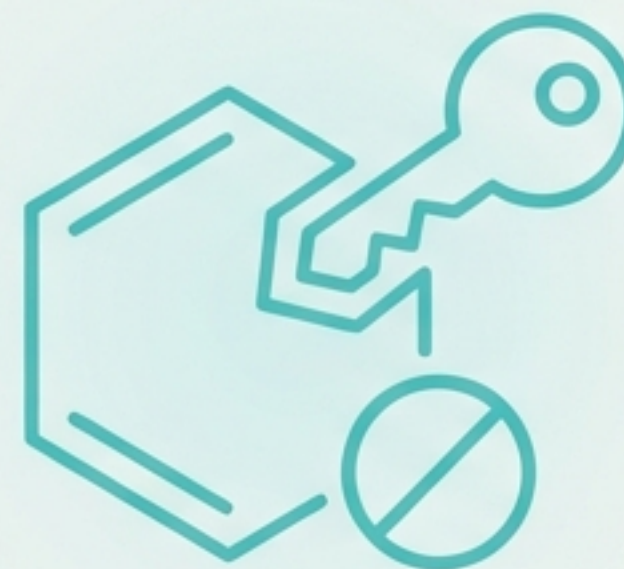


Um Conto de Dois Dopaminérgicos

Uma Análise Comparativa do Amineptino e da Selegilina



Amineptino



Selegilina

O Paradoxo dos ISRS: Para Além da Serotonina

Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) são o tratamento de primeira linha para a depressão, mas as suas limitações são significativas. Muitos pacientes experienciam uma melhoria incompleta ou efeitos secundários problemáticos.



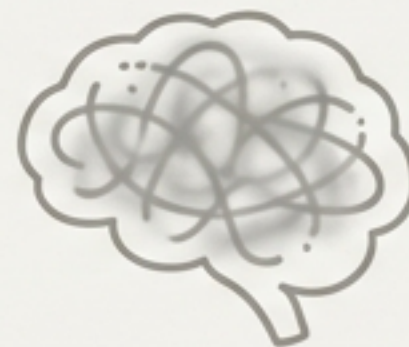
Anedonia Persistente

A incapacidade de sentir prazer muitas vezes não é resolvida.



Disfunção Sexual

“Os ISRS amplamente prescritos... não revertem a diminuição da libido e a falta de interesse sexual... Pelo contrário, agravam o problema.”



Embotamento Cognitivo e Emocional

Alguns utilizadores relatam uma sensação de entorpecimento ou apatia.



Piora do Humor

Em certos indivíduos (ex: deprimidos melancólicos e anedónicos), os ISRS podem, por vezes, piorar o humor.

A procura por agentes que visem outros neurotransmissores, como a dopamina, não é apenas académica — é uma necessidade clínica.

Os Protagonistas: Dois Caminhos para a Dopamina

Amineptino (Survector)

Identidade: O Inovador de Ação Rápida

Classe: Antidepressivo Tricíclico Atípico

Mecanismo Primário: Inibidor da Recaptação de Dopamina (IRD)

Efeito Característico: Psicoestimulante suave, melhorador de humor e pró-sexual.

Selegilina (l-deprenil)

Identidade: O Veterano Neuroprotetor

Classe: Inibidor da Monoamina Oxidase (IMAO)

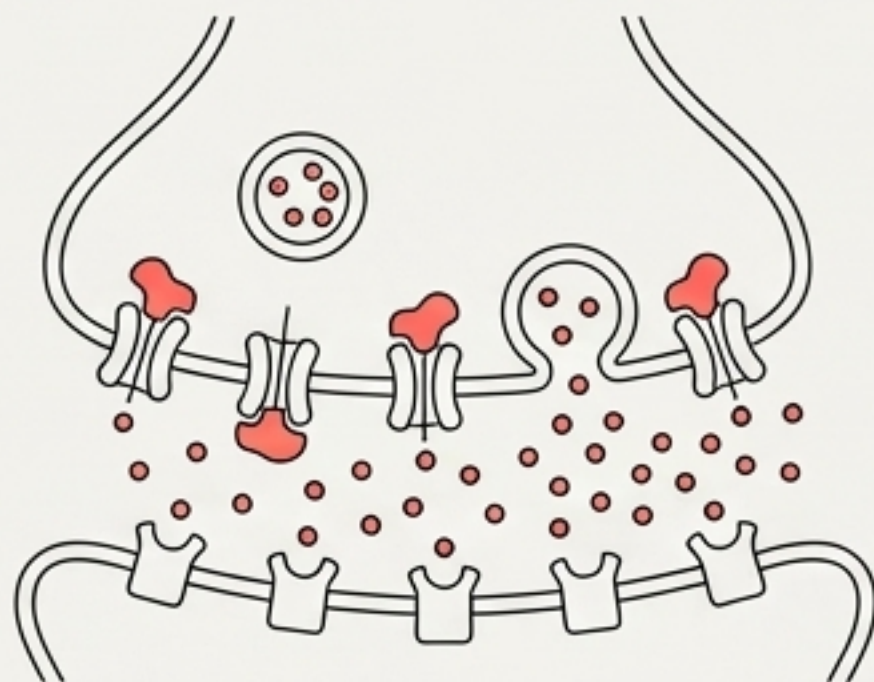
Mecanismo Primário: Inibidor Irreversível e Seletivo da MAO-B

Efeito Característico: Neuroprotetor, potenciador da cognição e antidepressivo.

Duas Estratégias, Um Alvo: Ação Direta vs. Indireta

Amineptino - Ação Direta

O Amineptino atua diretamente no transportador de dopamina (DAT), bloqueando a sua capacidade de remover a dopamina da fenda sináptica.



- Bloqueador (relativamente) seletivo da recaptação de dopamina.
- Em doses mais elevadas, também promove a liberação de dopamina.
- Meia-vida muito curta: < 1 hora para o Amineptino; ~2,5 horas para o seu principal metabolito.
- Efeito fraco *in vitro* na recaptação de noradrenalina.

Selegilina - Ação Indireta

A Selegilina atua indiretamente ao inibir a enzima (MAO-B) responsável pela degradação da dopamina, aumentando assim os seus níveis.



- Inibidor irreversível e seletivo da MAO-B (em doses $\leq 10\text{mg/dia}$).
- A MAO-B metaboliza preferencialmente a dopamina e a feniletilamina.
- Uma dose de 10mg/dia inibe >90% da MAO-B nos gânglios da base, resultando num aumento de 40-70% na dopamina sináptica.

A Arena Clínica: Usos Aprovados e Potenciais

Amineptino

- **Foco Primário:** Antidepressivo
- **Perfil Ideal do Paciente:** “Especialmente valioso para pessoas melancólicas, anedónicas e desmotivadas.”
- **Aplicações Clínicas:**
 - Depressão Major
 - Distímia (depressão crónica de 'baixo grau')
- **Não Recomendado Para:** “Pouca evidência do seu valor na depressão ansiosa ou agitada.”

Selegilina

- **Foco Primário:** Doença de Parkinson
- **Aplicações Clínicas:**
 - **Aprovado:** Tratamento sintomático da Doença de Parkinson em fase inicial; terapia adjuvante para pacientes com levodopa/carbidopa cuja resposta está a deteriorar-se (Zelapar).
 - **Antidepressivo:** Aprovado para depressão major na forma de adesivo transdérmico (EMSAM). Eficaz em doses mais elevadas e não seletivas.
 - **Veterinário:** Utilizado com sucesso para tratar a síndrome de disfunção cognitiva canina.
 - **Exploratório:** Estudo para cessação tabágica (Yale University).

A Experiência Subjetiva: Humor, Libido e Cognição

Amineptino



“Melhorador de humor de ação rápida” e “psicoestimulante suave, mas agradável”.



“Pró-sexual e suscetível de causar ocasionalmente orgasmos espontâneos.”
Ao contrário da maioria dos tricíclicos, “não prejudica a libido”.



Não prejudica a função cognitiva.



“Pode efetivamente melhorar a arquitetura do sono”, em contraste com estimulantes típicos.

Selegilina



“Melhora o impulso, a libido e a resistência.”
Em doses baixas, “tipicamente menos eficaz como melhorador de humor do que... o amineptino”, mas com remissões espetaculares ocasionais.



Potencia a libido e retarda o metabolismo da feniletilamina (a “anfetamina do chocolate”, libertada quando estamos apaixonados).



“Melhora o desempenho cognitivo em doentes de Alzheimer e em alguns normais saudáveis.” Protege contra o declínio da memória relacionado com a idade.

A Promessa da Selegilina: Um Guardião do Cérebro

Para além do seu papel como antidepressivo e no tratamento de Parkinson, a Selegilina exhibe uma gama notável de efeitos neuroprotetores e de reforço celular, tornando-a um objeto de estudo para o anti-envelhecimento e a neuroproteção.



Proteção Mitochondrial

Interage com as estruturas formadoras de poros da membrana mitocondrial, protegendo as "centrais de energia" da célula. Relevante para a "teoria mitocondrial do envelhecimento".



Defesa Antioxidante

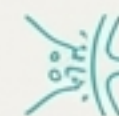
Aumenta a libertação da superóxido dismutase (SOD), uma enzima chave que neutraliza os radicais livres. Atua como um "apanhador" de radicais hidroxilo e peróxido.



Proteção Neuronal

Protege os neurónios dopaminérgicos do stress oxidativo.

Protege os neurónios do hipocampo no cérebro envelhecido.



Proteção contra MDMA

Em doses baixas, protege contra os danos nos terminais de axónios serotoninérgicos finos causados pelo MDMA, prevenindo a geração de radicais livres tóxicos.



Reforço do Sistema Imunitário

Aumenta a produção de interleucinas chave.



A Saga Regulatória: Uma Bifurcação no Caminho

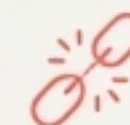
Amineptino - O Exilado

1978: Licenciado em França como Survector.

1999: A pressão da FDA leva à retirada da licença de produto na Comunidade Europeia.

2005: A Servier cessa a produção no Brasil.

2021-2022: A DEA dos EUA classifica o Amineptino como uma droga de Classe I.



"Impulsionado para o mercado farmacêutico cinzento... A fome mundial persiste."

Citação notável:
"Nenhum caso de abuso de amineptino foi alguma vez registado nos EUA."

Selegilina - O Adaptado

1989: Aprovado pela FDA em comprimidos para a Doença de Parkinson.

2006 (Fev): O adesivo transdérmico EMSAM é aprovado para a depressão major.

2006 (Jun): Os comprimidos de desintegração oral Zelapar são aprovados.

2006 (Maio): Lançamento do Rasagiline (Azilect), um sucessor que não é metabolizado em anfetaminas.



Uma história de reinvenção contínua e superação de barreiras regulatórias através da inovação na administração.

A Inovação EMSAM: Contornando o ‘Efeito Queijo’

A maior barreira para os IMAOs como antidepressivos é o risco de crise hipertensiva (“efeito queijo”) due to à ingestão de alimentos ricos em tiramina. O adesivo transdérmico EMSAM contorna este problema de forma engenhosa.

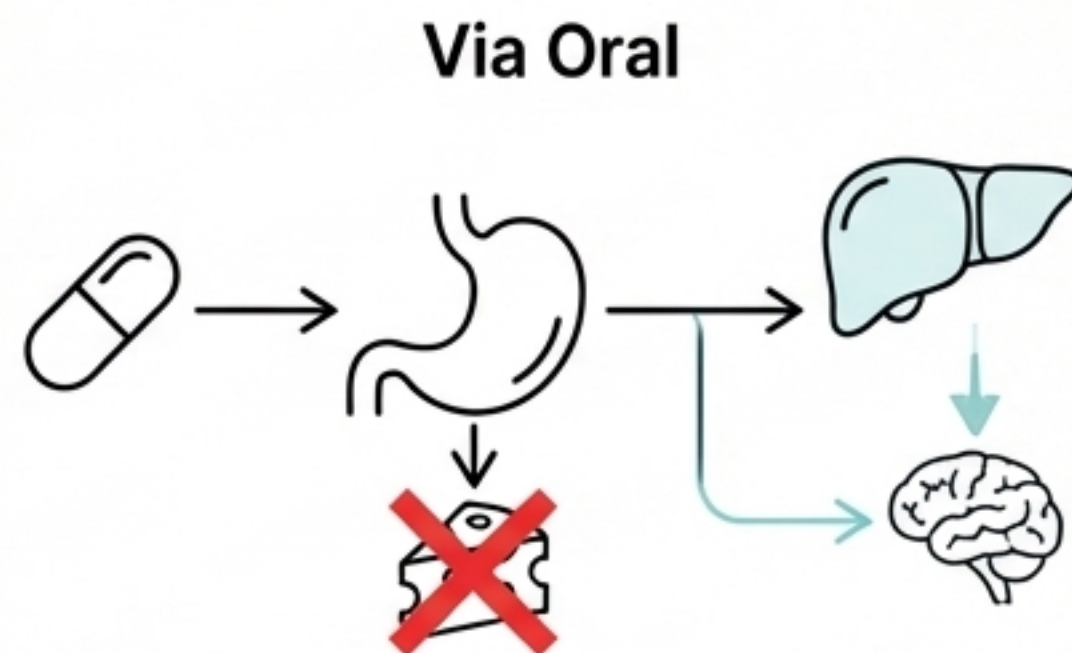
Mecanismo de Ação do Adesivo

- A administração transdérmica permite que a Selegilina entre na corrente sanguínea diretamente, evitando o trato gastrointestinal e o fígado.
- Isto resulta numa inibição robusta da MAO-A e MAO-B no cérebro (o alvo terapêutico)...
- ...enquanto preserva níveis significativos de MAO-A no intestino para metabolizar a tiramina da dieta.

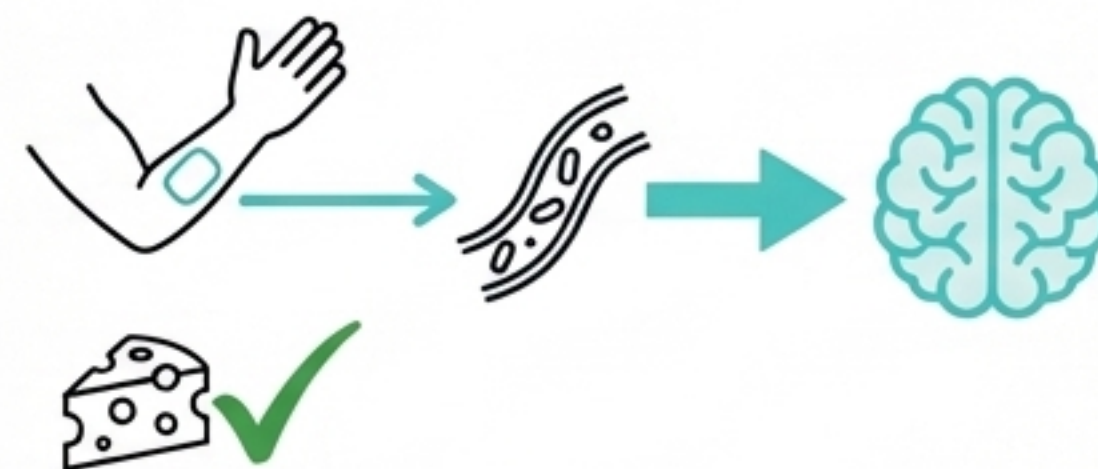
Dosagens e Recomendações

- **6mg/24h:** Não requer modificação da dieta.
- **9mg/24h e 12mg/24h:** Uma dieta restrita é prudentemente aconselhada.

“Até 2022, não foram relatadas crises hipertensivas... mesmo em utilizadores dos adesivos de alta dosagem.”



Via Transdérmica - EMSAM



Risco, Abuso e Controvérsia

Amineptino

Potencial de Abuso: “Pequeno, mas não negligenciável”. O efeito psicoestimulante agradável, mas de curta duração, é distinto da sua ação antidepressiva sustentada.

Uma Perspetiva Provocadora (Citação Direta): “Pode-se argumentar que demasiados ‘antidepressivos’ contemporâneos não têm potencial de abuso não por um design superior ou eficácia clínica, mas porque não são bons.”

Estatuto: Criminalizado nos EUA (Classe I), tornando a investigação e o uso terapêutico extremamente difíceis.

Selegilina

O Efeito Queijo: Mitigado pelo adesivo EMSAM, mas ainda uma consideração para doses orais não seletivas.

Interações Perigosas: Coadministrar Selegilina em doses *não seletivas* (ou outros IMAOs irreversíveis) com MDMA é “potencialmente letal”.

Metabolitos: É metabolizado em l-anfetamina e l-metanfetamina (ao contrário do rasagiline).

Comportamento de Risco: “Fármacos dopaminérgicos podem potencialmente causar comportamento de risco.” (Referência ao utilizador do adesivo EMSAM, Sam Bankman-Fried).



Considerações Práticas: Dosagem e Administração

Amineptino

- **Dosagem Típica:** Varia, mas geralmente entre 150mg-300mg por dia.
- **Administração:** Melhor tomado de manhã para evitar insónia.
- **Interações:** Não deve ser combinado com álcool.
- **Disponibilidade:** “Fora de patente, mas não é barato.” Disponível principalmente como um químico de investigação. “Nenhum substituto exato... está atualmente em oferta ou em perspetiva.”

Selegilina

- **Para Seletividade MAO-B (Parkinson, Neuroproteção):** Até 10mg por dia (ex: 2 x 5mg).
- **Para Depressão (Oral):** Doses não seletivas de 20mg ou mais por dia (requer dieta IMAO).
- **Para Depressão (Transdérmico - EMSAM):** Adesivos que libertam 6mg, 9mg ou 12mg por dia.
- **Formas:** Comprimidos orais, comprimidos de desintegração oral (Zelapar), adesivo transdérmico (EMSAM).

O Veredito: Dois Destinos, Uma Lição

Amineptino: O Inovador Perdido



Perfil: Uma abordagem direta e potente à modulação da dopamina.

Pontos Fortes: Ação rápida, eficaz para a anedonia, pró-sexual e cognitivamente neutro.

Destino: Vítima do pânico regulatório e da sua semelhança superficial com estimulantes, apesar da sua utilidade clínica.

Legado: Representa um ramo da psicofarmacologia que foi abandonado, deixando um vazio para pacientes que não respondem aos tratamentos convencionais.

Selegilina: O Sobrevivente Versátil



Perfil: Uma abordagem indireta, multifacetada e adaptativa.

Pontos Fortes: Neuroprotetor, potenciador cognitivo e uma opção antidepressiva eficaz através da inovação tecnológica (EMSAM).

Destino: Navegou com sucesso as complexidades regulatórias ao reinventar-se e provar o seu valor em múltiplas áreas.

Legado: Um exemplo de como um fármaco antigo pode encontrar novas aplicações e superar limitações através da ciência farmacêutica inteligente.

Coda: Lições para o Futuro da Modulação Dopaminérgica

As histórias do Amineptino e da Selegilina são mais do que meras notas de rodapé farmacêuticas. Elas iluminam o debate contínuo entre intervenções potentes e de ação direta versus modulação sutil e multifacetada. Desafiam-nos a reavaliar o risco, a inovação e o potencial de agentes que operam fora dos mecanismos convencionais.

“...pelos padrões da posteridade, somos todos pouco mais do que cheiradores de cola glorificados à luz dos químicos que colocamos nos nossos corpos. A iminente Transição Pós-Darwiniana para uma era de engenharia do paraíso tem origens terrivelmente rudimentares. Mas pelos modestos padrões de hoje, pelo menos, a selegilina é um agente potencialmente enriquecedor da vida...”

