. 22, Supl. 2, p. 42-47, 2000.

BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos. **Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, Ano VI, n. 18, 2012.

CABRAL, A. P. T.; LUNA, J. F.; SOUZA, K. N.; MACEDO, L. M.; MENDES, M. G. A.; MEDEIROS, P. A. S.; GOMES, R. M. O estresse e as doenças psicossomáticas. **Revista de Psicofisiologia**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 1997.

CAMPIGOTTO, K. F.; TEIXEIRA, J. J. V.; CANO, F. G.; SANCHES, A. C. C.; CANO, M. F. F.; GUIMARÃES, D. S. L. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 35, Sup. 1, p. 1-5, 2008.

CRIADO, P. R.; CRIADO, R. F. J.; MARUTA, C. W.; FILHO, C. D. M. Histamina, receptores de histamina e anti-histamínicos: novos conceitos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 195-210, 2010.

DRUGBANK. **Amitriptyline: DB00321**. Disponível em: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00321>>. Acesso em: 04 nov. 2017.

DUARTE, E. H.; GORLA, F. A.; SARTORIA, E. R.; TARLEYA, C. R. T. Determinação voltamétrica de amitriptilina em formulações farmacêuticas com eletrodo de diamante dopado com boro explorando medidas em meio ácido. **Química Nova**, v. 37, n. 9, 1496-1502, 2014.

EMBL-EBI (CHEBI:2666). **Amitriptyline**. Disponível em: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:2666>. Acesso em: 14 out. 2018.

FERNANDES, E. V.; RAMOS, S. P.; ESTANISLAU, C.; VENANCIO, E. J. Efeitos comportamentais e imunológicos da fluoxetina em ratos submetidos ao nado forçado. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 28, n. 4, p. 409-415, 2012.

FREITAS, M. B.; COSTA, P. R.; BRITO, J. O.; VIEIRA, E. P.; MAIA, P. P.; SIQUEIRA, M. E. P. B. Amitriptilina e nortriptilina em plasma: extração em fase sólida por polímeros de impressão molecular e sílica octadecila para análise cromatográfica em fase líquida de alta resolução. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 1, p. 70-79, 2009.

GUARDIOLA, A.; TERRA, A. R.; FERREIRA, L. T. C.; LONDERO, R. G. Uso de amitriptilina na síndrome de hiperatividade com déficit de atenção. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, v. 57, n. 3A, p. 599-605, 1999.

KEEG DRUG. **Amitriptyline hydrochloride: D00809**. Disponível em: https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D00809. Acesso em: 11 out. 2018.

KEY ORGANICS. **Amitriptyline hydrochloride: KS-1291**. Disponível em: <https://www.keyorganics.net/amitriptylinehydrochloride-mfcd00012537-549-18-8-c20h24cln.html>. Acesso em: 12 dez. 2018.

LIMA, C. A. M.; BAUMANN, P.; EAP, C. B. Concentrações plasmáticas de paroxetina em pacientes adultos e idosos com depressão. **Revista Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 13-18, 2008.

MACHADO, V. M. P. S. **A influência da emoção na memória e no aprendizado**. 2011. 57 f. Monografia (Especialização em Neurociência Pedagógica) - Universidade Candido Mendes, 2011.

MEDAWAR, C. V.; MATHEUS, M. E. Antidepressivos tricíclicos e gabapentinóides: uma análise do perfil farmacológico no tratamento da dor neuropática. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 93, n. 3, p. 290-297, 2012.

MESQUITA, M. H. R. **Aplicação da espectroscopia vibracional no infravermelho (FT-IR) como técnica no controle de qualidade de medicamentos**. 2013. 87 f. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) - Universidade do Vale do Paraíba, 2013.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, Supl. 1, p. 24-40, 1999.

MOTTA, C. C. L. L.; MORÉ, C. L. O. O.; NUNES, C. H. S. S. O atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na atenção básica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 3, p. 911-920, 2017.

NADAL-VICENS, M.; CHYUNG, J. H.; TURNER, T. J. **Farmacologia da neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica central**. In: GOLAN, D.E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

NASCIMENTO, F. E. **Determinação da amitriptilina e do seu metabolito nortriptilina em sangue por GC/MS**. 2011. 116 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.

NEO AMITRIPTILIN®. **Cloridrato de amitriptilina**. Anápolis: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Resp.: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho -CRF/GO nº 3.524. Bula de remédio. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24080832016&pIdAnexo=3965823. Acesso em: 04 nov. 2017.

ONU NEWS. **OMS: mais de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão no mundo**. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2017/02/1578281-oms-mais-de-300-milhoes-de-pessoas-sofrem-de-depressao-no-mundo>. Acesso em: 08 dez. 2018.

PERES, M. Cefaleias.com.br. **Neurotransmissores: serotonina, dopamina, noradrenalina**. Disponível em: <https://cefaleias.com.br/saude-e-bem-estar/neurotransmissores>. Acesso em: 03 nov. 2017.

PUBCHEM. Open Chemistry Database. **Amitriptyline: PubChem CID 2160**. Disponível em:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amitriptyline#section=Top/>. Acesso em: 06 nov. 2017.

QUEIROZ, L. J.press. **Depressão e bioquímica cerebral: além do aspecto psicológico**. 2015. Disponível em:
<http://jpress.jornalismojunior.com.br/2015/05/depressao-bioquimica-cerebral-alem-aspecto-psicologico/>. Acesso em: 14 jun. 2017.

RODRIGUES, S. A. Clorpromazina, $C_{17}H_{19}N_2S$ Cl. **PUBLISBQ, Química Nova Interativa**. Disponível em: <http://qnint.sbq.org.br/novo/index.php?hash=molecula.264>. Acesso em: 28 ago. 2018.

SDRUGS. **Amitriptyline**. Disponível em: <https://www.sdrugs.com/?c=drug&s=librodep&ingredient=amitriptyline%20hydrochloride/chlordiazepoxide>. Acesso em: 14 jun. 2018.

SILVA, D. K.; ANDRADE, F. M. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 1-11, 2008.

SILVA, J. R.; VARGEM, D. S.; SOUSA, M. C.; PINTO, I. B. O consumo de amitriptilina e nortriptilina no Hospital Espírita Psiquiátrico de Anápolis. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 18, n. 1, p. 3-8, 2014.

SOUZA, F. G. M. Tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, s. 1, p. 18-23, 1999.

STULZER, H. K.; SILVA, Q. A.; STULZER W. J. Antidepressivos de liberação modificada: estudos comparativos dos medicamentos comercializados no Brasil. **Revista Visão Acadêmica**, v. 7, n. 2, p. 1-11, 2006.

TOLEDO, R. A.; MAZO, L. H.; SANTOS, M. C.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F.; CAVALHEIRO, E. T. G. Estudo eletroquímico e químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico amitriptilina. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 456-461, 2005.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de Anatomia e Fisiologia**, 14^a ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2016, 1216 p.

VENTURA, A. L. M.; ABREU, P. A.; FREITAS, R. C. C.; SATHLER, P. C.; LOUREIRO, N.; CASTRO, H. C. Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010.

WHO. **Depression**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 12 dez. 2018.