

---

ARTIGO ORIGINAL

# Redução do tempo de latência para o efeito antidepressivo pela administração de pindolol

[Rosane Salvi<sup>1</sup>](#), [Renato Dutra Dias<sup>2</sup>](#), [Flávio Kapczinski<sup>3</sup>](#)

---

## RESUMO

Diferentes fármacos antidepressivos aumentam os níveis extracelulares de serotonina (5-HT) nos núcleos da rafe e do mesencéfalo. Como resultado desse aumento, ocorre ativação dos autoreceptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> que, por mecanismo de *feedback* negativo, determina uma subsequente redução na liberação de 5-HT. Esse mecanismo tem sido implicado como uma das causas do retardo no início de ação dos inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) após sua administração. Por essa razão, diversos autores têm sugerido a utilização de drogas bloqueadoras dos auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub> na tentativa de elevar, de forma mais precoce, os níveis de 5-HT na sinapse. O pindolol tem sido empregado para esse fim. Neste artigo são revisadas as evidências que apontam para um efeito do pindolol como redutor do tempo de latência para início de ação dos antidepressivos. A interação farmacocinética entre pindolol e ISRSs, em nível do CP 450, é igualmente avaliada neste estudo.

**Unitermos:** Inibidores da recaptação de serotonina; Período de latência; Pindolol; 5-HT.

## ABSTRACT

### **Pindolol as a means to decrease the latency period to obtain antidepressant effect**

Antidepressant drugs of different groups increase extracellular levels of serotonin (5-HT) in nuclei at rafe and midbrain. 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors are activated as a result of higher levels of 5-HT in the synapse. This inhibitory mechanism has been implicated as one of the reasons why serotonin reuptake inhibitors (SRISs) have a delayed onset of action after its administration. Accordingly, drugs which block the 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptor have been put forward as a means to increase, in a shorter period of time, levels of 5-HT in the synapse. Pindolol has been used with this purpose. This paper puts together evidence pointing to an effect of pindolol in reducing the time of latency for antidepressant activity. The pharmacokinetic interaction between pindolol and SSRIs at CP 450 level is also evaluated in this study.

**Key words:** Selective serotonin reuptake inhibitors; Latency period; Pindolol; 5-HT.

---

## A SINAPSE SEROTONÉRGICA

Diversos neurotransmissores têm sido implicados na fisiopatologia da depressão. Apesar de repetidos esforços, as perturbações na neurotransmissão relacionadas às modificações do humor não estão totalmente esclarecidas. Evidências recentes indicaram que o aumento na neurotransmissão serotoninérgica pode estar vinculada à resposta terapêutica de diferentes tipos de antidepressivos. Duas séries de observações clínicas produziram resultados convincentes que dão suporte a essa linha de abordagem:

- fármacos inibidores da recaptação da serotonina têm demonstrado eficácia no tratamento da depressão maior. Esses compostos pertencem a famílias químicas diferentes, tendo em comum a propriedade de elevar os níveis de serotonina (5-HT) na sinapse;
- a inibição da síntese de serotonina em pacientes deprimidos por meio do uso da triptofano-hidroxilase e/ou pela introdução de condições controladas que determinem redução de triptofano produziu uma recaída rápida no quadro depressivo (Blier e de Montigny, 1994).

No cérebro humano existem cerca de 10 bilhões de neurônios e estima-se que 250 mil pertençam ao sistema serotoninérgico. Esses neurônios são encontrados principalmente nos núcleos da rafe e do mesencéfalo. O processo de despolarização no neurônio pré-sináptico promove a exocitose de 5-HT para a fenda sináptica e o espaço extracelular cerebral. A serotonina liberada pode ativar tanto receptores pré quanto pós-sinápticos, sendo que os últimos estão localizados no neurônio-alvo, determinando um número de eventos intracelulares responsáveis pelos efeitos biológicos atribuídos a esse neurotransmissor (Bloom, 1996). As múltiplas ações da serotonina são explicadas pela interação dessa com mais de um subtipo de receptor. A classificação recente propõe a existência de 7 famílias de receptores para a serotonina. Os receptores pertencentes à classe 5-HT<sub>1</sub> são dispostos ainda em subclasses 1A, 1B (1Db), 1D, 1E e 1F. Quando ativados, produzem inibição da adenilciclase. O receptor 5-HT<sub>1A</sub> encontra-se igualmente envolvido no fluxo de íons (tabela 1).

**TABELA 1**  
**Características dos auto-receptores da serotonina**

Receptor	Agonistas	Antagonistas	Sinal de transdução	Localização princ.
5-HT <sub>1A</sub>	8-OH-DPAT buspirona ipsapirona	piperona (-) propranolol (-) pindolol (-) tertatolol WAY-100 135 WAY- 100 635 BMY-7378	adenilciclase canais de K <sup>+</sup> canais de Ca <sub>v</sub> <sup>+</sup>	Estruturas límbicas Núcleos da rafe
5-HT <sub>1B</sub> *	RU24969 CP 93 129 sumatriptam	LM 21 009 (-) pindolol	adenilciclase	Sistema extrapirar
5HT <sub>1D</sub>	RU 24 969 sumatriptam	LM 21 009	adenilciclase	Sistema extrapirar

\* também referido como 5-HT<sub>1DB</sub>.

Romero et al., 1994, 1996 a, d; Gardier et al., 1995; Bush, 1996.

Os subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> têm localização pré-sináptica. Auto-receptores 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub> encontram-se nas terminações nervosas e regulam a liberação do neurotransmissor. Os subtipos 5-HT<sub>1A</sub> localizam-se na área somatodendrítica e promovem a inibição de disparos do neurônio. Na Tabela 1 encontram-se informações adicionais sobre os auto-receptores somatodendríticos (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>1D</sub>), como função, localização e substâncias que apresentam ação agonista e antagonista.

A classe de receptores 5-HT<sub>2</sub> está ligada à fosfolipase C envolvida na ativação de dois *segundo mensageiros*, diacilglicerol e inositol trifosfato. A localização dos receptores 5HT<sub>2</sub> é pós-sináptica, podendo estar envolvidos na agregação de plaquetas e contração de musculatura lisa. Os receptores 5-HT<sub>3</sub> têm sua ativação ligada ao fluxo de íons, determinando uma rápida despolarização. Estão localizados no trato gastrointestinal e no sistema nervoso central. Os receptores 5-HT<sub>4</sub> estão distribuídos amplamente no organismo, sendo identificados nos neurônios da musculatura lisa e nas células secretoras. Recentemente foram identificadas ainda outras 3 famílias de receptores (5-HT<sub>5,6,7</sub>), mas suas funções fisiológicas não estão esclarecidas.

A concentração de 5-HT extracelular é controlada pela ação enzimática e pela atividade dos receptores pré-sinápticos (auto-receptores): receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>, localizados no corpo celular neuronal e dendritos e por subtipos 5-HT<sub>1B</sub> presentes na terminação do neurônio. Em torno de 80% da 5-HT liberada é recaptada para o neurônio pré-sináptico por meio de transporte específicos de membrana, mediado pela ativação dos auto-receptores (Gardier, 1995; Bush, 1996).

Diversos fármacos empregados no tratamento da depressão maior determinam modificações nos níveis de neurotransmissor na sinapse. Os antidepressivos tricíclicos atuam em neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos por inibição, com diferentes potências, na recaptação desses neurotransmissores. Inibidores da monoamina-oxidase aumentam a transmissão noradrenérgica e serotoninérgica por reduzir o metabolismo do neurotransmissor. Inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, dentre outros, são empregados igualmente no tratamento da depressão. Apesar de atuarem por mecanismos diferentes, os compostos dessas três classes farmacológicas têm em comum a capacidade de promover um aumento de 5-HT na sinapse.

Mesmo que os ISRSs tenham provado sua eficácia no tratamento da depressão maior, é necessário um tempo de aproximadamente 2 ou 3 semanas para que o efeito clínico se instale. Diversos autores têm definido esse fenômeno como *período de latência*. Dentre as explicações formuladas, foi sugerido que o retardo no início do efeito desses medicamentos se deva a uma redução inicial do ritmo de disparo dos neurônios serotoninérgicos (Artigas, 1993, 1994, 1995; Blier e Bergeron, 1995, 1996; Pérez, 1997). Com base nessas informações, Artigas et al. (1996) e Romero et al. (1994; 1996 a,b,c,d,) realizaram experimentos envolvendo o uso de (S) - UH-301 e WAY 100 635 (antagonistas dos auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>), tendo evidenciado o papel desses receptores nos mecanismos de *feedback* negativo regulando nos níveis de serotonina na sinapse neuronal.

Da mesma forma, Blier e de Montigny (1983) realizaram a medida do potencial de ação de neurônios serotoninérgicos, em ratos, durante tratamentos agudo e crônico com ISRSs. Conforme os autores, o tratamento agudo (2 dias) com diferentes ISRSs atenuou de forma significativa a frequência dos potenciais de ação dos neurônios serotoninérgicos.

Seguindo a mesma linha de investigação, Arborelius et al. (1995) constataram que a administração aguda de citalopram, em um primeiro momento, reduziu significativamente a atividade elétrica das células serotoninérgicas no núcleo dorsal da rafe, resultado da ativação

dos auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>. Esse efeito foi revertido após o uso de (S)-UH-301, um antagonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>. O uso do antagonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> aumentou o efeito do citalopram na neurotransmissão serotoninérgica.

Conforme descrito na figura 1, a inibição da recaptação de 5-HT, decorrente da administração aguda de ISRSs, determina aumento da concentração desse neurotransmissor na fenda sináptica. Por sua vez, o aumento de serotonina no espaço extracelular vizinho ao corpo celular ativa os auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>, responsáveis pelo mecanismo de *feedback*. Em consequência, ocorre redução da síntese e liberação neural de serotonina. Assim, na primeira fase da terapêutica com ISRSs, correspondente clinicamente a 2 ou 3 semanas, o mecanismo de *feedback* negativo limita o fluxo serotoninérgico (*via 1*). O mecanismo de retroalimentação negativa mediado por auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub> explica o porquê de os efeitos bioquímicos dos ISRSs serem limitados no período inicial do tratamento (Blier et al., 1995; Artigas et al., 1995; Romero et al., 1996 a, b,c,d).

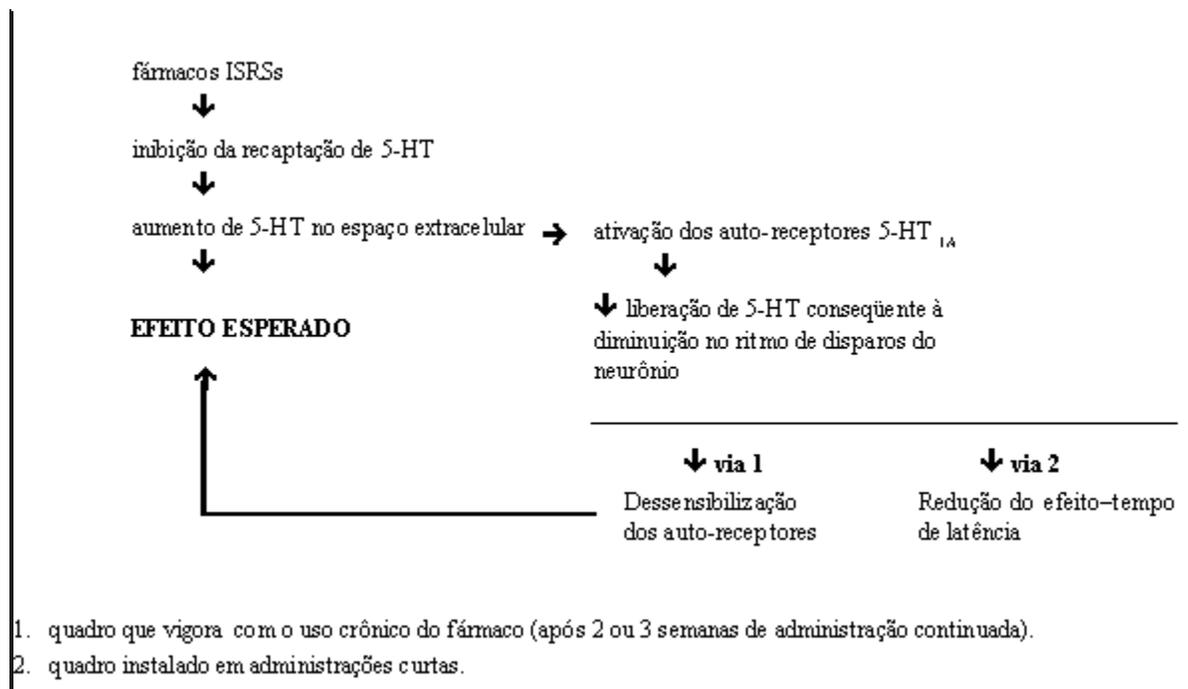
Com a manutenção do tratamento, a alteração ocorrida na atividade elétrica é gradualmente recuperada, coincidindo com a resposta clínica ao fármaco. Isso se deve à dessensibilização dos auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub>, promovendo a instalação efetiva do efeito esperado (figura 1), com elevação dos níveis de 5-HT na sinapse. A recuperação gradual da atividade dos neurônios serotoninérgicos é consistente com a observação relativa ao início tardio das manifestações clínicas desses fármacos (Artigas, 1994, 1995,1996; Blier e Bergeron, 1995, 1996).

A administração de ISRSs determina um padrão semelhante ao fisiológico em que, inicialmente, é observada ativação dos auto-receptores somatodendríticos serotoninérgicos, decorrente da presença de altas concentrações de serotonina no espaço extracelular. A atenuação da resposta dos auto-receptores é atribuída ao fenômeno de dessensibilização, em face da ativação crônica a que esses são submetidos quando em vigência de tratamentos prolongados (Hyttel, 1994).

A concentração de serotonina na sinapse promovida pela ação de inibidores da recaptação (ISRSs) depende de modificações adaptativas orgânicas (dessensibilização dos auto-receptores) que devem ocorrer para instalação do efeito (Blier e de Montigny, 1994). Conforme Invernizzi et al. (1994), a dessensibilização dos auto-receptores não está associada a modificações na densidade dos mesmos, uma vez que não foi observada nenhuma alteração quando realizada a técnica de ligação com o agonista do auto-receptor [<sup>3</sup>H] 8 - OH-DPAT nos núcleos da rafe, em ratos tratados cronicamente com citalopram.

Trabalhos recentes constataram que o efeito dos ISRSs pode ser instalado de forma mais precoce com administração simultânea de drogas antagonistas dos auto-receptores da serotonina (tabela 1). Assim, a partir das observações anteriores, a introdução de fármacos capazes de produzir um bloqueio dos auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> passou a ser adotada em pacientes depressivos, na busca de início mais precoce do efeito terapêutico. O antagonismo dos auto-receptores com a administração concomitante de ISRSs promove um aumento imediato e sustentado na concentração extracelular de 5-HT no córtex e hipocampo de ratos (Hjorth, 1994). Dreshfield et al. (1995), citados em Berman et al. (1997), demonstraram recentemente que a administração simultânea de pindolol e fluoxetina aumenta rapidamente os níveis hipotalâmicos de serotonina em roedores, de 2 a 3 vezes superior à observada com administração isolada de fluoxetina.

Estudos eletrofisiológicos e experimentos de microdiálise sugeriram que o pindolol acelera o efeito dos inibidores da recaptação de serotonina devido ao bloqueio do mecanismo de *feedback* negativo, nos auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>. O efeito determinado pelo beta-bloqueador reduziria a necessidade de dessensibilização fisiológica desses receptores, a qual normalmente se seguiria após uso continuado de ISRSs.



**Figura 1-** Seqüência de eventos observados na via serotoninérgica em decorrência da utilização de inibidores da recaptação da serotonina (ISRSs).

## USO DO PINDOLOL ASSOCIADO A INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

O pindolol é classificado farmacologicamente como medicamento beta-bloqueador não-seletivo, com atividade simpaticomimética intrínseca e possuidor de pouca ou nenhuma ação de estabilização de membrana. Usualmente é empregado no tratamento da hipertensão arterial e em alguns tipos de arritmias cardíacas. Além do efeito beta-bloqueador, o pindolol demonstrou atuar como antagonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> (Hoffman, 1996).

Em baixas doses (de 20 mg a 30 mg) administradas por via oral, o pindolol é capaz de bloquear diversas respostas mediadas pelos receptores 5-HT<sub>1A</sub> em humanos, como a hipotermia ou a secreção hormonal induzida por agonistas seletivos 5-HT<sub>1A</sub> (Romero, 1996 a). Diferente do propranolol, o pindolol não atua nos sintomas somáticos da ansiedade (Tome, 1997).

Artigas et al. (1993, 1994) e Romero et al. (1996 a,b,c) relataram evidências obtidas em estudos pré-clínicos e clínicos relacionados ao uso combinado de ISRSs e pindolol. Os resultados dos exames eletrofisiológicos deram suporte às informações de que os auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> se dessensibilizavam após tratamentos repetidos com ISRSs. O fenômeno da dessensibilização dos auto-receptores instala-se em um período de 2 a 3 semanas, que coincide com o tempo de latência observado com o uso dos ISRSs.

Nos estudos conduzidos por Artigas et al. (1993, 1994), dois grupos de pacientes com diagnóstico de

depressão maior, por meio do DSM-III-R, foram selecionados para compor a amostra. No grupo 1, formado por 5 pacientes, foram avaliadas as possíveis variações no período de latência, com o estudo de indivíduos sem história de tratamentos prévios e com escores de HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) superiores a 20. Os pacientes foram submetidos ao esquema terapêutico de paroxetina (20 mg/dia) e pindolol (7,5 mg/dia). A média do escore de HDRS desse grupo prévia à pesquisa era de 26,2 reduzindo para 6,8 após instituição de terapêutica combinada. Da mesma forma, houve uma queda no período de latência dos antidepressivos, o qual teve a duração média de 4,6 dias entre os indivíduos desse grupo.

A intensificação do efeito antidepressivo decorrente da associação medicamentosa foi investigada no grupo 2, formado por 7 indivíduos com resposta insuficiente à terapêutica anterior e escore mínimo de HDRS de 14. Os pacientes desse grupo foram estabilizados com medicação antidepressiva, como paroxetina (4), fenelzina (1), fluvoxamina (1) e imipramina (1), ao que se seguiu a administração de pindolol, na dose-padrão.

A média de HDRS prévia ao tratamento era de 24,9, passando a 7 após o tratamento. Nesse grupo, a média de duração do período de latência correspondeu a 5,6 dias.

Em ambos os grupos, 2 pacientes não desenvolveram resposta à combinação de pindolol e ISRSs em duas semanas de investigação.

Como conclusão, tendo como parâmetros o HDRS e a avaliação clínica, os autores apontaram para a atividade do beta-bloqueador como antagonista dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, o que resultou em redução do tempo de latência (Grupo 1) e em aumento da eficácia dos antidepressivos (Grupo 2).

O resultado de um estudo duplo-cego, envolvendo a combinação de fluoxetina e pindolol, conduzido por Romero et al. (1996a), em 111 pacientes portadores de DM, foi consistente com o achado de que o pindolol reduz o período de latência dos ISRSs e aumenta a ação antidepressiva dos mesmos.

Com base na mesma linha de atuação, Blier e Bergeron (1995, 1996), em estudo clínico envolvendo 28 pacientes portadores de DM, associaram o pindolol a um ISRSs (paroxetina, sertralina, fluoxetina ou IMAO reversível). A intensidade do quadro clínico foi acompanhada pelo HDRS. Nos dois grupos formados, pacientes refratários e não-refratários, houve uma redução de até 50% na escala de HDRS, após 7 dias de tratamento.

A partir das observações de Artigas et al. (1994) e Blier e Bergeron (1995,1996), diversos pesquisadores voltaram-se para avaliação do efeito do pindolol na redução do tempo de latência dos ISRSs (Tabela 2). Os resultados foram consistentes com os dados anteriores, evidenciando a redução no período de latência dos ISRSs com o uso simultâneo do beta-bloqueador (pindolol).

Nos trabalhos em que o pindolol foi empregado em associação com ISRSs, houve a preocupação em verificar o aparecimento de reações adversas. Conforme relato de Blier e Bergeron (1995), durante o período de estudo o pindolol foi retirado do esquema terapêutico de três pacientes em virtude da instalação de irritabilidade intensa.

Da mesma forma, Kraus (1997 b) fez o relato do aparecimento de hipomania em paciente feminina, 24 anos, portadora de depressão resistente à terapêutica usual, quando submetida a associação de pindolol e paroxetina. A manifestação surgiu após 5 dias de tratamento, sendo caracterizada por agitação, perda de associação e marcada atividade psicomotora, acompanhada por midríase e taquicardia.

Quadro semelhante foi descrito por Blier e Bergeron (1995), em que um paciente do grupo de investigação, em uso de paroxetina e pindolol, desenvolveu hipomania, sendo necessária a hospitalização para tratamento.

Repercussões cardiovasculares, como variações nas pressões sistólica e diastólica e na frequência cardíaca, foram igualmente investigadas durante terapêutica com pindolol, não tendo evidenciado modificações significativas. A alteração discreta nos parâmetros cardiovasculares de indivíduos normotensos é consistente, considerando-se o efeito agonista parcial do pindolol nos receptores beta-adrenérgicos \_ atividade simpaticomimética intrínseca (Hoffman, 1996).

Berman et al. (1997), em estudo duplo-cego envolvendo 43 pacientes submetidos à associação de fluoxetina e

pindolol, observaram o aparecimento de reações adversas, como edema transitório e queda de cabelos. Outros efeitos adversos corresponderam a cefaléia (44%), náuseas (33%), diarreia (28%), xerostomia (26%), obnubilação (23%), tremores (7%), zumbido (7%), borramento visual (5%) e bruxismo (5%).

É pouco provável que o efeito do pindolol, na redução do período de latência, resulte de sua capacidade em bloquear os receptores beta-adrenérgicos. Isso se deve ao fato de que o mesmo tem sido implicado no aumento da incidência de depressão em pacientes que o utilizam para o tratamento da hipertensão arterial.

O pindolol foi inicialmente incluído no esquema terapêutico com a finalidade de reduzir o período de latência dos ISRSs. Dessa forma, Artigas et al. (1994) suspenderam o mesmo quando obtiveram a instalação do efeito desejado. Os autores observaram que a retirada do fármaco determinou uma piora do quadro de depressão em uma paciente investigada, medida pelo parâmetro de HDRS. Após essa constatação, o pindolol foi novamente prescrito, sendo que a paciente se tornou eufórica após o sexto dia do reinício da medicação.

Berman et al. (1997), em estudo duplo-cego envolvendo 23 pacientes portadores de DM, não obtiveram confirmação do benefício da associação de pindolol à fluoxetina, com o intuito de reduzir o período de latência do ISRS. Na tentativa de justificar os achados negativos, os autores levantaram a possibilidade de que variáveis, como diferentes metodologias, características individuais e fármaco administrado, pudessem ser responsáveis pelo resultado negativo. Essas hipóteses foram afastadas posteriormente pelos próprios autores. Neste artigo foi chamada a atenção para existência de um fenômeno alternativo presente na interação entre fluoxetina e pindolol. Conforme os autores, deve ser considerada a possibilidade de interação farmacocinética entre pindolol e fluoxetina, a qual estaria vinculada à biotransformação hepática envolvendo o CP-450.

Blier e Bergeron (1995) obtiveram resposta clínica pouco significativa, em termos de redução do período de latência, quando da associação de sertralina e pindolol. O paciente em que esse efeito foi verificado teve seu escore de HDRS reduzido gradualmente, de 31 a 19, após 28 dias da administração de pindolol. Uma possível explicação para esse fato seria a menor afinidade da sertralina ao CP-450. Uma vez que o pindolol é biotransformado principalmente no fígado, a inexistência de competição com outra droga pelo CP-450 faria com que o beta-bloqueador fosse metabolizado mais precocemente. A conseqüente diminuição nos níveis plasmáticos de pindolol reduziria seu papel como antagonista nos receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> (Blier e Bergeron, 1995).

No entanto, Bell et al. (1998) empregaram sertralina e pindolol no tratamento da DM em uma paciente feminina, 34 anos, que respondeu favoravelmente à associação. Nesse estudo, os fármacos foram administrados em doses superiores às preconizadas nas pesquisas anteriores, o que aventou a possibilidade de que, nesse caso, a dose seja um fator que interfere no resultado de associações, com vistas a reduzir o período de latência da ação de antidepressivos do tipo ISRSs.

**TABELA 2**  
**Resumo dos estudos em que foi avaliada a associação de pindolol com antidepressivos**

<b>Autores</b>	<b>Desenho n. pac</b>	<b>Parâmetros</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Efeito</b>
Maes, Vandooleghe, Desnyder (1996)	duplo-cego 33	HDRS	fluoxetina trazzone	↑ resposta clínica
Perez, Gilabert, Faries, Alvarez, Artigas (1997)	duplo-cego 55	HDRS, CGI, PGI, MADRS	fluoxetina	↑ resposta clínica ↓ período de latência
Bakish, Hooper, Thornton, Wiens, Miller, Thibadeau (1997)	relato de caso 1	HDRS, CGI MADRS	nefazodona	↓ período de latência
Tome, Isaac, Harte, Holland (1997)	duplo-cego 48	MADRS CGI	paroxetina	↑ resposta clínica
Kraus (1997 a)	relato de caso 1	HDRS	haloperidol cortisona tranilcipromina	↓ período de latência
Tome, Cloninger, Watson, Isaac (1997)	duplo-cego 26	TCI Inventário Cloninger	paroxetina	↑ resposta clínica

CGI= Clinical Global Impressions; HAM-A= Hamilton anxiety Scale; HDRS= Hamilton Depression Rating Scale; MADRS= Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PGI= Patient Global Impression

## COMENTÁRIOS

Os resultados de diferentes estudos indicaram que a associação de ISRSs ao pindolol pode reduzir o período de latência e/ou aumentar a eficácia desses antidepressivos. É reconhecida que parte das ações descritas se deve a uma interação farmacodinâmica existente entre os medicamentos, envolvendo os auto-receptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub>.

Entretanto, diversos autores têm proposto a existência de um fenômeno alternativo envolvido na associação entre pindolol e fluoxetina. A fluoxetina e seu metabólito (norfluoxetina) produzem uma inibição significativa na atividade da fração CP450 2D6 do sistema enzimático microsomal hepático. A inibição pode persistir após a suspensão da fluoxetina devido à longa meia-vida de seu metabólito ativo \_ norfluoxetina, que corresponde a 8 dias (Otton, 1993; Bell, 1998).

Segundo Preskorn et al. (1993) e Otton et al. (1993), a inibição da atividade do CP -450 2D6 é um dos mecanismos envolvidos na instalação de reações adversas quando da associação de medicamentos que sejam substrato dessa enzima, como nortriptilina, desipramina, imipramina, haloperidol, tioridazina, metoprolol, encainida e mexiletina. Bergstrom et al. (1992) observaram que doses únicas e múltiplas de fluoxetina inibem a hidroxilação da imipramina, uma reação catalisada pelo CP - 450 2D6.

Estudos *in vitro*, realizados em microsomas hepáticos humanos, demonstraram que tanto a fluoxetina como seu metabólito (norfluoxetina) são potentes inibidores do citocromo P-450 2D6 (CY2D6). Assim, os níveis plasmáticos de outros fármacos que dependam desse sistema para a biotransformação estarão elevados, resultando em aumento da intensidade do efeito e das reações adversas. Conforme Otton et al. (1993), a inibição do CP-450 constitui-se em característica geral dos inibidores da recaptção de serotonina, sendo que fluoxetina e norfluoxetina demonstraram esse efeito de forma mais intensa que os demais compostos do grupo. Assim, deve-se considerar a possibilidade de uma interação farmacocinética envolvendo associações de ISRSs com outros compostos que sejam substrato dessa enzima.

Maes et al. (1996) referem igualmente a presença de interações farmacocinéticas na eficácia do tratamento combinado de trazzone e fluoxetina. A introdução de fluoxetina a um paciente recebendo trazzone promoveu um aumento significativo da concentração sanguínea desse último. Dando suporte à linha de interação farmacocinética, foi observado que os níveis plasmáticos de antidepressivos tricíclicos aumentam após a administração de fluoxetina o que, conforme esses autores, se deve à inibição da isoenzima CP-450-2D6, promovida pela fluoxetina e/ou por seu metabólito, a norfluoxetina.

A administração de fluoxetina pode resultar na inibição do CP-450, isoenzima hepática 2D6 (CYP4502D6) responsável pela biotransformação de muitos bloqueadores beta-adrenérgicos. Assim, os níveis sanguíneos de pindolol serão superiores quando o beta-bloqueador for administrado juntamente com um fármaco que tenha a capacidade de inibir o CP-450. Enquanto ocorrer a inibição do CP-450 por ISRSs, o pindolol permanecerá por mais tempo na forma original, ampliando sua atuação nos auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub>.

Foi possível constatar, nos estudos descritos, que a interação farmacocinética envolvendo o CP-450 é considerada como um mecanismo adicional na justificativa da redução do período de latência, envolvendo a associação de ISRSs e pindolol. Assim, o prosseguimento de estudos que tenham como base a investigação farmacocinética se justificam, uma vez que os resultados obtidos permitem a adoção de medidas que conduzem ao aumento da eficácia do fármaco, com redução do desconforto determinado por efeitos adversos. Isso é possível devido ao conhecimento da curva dose-resposta, a problemas associados a farmacocinética não-linear ou à determinação do tempo de meia-vida do medicamento.

Da mesma forma, é igualmente possível a identificação de efeitos paradoxais decorrentes do uso de ISRSs, uma vez que a aparente piora do quadro depressivo poderia estar associada a efeitos dose-dependentes, como ansiedade, distúrbios do sono e cansaço (Preskorn, 1993). O reconhecimento do padrão cinético dos ISRSs permite a identificação de características farmacológicas que possam estar envolvidas em interações medicamentosas de risco. Em relação a esse grupo de medicamentos, as interações podem estar associadas à inibição das isoenzimas microsossomais hepáticas.

---

## REFERÊNCIAS

- Aghajanian, G.; Lakoski, J. \_ Hyperpolarization of serotonergic neurons by serotonin and LSD: studies in brain slices showing increased K<sup>+</sup> conductance. *Brain Research* 305: 181-185, 1984.
- Anderson, G. \_ Comments on "Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of Major Depression" *J Clin Psychopharmacol* 16(3): 256, 1996.
- Arborelius, L.; Nomikos, G.; Grillner, P.; Hertel, P.; Höök, B.; Hacksell, U. & Svensson, T. \_ 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonists increase the activity of serotonergic cells in the dorsal raphe in rats treated acutely or chronically with citalopram. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 352: 157-165, 1995.
- Artigas, F. \_ 5-HT<sub>1A</sub> and antidepressants: new views from microdialysis studies. *TiPS* 14: 262, 1993.
- Artigas, F.; Perez, V. & Alvarez, E. \_ Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 51: 248-251, 1994.
- Artigas, F. \_ Pindolol, 5-hydroxytryptamine, and antidepressant augmentation. *Arch Gen Psychiatry* 52: 969-971, 1995.
- Artigas, F.; Romero, L.; De Montigny, C. & Blier, P. \_ Acceleration of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT<sub>1A</sub> antagonists. *TiNS* 19(9): 378-383, 1996.
- Bakish, D.; Hooper, C.I.; Thornton, M.D.; Wiens, A.; Miller, A. & Thibadeau, C. \_ Fast onset: an open study of the treatment of major depressive disorder with nefazodone and pindolol combination therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 91-97, 1997.
- Bell, C.; Wilson, S. & Nutt, D. \_ Pindolol augmentation of sertraline in resistant depression and its effect on sleep. *J Pharmacol* 12(1): 105-107, 1998.
- Bergstrom, R.F.; Peyton, A.I. & Lemberger, L. \_ Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction. *Clin Pharmacol Ther* 51: 239-48, 1992.

Berman, R.; Darnell, A.; Miller, H.; Anand, A. & Charney, D. \_ Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of Major Depression: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 154 (1): 37-43, 1997.

Blier, P. & De Montigny, C. \_ Electrophysiological investigations on the effect of repeated zimeldine administration on serotonergic neurotransmission in the rat. *J Neurosci* 3(6): 1270-1278, 1983.

Blier, P. & De Montigny, C. \_ Current advances and trends in the treatment of depression. *TiPS* 15: 220-226, 1994.

Blier, P. & Bergeron, R. \_ Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 15(3): 217-222, 1995.

Blier, P. & Bergeron, R. \_ Sequential administration of augmentation strategies in treatment \_ resistant obsessive- compulsive disorder: preliminary findings. *Int Clin Psychopharmacol* 11: 37-44, 1996.

Bloom, F.E. \_ Neurotransmission and the Central Nervous System. In: Goodman and Gilman's \_ *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Joel Hardman e Lee Lindbird editores. 9ª ed. McGraw-Hill, New York, 1996.

Bush, E.S. & Mayer, S.E. \_ 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists. In: Goodman and Gilman's \_ *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Joel Hardman e Lee Lindbird editores. 9ª ed. McGraw-Hill, New York, 1996.

Gardier, A.M.; Malagié, I.; Trillat, A.C.; Jacquot, C. & Artigas, F. \_ Role 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam Clin Pharmacol* 10: 16-27, 1996.

Hjorth, S. & Auerbach, S. \_ Further evidence for the importance of 5- HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the action of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur J Pharmacol* 260: 251-255, 1994.

Hoffman, B.B. & Lefkowitz, R.J. \_ Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Goodman and Gilman's \_ *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Joel Hardman e Lee Lindbird editores. 9ª ed. McGraw-Hill, New York, 1996.

Hoyer, D. & Schoeffter, P. \_ 5-HT receptors: subtypes and second messengers. *J Recept Research* 11(1-4): 197-214, 1991.

Hyttel, J. \_ Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 9(1): 19-26, 1994.

Invernizzi, R.; Bramante, M. & Samanin, R. \_ Chronic treatment with citalopran facilitates the effect of a challenge dose on cortical serotonin output: role of presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 260: 243-246, 1994.

Isaac, M. & Tome, M. \_ Selective serotonin reuptake inhibitors plus pindolol. *Lancet* 350: 288-289, 1997.

Jolas, T.; Haj-dahmane, S.; Lanfumey, L.; Fattaccini, C.M.; Kidd, E.; Adrien, J.; Gozlan, H.; Lemaitre, B. & Hamon, M. \_ (-) tertalol is a potent antagonist at pre- and postsynaptic serotonin 5- HT<sub>1A</sub> receptors in the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347: 453-463, 1993.

Kraus, R. \_ Rapid cycling triggered by pindolol augmentation of paroxetine, but not with desipramine. *Depression* 4: 92-94, 1997a.

Kraus, R. \_ Pindolol augmentation of tranylcypromine in psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol* 17

(3): 225-6, 1997b.

Kreiss, D. & Lucki, I. \_ Effects of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measures *in vivo*. *J Pharmacol Exp Therap* 274(2): 866-876, 1995.

Maes, M.; Vandoolaeghe, E. & Desnyder, R. \_ Efficacy of treatment with tradozone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 16(41): 201-210, 1996.

Otton, S.V.; Wu, D.; Joffe, R.; Cheung, S. & Seller S,E. \_ Inhibition by fluoxetine of cytochrome P450 2D6 activity. *Clin Pharmacol. Therap* 53(4): 401-409, 1993.

Pérez, V.; Gilaberte, I.; Faries, D.; Alvarez, E. & Artigas, F. \_ Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 349(31): 1594-1597, 1997.

Preskorn, S. \_ Pharmacokinetics of antidepressants: Why and how they are relevant to treatment. *J Clin Psychiatry* 54(Suppl): 14-33, 1993.

Romero, L.; Celada, P. & Artigas, F. \_ Reduction of *in vivo* striatal 5-hydroxytryptamine release by 8-OH-DPAT after inactivation of Gi / Go proteins in dorsal raphe nucleus. *Eur J Pharmacol* 265: 103-106, 1994.

Romero, L.; Casanovas, J.; Hervás, I.; Cortés, R. & Artigas, F. \_ Strategies to optimize the antidepressant action of selective serotonin reuptake inhibitors. In: Skolnick, P. (ed.) \_ *Antidepressants: New Pharmacological Strategies*. Humana Press Inc.; Totowa, NJ, 1996a.

Romero, L.; Bel, N.; Casanovas, J. & Artigas, F. \_ Two actions are better than one: avoiding self-inhibition of serotonergic neurones enhances the effects of serotonin uptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 11(Suppl 4): 1-8, 1996b.

Romero, L.; Hervás, I. & Artigas, F. \_ The 5-HT<sub>1A</sub> antagonist WAY-100635 selectively potentiates the presynaptic effects of serotonergic antidepressants in rat brain. *Neuroscience* 219: 123-126, 1996c.

Romero, L.; Bel, N.; Artigas, F.; De Montigny, C. & Blier, P. \_ Effect of pindolol on the function of pre- and postsynaptic 5 HT<sub>1A</sub> receptors: *In vivo* microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. *Neuropharmacol* 15(4): 349-360, 1996d.

Tome, M.B.; Isaac, M.T.; Harte, R. & Holland, C. \_ Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 81-89, 1997.

Tome, M.B.; Cloninger, R.; Watson, J. & Isaac, M. \_ Serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency: personality variables and response to paroxetine and pindolol. *J Affect Disord* 44: 101-109, 1997.

---

<sup>1</sup> Professora Assistente dos Departamentos de Ciências Fisiológicas e Medicina Interna da PUCRS.

<sup>2</sup> Professor do Departamento de Ciências Fisiológicas da PUCRS e do Curso de Pós-graduação em Bioquímica da UFRGS.

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e do Curso de Pós-graduação em Bioquímica da UFRGS.

## Índice

*Endereço para correspondência:* Rosane Salvi,  
Instituto de Biociências da PUCRS. Avenida Ipiranga,  
6.681, CEP 90619-900. Porto Alegre, RS. Fax.: (051)  
320-3612. E-mail: [salvi@cpovo.net](mailto:salvi@cpovo.net)