

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Serviço de Psiquiatria e Psicologia Médica

FRANCINI DE SOUZA MAGALHÃES

**MITOS E VERDADES DAS INTERAÇÕES ALIMENTARES DA
TRANILCIPROMINA COM A TIRAMINA**

Rio de Janeiro

2024

FRANCINI DE SOUZA MAGALHÃES

**MITOS E VERDADES DAS INTERAÇÕES ALIMENTARES DA
TRANILCIPROMINA COM A TIRAMINA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho como requisito parcial para conclusão da residência médica em Psiquiatria.

Orientador: Dra. Adriana Fiszman

Rio de Janeiro

2024

FRANCINI DE SOUZA MAGALHÃES

MITOS E VERDADES DAS INTERAÇÕES ALIMENTARES DA TRANILCIPROMINA COM A TIRAMINA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Hospital Universitário Clementino Fraga Filho como requisito parcial para conclusão da residência médica em Psiquiatria.

Orientador: Dra. Adriana Fiszman

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Adriana Fiszman

Orientadora

Dr. Antonio Leandro Nascimento

Dra. Camilla Pinna

Dra. Carolina Costa

Rio de Janeiro, 28 de novembro de 2024.

"Science must begin with a myth, then progress to the criticism of myths".

Karl Popper

RESUMO

A interação entre tranilcipromina e tiramina é frequentemente cercada de mitos e desinformação, levando a restrições alimentares excessivas em pacientes que utilizam inibidores da monoamina oxidase (IMAOs). Este trabalho revisa as evidências científicas sobre essa interação e destaca a importância da tranilcipromina como um tratamento eficaz para a depressão resistente. Os resultados demonstram que as reações hipertensivas induzidas pela ingestão de tiramina são, em sua maioria, leves e autolimitadas, não exigindo intervenções farmacológicas imediatas. Além disso, a revisão aponta que as restrições alimentares recomendadas para pacientes em uso de IMAOs são, na maior parte das vezes, desnecessárias, uma vez que muitos alimentos preparados adequadamente não representam risco significativo. A análise também revela que o uso concomitante de inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRNs) e nortriptilina pode atenuar os efeitos da tiramina sobre a pressão arterial. A desinformação sobre a interação entre tranilcipromina e tiramina contribui para a subutilização desse medicamento eficaz. Em vista disso, é crucial adotar uma abordagem mais equilibrada e individualizada no manejo dietético de pacientes em tratamento com tranilcipromina, bem como atualizar as diretrizes clínicas com base nas evidências mais recentes. A promoção de uma comunicação eficaz entre médicos e pacientes também se destaca como um fator chave para garantir a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O trabalho conclui com a recomendação de mais estudos clínicos para explorar melhor a relação entre a tranilcipromina e tiramina em diferentes contextos e populações.

PALAVRAS-CHAVE: Inibidores da Monoaminoxidase (iMAO); Tranilcipromina; Tiramina; Restrição Alimentar;

ABSTRACT

The interaction between tranylcypromine and tyramine is often surrounded by myths and misinformation, leading to excessive dietary restrictions in patients using monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). This review examines the scientific evidence regarding this interaction and highlights the importance of tranylcypromine as an effective treatment for treatment-resistant depression. The findings demonstrate that hypertensive reactions caused by tyramine ingestion are mostly mild and self-limited, not requiring immediate pharmacological intervention. Furthermore, the review shows that the dietary restrictions recommended for patients on MAOIs are, in most cases, unnecessary, as many foods, when properly prepared, do not pose a significant risk. The analysis also reveals that the concurrent use of selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and nortriptyline can attenuate tyramine's effects on blood pressure. Misinformation about the interaction between tranylcypromine and tyramine contributes to the underuse of this effective medication. Therefore, a more balanced and individualized approach to dietary management in patients on tranylcypromine treatment is crucial, as well as updating clinical guidelines based on the latest evidence. Promoting effective communication between doctors and patients is also emphasized as a key factor in ensuring treatment adherence and improving patients' quality of life. The work concludes with a recommendation for further clinical studies to better explore the relationship between tranylcypromine and tyramine in different contexts and populations.

KEYWORDS: Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI); Tranylcypromine; Tyramine; Dietary Restriction;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição e Substratos dos subtipos da MAO.....	16
Figura 2 - Número de resultados analíticos para aminas biogênicas por fornecedores de dados	22
Figura 3 - Dados de ocorrência de tiramina expressos em mg/kg.....	23
Figura 4 - Orientações para pacientes em uso de IMAO	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	SEROTONINA
DA	DOPAMINA
EUA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
FEN	FENILETILAMINA
FFDA	FEDERAL FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION
IMAO	INIBIDOR DA MONOAMINOXIDASE
ISRN	INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE NORADRENALINA
MAO	MONOAMINOXIDASE
NA	NORADRENALINA
PA	PRESSÃO ARTERIAL
PFSA	AUTORIDADE EUROPEIA PARA SEGURANÇA ALIMENTAR
TCP	TRANILCIPROMINA
TIM	TIRAMINA
VMAT	TRANSPORTADOR VESICULAR DE MONOAMINA

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	METODOLOGIA	10
3	DESENVOLVIMENTO.....	11
	3.1 HISTÓRICO DA TRIANCILPRAMINA.....	11
	3.2 MECANISMO DE AÇÃO	12
	3.3 A TIRAMINA	14
	3.4 REPERCUSSÕES CLÍNICAS	16
	3.5 CONCENTRAÇÃO DE TIRAMINA NOS ALIMENTOS	18
4	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

A interação entre alimentos ricos em tiramina e medicamentos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), como a tranilcipromina, tem sido um tema central de debate na prática psiquiátrica desde a sua criação em 1948. A tiramina, uma amina biogênica naturalmente presente em diversos alimentos, pode causar reações adversas graves quando ingerida por pacientes em uso de IMAOs como a tranilcipromina. Essas reações incluem crises hipertensivas potencialmente fatais, comumente associadas ao consumo de queijos envelhecidos, carnes curadas e outros alimentos fermentados. No entanto, o conhecimento sobre as interações alimentares e suas implicações terapêuticas ainda é envolto em mitos e desinformação.

Apesar da seriedade do risco, a compreensão da magnitude e da frequência dessas reações tem evoluído ao longo do tempo, especialmente com a ampliação do conhecimento sobre o mecanismo de ação tanto da tranilcipromina quanto da tiramina. Além disso, estudos mais recentes sugerem que os pacientes com maior sensibilidade à tiramina podem ingerir quantidades modestas sem apresentar efeitos adversos significativos. A persistente desinformação sobre a interação entre esses dois elementos, em conjunto com as recomendações alimentares excessivamente restritivas, pode levar à adesão subótima ao tratamento e impactar negativamente a qualidade de vida do paciente. A falta de clareza sobre essas questões tem gerado confusão tanto entre profissionais de saúde quanto entre os próprios pacientes, resultando em restrições alimentares excessivas ou, em alguns casos, em um relaxamento perigoso dessas restrições.

O presente trabalho de conclusão de curso tem como objetivo explorar os mitos e as verdades em torno da interação alimentar entre tranilcipromina e tiramina, com ênfase nas implicações clínicas e nas orientações alimentares. Será discutida a importância de uma abordagem balanceada na gestão dietética dos pacientes que utilizam tranilcipromina, promovendo uma melhor compreensão entre médicos e pacientes.

2. MÉTODO

Este trabalho foi conduzido utilizando artigos selecionados pelo pesquisador em diversas plataformas de pesquisa relevantes ao tema. A escolha dos artigos considerou critérios como interesse e pertinência em relação aos mitos e verdades associados às restrições alimentares no uso de tranilcipromina. Não foi aplicado um protocolo sistemático de busca, permitindo maior flexibilidade na identificação de conteúdos que abordassem diferentes perspectivas sobre o assunto.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 HISTÓRIA DA TRANILCIPROMINA

A tranilcipromina (TCP) foi sintetizada pela primeira vez em 1948 por Burger e Yost com o objetivo de ser utilizada como um análogo à anfetamina em um inalador nasal. Como os resultados encontrados foram aquém dos esperados os estudos foram interrompidos por aproximadamente 10 anos, e a substância não foi lançada no mercado. Posteriormente, sua ação na inibição da enzima monoaminoxidase (MAO) foi demonstrada por Maass e Nimmo (1959) e por Tedeschi e cols. (1959), impulsionando estudos sobre sua ação antidepressiva em humanos. O fato de a TCP não ser derivada da hidrazina, como os outros inibidores da MAO (iMAO) comercializados no período, foi observado como um fator positivo, com potencial de melhor perfil de efeitos colaterais e menor toxicidade. (ATKINSON; DITMAN, 1965).

O primeiro estudo clínico envolvendo TCP foi publicado em 1959 envolvendo 52 pacientes do sexo feminino com transtornos depressivos de diversos tipos, que receberam de 30 a 40mg/dia de TCP. Destas, 21 pacientes se recuperaram e 15 apresentaram melhora significativa (PETERSEN; McBRAYER, 1959). A TCP foi comercializada pela primeira vez em fevereiro de 1961, com o nome comercial Parnate®, na forma de comprimidos de 10mg. Em fevereiro de 1964 o medicamento foi retirado do mercado por determinação do *Federal Food and Drug Administration* (FFDA) devido a complicações hipertensivas relacionadas a essa medicação quando em associação com alimentos ricos em tiramina, principalmente determinados tipos de queijo. Estudos conduzidos por Blackwell (1963) demonstraram que quase todos os casos de *cheese reaction* relatados até aquele momento envolviam o queijo cheddar, que continha àquela época 3500mg/kg de tiramina (BULLOCK; IRVINE, 1956), o que excede, por duas ordens de magnitude, os valores geralmente encontrados em queijos similares na atualidade (ULRICH; RICKEN; ADLI, 2017).

A própria FFDA conduziu estudos que demonstraram que as complicações não eram frequentes e poderiam ser minimizadas com medidas de controle, além do fato de sua ação antidepressiva justificar a manutenção da TCP no mercado. Em agosto de 1964, Smith Kline e French distribuíram informações mais detalhadas e restritivas sobre a prescrição da TCP, que voltou a ser comercializada nos EUA.

Após esse episódio, o uso de TCP não voltou ao seu padrão de uso anterior e sofreu uma queda ainda maior após a introdução de novos antidepressivos após a década de 1980. Não existem estudos controlados envolvendo essa substância e antidepressivos lançados a partir de 1985 (RICKEN et al, 2017).

Estudos que relacionam a percepção da eficácia e a frequência de prescrição de iMAOs demonstram que, embora a maioria dos psiquiatras participantes dessas pesquisas reconheça uma maior eficácia desses medicamentos, especialmente nas depressões atípicas e resistentes, a sua prescrição ainda é limitada e apresenta uma redução conforme novas drogas chegam ao mercado. O principal motivo apontado por esses médicos foi a preocupação com as possíveis interações da TCP com outros medicamentos e com itens da dieta dos pacientes (PYKEL; WHITE, 1989; BALON; MUFTI; ARFKEN, 1999; SHULMAN et al, 2009).

3.2 MECANISMO DE AÇÃO

A enzima monoaminoxidase (MAO) é uma flavoproteína localizada na membrana externa das mitocôndrias, que apresenta diferentes substratos e especificidade na distribuição em órgãos e tecidos. O intestino apresenta preferencialmente 80% de MAO-A. Já o cérebro humano – gânglio basal – e as plaquetas contém mais MAO-B. Entretanto o metabolismo de monoaminas nos terminais nervosos ocorre principalmente pela MAO-A. O conteúdo de MAO no fígado é similar nas duas isoformas. (GERLACH e cols., 2002; KRISHNAN, 2007). A distribuição e especificidade das isoformas da MAO diferenciam sua funcionalidade. A MAO-B é a única isoforma presente no gânglio basal para o metabolismo da dopamina. Dessa forma, inibidores seletivos de MAO-B, como a selegilina e a rasagilina, podem ser utilizadas no tratamento do Parkinson. Inibidores seletivos de MAO-A, como A moclobemida, são suficientes para elevar a serotonina e a norepinefrina nos terminais nervosos (KRISHNAN, 2007; LAUX; VOLZ; MÖLLER, 1995) (Figura 1).

Figura 1- Distribuição e Substratos dos subtipos da MAO

Enzima	Distribuição (%)				Substrato				
	Cérebro	Intestino	Fígado	Plaquetas	5-HT	NA	DA	TIM	FEN
MAO-A	20 ¹	80	50	5	SIM	SIM	SIM	SIM ³	-
MAO-B	80 ²	20	50	95	-	-	SIM	SIM	SIM

5-HT: serotonina; NA: noradrenalina; DA: dopamina; TIM: tiramina

¹O metabolismo de monoaminas nos terminais nervosos é realizado principalmente pela MAO-A

²Localizada principalmente no núcleo basal. Única MAO para o metabolismo da DA no gânglio basal

³Principalmente a MAO-A

Fonte: Rocha; Hara; Glória (2023)

A TCP (Parnate ®) é um inibidor parcialmente reversível e não seletivo da MAO. Estudos em animais expostos à TCP demonstraram uma regeneração de MAO-A/B de aproximadamente 30-40% após dois dias, 50% após 3-6 dias e 90 a 100% após 8 dias. Em contraste com os iMAOs derivados da hidrazina, que possuem taxas de recuperação de MAO semelhantes, a regeneração da MAO nos pacientes em uso de TCP é mais rápida. A conclusão foi de que a regeneração da MAO, quando inibida pela TCP, pode incluir um processo de reparação. Por esse motivo a TCP foi considerada parcialmente reversível (DA PRADA et al, 1990; KETTLER et al, 2002; PLANZ et al, 1972).

Os substratos da MAO-A - serotonina, norepinefrina, dopamina e tiramina – e da MAO-B – dopamina, feniletilamina e tiramina – aumentam no cérebro e em outros tecidos. Os níveis de serotonina, por exemplo, apresentam aumento de 1,4 e 2,3 vezes, respectivamente, após exposição aguda e crônica à TCP (HAMPSON e cols., 1988). Além da dopamina, a MAO-B degrada a feniletilamina, uma amina neuromoduladora monoaminérgica que promove a liberação de noradrenalina e dopamina (ULRICH; RICKEN; ADLI, 2017). Além de seu papel como inibidor da MAO, a TCP também atua inibindo a recaptação de norepinefrina através dos receptores do tipo NAT (HAMPSON e cols., 1986; SCHLESSINGER et al, 2011).

Uma única dose de 10mg em indivíduos saudáveis inibe 66% da MAO-B plaquetária em três horas e 72% em 24h. Uma dose de 10mg/dia durante 3 dias inibe 58% da MAO-A em voluntários sadios. Uma resposta otimizada costuma estar presente em pacientes que toleram uma dose entre 40 e 60mg de TCP, que é também a dose máxima de acordo com informações de prescrição dos próprios fabricantes para pacientes que possam ser

supervisionados de forma regular. O recomendado é titular a dose, respeitando a resposta terapêutica e tolerabilidade até o máximo de 60mg/dia (THASE e cols., 1995).

Uma hipotensão postural mensurável e assintomática, redução entre 10 e 15 mmHg, pode ser útil para determinar se os iMAOs atingiram uma dose efetiva, o que auxiliaria na determinação da dose mínima eficaz (ROBINSON e cols., 1968).

3.3 A TIRAMINA

As aminas biogênicas são bases orgânicas de baixo peso molecular sintetizadas pela descarboxilação de certos aminoácidos. Elas apresentam uma grande variedade de funções em praticamente todos os seres vivos. Nos humanos, estão envolvidas em diversas funções fisiológicas, incluindo transmissão sináptica, controle da pressão arterial, função na resposta imune e no controle da divisão celular (LADERO e cols., 2010). Entretanto, o metabolismo de determinados microrganismos pode ocasionar um acúmulo de aminas biogênicas em altas concentrações em determinados alimentos (AUTORIDADE EUROPEIA PARA SEGURANÇA ALIMENTAR, 2011).

A tiramina é uma bioamina nitrogenada, que faz parte do grupo de aminas-traço, formada através da descarboxilação do aminoácido tirosina, normalmente presente na concentração de 20mg/kg em produtos de origem animal. A tiramina pode estar naturalmente presente nos alimentos, formada pela descarboxilação térmica ou através de enzimas de microrganismos contaminantes. Fatores como a disponibilidade de tirosina livre, a presença dos microrganismos responsáveis pela sua descarboxilação e das condições que suportem seu crescimento – concentração de sal, temperatura e pH – afetam a concentração de tiramina nos alimentos. Além disso, fatores que afetam a atividade da tirosina descarboxilase – temperatura e pH – também influenciam na quantidade de tiramina nos alimentos. Produtos que passam pelo processo de fermentação como derivados do leite, linguiças fermentadas, cerveja ou vinho, terão comparativamente maiores concentrações de tiramina. Após sua formação, ela é resistente a processos de cocção curtos ou procedimentos de cocção em temperaturas baixas (GARDINI e cols., 2016).

As aminas biogênicas são importantes indicadores das condições de higiene e controle de qualidade na produção de alimentos. Os principais produtores de tiramina em

queijos e linguiças fermentadas são bactérias Gram-positivas do gênero *Enterococcus* - *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* -, *Lactobacillus* - *Lactobacillus curvatus* e *L. brevis* (BOVER-CID e cols., 2000), *Leuconostoc* and *Lactococcus* (FERNANDEZ e cols., 2004; FERNANDEZ e cols., 2007) e *Carnobacterium spp.* (MASSON e cols., 1999). Estafilococos também podem apresentar um papel na produção de tiramina (ANSORENA e cols., 2002; MARTIN e cols., 2006; DE LAS RIVAS e cols., 2008; LATORRE-MORATALLA, 2010). Em bebidas, *L. brevis*, *L. hilgardii*, *Lactobacillus plantarum* e *Leuconosto* estão relacionadas (COTON e cols., 2010).

A tiramina é considerada um falso neurotransmissor. Ela pode ser captada pelo neurônio, armazenada em vesículas e liberada pelo estímulo neuronal. É um simpaticomimético indireto poderoso que induz a liberação na fenda sináptica de noradrenalina, adrenalina e dopamina armazenadas nas vesículas neuronais. Como a tiramina é estruturalmente parecida com a noradrenalina, ela é transportada para o interior da célula pela molécula transportadora de noradrenalina situada na membrana plasmática dos nervos simpáticos e da medula adrenal. Dentro da célula, é conduzida pelo transportador vesicular de monoamina (VMAT), localizado na membrana das vesículas, para o interior das vesículas de armazenamento. O transporte da tiramina para dentro do neurônio ativa a liberação da noradrenalina armazenada nas vesículas e o transporte reverso da noradrenalina para a fenda sináptica.

A hipótese seria de que a tiramina causa vasodilatação na vascularização mesentérica, ocasionando aumento do volume sanguíneo gastrointestinal e facilitando sua absorção (BROADLEY, 2010). Efeitos diretos associados com receptores específicos também foram observados no nível cardiovascular, ocasionando aumento na frequência cardíaca (FRASCARELLI e cols., 2008).

A presença de tiramina na alimentação não representa um risco para a população em geral devido à atividade da enzima MAO no intestino e no fígado, fazendo com que apenas uma quantidade muito pequena de tiramina atinja a corrente sanguínea. A biodisponibilidade de tiramina quando administrada com alimentos ou como parte da dieta reduz drasticamente – aproximadamente duas a três vezes (PATAT e cols., 1995; VAN DENBERD e cols., 2003; ARRAZO e cols., 2003) – e reduz a concentração plasmática em 72% (VAN DENBERD et al., 2003). Alimentos ricos em lipídios e proteínas reduzem a resposta da tiramina na pressão arterial (AUDEBERT e cols., 1992). O tempo necessário

para atingir a concentração plasmática máxima foi de 20 minutos em jejum e 75 minutos com uma refeição (VAN DENBERD e cols., 2003).

Os estudos clínicos que relacionaram a interação entre a tiramina alimentar e os inibidores da MAO permitiram uma avaliação da toxicidade do efeito vasopressor da tiramina a partir da observação da quantidade de tiramina necessária para provocar um aumento clinicamente significativo da pressão arterial sistólica em pelo menos 30mmHg (PD30) (AUTORIDADE EUROPEIA PARA SEGURANÇA ALIMENTAR, 2011). Os resultados encontrados na literatura mostraram que seria necessária uma quantidade de 600mg a 2000mg de tiramina por refeição para promover o aumento da pressão sistólica em 30mmHg. A inativação intestinal pela MAO, em voluntários saudáveis e não medicados é efetiva para evitar intoxicações (KORN e cols., 1988; BERLIN e cols., 1989; ZIMMER e cols., 1990; PATAT e cols., 1995). Um gráfico foi gerado por Patat e cols. (1955) demonstrando que 50% dos indivíduos atingem o PD30 com 1100mg de tiramina. A situação é diferente em indivíduos medicados com IMAOs, que não permitem o metabolismo completo da tiramina, favorecendo um aumento na concentração plasmática de tiramina após a ingestão de alimentos ricos em tiramina (KORN e cols., 1988; BIECK; ANTONIN, 1989).

A maioria das pessoas pode ingerir entre 50mg e 60mg para promover um aumento de 30mmHG na pressão sistólica. Esse aumento transitório da pressão, entre 30 e 45 mmHg, não costuma ser considerado grave. Então, a maioria dos pacientes em uso de TCP precisaria ingerir uma dose superior a 50mg de tiramina por refeição, o que é muito improvável, a não ser que a pessoa consuma quantidades acima do considerado saudável (GILLMAN, 2018). Mesmo os pacientes mais sensíveis à tiramina em uso de TCP são capazes de ingerir pelo menos 30mg em uma refeição.

3.4 REPERCUSSÕES CLÍNICAS

O efeito da interação da tiramina e da TCP na pressão arterial manifesta-se como um aumento progressivo da pressão arterial entre 30 e 60 minutos após a ingestão de tiramina. Esse aumento da pressão pode-se manifestar com taquicardia, precordialgia e palidez (BIECK; ANTONIN, 1988; KORN e cols., 1986; LADER e cols., 1970).

A urgência hipertensiva é caracterizada pelo aumento da pressão arterial sistólica acima de 180 mmHg ou da pressão diastólica acima de 120 mmHg, sem lesão de órgão-alvo de forma aguda e progressiva. A emergência hipertensiva é caracterizada caso haja disfunção ou dano de órgão-alvo como olhos – hemorragias, exsudatos, papiledema –, cérebro – encefalopatia hipertensiva –, coração/pulmão – edema agudo de pulmões – ou rins – insuficiência renal aguda.

Em geral, as crises precipitadas pela ingestão da tiramina são autolimitadas, com resolução em um período de quatro horas. Dessa forma, mesmo crises moderadamente graves raramente vão necessitar de intervenções específicas imediatas nas primeiras 24 horas (ROCHA; HARA; GLÓRIA, 2024). As exceções podem ser os casos em que o consumo de tiramina foi superior a 100mg e ocorre um aumento de pressão arterial a partir de 250/130 mmHg. Mesmo nestes casos deve-se evitar o uso de medidas drásticas. O uso de bloqueadores de canais de cálcio, como anlodipino e nifedipino, anteriormente recomendado para esses pacientes, mostrou-se mais danoso do que a própria crise hipertensiva em algumas ocasiões. A grande maioria dos casos deve ser manejada apenas com o uso de benzodiazepínicos (GILLMAN, 2018).

A tiramina entra na fenda sináptica principalmente através do transporte através do transportador NAT. Esse movimento é fortemente inibido pelos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRNs) e pela nortriptilina, um antidepressivo triciclíco, atenuando o efeito da tiramina na pressão arterial (BRODIE et al., 1968; FREYSCHUSS et al., 1970). Estes medicamentos – reboxetina, desmipramina, protriptilina e nortriptilina – possuem alta afinidade pelo transportador NAT e todos demonstraram que são capazes de bloquear ou atenuar de forma significativa o efeito da tiramina na pressão arterial (BEVAN e cols. 1978; CHALON e cols., 2003; FREYSCHUSS e cols., 1970; GHOSE e cols., 1976; GRAEFE e cols., 1999; REIMANN e cols., 1993; RUDNICK, 1997). Se um paciente possui elevada sensibilidade à tiramina, este efeito será diminuído com a adição dos medicamentos previamente citados. Este fato foi estabelecido pela primeira vez há mais de 50 anos e confirmado através de vários estudos replicados em animais e humanos (GILMAN, 2018).

A incidência de urgências ou emergências hipertensivas após o consumo de alimentos ricos em tiramina nos pacientes em uso de IMAOs era de aproximadamente oito por cento antes da introdução das restrições alimentares (BLACKWELL et al., 1967) e foi

reduzida para aproximadamente um a dois por cento na década de 1980 (ROBINSON; KURTZ, 1987).

Considerando os casos mais graves, lesão de órgão-alvo ou morte, uma revisão da década de 1970 fez uma estimativa de que o risco de morte seria de 0,007% após a inclusão de casos suspeitos, sem confirmação da relação causal com a TCP (PARE, 1985). Outro estudo publicado na década de 1970 encontrou 50 casos de severas complicações cerebrovasculares (0,0014%), incluindo 15 mortes (0,0004%) em 3,5 milhões de pacientes em uso de TCP, também sem a confirmação de relação causal (BALDESSARI, 1996).

3.5 CONCENTRAÇÃO DE TIRAMINA NOS ALIMENTOS

A tiramina só é capaz de se acumular em grandes concentrações em alimentos não fermentados como resultado de contaminação por microrganismos que causam descarboxilação, combinado com tempo excessivo de armazenamento e temperaturas inadequadas.

A EFSA publicou em junho de 2010, em seu site, uma chamada pública para dados sobre a presença de aminas biogênicas. Os dados de ocorrência de tiramina são apresentados na **figura 3**. Entre as bebidas alcoólicas, os valores mais altos de tiramina foram encontrados em cervejas e vinhos fortificados e licorosos, com um valor médio de 6 mg/kg (ou mg/L). Assim como ocorre com a histamina, o molho de peixe também apresenta altas concentrações de tiramina, com uma média de 105–107 mg/kg. Os outros “molhos salgados” possuem baixas concentrações, com 93% dos valores não quantificados, fornecendo um valor medido para o percentil 95 de 18,6 mg/kg.

Para a tiramina, as categorias “peixes e produtos de peixe”, “produtos de carne” e “vegetais e produtos vegetais” mostram valores de ocorrência mais elevados para produtos fermentados em comparação com os não fermentados. Na ampla categoria “queijos”, os tipos “queijo de coalho ácido” (335 mg/kg), “queijos duros” (82,9–113 mg/kg) e “queijos azuis” (63,2–104 mg/kg) apresentam concentrações médias mais altas em comparação com os demais.

Em resumo, as categorias de alimentos que apresentam os valores médios mais altos de tiramina são os embutidos fermentados (136 mg/kg), molho de peixe (105–107

mg/kg), queijos (68,5–104 mg/kg), peixes fermentados (47,2–47,9 mg/kg) e vegetais fermentados (45–47,4 mg/kg).

Figura 2 - Número de resultados analíticos para aminas biogênicas por fornecedores de dados

Table 8: Number of analytical results for biogenic amines by data provider

Country	Organisation providing the data	Biogenic amines								
		Histamine	Tyramine	Putrescine	Cadaverine	Phenylethylamine	Tryptamine	Spermine	Spermidine	Others
Austria	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES)	155	29	27	64	30				
	Lebensmittelversuchsanstalt GmbH (LVA)	165								
	University of Natural Resources and Applied Life Sciences Vienna	58	58	58	58	58	58	58	58	
	<i>Total for Austria</i>	<i>378</i>	<i>87</i>	<i>85</i>	<i>122</i>	<i>88</i>	<i>58</i>	<i>58</i>	<i>58</i>	
Cyprus	State General Laboratory		3174							
Germany	LAV Sachsen-Anhalt	100	101	101	101	99		99	99	
Hungary	Central Agricultural Office	97								
	Budapest University of Technology and Economics	439	439	439	439	26	26	439	439	260
	<i>Total for Hungary</i>	<i>536</i>	<i>439</i>	<i>439</i>	<i>439</i>	<i>26</i>	<i>26</i>	<i>439</i>	<i>439</i>	<i>260</i>
Ireland	Food Safety Authority of Ireland (FSAI)	2008	1213	1213	1213	233	233	233	233	
Italy	Stazione sperimentale per l'industria delle conserve alimentari (SSICA)	90	90	90	90		90	90	90	
	University of the Studies of Teramo	28	28	28	28	28		28	28	95
	Istituto Zooprofilattico Sperimentale Umbria e Marche	146								
	<i>Total for Italy</i>	<i>264</i>	<i>118</i>	<i>118</i>	<i>118</i>	<i>28</i>	<i>90</i>	<i>118</i>	<i>118</i>	<i>95</i>
Netherlands	Voedsel en Waren Autoriteit	1922	1922	1922	1922		1922	1922	1922	
Slovakia	Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie	9	9	9	9					
	Food research Institute	671	246							
	<i>Total for Slovakia</i>	<i>680</i>	<i>255</i>	<i>9</i>	<i>9</i>					
Spain	University of Barcelona	1061	1061	761	761	761	761	761	752	
<i>Total</i>		<i>10123</i>	<i>5196</i>	<i>4648</i>	<i>4685</i>	<i>1235</i>	<i>3090</i>	<i>3630</i>	<i>3621</i>	<i>355</i>

Fonte: Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (2011).

Figura 3 - Dados de ocorrência de tiramina expressos em mg/kg.**Table 11:** Occurrence data on tyramine (mg/kg)

Food category	Sub-category	n	ND	Mean	P5	Median	P95	Max
Alcoholic beverages	Beer	188	0%	6.1	1.4	3.2	24.7	46.8
	Fortified and liqueur wines	28	3.6%	6	0.1	1.5	21.3	22.5
	Wine, red	296	12%	2.7 – 2.9	<0.2	1.6 – 1.8	7.8 – 8.5	18.5
	Wine, white	224	17%	1.1 – 1.2	<0.1	0.8	4.3 – 4.5	10
	Wine, white, sparkling	45	56%	4.9	<0.1	<0.1	26.4	47.3
<i>Total for alcoholic beverages</i>		<i>781</i>	<i>13%</i>	<i>3.3 – 3.4</i>	<i><0.1</i>	<i>1.7</i>	<i>11.5 – 11.6</i>	<i>47.3</i>
Sauces	Fish sauce	71	15%	105 – 107	<10	69.3	421	741
	Other savoury sauces	27	93%	1.5 – 10.5	<10	<10	18.6	21
<i>Total for sauces</i>		<i>98</i>	<i>37%</i>	<i>76.7 – 80.4</i>	<i><10</i>	<i>55</i>	<i>355</i>	<i>741</i>
Fish and fish products	Fermented fish meat	70	26%	47.2 – 49.1	<4.5	17.4 – 18	251	627
	Other fish and fish products	1281	86%	6.8 – 14.6	<1	<10	33.4	634
<i>Total for fish and fish products</i>		<i>1351</i>	<i>83%</i>	<i>8.9 – 16.4</i>	<i><1</i>	<i><10</i>	<i>43.3</i>	<i>634</i>
Meat products	Fermented sausages	369	22%	136	<0.1	99	397	1740
	Other ripened meat products	92	18%	44 – 44.2	<0.3	25.7	149	387
	Other meat products	75	27%	16.1 – 16.2	<0.1	4.9	67	292
<i>Total for meat products</i>		<i>536</i>	<i>22%</i>	<i>104</i>	<i><0.1</i>	<i>49</i>	<i>361</i>	<i>1740</i>
Dairy products	Cheese	2377	75%	68.5 – 104	<5	<50	440	2130
	Fresh cheese	98	91%	12.8 – 48	<0.3	<50	89	457
	Hard cheese	1303	66%	82.9 – 113	<5	<50	475	1450
	Washed rind cheese	296	92%	31.6 – 76.1	<50	<50	240	1900
	Blue cheese	676	83%	63.2 – 104	<50	<50	453	2130
	Acid curd cheese	4	0%	335	100	380	480	480
	Yoghurt	7	29%	1.9	<0.1	1	5.2	5.2
	Other dairy products	4	25%	0.3	<0.1	0.3	0.4	0.4
<i>Total for dairy products</i>		<i>2388</i>	<i>75%</i>	<i>68.1 – 103</i>	<i><5</i>	<i><50</i>	<i>433</i>	<i>2130</i>
Vegetables and vegetable products	Fermented vegetables	9	22%	45 – 47.4	<5	44	91	91
	Other vegetables	14	93%	1.8	<0.1	<0.1	25.4	25.4
<i>Total for vegetables and vegetable products</i>		<i>23</i>	<i>65%</i>	<i>18.7 – 19.7</i>	<i><0.1</i>	<i><0.1</i>	<i>91</i>	<i>91</i>

The statistics are presented using a bounded approach for the handling of non-detected/non-quantified data, therefore they are displayed as ranges. The upper bound of the range estimates the non-detected/non-quantified values using the reported limit of detection (LOD) or limit of quantification (LOQ) respectively. The lower bound of the range instead assumes the non-detected/non-quantified values as zero. When the lower bound and the upper bound of the range are coincident, only one number is presented. When the lower bound is zero, the range is represented by the upper bound prefixed by '<'. The table contains the number of samples (n), the percentage of non detected (ND), the mean, several percentiles to describe the occurrence distribution (P5, P50 or median, P95 and max).

Fonte: Autoridade Europeia para Segurança Alimentar (2011).

Os autores não relataram dados da literatura de ciência dos alimentos, onde a maioria das informações é publicada. Isso resultou na perpetuação de imprecisões anteriores em revisões, como Zajecka e Zajecka (2014), que incluem recomendações detalhadas, mas não baseadas em evidências.

A Figura 4 apresenta as orientações dietéticas mais recentes, detalhando os alimentos que não devem ser ingeridos.

Figura 4 - Orientações para pacientes em uso de IMAO

Quadro 12.1 Orientações para pacientes em uso de IMAO (continua...)	
QUADRO DE ORIENTAÇÕES PARA PACIENTES EM USO DE IMAO	
Este quadro contém informações resumidas. Os capítulos sobre interação medicamentosa (Capítulo 8), dieta (Capítulo 10) e crise hipertensiva (Capítulo 11) devem ser consultados sempre que necessário.	
<ul style="list-style-type: none"> Seguir as orientações evita crise hipertensiva e síndrome serotoninérgica. Todas as orientações devem ser seguidas por 14 dias após a interrupção do IMAO. 	
A. DIETA – ALIMENTOS PROIBIDOS	
1. Queijos e outros produtos lácteos	
<p>EXCEÇÕES, ou seja, podem ser consumidos:</p> <p>Cottage, minas frescal, ricota, Polenguinho®, requeijão cremoso, requeijão em barra, Catupiry® e petit suisse (Danoninho®).</p> <p>Até 100 g: Minas padrão e muçarela</p> <p>Até 50 g: Minas artesanal do Sero, parmesão nacional, provolone nacional e tilsit nacional</p> <p>Até 40 g: prato</p> <p>logurte, leite fermentado, bebida láctea, coalhada e kefir industrializados.</p>	
2. Produtos cárneos (frios e embutidos fermentados como salaminho)	
<p>EXCEÇÕES, ou seja, podem ser consumidos:</p> <p>Carnes frescas de boi, frango, porco e peru</p> <p>Produtos nacionais: almôndega, hambúrguer, mortadela, nugget, salsicha hot dog e salsichão em quantidades saudáveis</p> <p>Produtos internacionais: bacon, pastirma, prosciuto, jamon, presunto, salsichas Vienna e Frankfurter em quantidades saudáveis</p>	
3. Tainha, bacalhau salgado e seco, bacalhau dessalgado e congelado, pescados enlatados internacionais e pescados em conserva (marinados ou defumados)	
<p>EXCEÇÕES, ou seja, podem ser consumidos:</p> <p>Peixes frescos (exceto tainha) e outros pescados frescos (camarão, lagosta, lula e polvo), enlatados nacionais (sardinha e atum em óleo, água e molho de tomate) e peixes em salmoura</p>	
4. Produtos fermentados não lácteos (tucupi, molho de soja, missô, kombucha, chucrute, kimchi, pães artesanais de fermentação natural e marmite)	
<p>EXCEÇÕES, ou seja, podem ser consumidos:</p> <p>Tofu fresco e leite de soja</p> <p>Até 15 mL (uma colher de sopa) de molho de soja nacional – shoyu</p>	
Quadro 12.1 Orientações para pacientes em uso de IMAO (continuação)	
5. Chope, cerveja industrializada nacional tipo stout, cerveja industrializada internacional, cerveja artesanal ou "gourmet", fermentada ou "viva" (não filtrada ou não pasteurizada)	
<p>EXCEÇÕES, ou seja, podem ser consumidos:</p> <p>Até 1800mL de cerveja industrializada nacional tipo lager, pilsen, puro malte, trigo, escura, bock, ice e não alcoólica</p>	
6. Vinhos tintos orgânicos europeus	
<p>EXCEÇÕES, ou seja, podem ser consumidos:</p> <p>Até 500 mL de vinho tinto nacional</p> <p>Até 500 mL dos tintos italianos Abruzzo e Calabrian</p> <p>Até 500 mL de tinto espanhol Monastrell Alicante</p> <p>Até 1 L de outros tintos espanhóis</p> <p>Outros vinhos tintos industrializados, vinhos brancos, rosés e espumantes</p>	
7. Framboesa em quantidade acima de 100 g e casca de banana	
8. Casca de berinjela em quantidade acima de 30 g	
9. Cogumelos secos ou desidratados, bay e king bolete concentrados ou em conserva	

Fonte: Rocha, Hara, Glora (2023)

As listas de alimentos a serem evitados foram recentemente aprimoradas por uma reavaliação crítica de dados clínicos e analíticos antigos, bem como pela referência a métodos modernos de fabricação e armazenamento de alimentos. Dessa forma, alimentos modernos, incluindo porções normais de cerveja engarrafada/enlatada, vinho, destilados e chocolates, são agora considerados menos propensos a apresentar alto teor de tiramina por alguns autores. Também foi discutido que o esforço necessário para manter uma dieta restrita em tiramina pode ter sido exagerado na percepção de alguns médicos e pacientes, levando ao subuso da TCP na prática médica (FLOCKHART, 2012; GARDNER e cols., 1996; MCCABE-SELLERS; STAGGS; BOGLE, 2006). Na prática organizacional, 88% dos pacientes e 94% dos cuidadores avaliaram a dieta restrita em tiramina como simples ou de fácil manejo (ADLI e cols., 2008).

A desinformação médica é um fator preponderante quando se trata das orientações alimentares para pacientes em uso de TCP. Muitas das recomendações atuais baseiam-se em dados desatualizados, que não refletem as mudanças significativas nas práticas de produção de alimentos e as descobertas mais recentes sobre o tratamento com iMAOs. Uma das principais consequências disso é a imposição de dietas excessivamente restritivas, que muitas vezes não são necessárias. Embora existam certos alimentos ricos em tiramina que devam ser evitados, a visão de que uma dieta rigorosamente limitada seja indispensável pode resultar em um comprometimento na qualidade de vida do paciente, ao mesmo tempo em que reforça um estigma desnecessário.

Além disso, ao considerar os avanços no tratamento farmacológico e a eficácia demonstrada da TCP, é importante destacar que os benefícios do uso desses medicamentos superam os riscos. A TCP, como outros iMAOs, é um tratamento vital para muitos pacientes, e a prescrição cuidadosa deve priorizar esses efeitos benéficos, ao invés de temores infundados com relação à alimentação. Estudos revelam que os pacientes tratados com iMAOs apresentam uma significativa melhoria no quadro clínico, reduzindo os índices de suicídio, o que justifica a prescrição do medicamento mesmo em face de algumas precauções alimentares.

Com o aprimoramento das práticas de produção de alimentos, especialmente com a seleção de cepas não produtoras de tiramina e a implementação de rigorosas normas sanitárias, a maioria dos alimentos industrializados, frescos e bem armazenados não apresenta risco significativo para pacientes em uso de TCP. Na prática clínica, pode-se

adotar uma postura mais permissiva em relação ao consumo de alimentos com níveis moderados de tiramina, sem comprometer a segurança do paciente. Essa abordagem mais flexível, no entanto, deve ser acompanhada de monitoramento adequado, principalmente em relação à pressão arterial (PA).

De fato, muitos eventos de elevações de PA são autolimitados, e a preocupação exacerbada com esses aumentos pode ser desproporcional. A resposta do corpo à tiramina, que pode causar essas flutuações, costuma ser breve e controlável. Percebe-se que, na maioria dos casos, a redução do alarme em torno desses aumentos de PA é uma abordagem mais razoável e eficaz. Uma atitude excessivamente cautelosa pode prejudicar o tratamento, sem trazer benefícios substanciais ao paciente.

Outro mito amplamente difundido é a necessidade do uso contínuo de anlodipino para controlar essas variações de PA. Na verdade, o uso indiscriminado e regular de medicamentos antihipertensivos pode ser prejudicial e não é uma necessidade comum em pacientes em uso de TCP. O emprego de tais medicamentos deve ser considerado caso a caso, de forma criteriosa, e não como uma recomendação generalizada. O tratamento com IMAOs não requer intervenções farmacológicas adicionais a menos que haja uma condição clínica específica que justifique tal abordagem.

A experiência clínica sugere que muitos pacientes têm o tratamento com iMAOs interrompido precocemente devido a flutuações de PA sem relevância clínica. A interrupção prematura de um tratamento com elevada eficácia pode ocorrer devido ao pânico infundado sobre variações de PA, o que pode ser visto como um problema "na mente do médico, e não no corpo do paciente" (Flanigan e Vitberg, 2006). Essa constatação reforça a necessidade de um manejo mais racional e informado do tratamento com iMAOs, sem sucumbir a alarmes desnecessários ou a restrições alimentares excessivas.

4. CONCLUSÃO

A interação entre a tranilcipromina e a tiramina, embora amplamente discutida, ainda envolve muitos mitos e desinformações. O presente trabalho demonstrou que as restrições alimentares excessivas e a visão negativa sobre os riscos associados à ingestão de tiramina por pacientes em uso de inibidores da monoamina oxidase (iMAOs) são, em grande parte, infundadas.

Os achados deste trabalho destacaram a importância da tranilcipromina como um medicamento eficaz no tratamento da depressão resistente, cujos benefícios superam os riscos quando utilizada de forma adequada. Além disso, foi evidenciado que as recomendações dietéticas extremamente restritivas para pacientes em uso de iMAOs não se justificam, uma vez que a maioria dos alimentos, quando preparados e armazenados de maneira adequada, não representa um risco significativo. A revisão também revelou que a maioria das reações hipertensivas causadas pela ingestão de tiramina é leve e autolimitada, não necessitando de intervenções farmacológicas imediatas.

Outro ponto relevante foi o papel dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRNs) e da nortriptilina, que, quando usados concomitantemente, podem atenuar os efeitos da tiramina na pressão arterial. Entretanto, a desinformação sobre a interação entre a tranilcipromina e a tiramina ainda contribui significativamente para a subutilização deste medicamento eficaz.

Portanto, a presente revisão evidencia a necessidade de uma abordagem mais equilibrada e individualizada na gestão dietética dos pacientes em uso de tranilcipromina. É essencial que os profissionais de saúde estejam atualizados sobre as evidências científicas mais recentes, para que possam oferecer orientações claras e precisas aos pacientes. A promoção de uma comunicação eficaz entre médicos e pacientes é fundamental para garantir a adesão ao tratamento e, consequentemente, a melhoria da qualidade de vida.

Dentre as recomendações, destaca-se a realização de novos estudos clínicos para investigar a relação entre a tranilcipromina e a tiramina em diferentes populações e contextos, bem como a atualização das diretrizes clínicas sobre o tratamento da depressão resistente, com base em evidências científicas contemporâneas. É igualmente importante

investir na educação continuada dos profissionais de saúde, abordando tanto os benefícios e riscos da tranilcipromina quanto as orientações alimentares adequadas.

Em conclusão, esta revisão contribui para desmistificar a relação entre a tranilcipromina e a tiramina, promovendo uma visão mais realista e equilibrada dos riscos e benefícios do tratamento com iMAOs. Com uma abordagem mais informada e individualizada, é possível otimizar o tratamento de pacientes com depressão resistente e melhorar significativamente sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ANAND, M.; GUPTA, G. P.; BHARGAVA, K. P. Effect of tryptaminergic drugs on electroshock fighting behaviour in rats. **European Journal of Pharmacology**, 39(2), 389–391, 2002.

ATIKSON, M. R.; DITMAN, K. S. Tranycylpromine: A review. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, 6(5), 631–655, 1965.

BALON, R.; MUFTI, R.; ARFKEN, C. L. A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. **Psychiatr Serv.**, 50, 945–947, 1999.

BIECK, P. R.; ANTONIN, K. H. Tyramine potentiation during treatment with MAO inhibitors: brofaromine and moclobemide vs irreversible inhibitors. **Journal of Neural Transmission. Supplementum**, 28, 21–31, 1989.

BULLOCK, D. H.; IRVINE, O. R. A Chromatographic Study of Cheddar Cheese Ripening. **Journal of Dairy Science**, 39(9), 1229–1235, 1956.

BURGER, A.; YOST, W. L. **Arylcycloalkylamines. I. 2-Phenylcyclopropylamine.** Journal of the American Chemical Society, 1948.

EUROPE PMC. **Europe PMC.** Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/3162952>. Acesso em: 27 nov. 2024.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Scientific Opinion on risk-based control of biogenic amine formation in fermented foods. **EFSA Journal**, 9(10), 2011.

FLANIGAN, J. S.; VITBERG, D. Hypertensive Emergency and Severe Hypertension: What to Treat, Who to Treat, and How to Treat. **Medical Clinics of North America**, 90(3), 439–451, 2006.

FRASCARELLI, S. et al. Cardiac effects of trace amines: Pharmacological characterization of trace amine-associated receptors. **European Journal of Pharmacology**, 587(1-3), 231–236, 2008.

GARDINI, F. et al. Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. **Frontiers in Microbiology**, 7, 12 ago. 2016.

GERLACH, M. et al. Neuromelanin and its interaction with iron as a potential risk factor for dopaminergic neurodegeneration underlying Parkinson's disease. **Neurotox**, 5, 35–44, 2002.

GILLMAN, P. K. A reassessment of the safety profile of monoamine oxidase inhibitors: elucidating tired old tyramine myths. **Journal of Neural Transmission**, 125(11), 1707–1717, 2018.

HAMPSON, D. J. Alterations in piglet small intestinal structure at weaning. **Research in Veterinary Science**, 40(1), 32–40, 1986.

KRISHNAN, V. et al. Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. **Cell**, 131(2), 391–404, 2007.

LADERO, V. et al. Toxicological Effects of Dietary Biogenic Amines. **Current Nutrition & Food Science**, 6(2), 145–156, 2010.

LAUX, G.; VOLZ, H. P.; MÖLLER, H. J. Newer and Older Monoamine Oxidase Inhibitors. **CNS Drugs**, 3(2), 145–158, 1995.

LIN, R.-D. et al. Inhibition of monoamine oxidase B (MAO-B) by Chinese herbal medicines. **Phytomedicine**, 10(8), 650–656, 2003.

MAASS, A. R.; NIMMO, M. J. **A New Inhibitor of Serotonin Metabolism**. *Nature*, v. 184, n. 4685, p. 547–548, 1959.

MCCABE-SELLERS, B. J.; STAGGS, C. G.; BOGLE, M. L. Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. **Journal of Food Composition and Analysis**, 19, S58–S65, 2006.

PETERSEN, M. C.; MCBRAYER, J. W. Treatment of affective depression with trans-DL-phenylcyclopropylamine hydrochloride: A preliminary report. **American Journal of Psychiatry**, 116(1), 67–68, 1959.

RICKEN, R. et al. Tranylcypromine in mind (Part II): Review of clinical pharmacology and meta-analysis of controlled studies in depression. **European Neuropsychopharmacology**, 27(8), 714–731, 2017.

ROCHA, F. L.; HARA, C.; GLORIA, M. B. A. Depressões Resistentes e o uso de IMAO. **Coopmed**, 2023.

SCHLESSINGER et al. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell**, 141, 1117–1134, 2010.

SHULMAN, K. I. et al. Current Prescription Patterns and Safety Profile of Irreversible Monoamine Oxidase Inhibitors. **The Journal of Clinical Psychiatry**, 70(12), 1681–1686, 2009.

THASE, M. E.; TRIVEDI, M. H.; RUSH, A. J. MAOIs in the Contemporary Treatment of Depression. **Neuropsychopharmacology**, 12(3), 185–219, 1995.

ULRICH, S.; RICKEN, R.; ADLI, M. Tranylcypromine in mind (Part I): Review of pharmacology. **European Neuropsychopharmacology**, 27(8), 697–713, 2017.

VAN DEN BERG, A. E. et al. Environmental preference and restoration: (How) are they related? **Journal of Environmental Psychology**, 23(2), 135–146, 2003.

VEALS, J. W.; KORDUBA, C. A.; SYMCHOWICZ, S. Effect of dexamethasone on monoamine oxidase inhibition by iproniazid in rat brain. **European Journal of Pharmacology**, 41(3), 291–299, 1977.

WHITE, K.; SIMPSON, G. Combined MAOI-Tricyclic Antidepressant Treatment. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, 1(5), 264–282, 1981.

ZAJECKA, J. M.; ZAJECKA, A. M. A Clinical Overview of Monoamine Oxidase Inhibitors: Pharmacological Profile, Efficacy, Safety/Tolerability, and Strategies for Successful Outcomes in the Management of Major Depressive Disorders. **Psychiatric Annals**, 44(11), 513–523, 2014.