

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM ATENÇÃO BÁSICA EM SAÚDE DA
FAMÍLIA**

JÚLIO CÉSAR FIGUEIREDO DOS SANTOS

**ANÁLISE DA TOXICIDADE DOS ANTIDEPRESSIVOS
TRICÍCLICOS (ADTS) E PLANO DE INTERVENÇÃO**

**LAGOA SANTA-MINAS GERAIS
2014**

JÚLIO CÉSAR FIGUEIREDO DOS SANTOS

**ANÁLISE DA TOXICIDADE DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS
(ADTS) E PLANO DE INTERVENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Certificado de Especialista.

Orientadora: Profa. Dra Matilde Meire Miranda Cadete

**LAGOA SANTA-MINAS GERAIS
2014**

JÚLIO CÉSAR FIGUEIREDO DOS SANTOS

**ANÁLISE DA TOXICIDADE DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS
(ADTS) E PLANO DE INTERVENÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Certificado de Especialista.

Orientadora: Profa. Dra Matilde Meire Miranda Cadete

Banca examinadora

Profa. Dra Matilde Meire Miranda Cadete- orientadora

Dra Adelaide De Mattia Rocha

Aprovado em Belo Horizonte, 24/04/2014.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ADT | Antidepressivos tricíclicos |
| DSM – IV | 4ª edição do Manual Estatístico de Diagnóstico de Transtornos Mentais |
| ECG: | Eletrocardiograma |
| IMAOs | Inibidores de monoaminoxidase |
| ISRSs | Inibidores seletivos da recaptação de serotonina |
| ISRSN | Inibidor seletivo de recaptura de serotonina/noradrenalina |
| MAO | Enzima monoaminoxidase |
| PBE | Prática baseada em evidências |

RESUMO

O município de Jaboticatubas tem uma extensão territorial de 1.114km². Está situado na Região Metropolitana de Belo Horizonte e localiza-se na região Sudeste, no Estado de Minas Gerais, na Zona Metalúrgica, microrregião Calcários de Sete Lagoas. Durante as reuniões de equipe de saúde da família no município de Jaboticatubas, foi discutida a grande utilização dos medicamentos antidepressivos, principalmente o da classe de antidepressivos tricíclicos (ADTS), e constatou-se o uso indiscriminado e o acondicionamento de forma incorreta deste medicamento levando a vários casos de intoxicação. Os antidepressivos tricíclicos são uma classe de fármacos usados no tratamento sintomático da depressão e outras síndromes depressivas. Eles são reconhecidos como sendo os mais eficazes em episódios depressivos graves, embora aclamados pela eficácia são fármacos reconhecidos, também, pelo baixo índice terapêutico em relação às demais classes de antidepressivos. O presente estudo objetivou elaborar um plano de intervenção que possibilite conscientizar a população sobre os riscos da utilização inadequada dos antidepressivos tricíclicos e sobre a importância do acondicionamento apropriado. Metodologicamente, apoiou-se em uma revisão integrativa utilizando-se de estudos sobre a toxicidade dos antidepressivos tricíclicos analisando seus principais efeitos adversos e efeitos tóxicos para a criação, portanto, do plano de intervenção. Para tanto, foram realizadas pesquisas em bases de dados definidas e, a partir daí, foram coletados artigos que atendiam aos critérios de inclusão da metodologia proposta, assim como às variáveis de interesse determinadas. A pesquisa resultou em uma amostragem composta por 16 artigos selecionados de uma população de 111 trabalhos científicos. A análise dos resultados demonstrou que a utilização inadequada da droga pode desencadear autointoxicação levando às alterações cardíacas e no sistema nervoso central. As principais circunstâncias envolvidas nas intoxicações foram suicídios, automedicação e uso da droga associada com álcool. A partir da revisão realizada pode-se perceber que se trata de uma classe de fármacos com efeitos adversos e tóxicos que podem comprometer a qualidade de vida. Algumas medidas são sugeridas para diminuir essas ocorrências de intoxicação, tais como o melhor ajuste posológico dos pacientes em terapia, a associação de terapias cognitivo-comportamentais para diminuir a incidência de tentativas de suicídio, reduzir o índice de acidentes infantis devido a descuidos e a falta de conhecimentos sobre medicamentos e a realização de campanhas educativas sobre a toxicidade de medicamentos.

Palavras chave: Antidepressivos tricíclicos. Toxicidade. Conscientização.

ABSTRACT

The municipality of Jaboticatubas has a territorial extension of 1.114KM² . Is located in the Metropolitan Region of Belo Horizonte and is located in the Southeast region, in the State of Minas Gerais, in the Metallurgical, microregion calcareous Sete Lagoas. During the meeting of family health team in the municipality of Jaboticatubas, was discussed the major use of antidepressant medication, especially the class of tricyclic antidepressants (ADTS), and it was found that the use of indiscriminate and packaging incorrectly this medication leading to several cases of poisoning. The tricyclic antidepressants are a class of drugs used to treat symptoms of depression and other depressive syndromes. They are recognized as being the most effective in depressive episodes serious, although acclaimed by effectiveness are drugs recognized, also, by a low therapeutic index in relation to other classes of antidepressants. The present study aimed to elaborate a plan of action that will enable citizens' awareness of the risks of inappropriate use of tricyclic antidepressants and about the importance of appropriate packaging. Methodologically, supported in an integrative review using studies on the toxicity of tricyclic antidepressants by analyzing its main adverse effects and toxic effects for the creation, therefore, the plan of action. To this end, research in databases were performed and defined thereafter , articles that met the inclusion criteria of the proposed methodology as well as the interest of certain variables were collected . The survey resulted in a sample composed of 16 articles selected from a population of 111 scientific papers . The results showed that the inappropriate use of the drug may trigger autointoxication leading to cardiac abnormalities and central nervous system. The main circumstances involved in the poisonings were suicide , self-medication and drug use associated with alcohol . From the review carried out can be seen that it is a class of drugs with adverse and toxic effects that may impair the quality of life . Some measures are suggested to reduce these occurrences of poisoning , such as the best dosage adjustment of patients on therapy, the combination of cognitive- behavioral therapies to reduce the incidence of suicide attempts , reduce the rate of childhood accidents due to carelessness and lack of knowledge of medicines and educational campaigns about the toxicity of drugs .

Keywords: Antidepressive agentes. Toxicity. Awareness..

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 08 |
| 2 | OBJETIVO..... | 15 |
| 3 | PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS..... | 16 |
| 4 | REVISÃO DA LITERATURA..... | 31 |
| 5 | DISCUSSÃO DOS RESULTADOS..... | 40 |
| 6 | PLANO DE INTERVENÇÃO..... | 45 |
| 7 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 48 |
| | REFERÊNCIAS | 49 |

1 INTRODUÇÃO

Antes de discorrer acerca do problema que gerou este trabalho, cabe falar um pouco sobre a cidade de Jaboticatubas que teve origem nas sesmarias e cenário de atuação e estudo. De acordo com a Prefeitura Municipal de Jaboticatubas, no século XVIII, Félix da Costa, Ermitão da Caridade, iniciou as obras de construção do mosteiro de Macaúbas e na busca ansiosa de recursos, deparou com terras de aparência fértil e agradável “na barra do Jaboticatubas, Rio das Velhas abaixo”. Surgiu-lhe a ideia de conseguir posse daquela região, a qual seria colonizada para o sustento das recolhidas. Assim, de 1.716 a 1.750, as glebas foram sendo adquiridas através de Cartas de Sesmarias e incorporadas ao Mosteiro, que conseguiu a posse legalizada da região em 1.791, pela Rainha D. Maria, de Portugal. Para dar continuidade às obras e manter as recolhidas, o Mosteiro negociou partes das terras, surgindo, então, as primeiras fazendas de gado.

Em 1.753, o Capitão Manuel Gomes da Mota, proprietário da Fazenda do Ribeirão, mandou erigir uma Capela dedicada à Imaculada Conceição, onde aos poucos, foi se formando um povoado, núcleo da atual Cidade.

Com o passar do tempo, o Ribeirão passou à condição de Curato, de Freguesia, Distrito, até que, já com o território desmembrado de Santa Luzia, o Município de Jaboticatubas foi criado pela Lei nº 148, de 17 de dezembro de 1938. Jaboticatubas é uma palavra formada do tupi: yabuti-guaba-tyba, o jaboticabal. Jabuti-guaba pode também exprimir comida de cágado, fruto de que se alimenta o jaboti (ANUÁRIO, s/d., p. 343).

A denominação “Jaboticatubas” provém do nome do ribeirão que banha a localidade, o qual, por sua vez, foi assim designado em virtude da abundância de pés de jaboticatubas, planta da família das mirtáceas, gênero “Eugênia”, típica de solos úmidos de cerrado ocorrentes na área central de Minas Gerais. Por tradição adquirida, os moradores locais preferem a grafia antiga “Jaboticatubas”, que todavia não encontra respaldo nas prescrições ortográficas vigentes.

No que diz respeito as suas características físicas e localização, a Figura 1 mostra onde se localiza, seus municípios limítrofes e vias de acesso.

Figura 3: Localização e acesso ao município de Jaboticatubas/MG



Fonte: Prefeitura Municipal de Jaboticatubas.

Quanto aos aspectos geográficos, o município de Jaboticatubas tem uma extensão territorial de 1.114km². Está situado na Região Metropolitana de Belo Horizonte e localiza-se na região Sudeste, no Estado de Minas Gerais, na Zona Metalúrgica, microrregião Calcários de Sete Lagoas. Ao norte, o município limita-se com Baldim, Santana do Riacho e Morro do Pilar; a leste, por Itambé do Mato Dentro e Itabira; ao sul por Nova União, Taquaraçu de Minas e Santa Luzia; a oeste, por Lagoa Santa, Pedro Leopoldo e Matozinhos.

De acordo com o Plano Diretor de Regionalização de Minas Gerais (PDR-MG, 2004), Jaboticatubas pertence à macrorregião sanitária Centro e microrregião sanitária Belo Horizonte, Nova Lima e Caeté. Houve, ainda, estabelecimento de referências para a organização dos serviços conforme a densidade tecnológica possível por nível e as necessidades em cada um dos municípios.

Dessa forma, o usuário do sistema de saúde tem a garantia de acesso aos níveis de atenção primária no município, de atenção secundária dentro da microrregião Belo Horizonte/Nova Lima/Caeté e recorre ao pólo macrorregional Centro (Belo Horizonte) para procedimentos de alta complexidade.

Ao abordar os aspectos demográficos e considerando a área total de 1.114 Km² do município e a população de 2010 (17.119 habitantes), obtêm-se a densidade demográfica de 15,4 hab./ km². Dentro da distribuição desta mesma população observa-se um predomínio da

população masculina (50,84%) e um declínio dos munícipes que vivem em área rural, representando hoje em 37,25 %.

A tabela 1 apresenta a distribuição da população conforme o censo 2000 e a projeção do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010).

Tabela 1 – Distribuição da população segundo faixa etária, Jaboticatubas/MG, 2000-2009.

| Faixa Etária | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Menor 1 ano | 214 | 215 | 217 | 218 | 219 | 222 | 224 | 225 | 258 | 256 |
| 1 a 4 anos | 1002 | 1010 | 1014 | 1020 | 1027 | 1040 | 1047 | 1053 | 1076 | 1070 |
| 5 a 9 anos | 1291 | 1300 | 1307 | 1315 | 1323 | 1339 | 1348 | 1357 | 1363 | 1383 |
| 10 a 14 anos | 1424 | 1434 | 1443 | 1449 | 1458 | 1478 | 1488 | 1497 | 1356 | 1350 |
| 15 a 19 anos | 1437 | 1447 | 1455 | 1464 | 1471 | 1492 | 1502 | 1511 | 1431 | 1408 |
| 20 a 29 anos | 2307 | 2323 | 2336 | 2350 | 2363 | 2394 | 2410 | 2426 | 2889 | 2908 |
| 30 a 39 anos | 1862 | 1875 | 1885 | 1897 | 1907 | 1932 | 1945 | 1957 | 2285 | 2353 |
| 40 a 49 anos | 1395 | 1404 | 1413 | 1421 | 1429 | 1447 | 1457 | 1467 | 2022 | 2083 |
| 50 a 59 anos | 1038 | 1045 | 1051 | 1057 | 1063 | 1077 | 1084 | 1092 | 1465 | 1536 |
| 60 a 69 anos | 845 | 851 | 856 | 860 | 866 | 877 | 883 | 888 | 1024 | 1048 |
| 70 a 79 anos | 497 | 500 | 503 | 507 | 509 | 515 | 519 | 522 | 718 | 736 |
| 80 anos e mais | 218 | 219 | 221 | 222 | 223 | 226 | 228 | 229 | 361 | 383 |
| Total | 13530 | 13623 | 13701 | 13780 | 13858 | 14039 | 14135 | 14224 | 16248 | 16514 |

Fonte: IBGE(2010)

Os dados da tabela apontam que o maior contingente populacional encontra-se na faixa etária compreendida de 20 a 29 anos seguida da de 30 a 39 anos. Trata-se de uma parcela grande de pessoas em fase economicamente ativa.

A tabela 2 apresenta a distribuição da população de acordo com faixa etária e sexo. Os dados mostram que a população de faixa etária de menores de um ano até 50 a 59 anos, o sexo masculino é preponderante. Somente a partir da faixa etária de pessoas com mais de 60 anos, o sexo feminino é maior.

Tabela 2 – Distribuição da população segundo faixa etária e sexo, Jaboticatubas/MG, 2009.

| Faixa Etária | Masculino | Feminino | Total | % |
|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| Menor 1 | 130 | 126 | 256 | 1,5 |
| 1 a 4 | 545 | 525 | 1.070 | 6,4 |
| 5 a 9 | 701 | 682 | 1.383 | 8,3 |
| 10 a 14 | 693 | 657 | 1.350 | 8,1 |
| 15 a 19 | 742 | 666 | 1.408 | 8,52 |
| 20 a 29 | 1516 | 1.392 | 2.908 | 17,6 |
| 30 a 39 | 1202 | 1151 | 2.353 | 14,2 |
| 40 a 49 | 1090 | 993 | 2.083 | 12,6 |
| 50 a 59 | 799 | 737 | 1.536 | 9,3 |
| 60 a 69 | 520 | 528 | 1.048 | 6,3 |
| 70 a 79 | 332 | 404 | 736 | 4,4 |
| 80 e + | 155 | 228 | 383 | 2,3 |
| Total | 8.425 | 8.089 | 16.514 | 100 % |

Fonte: IBGE /2009

Quanto aos Indicadores Sociais e Sanitários, os dados da tabela 3, no período 1991-2000, mostram que a taxa de mortalidade infantil do município diminuiu 24,96%, passando de 41,54 (por mil nascidos vivos) em 1991 para 31,17 (por mil nascidos vivos) em 2000, e a esperança de vida ao nascer cresceu 5,16 anos, passando de 64,03 anos em 1991 para 69,19 anos em 2000, mas ainda está abaixo da expectativa de vida preconizada para o sudeste brasileiro para este mesmo ano, que corresponde a 72,0.

Tabela 3 - Indicadores de longevidade, mortalidade e fecundidade, Jaboticatubas/MG, 1991 e 2000.

| Indicadores | 1991 | 2000 |
|---|------|------|
| Mortalidade até um ano de idade (por 1000 nascidos vivos) | 41,5 | 31,2 |
| Esperança de vida ao nascer | 64,0 | 69,2 |
| Taxa de Fecundidade Total (filhos por mulher) | 2,9 | 2,5 |

Fonte: Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil.

O Sistema de Abastecimento de Água da cidade de Jaboticatubas começou a ser operado pela Companhia de Saneamento de Minas Gerais (COPASA-MG) em 1983. A água que é distribuída à população é captada no Rio Jaboticatubas, e também em um poço

profundo. É tratada em uma estação do tipo convencional, onde passa pelos processos de floculação, decantação, filtração, desinfecção, correção de pH e fluoretação. O sistema tem capacidade de produção máxima de 1.9 milhões de litros de água por dia. A COPASA atende em Jaboticatubas uma população de aproximadamente 7 mil habitantes. A água chega até seus imóveis percorrendo mais de 42.000 metros de redes de distribuição (COPASA, 2009).

No Distrito de São José de Almeida o Sistema de abastecimento de água foi instalado através do Programa de Saneamento Rural e é administrado pela Associação de Moradores, contando atualmente com 1500 ligações de água e 329 de esgotamento sanitário.

A população rural representa aproximadamente 47% da população total, sendo abastecida por água proveniente de córregos e cisternas caseiras, sem nenhum controle de qualidade. Já as comunidades de Alto João da Costa, Bamburral, Capão Grosso, Cardoso, Cipó, Curralinho, Joana, Palma, São Sebastião do Campinho e Vargem Grande possuem poços artesianos.

Quanto ao lixo, pode-se dizer que ocorreu uma melhoria na coleta e destinação dos resíduos sólidos no período de 1991 a 2000, conforme mostra a tabela 4. A proporção do lixo coletado sofreu um incremento de 30% no período analisado e o percentual de lixo queimado e enterrado também aumentou.

Tabela 4 – Proporção de moradores por tipo de destino de lixo, Jaboticatubas/MG, 1991 e 2000.

| Coleta de lixo | 1991 | 2000 |
|----------------------------|------|------|
| Coletado | 8,9 | 39,1 |
| Queimado (na propriedade) | 51,0 | 51,9 |
| Enterrado (na propriedade) | 0,4 | 1,3 |
| Jogado | 35,9 | 7,0 |
| Outro destino | 3,8 | 0,7 |

Fonte: IBGE (2000)

A coleta sistemática do lixo é feita diariamente na Sede e no distrito e, quinzenalmente, nas comunidades rurais, sendo o serviço terceirizado pela Prefeitura Municipal. Os resíduos são transportados até o Aterro Controlado, localizado próximo a São José de Almeida onde é realizada a triagem para reciclagem, e o restante do lixo é enterrado em valas. Os resíduos dos serviços de saúde são coletados conjuntamente como os demais resíduos, mas são acondicionados separadamente tanto no transporte quanto no aterro.

É nesse cenário sucintamente apresentado onde se localiza a Unidade Básica de Saúde (UBS) em que atuo, denominada de UBS Duarte Henriques Rodrigues – Estratégia Saúde da Família (ESF). Nela são realizadas: consulta médica, de enfermagem e odontológica. São também realizados cuidados Básicos de Saúde (curativos, imunização*, teste do pezinho, administração de medicações, remoção de sutura, puericultura, aferição de pressão arterial, glicemia capilar, aferição de dados antropométricos; exame citopatológico) e grupos operativos.

A equipe é formada por um médico, um enfermeiro, uma técnica de enfermagem, uma dentista, uma técnica de saúde bucal e sete ACS. Embora o espaço físico seja muito bem aproveitado, a área pode ser considerada inadequada, considerando a demanda e a população coberta (3606 pessoas da equipe verde).

Registra-se que a equipe tem um cronograma de trabalho visando distribuir as atividades entre as comunidades de forma que os princípios da Equidade, Universalidade e Integralidade do SUS sejam respeitados.

Buscando melhor acesso da população ao serviço de saúde e uma assistência periódica às famílias de zona rural, que moram em lugares muito distantes, a equipe conta com pontos de apoio para atendimento em cada microárea. As estruturas nem sempre são adequadas para o atendimento humanizado, são locais cedidos por associação, escolas desativadas, lar dos idosos e igrejas.

As reuniões com a comunidade (grupos, por exemplo) são realizadas no salão da associação de moradores, em igrejas ou em espaços improvisados.

Durante as reuniões de equipe foi discutida a grande utilização dos medicamentos antidepressivos, principalmente o da classe de antidepressivos tricíclicos (ADTS), o que gerou uma grande preocupação na equipe por esses medicamentos terem vários efeitos colaterais e por serem de fácil acesso. Foi constatado nas visitas domiciliares que esses medicamentos não eram acondicionados de forma correta sendo deixados ao alcance de crianças e de idosos que poderiam fazer o uso incorreto da medicação acarretando intoxicações que poderiam levar até ao óbito. Além disso, percebe-se que alguns adolescentes destes domicílios faziam o uso dessa medicação por conta própria utilizando com a justificativa de ser calmante, o que poderia levar a pessoas predispostas a ingerir grande quantidade desse medicamento para além da função de ansiolítico para funcionar também como meio para o auto extermínio já que

essa classe de medicamentos são altamente tóxicas, principalmente para o sistema cardiovascular.

2 OBJETIVO

Elaborar um plano de intervenção que possibilite conscientizar a população sobre os riscos da utilização inadequada dos antidepressivos tricíclicos e sobre a importância do acondicionamento apropriado.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Referencial teórico-metodológico

Foi selecionado como método um dos recursos da prática baseada em evidências, a revisão integrativa da literatura, a qual possibilita a síntese e a análise do conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado. De acordo com Ferreira (citado por GALVAO, 2002)¹, a prática baseada em evidências (PBE) é um método que abrange a definição de um problema e envolve a avaliação crítica das pesquisas e dos resultados obtidos. O mesmo autor (citado por CALIRI, 1999), fala que a PBE foi pioneira na área médica, visando um novo método de promover a prática ao se basear em evidências, excluindo-se os mitos, tradições e preferências profissionais.

3.2 Tipo de estudo

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura nacional e internacional sobre o tema “Análise da toxicidade dos antidepressivos tricíclicos”, enfatizando a abordagem ocupacional para caracterização dos aspectos toxicológicos dos ADT correlacionados às vias de exposição, métodos de monitorização e efeitos nocivos à saúde humana.

Segundo Whittermore (2005), revisão integrativa da literatura é o único método de abordagem que permite combinação de artigos que utilizam metodologias distintas (por exemplo, experimental e não experimental). Deve ser rigorosa e deve discutir métodos de análises, estratégias, sínteses, fontes e resultados.

3.3 Etapas

Esta revisão integrativa seguirá o modelo analítico de Ganong. Embora os métodos para a condução de revisões integrativas variem, na operacionalização desta revisão, foram seguidas as etapas: seleção questão temática, estabelecimento dos critérios para a seleção da amostra, representação das características da pesquisa original, análise dos dados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

¹ GALVÃO, 2002. Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação Enfermagem Fundamental da escola de enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Controle de Infecção relacionado ao cateter venoso: revisão integrativa. 2007

3.4 Levantamento de dados

3.4.1 População e amostra

População: Compôs a revisão de literatura o material indexado na toda a literatura indexada nos bancos de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), Science Direct, Teses e Dissertações oriundas desses bancos de dados. No quadro 1 , 2 e 3 são apresentados os resultados da busca em cada uma das bases de dados.

Quadro 1: Cruzamentos realizados na base de dados do SciELO.

| Base | Cruzamento | População | Amostra |
|--------|---|-----------|---------|
| SciELO | Antidepressivos and tricíclicos | 2 | 2 |
| | Antidepressivos and uso terapêutico | 4 | 0 |
| | Antidepressivos and efeitos adversos | 1 | 0 |
| | Depressão and Tratamento | 23 | 0 |
| | Depressão and terapia and antidepressivos | 5 | 0 |
| | Depressão and antidepressivos | 6 | 1 |
| | Total: | 41 | 2 |

Fonte: SciELO, 2014

No quadro 1 encontra-se, em população, o quantitativo de artigos identificados e a amostra diz respeito ao artigos que tem aderência com este estudo.

Quadro 2: Cruzamentos realizados na base de dados Science Direct.

| Base | Limites | Descritores | População | Amostra |
|----------------|---------|--|-----------|---------|
| Science Direct | Humanos | Tricyclic antidepressants and Toxicity | 31 | 5 |
| | Humanos | Tricyclic antidepressants and Intoxication | 15 | 8 |
| | Humanos | Tricyclic antidepressants and Poisoning | 23 | 5 |
| | Total | | 69 | 13 |

Fonte: Science Direct, 2014

Quadro 3: Cruzamentos realizados na de dados BVS.

| Base | Limites | Descritores | População | Amostra |
|------|-------------------------------------|---|-----------|---------|
| BVS | Lilacs Humanos Texto completo | Intoxicação or antidepressivos or tricíclicos | 1 | 1 |
| | Total | | 1 | 1 |

Fonte: BVS, 2014

Ressalta-se que após a análise crítica da literatura, a amostra foi constituída por toda a produção científica que atendeu aos critérios de inclusão definidos neste estudo. Foram excluídos da contagem total, artigos que se repetiram nos cruzamentos e que estão contidos na amostra.

3.4.2 Critério de inclusão

Utilizaram-se artigos publicados em periódicos científicos nacionais e internacionais, indexados ao BVS, SciELO e Science Direct. A pesquisa levou em consideração artigos publicados no período de 1999 a 2014 e foram utilizados estudos de revisão, artigos experimentais, teses e dissertações, nos idiomas espanhol, inglês e português.

3.4.3 Variáveis de estudo

As variáveis deste estudo encontram-se relacionadas aos autores: profissão, área de atuação, país de origem, qualificação; relacionadas às publicações: fonte, ano de publicação, periódico, tipo de publicação, objetivo e principais resultados, bem como variável de interesse: Principais formas de uso (motivos diagnósticos, tempo, dosagem), principais efeitos adversos e tóxicos.

A busca dos artigos científicos foi realizada a partir da combinação de dois ou três descritores por vez nas bases de dados descritas anteriormente. Foram selecionados 16 artigos de uma população de 111 estudos científicos obedecendo aos critérios de inclusão da metodologia proposta, assim como às variáveis de interesse selecionadas para este trabalho de revisão. Os resultados obtidos estão descritos nos quadros 4, 5 e 6.

3.4.3.1 Variáveis de estudo relacionadas aos autores

Com relação à variável de estudo relacionada aos autores (Quadro 4), observa-se que os artigos que compõem a amostra foram escritos em média por quatro pesquisadores, que na sua maioria não foram especificados a profissão exercida nem a qualificação. Há em apenas quatro artigos a apresentação da profissão dos autores, neste caso, cinco médicos, cinco acadêmicos e dois professores. Em três artigos há a qualificação dos autores descrita sendo, um Mestre, dois Mestres e Doutores e dois Mestres, Doutores e PhD. Todos artigos que tiveram a área de atuação especificada, demonstra que os autores atuam nas diversas áreas das ciências da saúde, com predomínio para Medicina e Medicina Forense. Quanto a origem das

pesquisas 18.75% foram realizadas no Brasil, 12.50% nos Estados Unidos, Áustria e Portugal, 6.25% na África do Sul, Bélgica, Filadélfia, Alemanha, Japão, Macedônia e Venezuela.

Quadro 4: Variáveis de estudo relacionadas aos autores.

| Tema do estudo | Identificação | Profissão | Qualificação | Área de atuação | Origem da Pesquisa |
|--|--|--------------------|---------------------|---|---------------------------|
| 1. ECG Abnormalities in Tricyclic Antidepressant Ingestion. | 1.1 Richard A. Harrigan 1.2 William J. Brady | 1.1;1.2 Médicos | N.E | 1.1;1.2 Medicina emergencial | Filadélfia |
| 2. Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs | 2.1 R. Frey 2.2 D. Schreiner 2.3T. Stimpfl 2.4W. Vycudilikb, 2.5A. Berzlanovichb 2.6 S. Kaspera | N.E | N.E | 2.1; 2.2e 2.6 Psiquiatria 2.3; 2.4 e 2.5 Medicina Forense | Áustria |
| 3. A fatal case of hyperthermia due to tricyclic antidepressant intoxication | 3.1 Noboru Fujitani 3.2 Yoshiro Koda 3.3 Torahiko Okamura 3.4 Hideki Hattori 3.5 Hiroshi Kimura | N.E | N.E | 3.1; 3.2;3 .3 e 3.5 Medicina Forense 3.4 Medicina Legal 3.1 Bioquímica | Japão |
| 4. The Inhibition of Glut1 Glucose transport and cytochalasin B binding activity by tricyclic antidepressants | 4.1 Harold B. Pinkofsky 4.2 Donard S. Dwyer 4.3 Ronald J. Bradley | N.E | N.E | 4.1;4.2;4.3 Psiquiatria | Estados Unidos da América |
| 5. Tratamento de idosos com depressão utilizando | 5.1 Mônica Z Scalco | N.E | N.E | N.E | Brasil |

| | | | | | |
|--|---|------------------------------------|-----|----------------------|---------------------------|
| tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos | | | | | |
| 6. Prolonged Gastric Emptying Half-Time and Gastric Hypomotility After Drug Overdose | 6.1 Bruce K Adams, 6.2 Michael D Mann, 6.3 Aziz Aboo, 6.4 Sedick Isaacs, 6.5 Salicia Evans | N.E | N.E | N.E | África do Sul |
| 7. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002 | 7.1 Anna Joˆnsson 7.2 Per Holmgren 7.3 Johan Ahlner | N.E | N.E | Medicina | Portugal |
| 8. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers | 8.1 Tina G. Rosenbaum, 8.2 Maybelle Kou | N.E | N.E | Medicina emergencial | Estados Unidos da América |
| 9. Intoxication-related fatalities in northern Germany | 9.1 Andreas Schaper 9.2 Babette Renneberg 9.3 Herbert Desel 9.4 Claus Langer | 9.1;9.2; 9.3; 9.4 Acadêmicos | N.E | Psicologia | Germânia |
| 10. Cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressant (Amitriptyline) overdose | 10.1 Branimir Pavlovski, 10.2 Niko Becarovski, 10.3 Letka Melovska, 10.4 Nestor Popovski, 10.5 F Licoska, 10.6 Aleksandra Babulovska | N.E | N.E | Medicina emergencial | Macedônia |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|-----------|
| 11. Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos depressores do “sistema nervoso central” | 11.1 Carlos A.C. Mendes 11.2 Denis A.N. Dourado 11.3 Fábio A. Pinton 11.4 Fernando Palvo 11.5 Gustavo Fernandes | 11.1 Médico 11.2,11 .3, 11.4,11 .5 acadêmicos | 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5 N.E | 11.1 Medicina Intensiva 11.2, 11.3, 11.4, 11.5 Medicina | Brasil |
| 12. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication | 12.1 Xander Zuidemaa, 12.2 Martin W. D`unserb, 12.3Volker Wenzelc, 12.4 Frans W. Rozendaala, 12.5 Cornelis P.C. de Jagera | N.E | N.E | Medicina | Áustria |
| 13. Fatal intoxication with tianeptine | 13.1 Paula Proença 13.2 Helena Teixeira 13.3 João Pinheiro 13.4Paula V. Monsanto 13.5Duarte Nuno Vieira | N.E | N.E | Medicina | Portugal |
| 14. Life-Threatening Dextromethorphan Intoxication Associated with Interaction with Amitriptyline in a Poor CYP2D6 Metabolizer: A Single Case Re-Exposure Study | 13.1 Patrice Forget 13.2 Bernard le Polain deWaroux, 13.3 PierreWallema cq 13.4 Jean-Luc Gala | N.E | 13.1 e 13.2 Mestre e Doutor 13.3 e 13.4 Mestre, Doutor e PhD | 13.1 e 13.2 Anestesiologia 13.3 Química Clínica 13.4 Genética | Bélgica |
| 15. Analysis of CYP2D6 gene variation in Venezuelan population: | 15.1 Miguel Angel Chiurillo 15.2 Pedro Grimaín | N.E | N.E | 15.1, 15.2 , 15.3 e 15.4 Ciências da saúde | Venezuela |

| | | | | | |
|---|---|---|--|--|--------|
| Implications for forensic toxicology | 15.3 Yeinmy Mora'n 15.4 Mari'a Eugenia Camargo 15.5 Jose' Luis Ramirez | | | 15.5 Genética | |
| 16. Estudo das alterações eletrocardiográficas com o uso de antidepressivos tricíclicos em pacientes com dor crônica. | 16.1 Louis Barrucand 16.2 Nubia Verçosa 16.3 Ricardo Joaquim da Cunha Jr. | 16.1 Professor 16.2 Professora e médica 16.3 Médico | 16.1 N.E 16.2 Mestre e Doutora 16.3 Mestre | 16.1 Patologia 16.2, 16.3 Anestesista | Brasil |

3.5 Variáveis de estudo relacionadas às publicações

Em relação às variáveis de publicação (Quadro 5), foram utilizados artigos científicos com diferentes tipos de delineamento, sendo quatro revisões de literatura, cinco estudos experimentais e sete relatos de caso. Destes, 13 originaram-se da base de dados Science Direct, dois obtidos pela busca no SciELO e um através da busca pelo BVS. Quanto ao ano de publicação, um artigo é da década de 1990 e 15 publicados a partir do ano 2000. Quanto aos objetivos observa-se que três dos artigos estudados visam demonstrar as alterações eletrocardiográficas em pacientes que usam antidepressivos tricíclicos, dois buscam avaliar a importância do gene CYP2D6 na metabolização de medicamentos e a implicação dessa ocorrência nos processos de intoxicação, seis abordam aspectos correlacionados aos efeitos adversos e tóxicos verificados em indivíduos submetidos às condições de exposição aos ADT, três focam o uso de antidepressivos em caso de suicídio, um analisa a interação dos ADT no metabolismo da glicose e um busca avaliar o melhor antidepressivo que deverá ser usado no tratamento de depressão em idosos.

Com relação aos principais resultados, sete estudos ressaltam que a intoxicação com ADT é uma das principais causas de hospitalização e morte por overdose intencional, três estudos comprovam que variáveis encontradas no ECG ocorrem de acordo com a toxicidade do ADT. Dois confirmam que pacientes deficientes no gene responsável pela transcrição de enzimas metabolizadoras CYP2D6 quando recebem combinações de múltiplas drogas, particularmente ADT e analgésicos metabolizados pelas mesmas enzimas, há predisposição a

interações complexas levando a efeitos tóxicos secundários. Três estudos citam a presença de antidepressivos tricíclicos em níveis tóxicos no sangue em casos de suicídios e um estudo afirma não haver evidências suficientes até o momento para afirmar a superioridade de um antidepressivo sobre os outros, nem quanto à eficácia, nem quanto à tolerabilidade.

Quadro 5: Variáveis de estudo relacionadas às publicações.

| Título | Fonte | Ano de Publicação | Tipo de Publicação/ Delineamento | Objetivo | Principais Resultados |
|---|----------------|--------------------------|---|---|--|
| 1. ECG Abnormalities in Tricyclic Antidepressant Ingestion. | Science Direct | 1999 | Relato de Caso | Comparar as alterações ocorridas na realização do eletrocardiograma (ECG) com a intoxicação por antidepressivos tricíclicos. | Resultados variáveis no ECG ocorrem de acordo com a toxicidade do ATC. O ECG é uma popular ferramenta importante para a avaliação da toxicidade do ADT. |
| 2. Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. | Science Direct | 2000 | Relato de Caso | O objetivo do estudo foi comparar o uso dos vários tipos de antidepressivos em suicídios. | Antidepressivos, em qualquer concentrações terapêuticas ou tóxicas, foram detectados em apenas 16% das vítimas de suicídio. |
| 3. A fatal case of hyperthermia due to tricyclic antidepressant intoxication. | Science Direct | 2000 | Relato de Caso | Realatar um caso de autópsia de uma mulher com depressão que morreu de hipertermia, provavelmente devido a uma intoxicação de amitriptilina | A concentração plasmática de amitriptilina, neste caso (0,51 mg / l) estava perto do limite inferior do intervalo terapêutico. No entanto, a concentração (0,74 mg / l) da nortriptilina (metabólito da amitriptilina), que tem atividade semelhante à da amitriptilina, foi |

| | | | | | |
|--|----------------|------|---------------------|--|--|
| | | | | | maior do que a amitriptilina, sugerindo um nível tóxico de antidepressivos. |
| 4. The Inhibition of Glut1 Glucose transport and cytochalasin B binding activity by tricyclic antidepressants. | Science Direct | 2000 | Artigo Experimental | Analisar as interações dos ADT com o metabolismo da glicose. | ADT provocam alterações no transporte de glicose, o que contribui para suas propriedades tóxicas. |
| 5. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. | SciELO | 2002 | Artigo de Revisão | Avaliar qual o melhor antidepressivo para tratamento em idosos. | Hipotensão ortostática, boca seca, tremores, constipação, taquicardia, aumento dos intervalos PR e QRS no ECG e diminuição da pressão arterial sistólica ao levantar. Tremor fino, de alta frequência, em geral das extremidades superiores, convulsões, delírios. |
| 6. Prolonged Gastric Emptying Half-Time and Gastric Hypomotility After Drug Overdose. | Science Direct | 2004 | Artigo Experimental | Determinar a motilidade estomacal depois de esvaziamento gástrico após uma auto intoxicação. | O atraso de esvaziamento gástrico mostrado por muitos pacientes no estudo do envenenamento sugere que as medidas para eliminar ou neutralizar essas drogas podem ser instituídas várias horas após a ingestão se a droga ainda estiver presente no estômago. |
| 7. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002. | Science Direct | 2004 | Artigo de Revisão | Descrever o atual índice de substâncias detectadas em intoxicações fatais na Suécia. | Intoxicações fatais foram detectadas em 12% (6998/60, 314) das autópsias durante o período do estudo. A substância mais detectada foi o etanol. Outras drogas ativadoras do sistema nervoso central, tais como antidepressivos, analgésicos e ansiolíticos foram também frequentemente |

| | | | | | |
|---|----------------|------|---------------------|--|---|
| | | | | | detectadas. Os ISRS e os ADT foram detectados em 12% e 10%, respectivamente, nos casos de intoxicações. |
| 8. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers. | Science Direct | 2005 | Artigo de Revisão | Fornecer uma visão geral básica da fisiopatologia, manifestações farmacocinéticas e clínicas da toxicidade do ADT em crianças menores de 6anos. | A exposição por ADT, entre eles a desipramina, a imipramina e a amitriptilina têm o potencial de matar crianças com doses tão baixas quanto 15 mg / kg. |
| 9. Intoxication-related fatalities in northern Germany. | Science Direct | 2006 | Artigo de Revisão | Obter uma visão geral das substâncias que resultam em intoxicação fatal. | Em 168.000 casos estudados, houve 142 mortes devido à envenenamento (0,08% de todas as consultas). Em 79 casos, a substância letal era um medicamento, principalmente os ADT e medicamentos cardiovasculares. |
| 10. Cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressant (Amitriptyline) overdose. | Science Direct | 2006 | Relato de caso | Avaliar mudanças eletrocardiográficas, concentrações séricas e urina fazendo correlação com os quadros clínicos de pacientes agudamente intoxicados por amitriptilina. | Resultados adversos mais comuns foram alterações do ECG e taquicardia sinusal. Não há correlação entre a gravidade do quadro clínico e as concentrações séricas e de urina da droga. |
| 11. Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos depressores do "sistema | SciELO | 2006 | Artigo Experimental | Avaliar o impacto das intoxicações por ADT atendidos em um hospital terciário comparando com as intoxicações | Apresenta um efeito relacionado à ação sobre canais de sódio da fibra miocárdica, responsável por uma ação anestésica local no músculo cardíaco e por alterações eletrocardiográficas |

| | | | | | |
|--|----------------|------|---------------------|--|--|
| nervoso central”. | | | | ocasionadas por outras drogas depressoras do “sistema nervoso central”. | como prolongamento do QRS, e dos intervalos QT e PR, quando em doses mais elevadas. |
| 12. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. | Science Direct | 2007 | Relato de caso | Relatar o tratamento da insuficiência cardiovascular refratária à catecolaminas naterapia padrão com terlipressina em um paciente em uso de ADT. | Intoxicação ADT é uma das principais causas de hospitalização e morte por overdose intencional. A causa mais comum de mortalidade cardiovascular toxicidade refletida por taquiarritmias, depressão bradicardia, parada cardíaca, ou refratária hipertensão. |
| 13. Fatal intoxication with tianeptine. | Science Direct | 2007 | Relato de Caso | Determinar a causa da morte de um homem 26 anos encontrado por um amigo. | A morte foi devido à ingestão suicida de tianeptine em combinação com o uso de álcool. |
| 14. Life-Threatening Dextromethorphan Intoxication Associated with Interaction with Amitriptyline in a Poor CYP2D6 Metabolizer: A Single Case Re-Exposure Study. | Science Direct | 2008 | Relato de Caso | Demonstrar que pacientes deficientes em genes metabolizadores de drogas não devem ser tratados simultaneamente com ADT. | Combinações de múltiplas drogas, particularmente ADT e analgésicos metabolizados pelas mesmas enzimas, pode predispor à interações complexas. |
| 15. Analysis of CYP2D6 gene variation in Venezuelan population Implications for forensic toxicology | Science Direct | 2009 | Artigo Experimental | Descrever a distribuição dos polimorfismos genéticos da CYP2D6 responsável por metabolizadores pobres e intermediários fenótipos da | Indivíduos com o genótipo de nenhuma atividade da enzima, pode exigir a redução da dose substancial para impedir toxicidade. Os antidepressivos são a segunda causa mais freqüente de drogas intoxicação na Venezuela. O |

| | | | | | |
|---|--------|------|---------------------|---|--|
| | | | | população venezuelana e fornecer orientações sobre a importância da realização de exames de necropsia forense para elucidar o papel de variação genética em intoxicações. | mecanismo habitual destas intoxicações é a tentativa de suicídio, geralmente em doentes que tomam estes medicamentos para o tratamento de uma síndrome depressiva |
| 16. Estudo das alterações eletrocardiográficas com o uso de antidepressivos tricíclicos em pacientes com dor crônica. | SciELO | 2009 | Artigo Experimental | Avaliar as alterações eletrocardiográficas dos pacientes com dor crônica em uso de amitriptilina. | A análise das variáveis eletrocardiográficas após o uso dos ADT apresentou a amitriptilina com aumento na frequência cardíaca transitatoriamente no gênero feminino. |

3.6 Variáveis de estudo relacionadas ao objeto de interesse

Analisando as variáveis de interesse (Quadro 6), observa-se que são descritos como principais circunstâncias de intoxicação: tentativas de suicídio, tratamentos da depressão, acidentes e tratamentos da dor crônica. Na maioria das amostras o tempo de uso não foi especificado, em apenas quatro artigos se relata o tempo de exposição aguda a grandes quantidades de ADT mostrando um período de 6 horas e o tempo de uma exposição crônica de seis semanas. Muitos artigos não especificaram as dosagens tóxicas, porém, os que relataram mostram uma variação de 10mg/Kg a 170mg/Kg sendo elas: 150 mg/Kg de amitriptilina, 10-20 mg/Kg de imipramina e desipramina, 170mg/Kg de amitriptilina, 12,5mg/Kg de tianeptine, 50mg/Kd de amitriptilina, 54,29 mg/Kg de amitriptilina e 46,87 mg/Kg de imipramina.

Os efeitos tóxicos mais encontrados foram: efeitos fatais cardiovasculares e neurológicos, indução de síndrome neuroléptica maligna, inibição do transporte de glicose, retenção urinária, depressão respiratória, taquicardia sinusal, midríase, visão turva, agitação, convulsões, morte cardiovascular, arritmia eventual e motilidade gastrointestinal suprimida.

Quadro 6: Variáveis de estudo relacionadas ao objeto de interesse.

| Título | Circunstância de uso | Tempo de uso | Dosagem | Efeitos adversos/ Efeitos tóxicos |
|---|-----------------------------|---------------------|-------------------------|---|
| 1. ECG Abnormalities in Tricyclic Antidepressant Ingestion. | Suicídio | 6 horas | N.E | Efeitos fatais cardiovasculares, como arritmia, taquicardia, estado hiperadrenérgico causando hipertensão seguido de um período de depleção de catecolaminas que pode levar a hipotensão e alterações do ECG com prolongamento do intervalo QT e do intervalo QRS. Efeitos neurológicos, principalmente convulsões em pacientes intoxicados. |
| 2. Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. | Suicídio | N.E | N.E | Arritmia cardíaca, vômitos e convulsões severas. A chance de problemas cardíacos ocorrerem quando os ADT são ingeridos juntamente com álcool aumenta. |
| 3. A fatal case of hyperthermia due to tricyclic antidepressant intoxication. | Tratamento da Depressão | Vários anos. | 150 mg de amitriptilina | Necrose na banda de contração do músculo cardíaco. |
| 4. The Inhibition of Glut1 Glucose transport and cytochalasin B binding activity by tricyclic antidepressants. | Tratamento da Depressão | N.E | N.E | ADT inibem a função de transporte de glicose, interagindo diretamente com a proteína de transporte GLUT1 resultando em reduções regionais no metabolismo da glicose cerebral acarretando em transtornos de humor. |
| 5. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros | Tratamento da Depressão | N.E* | N.E* | Efeitos cardiovasculares, com retardo da condução cardíaca intraventricular, com aumento dos intervalos PR e QRS no |

| | | | | |
|---|------------------------------------|---------|--------------------------|---|
| antidepressivos. | | | | eletrocardiograma e aumento da frequência cardíaca em repouso. Efeitos neurológicos, como convulsões, perda de memória recente e tremores finos. |
| 6. Prolonged Gastric Emptying Half-Time and Gastric Hypomotility After Drug Overdose. | Suicídio | N.E | N.E | Os ADT têm poderosas propriedades no bloqueio dos receptores muscarínicos e são usados para suprimir a motilidade gastrointestinal, embora exista pouca evidência direta de que tanto as doses terapêuticas ou tóxicas destas drogas alteram o esvaziamento gástrico. |
| 7. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002 | Suicídio | N.E | N.E | Toxicidade cardíaca, com parada cardio-respiratória. |
| 8. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers | Tratamento da depressão/ acidentes | N.E | 10-20 mg / kg | Toxicidade do sistema nervoso central com delírios, psicoses, letargias, coma e convulsões generalizadas. Toxicidade cardíaca: atrasos na condução cardíaca e arritmias. |
| 9. Intoxication-related fatalities in northern Germany. | Suicídio | N.E | N.E | Toxicidade do sistema nervoso central, convulsões. |
| 10. Cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressant (Amitriptyline) overdose. | Suicídio | N.E | 22,2 a 85,0 mg | Taquicardia sinusal com mudanças no ECG. |
| 11. Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos depressores do “sistema nervoso central”. | Suicídio/ acidentes | 6 horas | N.E* | Xerostomia, constipação intestinal, retenção urinária, depressão respiratória, taquicardia sinusal, midríase, visão turva, agitação e convulsões. |
| 12. Terlipressin as an adjunct vasopressor in | Suicídio | N.E | 11,25 g de amitriptilina | Mortalidade cardiovascular, toxicidade refletida por |

| | | | | |
|--|----------------------------|-----------|---|---|
| refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. | | | (150 comprimidos de 75 mg) | taquiarritmias, depressão bradicárdica e parada cardíaca. |
| 13. Fatal intoxication with tianeptine. | Suicídio | N.E | 12.5 mg | Arritmia eventual, complicada por insuficiência pulmonar e cardíaca. |
| 14. Life-Threatening Dextromethorphan Intoxication Associated with Interaction with Amitriptyline in a Poor CYP2D6 Metabolizer: A Single Case Re-Exposure Study. | Tratamento de dor crônica. | N.E | 50 mg | Intoxicação de dextrometorfano potencialmente devido a uma interação com amitriptilina em um paciente metabolizador pobre tratada para a tosse aguda e dor crônica. |
| 15. Analysis of CYP2D6 gene variation in Venezuelan population: Implications for forensic toxicology. | Tratamento de depressão | N.E | N.E | As consequências fenotípicas desta variação no metabolismo da droga pode levar a grave toxicidade como intoxicações acidentais ou falha terapêutica, alterando a relação entre dose e a concentração de sangue do farmacologicamente ativo droga. |
| 16. Estudo das alterações eletrocardiográficas com o uso de antidepressivos tricíclicos em pacientes com dor crônica. | Tratamento de dor crônica. | 8 semanas | 54,29 mg de amitriptilina e 46,87 mg de imipramina. | Aumento na frequência cardíaca. Interferências sobre a condução cardíaca, com aumento do intervalo QRS em pacientes com idade ≥ 60 anos. |

3.7 Procedimento da Análise

Foi realizada uma análise descritiva das variáveis de estudo e análise estatística por meio do cálculo de frequência absoluta e relativa.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Depressão

De acordo com Crivelatti; Durman; Hofstatter (2006), o termo depressão, em seu contexto clínico, não se refere somente ao humor deprimido, mas sim ao complexo sindrômico caracterizado por alterações do humor, de psicomotricidade e por uma variedade de distúrbios somáticos e neurovegetativos. Leva-se em conta: sintomas psíquicos, fisiológicos e comportamentais.

Os sintomas psíquicos englobam o humor depressivo, a redução da capacidade de experimentar prazer na maior parte das atividades, antes consideradas como agradáveis, a fadiga ou sensação de perda de energia e a diminuição da capacidade de pensar, de se concentrar ou de tomar decisões. Entre os sintomas fisiológicos estão as alterações do sono (mais frequentemente insônia, podendo ocorrer também hipersonolência), as alterações do apetite (mais comumente perda do apetite, podendo ocorrer também aumento do apetite) e a redução do interesse sexual. Entre os sintomas comportamentais destacam-se o retraimento social, as crises de choro, os comportamentos suicidas, o retardo psicomotor e a lentificação generalizada, ou agitação psicomotora (DEL PORTO,1999).

No quadro depressivo encontram-se episódios maníacos e mistos. O episódio maníaco é definido por um período distinto de pelo menos uma semana, durante o qual existe um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, acompanhado por pelo menos três sintomas adicionais: autoestima elevada ou grandiosidade, necessidade de sono diminuída, pressão por falar, fuga de ideias, distratibilidade, maior envolvimento em atividades dirigidas a objetivos ou agitação psicomotora, e envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para consequências dolorosas. O episódio misto caracteriza-se por ter um período mínimo de uma semana durante o qual são satisfeitos os critérios tanto para episódio maníaco quanto para episódio depressivo maior; o indivíduo experimenta uma rápida alternância do humor, acompanhada dos sintomas de um episódio maníaco e de um episódio depressivo maior (BAHLS, 1997).

A depressão é uma síndrome psiquiátrica que acomete a população em geral; estima-se que ocorra em 3% a 5% desta. Mesmo com essa alta prevalência em populações clínicas, a depressão ainda é subdiagnosticada e, quando corretamente diagnosticada, é muitas vezes tratada de forma inadequada, com subdoses de medicamentos e manutenção de sintomas

residuais, o que leva a um tratamento ineficiente, acarretando em prejuízos para o paciente (TENG *et al.*, 2008.).

Segundo Delúcia e Oliveira Júnior (2004), o episódio depressivo caracteriza-se pela presença de sintomas, tais como: incapacidade de sentir prazer (anedonia), sentimento de culpa, fadiga ou perda de energia, diminuição da concentração ou indecisão, pensamentos recorrentes de morte (ideação suicida ou tentativa de suicídio), alterações de sono (insônia ou hipersonia), de apetite (aumento ou diminuição) ou psicomotoras (agitação ou retardo). De acordo com os critérios estabelecidos na 4ª edição do Manual Estatístico de Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM – IV) da Associação Psiquiátrica Americana, atribui-se o diagnóstico de episódio depressivo quando cinco ou mais desses sintomas estão presentes durante no mínimo duas semanas.

Os principais transtornos depressivos são, a “depressão unipolar” classificada em depressão maior e distímia, e a “depressão bipolar” sendo os principais, o transtorno bipolar I, o transtorno bipolar II e a ciclotimia (BAHLS, 1997).

A teoria monoaminérgica propõe que a depressão seja conseqüência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Tal proposição é reforçada pelo conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, que se baseia, principalmente, no aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica (VISMARI *et al.*, 2008).

De acordo com Consoni (2005), os principais antidepressivos utilizados na clínica são os inibidores da monoamino oxidase (ex: tranilcipromina, moclobemida), os inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas (ex: tricíclicos, venlafaxina, duloxetina, bupropiona), os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ex: fluoxetina, paroxetina, citalopram) e os inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ex: reboxetina, desipramina).

Os antidepressivos tricíclicos (ATDS) (amitriptilina, doxepina, imipramina, desipramina, protriptilina, clomipramina, nortriptilina entre outros) são os antidepressivos mais antigos. Na década de 50, uma série de aminodibenzílicos foi sintetizada por Hanfliger e Schindler, chegando ao composto imipramina que deu novas perspectivas ao tratamento da depressão entre outros distúrbios do humor, psicoses e até melhoria no tratamento da dor crônica (FERNANDES *et al.*, 2006). Essas descobertas na prática clínica trouxeram um avanço importante no tratamento e no entendimento de possíveis mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos. Até os anos 80 havia duas classes de antidepressivos, os ADT e os inibidores de monoaminoxidase (IMAOs). Porém, essas duas classes, embora muito eficazes no tratamento de transtornos depressivos, apresentavam efeitos colaterais indesejáveis

causados pela inespecificidade de sua ação farmacológica e eram potencialmente letais em casos de superdosagem (MORENO *et al.*, 1999).

A introdução dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) se deu na década de 80 e representou um importante avanço na psicofarmacologia, sendo estes desenvolvidos com o intuito de aliar a eficácia dos heterocíclicos a um perfil de segurança e tolerabilidade mais favorável (ANDREATINI *et al.*, 2003). O mecanismo de ação dos ISRSs atua no bloqueio seletivo da recaptação de serotonina, mantendo esse neurotransmissor por mais tempo na fenda sináptica. Incluem a fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopran, escitalopran. Atualmente os ISRSs são os mais utilizados devido a seu perfil menos intenso de efeitos colaterais e custo relativamente acessível.

Além dos ISRSs, outros compostos antidepressivos foram desenvolvidos e estudados a partir da década de 1980, sendo eles: inibidor seletivo de recaptura de serotonina/noradrenalina (ISRSN), inibidor de recaptura de serotonina e antagonista alfa 2 (IRSAs), inibidor seletivo de recaptação de norepinefrina (ISRN) e inibidor seletivo de recaptura de dopamina (ISRD) (MORENO *et al.*, 1999).

Os antidepressivos IMAOs têm como função a inativação da enzima monoaminoxidase (MAO), a qual atua na degradação de várias moléculas neurotransmissoras. Existem 2 subtipos da MAO, a MAO-A (atua principalmente sobre a serotonina, a noradrenalina, a dopamina e a tiramina) e a MAO-B (que atua sobre a benzilamida, feniltilamida, dopamina e tiramina). Os IMAOs são classificados em: não seletivos e irreversíveis contra as isoenzimas A e B, seletivos e reversíveis contra isoenzima A e B. O uso dos IMAOs, para o tratamento da depressão, ficou comprometido em função do risco da interação com tiramina e o risco de crises hipertensivas potencialmente fatais (MORENO *et al.*, 1999).

Os tricíclicos (amitriptilina, doxepina, imipramina, desipramina, protriptilina, clomipramina, nortriptilina entre outros) são os antidepressivos mais antigos e os mais intimamente relacionados com as fenotiazidas possuindo uma cadeia lateral de aminaterciária. O principal efeito dos ADT consiste em bloquear a captação de aminas biogênicas (noradrenalina e serotonina principalmente) pelas terminações nervosas através da competição pelo sítio de ligação da proteína transportadora. Atuam também em outros receptores como os muscarínicos da acetilcolina, receptores de histamina e serotonina, por essa razão possuem diversos efeitos indesejados (FERNANDES *et al.*, 2006). Os ADT apresentam boa eficácia devido à sua ação, aumentando a disponibilidade de norepinefrina e serotonina, porém seu uso foi limitado em função do bloqueio de receptores de histamina, colinérgicos e alfa-

adrenérgicos que acarretavam vários efeitos colaterais levando à baixa tolerabilidade e risco de toxicidade (MORENO *et al.*, 1999). O grande consumo dos ADT, atualmente, justifica-se pela eficácia e o baixo custo em relação às outras classes, visto que o tratamento é prolongado alterando o orçamento do indivíduo (TENG *et al.*, 2008).

A prescrição segura e eficaz de antidepressivos exige um grande conhecimento sobre os diferentes tipos de medicamentos disponíveis e os tipos de sintomas aos quais melhor se aplicam. As medicações antidepressivas exercem diversos efeitos adversos, além da melhora da depressão (MAGGIONI *et al.*, 2008)

Diante do exposto, a presente revisão integrativa da literatura, com intuito de efetuar um levantamento de dados científicos recentes, acerca do uso de antidepressivos tricíclicos e, seus efeitos adversos devido à sua toxicidade, certamente contribuirá para a evolução do conhecimento sobre parâmetros usados para a prevenção das auto-intoxicações, reforçando a necessidade de se conhecer dados sobre a facilidade de acesso e, os danos ao corpo que podem ser causados com a falta de monitoração de vendas.

4.2 Classificação

De acordo com a DSM-IV, a “depressão unipolar” é classificada em depressão maior e a distímia. O transtorno depressivo maior caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos maiores, isto é, pelo menos duas semanas de humor deprimido ou perda de interesse, acompanhados por pelo menos quatro sintomas adicionais de depressão. A distímia, ou transtorno distímico, caracteriza-se por pelo menos dois anos de humor deprimido na maior parte do tempo (em crianças e adolescentes a duração mínima é de apenas um ano), acompanhado por sintomas depressivos adicionais que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior.

Os principais transtornos bipolares são: transtorno bipolar I, o transtorno bipolar II e a ciclotimia. O transtorno bipolar I é caracterizado por um ou mais episódios maníacos ou mistos, geralmente acompanhados por episódios depressivos maiores. O transtorno bipolar II caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos maiores, acompanhados por pelo menos um episódio hipomaníaco. Um episódio hipomaníaco é definido como um período mínimo de quatro dias, durante o qual existe um humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, acompanhado por pelo menos três sintomas adicionais iguais ao do episódio maníaco, exceto pela ausência de delírios ou alucinações e que, comparado com um episódio maníaco, o episódio hipomaníaco não é suficientemente severo para causar prejuízo

acentuado no funcionamento social ou ocupacional ou para exigir hospitalização, nem existem características psicóticas. A ciclotimia ou transtorno ciclotímico é caracterizada por pelo menos dois anos (um ano para crianças e adolescentes) com numerosos períodos de sintomas hipomaniacos que não satisfazem os critérios para um episódio maníaco e numerosos períodos de sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior (BAHLS, 1997).

4.3 Dados epidemiológicos

De acordo com Valentini et al. (2004) aproximadamente entre 2 e 12% dos indivíduos no Brasil apresentarão depressão no seu ciclo de vida.

A depressão afeta uma considerável parcela da população, conforme demonstram os estudos epidemiológicos atuais: o risco de depressão maior durante a vida, em amostras comunitárias, tem variado de 10 a 25% para as mulheres e de 5 a 12% para os homens. A prevalência, ponto de depressão maior em adultos tem variado de 5 a 9% para as mulheres, e de 2 a 3% para os homens. O risco de distímia durante a vida é de aproximadamente 6%. A prevalência, ponto da distímia é de aproximadamente 3% (DSM-IV,1994).

Em estudo epidemiológico prospectivo de vinte e cinco anos, na Suécia, foram encontrados, que até a idade de setenta anos, a probabilidade cumulativa de um primeiro episódio de depressão é de 27% para homens e 45% para Mulheres, taxas que, segundo os autores, colocam a depressão como um dos mais importantes problemas de saúde pública. A depressão maior é duas vezes mais comum em mulheres adolescentes e adultas do que em adolescentes e adultos do sexo masculino; em crianças pré-púberes, meninas e meninos são igualmente acometidos (DSM IV, 1994). Esta diferença no gênero é universalmente observada, pois ocorre independentemente do país ou cultura pesquisados, sendo hipóteses mais prováveis desse fenômeno a participação na etiologia da doença do cromossomo X e dos hormônios gonadais (BAHLS, 1997).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), os sintomas básicos de um episódio depressivo maior são os mesmos em adultos, adolescentes e crianças, embora existam dados sugerindo que a predominância de sintomas característicos pode mudar com a idade, citando sintomas muito comuns em crianças (queixas somáticas, irritabilidade e retraimento social) e sintomas menos comuns em crianças (retardo psicomotor, hipersonia e delírios). Para Bahls *et al.*(1997), a prevalência para a depressão maior, em crianças, é de 0,4 a 3,0%, e de 3,3 a 12,4% em adolescentes.

Os quadros depressivos em idosos têm características clínicas peculiares. Nos idosos, há uma diminuição da resposta emocional (“erosão afetiva”) e com isso, há um predomínio de sintomas como diminuição do sono, perda de prazer nas atividades habituais, ruminações sobre o passado e perda de energia. Isso torna o diagnóstico dessa condição mais complexo nesta população. Estudos realizados com diferentes escalas de rastreamento de sintomas depressivos, que medem a prevalência de humor deprimido, sugerem que sintomas depressivos ocorrem em cerca de 15% dos idosos (GAZALLE *et al.*, 2004).

4.4 Tratamentos

4.4.1 Tipos de tratamentos

De acordo com Fleck *et al.* (2009), o modelo predominante na literatura para o planejamento do tratamento antidepressivo envolve a fase aguda, de continuação e, de manutenção.

A fase aguda inclui dois a três primeiros meses e tem como objetivo a diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou a ideal regressão completa, com o retorno ao nível de funcionamento pré-mórbido (remissão) (FLECK *et al.*, 2009).

Durante quatro a seis meses que seguem ao tratamento agudo, está a fase de continuação que tem como objetivo manter a melhoria obtida, evitando as recaídas dentro de um mesmo episódio depressivo. Ao final dessa fase, o paciente que permanece com a melhora inicial é considerado recuperado do episódio.

A fase de manutenção tem o objetivo de evitar que novos episódios ocorram (recorrência). A fase de manutenção, portanto, é recomendada naqueles pacientes com probabilidade de recorrência (FLECK *et al.*, 2009).

4.4.2 Antidepressivos

Os antidepressivos são medicamentos que ajudam a restaurar o equilíbrio químico no cérebro, aumentando a concentração de norepinefrina ou de serotonina na sinapse no sistema nervoso central (TOLEDO *et al.*, 2005.) Os antidepressivos não influenciam de forma acentuada o organismo normal em seu estado basal, apenas corrigem condições anormais. Em indivíduos normais não provocam efeitos estimulantes ou euforizantes como as anfetaminas. Aproximadamente 70% dos pacientes com depressão se beneficiam com os ADT, mas 30% a 40% falham na resposta ao primeiro ensaio farmacológico, necessitando outra classe de antidepressivos ou mesmo eletroconvulsoterapia (MORENO *et al.*, 1999).

4.4.3 Classificação

Os antidepressivos podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou as propriedades farmacológicas. A estrutura cíclica (anéis benzênicos) caracteriza os antidepressivos heterocíclicos (tricíclicos e tetracíclicos). Os ADT são divididos em dois grandes grupos: as aminas terciárias (imipramina, trimipramina, amitriptilina e doxepina) e as aminas secundárias (desmetilimipramina, protriptilina e nortriptilina). Maprotilina e amoxapina são antidepressivos tetracíclicos (MORENO *et al.*, 1999).

O mesmo autor menciona que atualmente os antidepressivos são classificados em função da ação farmacológica, porque os antidepressivos de nova geração não compartilham estruturas comuns. Podemos dividi-los de acordo com o mecanismo de ação proposto, aumentando a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (particularmente de neurônios noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos). Antidepressivos Tricíclicos

4.4.4 Forma de atuação

As várias classes de medicamentos antidepressivos atuam aumentando a concentração de neurotransmissores na fenda sináptica através da inibição do metabolismo, bloqueio de recaptura neuronal ou atuação em autoreceptores pré-sinápticos (MORENO *et al.*, 1999).

Segundo Scalco (2002), os ADT atuam sobre receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos (que, acredita-se, mediam sua ação terapêutica), bem como histaminérgicos, alfa-adrenérgicos, muscarínicos e dopaminérgicos, bloqueando a captação de aminas biogênicas (noradrenalina e serotonina principalmente) pelas terminações nervosas através da competição pelo sítio de ligação da proteína transportadora (FERNANDES *et al.*, 2006). O custo inicial dos antidepressivos tricíclicos ainda continua mais baixo do que o de outros antidepressivos. Entretanto, se forem computados os custos totais do tratamento (horas de atendimento, dias perdidos, etc), os antidepressivos mais modernos ficam mais baratos (SOUZA, 1999.).

De acordo com Fernandes *et al.*, (2006) os ADT demoram cerca de 2 a 4 semanas para o início do efeito terapêutico e passa a ter então um tempo de ação de cerca de 1 a 3 dias após o início do uso. São rapidamente absorvidos por via oral e se ligam fortemente à albumina (90-95%). Entretanto, apesar da rápida absorção oral, há certa demora em se atingir os picos plasmáticos, pois em pH ácido a absorção se torna lenta, porém devido aos efeitos anticolinérgicos dos ADT ocorre demora no esvaziamento gástrico. A droga é metabolizada

no fígado, apresentando metabólitos ativos diversos. A meia-vida varia entre dez a oitenta horas dependendo do tipo de antidepressivo tricíclico.

4.4.5 Toxidade

A toxidade destas substâncias se manifesta principalmente nos sistemas cardiovascular e nervoso central. Os efeitos tóxicos mais importantes da intoxicação pelos antidepressivos são: hipotensão, arritmias, coma, convulsões e hipertermia. A utilização crônica de antidepressivos também leva à modificação na expressão de receptores glicocorticóides centrais, com restabelecimento do perfil de *feedback* negativo, e a alterações na transmissão monoaminérgica que, em conjunto com os glicocorticóides, modulam as respostas imunes (VISMARI *et al.*, 2008). Antidepressivos tricíclicos, trazodona e inibidores da MAO usualmente provocam hipotensão ortostática como principal efeito cardiovascular. Este efeito indesejável poder ser minimizado com o aumento mais lento da dose (SOUZA, 1999).

No que concerne aos efeitos cardíacos, esses fármacos interferem na condução, o que se constata por meio da eletrocardiografia e eletrofisiologia, frequentemente com aumento dos intervalos PR, QRS e QTc (CUNHA JR. ; *et al.*, 2009). De acordo com Ellenhorn (citado por DE PAULA, 2007)², o paciente intoxicado por antidepressivos tricíclicos deve ser tratado precocemente numa unidade de tratamento intensivo. O coma desaparecerá gradualmente entre 1 e 3 dias, seguindo, tipicamente de excitação e delírio. As arritmias cardíacas com risco de vida continuam durante pelo menos vários dias, exigindo supervisão médica rigorosa. A cardiotoxicidade pode ser de difícil controle nessa intoxicação.

A tabela 5 mostra os principais efeitos adversos provocados com o uso de antidepressivos de diversas classes no Brasil, podendo notar que os ADT constituem a classe com maior número e intensidade de efeitos colaterais.

O uso de ADT pode ser seguro e eficaz, desde que os pacientes sejam adequadamente monitorizados. Há situações em que os ADT são contra-indicados, como em pacientes com prostatismo ou arritmias (SCALCO, 2002.).

² DE PAULA, 2007. Análise Toxicológica de antidepressivos em sangue total por cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio e fósforo. Dissertação para obtenção do grau de mestre. São Paulo. 2007

Tabela 5 - Perfil de efeitos colaterais dos medicamentos antidepressivos disponíveis no Brasil.

| | Anticolinérgicos | Secreção | Insônia | Hipotensão postural | Náusea | Disfunção Sexual | Ganho de peso | Específicos |
|--|------------------|----------|---------|---------------------|--------|------------------|---------------|---------------------|
| Tricíclicos | | | | | | | | |
| Amitriptilina | ++ | ++ | - | ++ | - | + | ++ | |
| Clomipramina | ++ | ++ | + | ++ | + | ++ | + | |
| Imipramina | ++ | + | + | ++ | - | + | - | |
| Nortriptilina | + | + | + | + | - | + | - | |
| ISRS | | | | | | | | |
| Citalopram | - | - | + | - | ++ | ++ | - | |
| Fluoxetina | - | - | + | - | ++ | ++ | - | |
| ISRNAs | | | | | | | | |
| Venlafaxina | - | - | + | - | ++ | ++ | - | Hipertensão |
| Desvenlafaxina | - | - | - | - | - | + | - | Hipertensão |
| Duloxetina | - | - | + | - | + | + | - | - |
| Outros inibidores de receptação | | | | | | | | |
| Maprotilina | ++ | ++ | - | - | - | + | ++ | Convulsões |
| Reboxetina | + | - | - | - | - | + | - | |
| Antagonistas de receptor | | | | | | | | |
| Trazodone | - | ++ | - | ++ | - | - | + | Priapismo |
| Mianserina | + | ++ | - | - | - | - | - | Discrasia sanguínea |
| Mirtazapina | - | ++ | - | - | - | - | ++ | |
| IMAO | | | | | | | | |
| Tranilcipromina | + | + | ++ | ++ | + | ++ | ++ | Crise hipertensiva |
| Moclobemida | - | - | + | - | + | - | - | |
| Agonistas de Dopamina | | | | | | | | |
| Bupropion | - | - | ++ | - | + | - | - | |
| Estimulador de receptação da Serotonina | | | | | | | | |
| Tianeptina | + | + | - | - | + | - | - | |
| Outros | | | | | | | | |
| Agomelatina | - | - | - | - | - | - | - | |

Legenda: ++, relativamente comum ou forte; +, pode ocorrer ou moderadamente forte; -, ausente ou raro / forte.

Fonte: Fleck *et al.* 2003, p12.

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na literatura científica o interesse pelo conhecimento das características farmacológicas e toxicológicas dos antidepressivos tricíclicos no organismo humano, tem sido crescente em função dos efeitos adversos e tóxicos observados nos pacientes em tratamento. Os antidepressivos tricíclicos (ADT) são utilizados mundialmente nos pacientes psiquiátricos. Dados de 2000 e 2001 mostraram que são mais prescritos do que os ISRS nos Estados Unidos de acordo com Cunha Jr.; Barrucand e Verçosa (2009).

A preocupação com os gastos decorrentes das intoxicações por drogas em geral foi motivo da realização de alguns trabalhos nos últimos anos, principalmente nos países que apresentam sistemas de saúde bem estruturados.

Com vistas à obtenção de informações acerca da toxicidade dos ADT nos últimos anos, a amostragem realizada no presente estudo ateu-se ao intervalo de publicações do ano de 1999 a 2014. No entanto, foi possível observar durante a busca que o assunto já era abordado em décadas anteriores a de 1990, mas houve um crescente aumento de pesquisas a partir do ano 2000, demonstrando maior preocupação com o grande consumo desses medicamentos tanto com finalidade terapêutica quanto com o envolvimento em casos de intoxicações. De acordo com os estudos selecionados pôde-se notar que o foco atual está voltado para alertar a população sobre os riscos de uma exposição e usos inadequados sem acompanhamento médico e possivelmente reduzir o acesso a essas drogas.

Pela análise das variáveis relacionadas aos autores observa-se preocupação de centros de pesquisa brasileiros, americanos, austríacos e portugueses em financiar estudos toxicológicos sobre o consumo de antidepressivos tricíclicos e a relação com a toxicidade. Prova disso é que 18.75% dos trabalhos científicos selecionados foram realizados no Brasil e 12.50 % realizados na Áustria, Estados Unidos e Portugal. Outros países presentes nessa revisão, ainda que apresentem poucos trabalhos publicados demonstram que a preocupação com a toxicidade desses agentes é algo que ocorre no mundo inteiro.

No que diz respeito às variáveis relacionadas às publicações o estudo atendeu aos critérios de inclusão pré-estabelecidos, limitando-se às bases de dados BVS, SciELO e Science Direct e publicações, do período de 1999 a 2014. A obtenção de maior número de trabalhos científicos na base de dados Science Direct alerta para a necessidade de mais estudos brasileiros, principalmente na área de farmacovigilância. Estudos dessa natureza poderiam identificar os principais aspectos relacionados às intoxicações por ADT na

população brasileira, possibilitando o surgimento de medidas de prevenção e controle mais adequados.

Adams (2004) ressalta que a autointoxicação por esses agentes é comum e leva a morbidade e mortalidade consideráveis. A frequência de envenenamento aumenta principalmente com antidepressivos combinados a outros agentes terapêuticos, o que representa uma parte substancial da carga de trabalhos médicos, acidentes e emergências. Os trabalhos, em sua maioria, relatos de caso, evidenciam o fácil acesso aos ADT. Segundo Fernandes *et al.* (2003), isso se dá em consequência do baixo custo, por sua distribuição pelo sistema público de saúde e pela prescrição indiscriminada que, atualmente, possui várias indicações terapêuticas, como ansiedade, distúrbios do sono, depressão, síndrome do pânico, e dor, além dos efeitos tóxicos evidenciados pelos casos fatais descritos em 7 artigos.

Nos estudos experimentais, o objetivo maior foi o de demonstrar os efeitos da droga em mecanismos do corpo como o da metabolização da glicose. No tecido cerebral, a glicose é uma via facilitadora de transporte de energia. O principal transportador da glicose nos micro vasos cerebrais dessa via é denominado GLUT1. Transtornos de humor têm sido associados com reduções no metabolismo da glicose cerebral com isso o tratamento antidepressivo é utilizado a fim de normalizar esse mecanismo. A interação destas drogas tricíclicas com a GLUT1 pode refletir uma afinidade para glicose transportadora ou outra ligação glicose-proteínas assim a sensibilidade ao medicamento é alterada, e pode, eventualmente contribuir para a toxicidade de antidepressivos tricíclicos.

Outro mecanismo estudado experimentalmente que também é afetado na intoxicação por ADT é a motilidade estomacal. Os antidepressivos tricíclicos têm poderosas propriedades no bloqueio dos receptores muscarínicos e são usados para suprimir a motilidade gastrintestinal embora exista pouca evidência direta de que tanto as doses terapêuticas ou tóxicas destas drogas alteram o esvaziamento gástrico. Como o intestino delgado é o local principal de absorção do fármaco, a taxa de absorção é influenciada pela taxa de esvaziamento gástrico. O atraso no esvaziamento gástrico poderia retardar a entrada da droga no intestino (e, portanto, a absorção) que estava presente no estômago. O retardamento do esvaziamento poderia, portanto, ser protetor se a maior parte da substância ingerida não passou para o intestino delgado. Em autointoxicações, pode ser o resultado de mecanismos que atuam na proteger o corpo contra super dosagem. Estes mecanismos poderiam inibir a motilidade gástrica e esvaziamento do veneno, retardar sua passagem e a absorção pelo intestino. Os efeitos podem ser desencadeados por estresse severo ou quantidades excessivas de veneno passando para os intestino delgado.

De acordo com os estudos selecionados, dentre as circunstâncias envolvidas nas intoxicações as tentativas de suicídios foram as que apresentam maior frequência que se encontra em torno de 50%, seguidos de tratamentos da depressão 33,3%, tratamentos de dores crônicas 11% e acidentes 11%.

Os ADT são os fármacos mais relatados em casos de tentativas de suicídios, essa alta incidência está relacionada ao fato de serem os mais usados por pacientes com depressão avançada, os quais geralmente apresentam ideais suicidas. Com os estudos presentes na amostra percebemos que as tentativas de suicídio acontecem nas mais variadas faixas etárias, abrangendo jovens, adultos e idosos. A maioria dos pacientes relatados nos artigos se intoxica com o intuito de chamar a atenção para si mesmos, uma forma de forçar pessoas com quem ele está em contato a dar-lhe atenção e prestar-lhe favores, uma vez que estes se arrependem e procuram ajuda dentro de mais ou menos 6 horas depois de uma ingestão exagerada do medicamento, formas para evitar estas tentativas podem ser tomadas como dificultar o acesso a grandes dosagens do medicamento pelos pacientes com ideais suicidas e acompanhamentos psicológicos a fim de analisar a evolução do tratamento observando se está havendo melhoria da depressão apresentada pelo paciente. Além disso, pode designar um responsável para administrar este tipo de medicamento à pacientes com perfil suicida evitando o livre acesso.

Os acidentes acometem todas as faixas etárias, porém com maior intensidade entre crianças abaixo de 6 anos e idosos uma vez que são os mais sensíveis às ações da droga, acontece geralmente pela falta de conhecimento adulta que não conhece os perigos oferecidos pelos ADT e pela curiosidade infantil onde as crianças levam tudo que encontram a boca, desse modo o paciente pode ingerir acidentalmente uma alta concentração do fármaco e atingir os níveis tóxicos, acarretando em intoxicação. Cuidados individuais básicos como medicamentos fora do alcance de crianças, ingestões apenas sob supervisão médica, uso de embalagens anti-crianças que travam de modo que a criança não consegue abrir o frasco do medicamento e atenção aos efeitos adversos é de grande importância para evitar intoxicações.

Os ADT sofrem metabolização hepática por oxidação, hidroxilação e dimetilização, originando metabólitos plasmáticos ativos, mecanismo que sofre variabilidade genética, explicando assim diferenças individuais de metabolização. Pode-se dividir os pacientes em 3 grupos de acordo com os perfis metabólicos: os metabolizadores lentos, os metabolizadores normais ou rápidos e metabolizadores ultrarrápidos, o que explica o fato de que doses equivalentes prescritas dessas drogas podem resultar em níveis plasmáticos discrepantes de pessoa para pessoa, explicando assim reações adversas ou intoxicações, ausência de resposta terapêutica ou ainda os efeitos terapêuticos desejados. Os metabolizadores ultra-rápidos, os

quais apresentam múltiplas cópias do gene codificador da enzima CYP2D6, são expostos a níveis sub terapêuticos da droga e podem ser incorretamente considerados de resistentes ao tratamento, já os metabolizadores lentos têm dificuldade em eliminar a droga, acarretando em maior meia-vida do medicamento sérico podendo assim causar maiores efeitos colaterais e intoxicações (FORGET *et al.*,2008).

Os principais efeitos tóxicos encontrados são as alterações cardíacas e do sistema nervoso central, que foram relatados em 11 artigos. Os ADT são agentes reconhecidos por potenciais efeitos fatais cardiovasculares e neurológicos em pacientes intoxicados. Os estudos que se relacionavam às alterações no ECG devido à toxicidade dos ADT evidenciaram que podem ocorrer várias alterações de acordo com a posologia e o agente. Essas alterações são atribuídas aos efeitos anticolinérgicos que resultam bloqueio de canais de sódio e depressão miocárdica por vezes fatal (BRADY *et al.*, 1999). De acordo com Fenandes *et al.*,(2006) essa ação sobre canais de sódio na fibra miocárdica é responsável por uma ação anestésica local no músculo cardíaco e por alterações eletrocardiográficas como prolongamento do QRS, e dos intervalos QT e PR, quando em doses mais elevadas.

A intoxicação por ADT causa a depressão no sistema nervoso central uma vez que ocorre o bloqueio dos canais de sódio o que interfere nas conduções nervosas, provocando depressão do estado de consciência e, nos casos graves, convulsões e coma.

Vários outros efeitos tóxicos foram relatados dentro das amostras tais como constipação intestinal, retenção urinária, depressão respiratória, midríase, visão turva, agitação e convulsões, efeitos decorrentes do bloqueio muscarínico, anticolinérgico (ZUIDEMA *et al.*, 2007).

As doses tóxicas não são especificadas na maioria dos artigos, mas elas podem variar de acordo com o indivíduo e o agente usado variando entre 10mg/Kg a 170mg/Kg.

O relato de mortes por overdose com ADT em crianças embora não seja muito comum, a intoxicação medicamentosa por mau uso de ADT é freqüente, existem relatos de casos de mortes infantis envolvendo amitriptilina, desipramina e imipramina, e todas ocorreram com doses iguais ou superiores a 15 mg / Kg, a maioria com mais de 30 mg/Kg. Assim sendo uma criança de 10 Kg só precisa ingerir pouco menos de 150 mg de um ADT para estar dentro deste limite tóxico. Existem ainda relatos de casos em que apenas uma a duas pílulas de amitriptilina (10-20 mg / kg) foi suficiente para matar uma criança menor de 6 anos (ROSENBAUM *et al.*, 2004).

Acidentes representam a maior parcela de casos envolvendo intoxicação infantil, uma vez que estas apresentam certas curiosidades fazendo com possam ingerir fármacos deixados

em locais de fácil acesso por falta de atenção adulta. A falta de informação também é uma potencial fonte de intoxicação infantil, pois adultos podem dar pequenas quantidades do fármaco para a criança sem o conhecimento da alta toxicidade deste e como foram demonstrados nos artigos, as crianças têm grande sensibilidade aos ATD, podendo assim ocorrer uma intoxicação acidental. Com medidas simples pode-se evitar intoxicações acidentais, como por exemplo: sempre manter todos os fármacos em locais seguros e trancados, não utilizar medicamentos sem orientação médica, evitar tomar medicamentos na frente de crianças para não despertar a curiosidade desta e tomar cuidado com medicamentos de uso infantil e de adulto com embalagens muito parecidas, pois erros de identificação podem causar intoxicações graves e, às vezes, fatais.

Vários outros fatores influenciam a toxicidade dos ADT individualmente. Entre eles a velocidade de metabolização da droga no fígado apresentando metabólitos ativos diversos, assim, em indivíduos que metabolizam a droga com rapidez pode atingir altos níveis séricos de metabólitos tóxicos. A absorção gástrica é influenciada pelo efeito anticolinérgico, pois este diminui os movimentos peristálticos com conseqüente aumento de absorção do fármaco. (FERNANDES *et al.*, 2003). A deficiência da enzima CYP2D6 envolvida no metabolismo de 25% de fármacos, leva a uma maior meia-vida do fármaco ativo no plasma sanguíneo, acarretando em acúmulo do fármaco sérico (FORGET *et al.*, 2008).

Idosos são mais sensíveis aos ATDs, pois apresentam diminuição do fluxo sanguíneo e da filtração glomerular renal, prejuízo da atividade enzimática hepática e a redução das reservas funcionais de diversos órgãos. A diminuição da atividade enzimática responsável pela oxidação e biotransformação dos ADT, particularmente envolvendo enzimas do CYP2D6 hepático, determina acúmulo de metabólitos intermediários. Por conseguinte, torna-se necessário o uso de doses mais baixas para se manterem níveis plasmáticos adequados, bem como incrementos de dosagem em ritmo mais lento.

6 PLANO DE INTERVENÇÃO

Diante dos resultados obtidos neste estudo, optou-se pela realização de campanhas no município e a criação de grupos operativos para o esclarecimento dos pacientes que fazem uso de ADT mostrando os riscos do uso indiscriminado do medicamento e dos perigos de um armazenamento inadequado destes que podem gerar malefícios aos seus familiares, principalmente crianças e idosos.

Assim, a proposta deste plano é apresentar algumas operações/projetos para resolver ou minimizar o problema prioritário, ou seja, “uso indiscriminado de medicamentos antidepressivos e armazenamento inadequado deles”. Para este problema foram definidos dois nós críticos, ou seja, situações que, executadas a contento, ajudam a resolver ou minimizar o problema prioritário.

Para cada nó crítico foi definida uma operação/projeto, da qual se registram os resultados esperados, e os produtos, as ações estratégicas necessárias para isso, com definição de responsável (eis), prazo, acompanhamento e avaliação, e viabilidade (CAMPOS, FARIA e SANTOS, 2010).

Assim, para o problema prioritário, os nós críticos selecionados são:

1. Estabelecer mecanismos de divulgação e socialização de conhecimentos e procedimentos acerca de medicações controláveis e seu armazenamento.
2. Criar grupos operativos com vistas aos esclarecimentos e discussões sobre as medicações, principalmente para quem faz uso de ADT

Os níveis de intervenção estão explicitados nos Quadros 1 a 2.

Quadro 1 – Educação permanente em saúde : usando corretamente o ADT

| | |
|-----------------------------------|---|
| Problema prioritário | Uso indiscriminado de medicamento e dos perigos de um armazenamento inadequado |
| Nó crítico 1 | Criar grupos operativos com vistas aos esclarecimentos principalmente para a pessoas que fazem uso de ADT |
| Projeto | Educação Permanente em Saúde |
| Operações | <p>Programar e realizar reuniões com os membros da ESF objetivando capacitá-los em relação às orientações individuais e coletivas sobre os ADT.</p> <p>Sensibilizá-los sobre os transtornos e riscos do uso inadequado do medicamento e dos riscos advindos de conservação e armazenamento inadequados.</p> <p>Propor a criação de grupos operativos com idosos e outro com os demais usuários para discussão e conscientização do próprio cuidado.</p> |
| Resultados esperados | <p>Melhor relacionamento da equipe de Saúde da Família com pessoas em uso de ADT.</p> <p>Pessoas conscientizados sobre o uso de ADT.</p> |
| Produto | Equipe com conhecimento atualizado e atendimento otimizado e pessoas com maior qualidade de vida. |
| Ações estratégicas | <p>Reuniões mensais com temática pré-determinada, de acordo com a necessidade dos pacientes em uso de ADT.</p> <p>Observação e discussão de situações que necessitem de maior cuidado.</p> |
| Responsável | Enfermeiro e médico. |
| Prazo | Primeira reunião programada para 30 dias após início das ações. |
| Acompanhamento e avaliação | Acompanhamento mensal, durante as próprias reuniões, com debates sobre conhecimentos adquiridos. |
| Viabilidade | Alta. Depende da dedicação e bom relacionamento entre os membros da equipe./usuários |

2 Estabelecer mecanismos de divulgação e socialização de conhecimentos e procedimentos acerca de medicações controláveis e seu armazenamento.

Quadro 1 – Educação permanente em saúde : campanhas educativas

| | |
|-----------------------------------|--|
| Problema prioritário | Uso indiscriminado de medicamento e dos perigos de um armazenamento inadequado |
| Nó crítico 2 | Estabelecer mecanismos de divulgação e socialização De conhecimentos e procedimentos acerca de medicações controláveis e seu armazenamento. |
| Projeto | Educação coletiva |
| Operações | Programar e realizar reuniões com os membros da ESF objetivando discutir os melhores períodos de se fazer as campanhas educativas tanto em asilos, escolas e demais instituições comunitárias. Sensibilizá-los sobre os transtornos e riscos do uso inadequado do medicamento e dos riscos advindos de conservação e armazenamento inadequados. |
| Resultados esperados | População conscientizada acerca do uso correto e de como armazenar medicações em casa. |
| Produto | Equipe com conhecimento atualizado e atendimento otimizado e pessoas com maior qualidade de vida. |
| Ações estratégicas | Campanhas educativas na comunidade, envolvendo todos os membros da ESF. |
| Responsável | Médico, Enfermeiro e de mais pessoas da ESF. |
| Prazo | Primeira reunião programada a partir da decisão tomada pelos membros da ESF. |
| Acompanhamento e avaliação | Após cada campanha, reunião da equipe para discussão do processo e dos resultados alcançados bem como das fragilidades apontadas. |
| Viabilidade | Alta. Depende da dedicação e bom relacionamento entre os membros da equipe./comunidade |

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antidepressivos tricíclicos são a classe de drogas antidepressivas mais utilizadas no tratamento da depressão, uma vez que têm uma grande eficácia comprovada em relação as outras classes. Embora os efeitos terapêuticos estejam relacionados a suas ações na inibição da recaptação de aminas cerebrais, a ação dos mesmos como antagonistas de outros receptores como os colinérgicos, muscarínicos e adrenérgicos e a ação bloqueadora de canais de sódio explicam a alta toxicidade dos ADT. Os ADT são os mais relatados em casos de tentativas de suicídios, envolvendo variadas faixas etárias, abrangendo jovens, adultos e idosos, essa prevalência está relacionada ao fato de serem os mais usados por pacientes com depressão avançada e que geralmente apresentam ideais suicidas. As intoxicações são também comuns em casos de acidentes, mau uso de medicamentos (doses inadequadas, interações medicamentosas) . Os níveis séricos considerados tóxicos não são parâmetros precisos uma vez que sofrem variação individual, pois são dependentes da variabilidade genética envolvendo a velocidade de absorção e metabolização do medicamento.

A Amitriptilina e Imipramina são os ADT mais citados e os efeitos tóxicos mais apresentados são: hipotensão, arritmias, coma, convulsões e hipertermia.

As principais causas fatais envolvendo antidepressivos tricíclicos ocorrem devido à depressão do sistema nervoso central e alterações cardíacas. Pacientes com depressão grave deve ter acesso somente a quantidade diária necessária, evitando assim que este cometa suicídio utilizando grandes doses da droga. O uso de ADT pode ser seguro e eficaz, desde que os pacientes sejam adequadamente monitorizados. A realização desta revisão integrativa demonstrou a preocupação com a alta toxicidade dos antidepressivos tricíclicos quando usados inadequadamente e a necessidade de mais campanhas e de criação de grupos operativos para conscientização no município sobre o assunto a fim de esclarecer sobre o perigo dessas drogas com a finalidade de eliminar ou diminuir os casos de intoxicações graves ou até mesmo fatais.

REFERÊNCIAS

ADAMS, B. K. Prolonged Gastric Emptying Half-Time and Gastric Hypomotility After Drug Overdose. **American journal of emergency medicine**. Ed. Elsevier, South Africa, v.22, n.7, p. 548 –554, Nov. 2004.

ANDREATINI, Roberto; BOERNGEN-LACERDA, Roseli; ZORZETTO FILHO, Dirceu. Tratamento farmacológico do transtorno de ansiedade generalizada: perspectivas futuras. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. Ed. ABP, São Paulo, v.23, n.4, p.233-242, dez.2001. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 17 de jan.2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. **The American Journal of Psychiatry**. Ed. American Psychiatric Publishing, USA, v.4, p. 317 345, 1998.

BAHLS, Clair. Uma visão geral sobre a doença depressiva. **Departamento de psicologia**. Ed. UFPR, Curitiba, v.1, n.1, jan. 1997.

BALDESSARINI, R. J. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos – depressão e mania. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Ed.McGraw Hill, Rio de Janeiro, v.9, p. 314-331, 1996.

BEZCHIBNYK, Butler; JEFRIES, J. J. **Clinical handbook of psychotropic drugs**. Ed. Hogrefe & Huber Publishers. Toronto, v.9, p.340, 1999.

BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keithl. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw Hill, , v. 11, p.1848, 2007.

CALIRI, M. H. L.; MARZIALE, M. H. P. A prática de enfermagem baseada em evidência: conceitos e informações. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. v. 8, n. 4, p.103-104, ago. 1999.

CHIURILLO, Miguel Angel. Analysis of CYP2D6 gene variation in Venezuelan population: Implications for forensic toxicology. **Forensic Science International: Genetics Supplement Series**. Ed. Elsevier, Venezuela, 2010.

CONSONI, Fernando Tavares. Efeito antidepressivo da lamotrigina no modelo de natação forçada modificado em ratos. **Setor de ciências biológicas**. v.1, n.1, maio. 2005.

CRIVELATTI, Marcia Manique Barreto; DURMAN, Solânia; HOFSTATTER, Lili Marlene. Sofrimento psíquico na adolescência. **Texto e contexto – Enfermagem**. Florianópolis, v.15, p.64-70, 2006. Disponível em: <<http://www.textoecontexto.ufsc.br/conteudo.php>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

DEITOS, Fátima et al. Antidepressivos e seus efeitos colaterais, quais são e como reconhecê-los. **Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica**. São Paulo, v. 25, n. 2, p. 63-70, 1999.

DELUCIA, Roberto; OLIVEIRA JUNIOR, Ricardo M. **Farmacologia Integrada**. Barueri/SP: Manole, , v.2, p.227, 2004.

DEL PORTO, José Alberto. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.21, p. 06-11, maio. 1999.

PAULA, Daniela Mendes Louzada. **Análise Toxicológica de antidepressivos em sangue total por cromatografia em fase gasosa com detector de nitrogênio e fósforo**. Dissertação para obtenção do grau de mestre, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-10042007-150259/>>. Acesso em: 06 de fev.2014.

FERNANDES, Gustavo *et al.* Impacto das intoxicações por antidepressivos tricíclicos comparados aos deprimidores do sistema nervoso central. **Arquivo Ciência da Saúde**. v.13, n.3, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.cienciasdasaude.famerp.br/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014

FERNANDEZ, Carlos Rojas. Suboptimal Use of Antidepressants in the Elderly:A Population-Based Study in Nova Scotia. **Clinical Therapeutics**. v. 21, n.11, p. 1937-1950, Nov. 1999.

FERREIRA; M.V.F. **Controle de infecção relacionada a cateter venoso central**: revisão integrativa . Biblioteca Digital de teses e dissertações da universidade São Paulo. Ribeirão Preto, Nov. 2007. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-19102007-143941/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

FLECK, Marcelo P. *et al.* Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.31, n.1, maio. 2009. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

FREY, R. *Et al.* Suicide by antidepressant intoxication identified at autopsy in Vienna from 1991–1997: the favourable consequences of the increasing use of SSRIs. **European Neuropsychopharmacology**. v.10, p.133-142, jan.2000.

FORGET, Patrice *et al.* Life-Threatening Dextromethorphan intoxication associated with interaction with amitriptyline in a Poor CYP2D6 Metabolizer: A Single Case Re-Exposure Study. **Journal of Pain and Symptom Management**. v. 36, n.1, July. 2008.

FUJITANI, Noboru *et al.* A fatal case of hyperthermia due to tricyclic antidepressant intoxication. **Legal Medicine**. v. 2, n.3, p.152-155, jun.2000.

GANONG, L.H. Integrative Reviews of nursing Research. **Research in Nursing and Health**, v.10, n.1, p.1-11, jun. 1987.

GAZALLE, Fernando Kratz; HALLAL, Pedro Curi; LIMA, Maurício Silva. Depressão na população idosa: os médicos estão investigando?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.26, n.3, p. 145-14, fev. 2004. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

HARRIGAN, Richard A.; BRADY, WILLIAM J. ECG Abnormalities in Tricyclic Antidepressant Ingestion. **American journal of emergency medicine**. v.17, n.4, July. 1999.

JONSSON, Anna; HOLMGREN, Per; AHLNER, Johan. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992–2002. **Forensic Science International**. v.143, p. 53-59, 2004.

MAGGIONI, Danielle Cristina *et al.* Levantamento do consumo de antidepressivos em um município do Oeste de Santa Catarina. **Iniciação Científica**. v.10 , n.1, p.55-62, jan./jun. 2008.

MORENO, R. A.; MORENO, D.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia dos antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.21, n.1, p.24-40, maio. 2003. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. 06 de fev. 2014.

PAVLOVSKI, Branimir *et al.* Cardiovascular toxicity in acute tricyclic antidepressant (Amitriptyline) overdose. **Toxicology Letters**. v.169, n.1, p.82 set. 2006.

PINKOFSKY, Harold B.; DWYER, Donard S.; BRADLEY, Ronald J. The inhibition of GLUT1 Glucose transport and CYTOCHALASIN B binding activity by tricyclic antidepressants. **Life Sciences**. v.66, n.3, p.271-278, Aug.2000.

PROENÇA, Paula. Fatal intoxication with tianeptine. **Forensic Science International**., n.170, p.200–203, 2007.

ROSENBAUM, Tina G.; KOU, Maybelle. Are one or two dangerous? Tricyclic Antidepressant exposure in toddlers. **The Journal of Emergency Medicine**. v. 28, n. 2, p. 169–174, 2005.

SCALCO, Mônica Z. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.24, n.1, p.55-63, abr. 2002. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

SOUZA, Fábio Gomes de Matos. Tratamento da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**.v.21, n.1, p.18-23, maio.1999. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 1 nov.2009.

TENG, C. T.; HUMES, E. C.; DEMETRIO, F. N. Depressão e comorbidades clínicas. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v. 32, n. 3, p. 149-159, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

TOLEDO, Renata Alves, *et al.* Estudo eletroquímico e químico-quântico da oxidação do antidepressivo tricíclico amitriptilina. **Química Nova**. v.28, n.3, p.456-461, maio/jun.2005. Disponível em: < <http://quimicanova.sbq.org.br/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

VALENTINI, Willians; *et al.* Treinamento de clínicos para o diagnóstico e tratamento da depressão. **Revista de saúde pública**. (*online*) v.38, n.4, Aug. 2004. Disponível em:< http://200.152.208.135/rsp_usp/>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

VISMARI, Luciana; ALVES, Glaucie; PALERMO-NETO, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Revista de psiquiatria clínica**. v.35, n.5, p.196-204 2008. Disponível em: <<http://www.abpbrasil.org.br/medicos/>>. Acesso em: 06 de fev. 2014.

ZUIDEMA, Xander *et al.* Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. **Resuscitation**. v.72, p. 319-323, 2006.

WHITTERMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**. v 52, n. 5, p. 546-553, dez. 2005.