

António Luís Alexandre Neves

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2015

António Luís Alexandre Neves

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPRESSÃO



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2015

Tratamento Farmacológico da Depressão

António Luís Alexandre Neves

Projeto de conclusão de ciclo apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof^a. Doutora Carla Moutinho

Resumo

As organizações mundiais de saúde consideram a depressão uma desordem de humor apresentando muitas facetas e uma variedade de possíveis etiologias que provoca forte impacto na qualidade de vida do doente e dos seus familiares. A depressão é um problema de saúde pública, tendo em vista o aumento no número de casos e as suas consequências sociais. Uma elevada percentagem dos doentes com depressão desenvolvem a tendências para o suicídio e podem evoluir para tentativa do mesmo. A doença ocorre em todas as faixas etárias, desde os jovens até aos idosos. A prevalência média da depressão na população geral é mais comum nas mulheres com idade compreendida entre os 15 e os 29 anos e menos prevalente nos indivíduos com 50 ou mais anos.

A depressão é um problema médico, passível de tratamento e, nas últimas cinco décadas, a psicofarmacologia da depressão evoluiu muito e rapidamente aumentando o número de fármacos disponíveis no mercado.

Assim, atualmente o mercado dispõe de diversos antidepressivos com eficácia para o tratamento da depressão. Apesar das diferenças estruturais e do mecanismo de ação, os antidepressivos apresentam, de um modo geral, a mesma eficácia entre as diferentes classes. No entanto, a farmacocinética das substâncias podem alterar a biodisponibilidade e os efeitos adversos das mesmas, tornando-se um fator preponderante para a não adesão à terapia. A escolha do antidepressivo deverá ser baseada em vários fatores tais como: o tipo de sintomatologia, a idade, o uso concomitantes com outras terapias e a história clínica do doente.

Este trabalho procura fazer uma revisão bibliográfica no âmbito do tratamento farmacológico da depressão, bem como do mecanismo de ação, da farmacocinética, dos efeitos laterais e das interações farmacológicas das diferentes classes de antidepressivos.

Palavras-chave: Depressão; Antidepressivos; Mecanismos de ação; Efeitos colaterais; Farmacocinética; Interação farmacológica.

Abstract

The mundial health organizations consider depression a mood disorder presenting many facets and a variety of possible etiologies that causes strong impact on quality of life of patients and their families. Depression is a public health problem, given the increase in the number of cases and its social consequences. A high percentage of patients with depression develop tendencies towards suicide and may progress to attempt the same. The disease occurs in all age groups, from the young to the elderly. The average prevalence of depression in the general population is more common among women aged 15 to 29 years and less prevalent in individuals with 50 or more years.

The depression is a medical condition, treatable and in the last five decades the psychopharmacology of depression has evolved very quickly and increasing the number of drugs available in the market.

Currently, the market offers many antidepressants effectively for the treatment of depression. Despite the structural differences and their mechanism of action, the antidepressants generally have the same efficacy between different classes. However, the pharmacokinetics of substances can alter the bioavailability and adverse effects of the same, becoming an important factor for non-adherence to therapy. The choice of the antidepressant should be based on various factors such as the type of symptoms, age, concomitant use with other therapies, and patient history.

This paper seeks to make a literature review about the pharmacology of antidepressants particularly the pharmacological treatment of depression and the mechanism of action, pharmacokinetics, side effects and drug interactions thereof.

Keywords: Depression; Antidepressants; Mechanism of action; Side effects; Pharmacokinetics; Drug interaction

Agradecimentos

À Professora Doutora Carla Moutinho os meus maiores agradecimentos pela oportunidade, pelo incentivo e pela boa relação mantida. Um enorme obrigado por tudo.

Aos meus amigos dos diversos círculos dos quais faço parte, um muito obrigado pela amizade demonstrada em todos os momentos.

À minha família, agradeço o apoio incondicional ao longo de toda a minha vida.

À Iria e ao meu filho André, por estarem sempre comigo, dando-me apoio, compreensão e acreditarem em mim ao longo deste percurso.

Finalmente, agradeço aos meus pais pelo amor, carinho e dedicação com que me brindaram ao longo dos anos e pelos sacrifícios que passaram para que eu chegasse até aqui.

A todos os mencionados, e outros, que deram a sua contribuição para que esta dissertação fosse realizada, deixo aqui os meus agradecimentos sinceros.

Índice

	Página
Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas	vii
I. Introdução	1
1. Definição da depressão	5
1.1. Tipos de depressão	7
1.2. Fisiologia da depressão	11
1.3. Interação genético-ambiental	13
1.4. Sistema neuroendócrino/ <i>stress</i>	15
II. Desenvolvimento	19
2. Tratamento da Depressão	19
2.1. Inibidores de Monoaminoxidase (IMAO)	22
2.2. Antidepressivos Tricíclicos	27
2.3. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (IRSS)	30
2.4. Inibidores da recaptação da Noradrenalina e Dopamina (IRSN)	33
2.5. Inibidores da recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	34
2.6. Antidepressivos atípicos (antagonistas dos adrenoreceptores α -2)	35
3. Decisões terapêuticas e adesão ao tratamento	37
4. Toxicidade dos antidepressivos	43
III. Conclusão	45
IV. Bibliografia	47

Lista de Figuras

	Página
Figura 1. “No limiar da eternidade”, de Vincent Van Gogh.	7
Figura 2. Estruturas químicas da serotonina (A) e da noradrenalina (B).	8
Figura 3. Interação entre as monoaminas e suas ações clínicas.	12
Figura 4. Número de recetores no estado normal e no estado de depressão.	13
Figura 5. As fases do tratamento da depressão.	21
Figura 6. Estruturas químicas da isoniazida e iproniazida.	22
Figura 7. Representação esquemática do mecanismo de metabolização de aminas biogénicas pela MAO.	23
Figura 8. Comparação das duas isoformas de MAO.	23
Figura 9. Mecanismo de ação dos IMAOs.	24
Figura 10. Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos, A- amitriptolina, B- imipramina.	28
Figura 11. Esquema elucidativo do mecanismo de ação dos ADTs.	28
Figura 12. Estrutura química da fluoxetina, amoxapina e maprotilina.	31
Figura 13. Estrutura química da fluoxetina.	33
Figura 14. Estrutura química da bupropiona.	33
Figura 15. Estruturas químicas da venlafaxina, duloxetina e de milnaciprano.	35
Figura 16. Estrutura química da mirtazapina.	35
Figura 17. Metabolização da mirtazapina.	37
Figura 18. Características de um antidepressivo ideal.	38

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1. Classificação comparativa dos diagnósticos de depressão segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID-10) e o Manual of Mental Disorders (DSM-IV).	9
Tabela 2. Caracterização comparativa do diagnóstico de distimia segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID-10) e o Manual of Mental Disorders (DSM-IV).	10
Tabela 3. Classificação dos IMAOs.	25
Tabela 4. Interações dos IMAOs com alguns exemplos de fármacos.	27
Tabela 5. Perfil farmacológico da sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e de citalopram.	32
Tabela 6. Características dos principais antidepressivos.	40

Lista de Abreviaturas

5-HT - Serotonina ou 5-hidroxitriptamina

5-HTTPR - Região promotora do gene do transportador da serotonina

ACTH - Adrenocorticotrofina

ADT - Antidepressivos tricíclicos

AMP - Adenosina 3',5'-monofosfato

AMPA-kainato - Receptores ionotrópicos de glutamato

BDNF - do inglês *Brain-derived neurotrophic factor*

CB - Recetor dos canabinoides

CID - Classificação Internacional das Doenças

COMT - Catecol-O-metiltransferase

CREB1 - do inglês *Response element-binding protein 1*

CRH - Hormona libertadora de corticotrofina

CYP - Citocromo P450

DSM-IV - do inglês *Diagnostic and Statistical. Manual of Mental Disorders*

ECG - Eletrocardiograma

ELS - do inglês *Early life stress*

ELS - *stress* precoce

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

IL - Interleucina-1

IMAO - Inibidor da monoamina oxidase

IRND - Inibidores da recaptação da Noradrenalina e Dopamina

IRSN - Inibidores da recaptação da Serotonina e Noradrenalina

ISRSs - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

LC-NA - *locus coeruleus*-noradrenalina

MAO - Enzima monoaminoxidase

NMDA - N-metil-D- ácido aspártico

NMDR - Recetor do glutamato

OMS - Organização Mundial de Saúde

RIMA - do inglês *Reversible inhibitors of monoamine oxidase A*

SNC - Sistema nervoso central

Th1 - Linfócitos T

I. Introdução

A depressão é um distúrbio do humor caracterizado por sentimentos de tristeza, desamparo, diminuição ou perda de interesse em quase todas as atividades do quotidiano. Alguns estados depressivos podem ser acompanhados de sensação de inutilidade ou culpa excessiva, alterações do apetite com ganho ou perda de peso, insónia ou sonolência excessiva, queixas somáticas, fadiga, pensamentos negativos e diminuição da concentração. Nalguns doentes é igualmente comum a idealização da morte (Moreno, *et al.* 1999; Melissa e Kenneth, 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 350 milhões de pessoas sofrem de depressão no mundo. No Dia Mundial da Saúde Mental, esta entidade alertou para a necessidade de combater o estigma em torno da doença e incentivar os governos a implementarem tratamentos para a combater. Pelos dados da OMS, pelo menos 5 % das pessoas que vivem em comunidade sofrem de depressão (OMS) O Diretor do Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias, Shekhar Saxena, afirmou que "Temos alguns tratamentos bastante eficazes no combate à depressão. Infelizmente, só metade das pessoas com depressão recebem os cuidados de que necessitam. De facto, em muitos países, o número é inferior a 10 % e é por isso que a OMS está a trabalhar com os vários países na luta contra a estigmatização como ato essencial para aumentar o acesso ao tratamento" (OMS, 2011).

A etiologia da depressão não é completamente conhecida e sendo uma patologia multifactorial com influências ambientais, psicológicas e genéticas, as possíveis causas biológicas desta patologia parecem estar associadas à deficiência dos neurotransmissores monoaminérgicos, em especial da noradrenalina e da serotonina (Schildkraut, 1965; Coppen, 1972;).

Na atualidade, a depressão é das patologias mais discutidas face à crescente incidência em todo o mundo. Segundo o Relatório sobre a Saúde no Mundo (OMS, 2011), a depressão grave é uma das principais causas, situando-se em quarto lugar entre as dez mais conhecidas, de incapacitação da população em geral, a nível mundial. O mesmo

relatório refere que nos próximos vinte anos a depressão poderá ser a segunda principal causa de doenças no mundo.

Segundo o Ministério da Saúde entre 13 % e 20 % da população apresenta, numa dada fase da sua vida, algum sintoma depressivo. Por outro lado, refere que os custos económicos por faltas ao trabalho são elevados (Wannmacher, 2004). Neste sentido, os estudos relativos a esta patologia têm vindo a aumentar, de modo a contribuir positivamente para o conhecimento das causas, tipos de tratamento e medidas de prevenção a tomar (Duarte e Rego, 2007; Vivan e Argimon, 2009).

O diagnóstico da depressão é complexo, pois esta patologia apresenta sintomas que podem estar associados também a outras doenças. Segundo a Classificação Internacional das Doenças (CID-10), existem episódios depressivos e transtorno depressivo recorrente, cuja diferença entre estes é o tempo e a frequência com que surgem. Os principais sintomas para estes dois tipos de depressão são os seguintes: i) alteração da capacidade de desenvolver prazer, ii) diminuição da capacidade de concentração, iii) perda de interesse, iv) fadiga profunda, v) diminuição de apetite e vi) problemas de sono. Frequentemente estes doentes apresentam diminuição da autoestima e autoconfiança e sintomas de culpabilidade e/ou indignidade. O número de episódios e a gravidade dos mesmos permite classificá-los em três níveis de transtornos depressivos, sendo estes designados de leves, moderados e graves.

Já o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) define nove critérios para a identificação da depressão, nomeadamente, i) o estado deprimido na maioria do tempo, ii) a anedonia, iii) a sensação de culpa ou inutilidade exagerada, iv) a dificuldade de concentração, v) a fadiga, vi) os distúrbios do sono, vii) a agitação ou lentidão psicomotora, viii) o aumento ou a redução significativa de peso e ix) as ideias recorrentes de morte e suicídio. O quadro pode ser classificado em três grupos de acordo com o número de sintomas apresentados pelo doente. Assim, a depressão menor apresenta dois a quatro sintomas por duas ou mais semanas, incluindo o estado deprimido ou a anedonia; a distímia apresenta três a quatro sintomas, incluindo o estado deprimido, durante dois anos, no mínimo e a depressão *major* apresenta cinco ou mais

sintomas por duas ou mais semanas, incluindo o estado deprimido ou a anedonia (Moniz, 2007).

Face ao exposto, esta complexidade do diagnóstico faz com que as diversas manifestações da depressão se confundam com expressões de depressão não patológicas ou mesmo com estados normais de tristeza, sendo fundamental não confundir os estados de depressão patológica com manifestações de sentimentos de tristeza comuns no ser humano em diversos momentos da sua vida (Parker e Brotchie, 2009).

O tratamento da depressão tem como base os aspetos biológicos, os psicológicos e a interação social do doente, recorrendo-se na maioria das vezes ao tratamento farmacológico. Em termos de eficácia, os diferentes antidepressivos não diferem significativamente. No entanto, os efeitos secundários, o custo, o risco de suicídio é variável o que implica escolhas diferentes na terapêutica para cada doente individualmente. Neste sentido, não há em vigor um antidepressivo ideal mas existe uma grande disponibilidade de fármacos que atuam por diferentes mecanismos de ação o que permite uma escolha otimizada da terapia mesmo para as depressões resistentes a um determinado tratamento (Souza, 1999).

Metodologia

Esta dissertação é de índole teórica, estando isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental e tem por objetivo fazer uma revisão bibliográfica acerca do tratamento farmacológico da depressão, bem como do mecanismo de ação, da farmacocinética, dos efeitos laterais e das interações farmacológicas das diferentes classes de antidepressivos.

Em termos metodológicos, e tendo por base os objetivos delineados para o desenvolvimento deste tema, fez-se um levantamento bibliográfico de entre 1990 e junho de 2015 procedendo-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações através das seguintes fontes de pesquisa científicas: PubMed, Science Direct, b-On e em

motores de busca como o Google Académico e o AltaVista Search, utilizando-se os termos de busca, antidepressivos; mecanismos de ação; efeitos colaterais; farmacocinética; interação farmacológica.

Na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica usaram-se critérios tais como, o interesse para o tema, os artigos científicos e estudos escritos em inglês, português e espanhol, com data de publicação nos últimos 10 anos ou de ano anteriores se o conteúdo fosse relevante e ainda com evidências experimentais acerca do tema dos quais de retirou a informação e os dados que conduziram à escrita desta tese.

1. Definição da depressão

A primeira identificação da depressão ocorreu no século XV a.C., segundo o Antigo Testamento. A *melancholia*, termo que remonta da Grécia antiga no século IV a.C., foi definido por Hipócrates como “uma perturbação psíquica resultante de um desequilíbrio entre os quatro humores fundamentais: o sangue, a linfa, a bÍlis amarela e a bÍlis negra (Dorone Parot, 2001).

Já na Idade Média, a depressão era considerada um castigo de Deus pela consciencialização do pecado (Firmino *et al.*, 1990). No século XIX, Kraepelin, e o seu *Handbook of Psychiatry*, descreveu a doença manÍaco-depressiva como uma unidade nosológica autónoma, pertencente ao grupo das psicoses.

Desde o início do século XX até meados do mesmo decorreu a fase pós-Kraepelin, na qual os constitucionalistas tais como Kretschmer e Conrad classificaram a psicose de constitucional autóctone. Por sua vez, os psicanalistas Freud e Melanie Klein definiram a neurose depressiva e os fenomenologistas e existencialistas, como Jaspers, Kurt Schneider, Strauss, Gebattel através de um método descritivo-compreensivo, fundaram a psicopatologia como uma área específica do conhecimento. O conceito de psicose, como sinónimo de perturbação mental grave apareceu apenas em 1845, com o psiquiatra austrÍaco von Feuchtersleben (Berrios e Beer, 1994; Beer, 1995; Häfner, 2015).

As classificações internacionais para a depressão apresentam expressões como *distúrbios afetivos* (APA, 1986), também designadas de perturbações do humor (APA, 1996 e 2002), que caracterizam as diversas formas de depressão. Estas classificações refletem a evolução do conceito teórico, sem, contudo, uma relação direta com a evolução da doença propriamente dita.

As categorias emergentes ao longo da história da depressão refletem a interpretação de cada autor. A escola europeia de Kraepelin orientou a depressão para o prognóstico e a história familiar, enquanto que a escola americana de Adolf Meyer referiu a depressão como uma reação da personalidade perante fatores psicológicos, sociais e biológicos,

valorizando a etiologia psicossocial (APA, 1986). O termos relacionados com a etiologia, como depressão neurótica *versus* psicótica, depressão endógena *versus* exógena, depressão unipolar *versus* bipolar, depressão primária *versus* secundária relacionados com as características da doença, como depressão involutiva, depressão infantil, depressão na adolescência e depressão mascarada, têm sido o motor da classificação da depressão até à atualidade. Esta multiplicidade de definições evidencia a dificuldade de um só estatuto nosológico da depressão (Guidano e Liotti, 1983), levando a que alguns autores sugerissem que seria mais adequado falar-se em “depressões” (Afonso, 2004). Apesar das diversas descrições da depressão estas, contudo, são consistentes em relação aos sintomas nucleares sendo uma doença semelhante àquela que os nossos antepassados podem ter padecido (Berrios e Beer, 1994; Beer, 1995).

Na atualidade, a depressão é entendida como uma patologia do humor, que de forma direta necessita ser identificada e tratada, e que não está relacionada ao caráter do indivíduo, nem com a própria vontade deste (Cordás e Sassi-Junior, 1998).

No contexto clínico, o termo depressão não se refere somente a um estado deprimido, mas a um complexo síndrome caracterizado por alterações de humor, de psicomotricidade e por uma variedade de distúrbios somáticos e neurovegetativos (Assumpção-Junior, 1998).

De uma maneira geral, a depressão caracteriza-se pela diminuição da atividade dos processos psíquicos, humor depressivo e/ou irritável associado à ansiedade e à angústia, redução de energia, desânimo, cansaço generalizado, incapacidade parcial ou total de sentir alegria ou prazer, desinteresse, apatia ou agitação psicomotora, dificuldade de concentração e pensamentos negativos, com perda da capacidade de planear o futuro e discernimento pela realidade, tal como retratado na figura 1. A frequência e a gravidade dos sintomas variam muito de um indivíduo para indivíduo e a tendência suicida têm uma posição de destaque na sintomatologia, estando presente numa percentagem considerável de doentes, entre 15 % a 30 % (Carlson, 2002).



Figura 1. “No limiar da eternidade”, de Vincent Van Gogh.

(<http://www.vangoghgallery.com/painting/drawings-and-paintings-compared.html>, consultado em 5 janeiro 2015).

1.1. Tipos de depressão

De uma forma geral, as classificações das doenças podem ter como base a sua etiologia, o processo patológico ou a sua sintomatologia.

Com base na etiologia da depressão, esta patologia pode ser classificada como depressão endógena ou como depressão reativa ou exógena, as quais não são mutuamente exclusivas, uma vez que a fisiologia da doença é incontestável em qualquer uma delas. Na depressão endógena os sintomas são causados por fatores constitucionais a nível da diminuição dos neurotransmissores, nomeadamente, da serotonina e da noradrenalina, cujas estruturas químicas se encontram representadas na figura 2, e independentes do meio externo; enquanto que a depressão reativa resulta de uma resposta a fatores externos, tais como, a perda física e emocional.

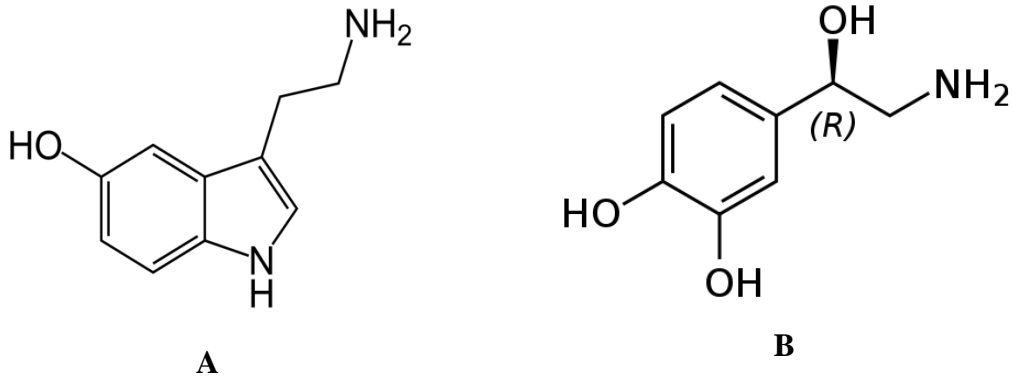


Figura 2. Estruturas químicas da serotonina (A) e da noradrenalina (B).

(<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 7 janeiro 2015).

Em psiquiatria, é comum classificar as doenças através da semiologia médica (Montgomery, 1997), ou seja o estudo dos sinais e dos sintomas apresentados e/ou relatados pelo doente ou familiares. Os sistemas nosológicos de classificação internacional da depressão mais conhecidos, e já referidos anteriormente, são o *Diagnostic and Statistical, Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) da Associação Americana de Psiquiatria e a *Classificação Internacional das Doenças* (CID-10) da Organização Mundial de Saúde. No entanto, estes dois referenciais de classificação não são totalmente coincidentes na descrição dos quadros depressivos. Contudo, as diversas versões têm acompanhado a evolução do quadro clínico da depressão apresentando designações e descrições semelhantes entre si (Moniz, 2007).

Na tabela 1 apresenta-se, em termos comparativos, a atual classificação de ambos os sistemas nosológicos, quanto à depressão e subtipos (Moniz, 2007).

De referir que ambos os referenciais de classificação apresentam tipologias negativas para a psicopatia. No entanto, a classificação segundo o DSM-IV baseia-se, de uma forma geral, nas características comportamentais, nomeadamente, as relativas às condutas antissociais, objetivas e evidenciáveis. Já a classificação CID-10 incluiu características psicológicas, como: a indiferença aos sentimentos alheios, a propensão para culpabilizar o outro, as características afetivo-emocionais, a intolerância à frustração e a agressividade (Enriques, 2009).

Tabela 1. Classificação comparativa dos diagnósticos de depressão segundo o *Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) e a *Classificação Internacional das Doenças* (CID-10).

CID-10	DSM-IV
Distúrbios do Humor (Afetivos)	Perturbações do Humor
<ul style="list-style-type: none"> • distúrbio afetivo bipolar • distúrbio depressivo recorrente • distúrbios persistentes do humor (afetivos): <ul style="list-style-type: none"> - ciclotimia - distímia - outros distúrbios persistentes do humor • outros distúrbios do humor (afetivos) • distúrbio do humor (afetivo) não especificado 	<ul style="list-style-type: none"> • perturbações depressivas: <ul style="list-style-type: none"> - depressão <i>major</i> - distímia • perturbações bipolares: <ul style="list-style-type: none"> - perturbação bipolar I - perturbação bipolar II - perturbação bipolar III - perturbação bipolar IV • ciclotimia • Outras perturbações do humor baseadas na etiologia: <ul style="list-style-type: none"> - perturbação do humor devido ao estado físico - perturbação do humor induzida por substâncias

Na nosografias DSM-IV, os critérios comportamentais propostos para o diagnóstico caracterizam-se pela degradação progressiva dos comportamentos, sendo necessário o testemunho de terceiros para elucidar no diagnóstico (Enriques, 2009).

Alguns quadros estão subdivididos em outras categorias de diagnóstico: por exemplo no DSM-IV as perturbações bipolares estão divididas em bipolar I e II, as quais são caracterizadas pela sucessão de fases de depressão e mania ou de hipomania, respetivamente. O transtorno bipolar III engloba os doentes que desenvolvem naturalmente episódios de depressão, mas que evoluem para episódios de mania ou de hipomania, desencadeados pelo uso de medicamentos antidepressivos. O transtorno bipolar IV ocorre em doentes com comportamento hipertímico, que desenvolvem episódios depressivos, geralmente muito graves, e com alto risco de suicídio (Matos *et al.*, 2005).

A classificação CID-10 inclui outras duas classes de diagnóstico: os distúrbios de humor referentes a quadros depressivos, nomeadamente, os distúrbios neuróticos relacionados com o *stress* e somatoformes (distúrbios de adaptação e reação mista

depressiva e ansiosa) e a classe síndrome cerebral orgânico que se refere aos distúrbios mentais provocados por doença cerebral ou física (Matos *et al.*, 2005).

Não sendo objetivo deste trabalho apenas mostrar, como forma de exemplo, as diferenças na caracterização da distímia de segundo a classificação CID-10 e a DSM-IV, (tabela 2).

Tabela 2. Caracterização comparativa do diagnóstico de distímia segundo a CID-10 e o DSM-IV.

CID-10	DSM-IV
<ul style="list-style-type: none"> • Depressão do humor muito duradoura (depressão crónica do humor) • Gravidade leve ou moderada (nunca ou raramente preenche os critérios para transtorno depressivo recorrente) • Início na idade adulta • Cansaço, falta de energia e falta de prazer • Perturbações do sono • Podem existir períodos de dias ou semanas em que a pessoa se sente bem 	<ul style="list-style-type: none"> • Humor depressivo durante a maior parte do dia, mais de metade dos dias, durante dois anos • Presença de pelo menos dois dos sintomas: <ul style="list-style-type: none"> - alteração do apetite - perturbações do sono - fadiga ou pouca energia - baixa autoestima - dificuldades de concentração ou em tomar decisões - ausência de esperança • Durante os dois anos, o doente nunca esteve mais de dois meses sem sintomas • Ausência de episódio depressivo <i>major</i> durante os dois primeiros anos da perturbação • Ausência de episódio maníaco, episódio misto ou episódio hipomaníaco • A perturbação não ocorre durante a evolução de uma perturbação Psicótica crónica • Os sintomas não são provocados pelos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de um estado físico geral • Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou deterioração do funcionamento social, ocupacional ou outra área importante

Por último, o uso adequado do DSM-IV é de extrema importância para os profissionais da área da saúde mental. A sua utilização tem permitido avanços significativos na prática clínica e no estudo epidemiológico dos transtornos mentais. Também permitiu, através de uma linguagem comum, uma maior intercomunicação entre médicos

psiquiatras e psicólogos, a nível mundial. No entanto, o uso do manual é limitado e não substitui o estudo dos tratados clássicos de psicologia, psicopatologia e de psiquiatria, e a experiência clínica dos profissionais de saúde (Matos *et al.*, 2005).

1.2. Fisiologiopatologia da depressão

Segundo Silva (1994) e Carlson (2002), existem duas hipóteses para a depressão em termos biológicos: a hipótese monoaminérgica, na qual a depressão resulta da diminuição dos neurotransmissores nas sinapses, nomeadamente, a noradrenalina e a serotonina, ver figura 3. A serotonina e a noradrenalina são removidas das sinapses, após a sua libertação, por um processo de recaptação pelo neurónio pré-sináptico. Após recaptação, estes neurotransmissores podem ser destruídos dentro do neurónio, pela ação enzimática da monoaminaoxidase (MAO), ou armazenados em vesículas, para serem libertados na fenda sináptica novamente (Goodman e Gilman, 2007).

A segunda hipótese biológica para a depressão, e provavelmente determinada geneticamente, está relacionada com as alterações dos recetores dos neurotransmissores podendo resultar de uma disfunção do número e da sensibilidade destes, figura 4. Neste caso, a deficiência das monoaminas biogénicas resultaria da hipersensibilidade dos recetores monoaminérgicos que, por um mecanismo de *feedback*, diminuem a síntese e libertação destas (Goodman e Gilman, 2007).

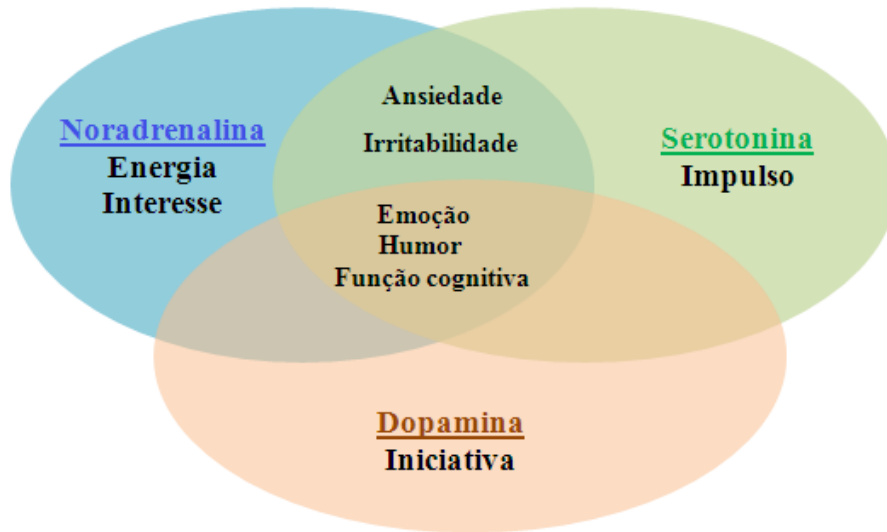
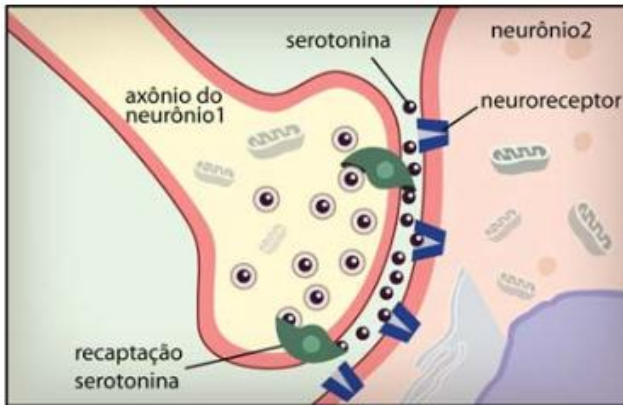


Figura 3. Interação entre as monoaminas e suas ações clínicas. (Adaptado de <http://desvende.webmeeting.com.br/aulasDownload/modulo01.pdf>, consultado em 7 janeiro 2015).

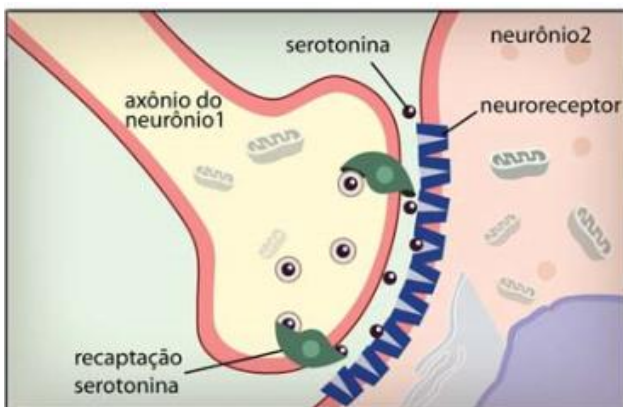
A segunda hipótese biológica para a depressão está relacionada com as alterações dos recetores dos neurotransmissores podendo resultar de uma disfunção do número e da sensibilidade destes, provavelmente determinada geneticamente, figura 4. Neste caso, a deficiência das monoaminas biogénicas (neurotransmissores) resultaria da hipersensibilidade dos recetores monoaminérgicos que, por um mecanismo de *feedback*, diminuem a síntese e libertação destas (Goodman e Gilman, 2007).

Outra hipótese importante na fisiopatologia da depressão é o envolvimento do sistema neuroendócrino. Os principais neurotransmissores monoaminérgicos, noradrenalina, serotonina e dopamina, influenciam o funcionamento do sistema neuroendócrino, sendo a depressão uma resposta ao *stress* crónico (Musselman, 2003).



Estado Normal

O número de neuroreceptores no neurônio (pós-sináptico) é normal



Estado de Depressão

À medida que os neurotransmissores diminuem, o número de neuroreceptores aumenta.

Figura 4. Número de recetores no estado normal e no estado de depressão.

(<http://www.psiqweb.med.br/site/?area=NO/LerNoticia&idNoticia=57>, consultado em 7 janeiro 2015).

1.3. Interação genético-ambiental

Os estudos de epidemiologia genética evidenciaram que as perturbações do humor, incluindo a depressão, são potencialmente influenciadas por genes ou fatores genéticos, e que estes têm uma expressão complexa com os fatores ambientais, o que dificulta o estudo de eventuais papéis etiopatogénicos (Lesch, 2004).

Por outro lado, a depressão pode ser poligenética, o que acentua as dificuldades de detecção experimental dos efeitos de um gene individual (Lesch, 2004). Foram identificadas diversas regiões cromossômicas e genes que podem estar associados na gênese de um fenótipo suscetível à depressão (mais vulnerável ao *stress*), embora sem se saber, ao certo, o mecanismo associado (Harvey *et al.*, 2007).

Vários trabalhos científicos permitiram demonstrar que o risco relativo de um indivíduo desenvolver depressão, quando tem um parente de primeiro grau com esta patologia, é de 2,8 vezes superior, e que o número de casos precoces ou com múltiplos episódios depressivos tende a aumentar com o aumento do número de familiares com esta perturbação (Lesch, 2004). Estudos de gêmeos sugerem inclusive que a partilha do património genético tem mais significado, em termos de risco relativo, do que os fatores ambientais nos gêmeos que crescem juntos. (Lesch, 2004). Desta forma, a depressão é um distúrbio altamente hereditário, com 40 a 60 % do risco atribuído a fatores genéticos (Nestler, 2002; Lesch, 2004).

Uma recente pesquisa com candidatos ou associados à depressão (com ou sem outras co-morbilidades psiquiátricas) revelou que metade dos genes encontrados estão envolvidos na ação dos neurotransmissores ou do seu metabolismo (Harvey *et al.*, 2007). Os genes referidos no estudo são:

- Genes de moléculas largamente implicadas na fisiopatologia da depressão, como o BDNF, IL-1b, IL-6 e CREB1;
- Genes de quimiocinas e outros envolvidos na polarização da resposta celular em Th1;
- Genes envolvidos na apoptose e na sobrevivência celular. Estes últimos apoiam a hipótese do balanço entre a vida e a morte celular estar envolvido na neurobiologia da depressão (Lyness *et al.*, 2009).

Apesar de todos estes genes poderem estar associados aos mecanismos da depressão, são os polimorfismos da região promotora do gene do transportador da serotonina (5-HTTPR), dos genes que regulam as funções do recetor 5-HT2a, da catecol-O-metiltransferase (COMT), da MAO e do BDNF que mais interesse têm demonstrado.

Além disso, a conhecida influência de fatores genéticos no desenvolvimento da depressão poderia ser decorrente de um aumento da sensibilidade a situações de *stress*/ambientais como: problemas de relacionamento familiar e social, problemas financeiros, perdas e traumas, tabagismo, entre outros. O *stress*, tal como vai ser de seguida referido, parece ser um dos principais fatores ambientais que predispõem um indivíduo à depressão. Em cerca de 60 % dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de situações de tensão, principalmente de origem psicossocial (Joca *et al.*, 2003).

1.4. Sistema neuroendócrino/*stress*

A exposição a fatores de *stress* tem um papel fundamental no desenvolvimento de transtornos depressivos. No entanto, os mecanismos envolvidos nesta relação ainda não são bem conhecidos, embora existam algumas evidências que sugerem a participação da formação hipocampal. O *stress* pode alterar a plasticidade do hipocampo, que inclui a remodelação dendrítica e a inibição de neurogênese. Os fármacos antidepressivos inibem esta ação possivelmente através do acréscimo da expressão de fatores neurotróficos, através do aumento da neurotransmissão serotoninérgica no hipocampo, a qual atenua as consequências comportamentais do *stress* e produz efeitos antidepressivos. Também o antagonismo do principal neurotransmissor excitatório no hipocampo, o glutamato, produz efeitos idênticos: o hipocampo parece estar hiperativo em animais mais sensíveis nos modelos de depressão e em humanos resistentes aos antidepressivos. O hipocampo, em conjunto com o complexo amigdalár, pode ter papel fundamental na consolidação e evocação de memórias negativas (Joca *et al.*, 2003; Chaki e Fukumoto, 2015).

Outra hipótese importante na fisiopatologia da depressão é o envolvimento neuroendócrino. Os principais neurotransmissores monoaminérgicos, a serotonina, a dopamina e a noradrenalina estão envolvidos no funcionamento neuroendócrino, relacionado com o *stress* neste sentido, a depressão seria uma resposta ao *stress* crónico (Musselman, *et al.* 2003). A hormona libertadora de corticotrofina (CRH) é o principal

regulador da secreção da ACTH (adrenocorticotrofina) e tem um papel importante na resposta fisiológica ao *stress* (Ayala, 2002).

A serotonina tem ação contrária, reduzindo a percepção da dor. Este facto pode explicar as queixas de dores frequentes nos indivíduos com depressão, como também da eficácia demonstrada do uso de antidepressivos com ação serotoninérgica no tratamento de síndromes dolorosas crónicas (Lucas *et al.* 2006).

A resposta ao *stress* é dependente da hormona libertadora de cortitrofina (CRH) e do sistema *locus coeruleus*-noradrenalina (LC-NA) e respetivas extensões periféricas efetoras: o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) e a divisão simpática do sistema nervoso autónomo que se encontra interligado ao sistema LC-NA. Estes dois sistemas influenciam-se de forma positiva e são contra-regulados pelo hipocampo e pela amígdala, estimuladora. Estes últimos detetam e integram a informação de *stress* originando respostas de adaptação através dos sistemas efetores (Lage, 2010).

Em regra, o *stress* psicológico desencadeia episódios de perturbação do humor, e de acordo com a gravidade do episódio, o risco de recidiva aumenta e diminui a resposta aos antidepressivos convencionais. Por outro lado, o *stress* precoce (ELS) durante a fase de desenvolvimento do SNC, especialmente na forma de abusos físico e sexual ou perda parental, aumenta o risco de depressão e perturbações da ansiedade. Os estudos demonstraram um paralelismo entre as fisiopatologias do ELS e a depressão no que respeita ao eixo HPA, corroborado pela evidência de que os deprimidos sem antecedentes de ELS têm menos alterações nos sistemas de *stress*. Estas alterações que podem induzir disfunções permanentes da resposta do eixo HPA e ao *stress* e consequentemente um aumento do risco de depressão (Lage, 2010; Tofoli *et al.*; 2011).

Para além das monoaminas existem outros neurotransmissores envolvidos nas perturbações do humor. Os glutaminérgicos têm a função de regular a atividade dos neurónios monoaminérgicos, incluindo os dopaminérgicos da substância negra e da área tegmentar ventral, ligando as estruturas límbicas às áreas corticais. Neste sentido regulam a ação das monoaminas sobre o mecanismo da depressão. Por outro lado, os glutaminérgicos atuam através de recetores ionotrópicos (NMDR-R e AMPA-kainato) e

metabotrópicos da fenda pós sináptica alterando a excitabilidade da membrana. A participação dos recetores glutamérgicos ionotrópicos em transtornos psiquiátricos como a esquizofrenia, a depressão e o transtorno bipolar tem sido alvo de diversos estudos. Os estudos com cetamina, um inibidor não-competitivo dos recetores NMDA do glutamato (NMDA-R) e um psicomimético que quando utilizado em doses sub-anestésicas, produz um efeito antidepressor. Este resultado sugere que a manipulação medicamentosa da neurotransmissão glutamérgica possa exercer um efeito antidepressor sobre o principal neurotransmissor excitatório associado à depressão. No entanto, não foi demonstrado que um tratamento crónico com cetamina produzisse remissão do episódio depressivo, e os seus efeitos laterais impedem a sua utilização clínica. Diversos estudos pré-clínicos apontam o efeito antidepressivo para os antagonistas do recetor NMDA-R. Além disso, verificou-se que o glutamato induz a apoptose em alguns grupos neuronais e conseqüentemente um aumento de expressão do local de ligação do NMDA-R durante o *stress* (Lage, 2010; Chaki e Fukumoto, 2015).

A inibição do recetor CB1 dos canabinóides endógenos pelo rimonabant, um antagonista dos recetores dos canabinóides aprovado para o tratamento da obesidade e da dependência de nicotina, tem sido associado ao desenvolvimento de sintomas depressivos. No caso de uma depressão *major* os níveis séricos de tetra-hidrocanabinol estão frequentemente diminuídos e os utilizadores de marijuana podem manifestar episódios de mania e psicose, o que podem estar associados os estados depressivos e a uma insuficiente função endocanabinóide. Assim, os agonistas do recetor CB1 poderiam ser considerados potenciais antidepressivos. No entanto, os ensaios pré-clínicos apresentam contradições relativas ao efeito da ativação e do bloqueio do recetor sobre a depressão, sendo necessário investir nos estudos do sistema endocanabinóide na fisiopatologia da depressão (Crippa *et al.*, 2010; de Mello Schier, 2014; Lage, 2010).

Numa situação de *stress*, desencadeia-se uma libertação de opióides endógenos (dinorfina) no núcleo *accumbens* e conseqüentemente induz a anedonia em ratos. A administração de antagonistas da dinorfina pode exercer um efeito de tipo antidepressor. Os estudos com bloqueadores ao recetor opióide *sigma-1* mostraram resultados semelhantes. Apesar dos bloqueadores ao recetor opióide poderem vir a ser uma possibilidade para o tratamento da depressão, o papel dos opióides endógenos na

depressão *major* ainda é recente não existindo evidências claras quanto ao mecanismo antidepressor dos mesmos (de Mello Schier, 2014; Lage, 2010).

II. Desenvolvimento

2. Tratamento da Depressão

Desde 1950, que a efetividade do tratamento farmacológico para a depressão está demonstrada. Os medicamentos antidepressivos têm reduzido a morbidade e resolveu milhares de casos de depressão em todo o mundo.

Apesar do grande avanço nesta área e do desenvolvimento de novas classes terapêuticas de antidepressivos, os profissionais de saúde ainda se defrontam com algumas dificuldades, nomeadamente com os efeitos secundários destes fármacos e a aceitação do tratamento por parte do doente.

Infelizmente cerca de 30 % a 40 % dos doentes não respondem adequadamente ao tratamento inicial e os profissionais de saúde podem necessitar de cerca de seis semanas para se certificar que um determinado medicamento não é eficaz para determinado caso clínico (Doris *et al.*, 1999).

Como já foi referido, os seres humanos entristecem ou ficam felizes em consequência dos acontecimentos da vida. Esta experiência, de flutuações diárias nos sentimentos, é universal e normal. No entanto, em algumas pessoas, estas flutuações tornam-se excessivas em termos de intensidade e/ou duração, passando a interferir de forma significativa na sua qualidade de vida.

Na depressão, ocorre uma diminuição na quantidade de neurotransmissores libertados, mas a bomba de recaptção e a enzima continuam, de um ponto de vista fisiológico, a trabalhar normalmente. Por conseguinte, o neurónio recetor capta menos neurotransmissores e o sistema nervoso funciona com um défice de neurotransmissores do que normalmente seria preciso, ver figura 4.

Para o tratamento da depressão são usualmente utilizados antidepressivos, que têm por objetivo inibir a recaptção dos neurotransmissores ou diminuir a sua destruição por ação da MAO resultando num aumento do nível dos neurotransmissores na fenda sináptica e consequentemente uma reestruturação no humor do doente (Andrade).

O tratamento da depressão pode ser dividido em três fases, figura 5: aguda, de continuação e de manutenção. A fase aguda tem como objetivo a remissão dos sintomas e o início da recuperação do funcionamento psicossocial. O período desta fase é de cerca de 6 a 12 semanas, e o doente assintomático por seis meses é considerado como recuperado do episódio agudo. A fase de continuação visa à prevenção de recaídas cuja a duração varia de 4 a 9 meses. O tratamento de manutenção está indicado para aos doentes com grande risco de recorrência ao longo da vida, ou seja com depressões crónicas (duração acima de dois anos), episódios graves (tentativas de suicídio ou sintomas psicóticos), depressões resistentes a tratamento (mais de dois episódios em dois anos), depressões recorrentes (três ou mais episódios ao longo da vida) e depressão na velhice (acima dos 65 anos) (Melo e Moreno, 1998). O tratamento deve prolongar-se por um ou mais anos e, em alguns casos, este deve ser para toda a vida (Melo e Moreno, 1998; USP-DI, 1999).

A resposta ao tratamento é avaliada através das melhorias clínicas do doente a nível da sintomatologia funcional. O objetivo do tratamento é a remissão dos sintomas e a recuperação dos níveis normais de funcionamento e do bem-estar do indivíduo. Quando a resposta ao tratamento é deficitária, é recomendável o aumento da dose do medicamento atual e, caso não haja remissão dos sintomas, recomenda-se a troca do fármaco por outra classe de antidepressivos. Nos casos onde não se verifica resposta aos medicamentos considera-se a possibilidade de uma depressão resistente ao tratamento (USP-DI, 1999).

Atualmente, existem no mercado várias substâncias antidepressivas. A escolha do antidepressivo tem como base a eficácia do medicamento de acordo com características clínicas do episódio depressivo, os efeitos secundários do medicamento e na história pessoal e/ou familiar de resposta anterior a determinada substância. Nas populações específicas, tais como, crianças, idosos e grávidas, deve ter-se especial atenção aquando da escolha do tratamento.

É recomendável no início do tratamento utilizar a dose terapêutica (dose máxima indicada) e reavaliar a continuidade da mesma após 3 semanas, no caso de não existir

qualquer tipo de resposta ao fármaco/dose. No caso da supressão da medicação, esta deve ser gradual para evitar o sintoma de abstinência.

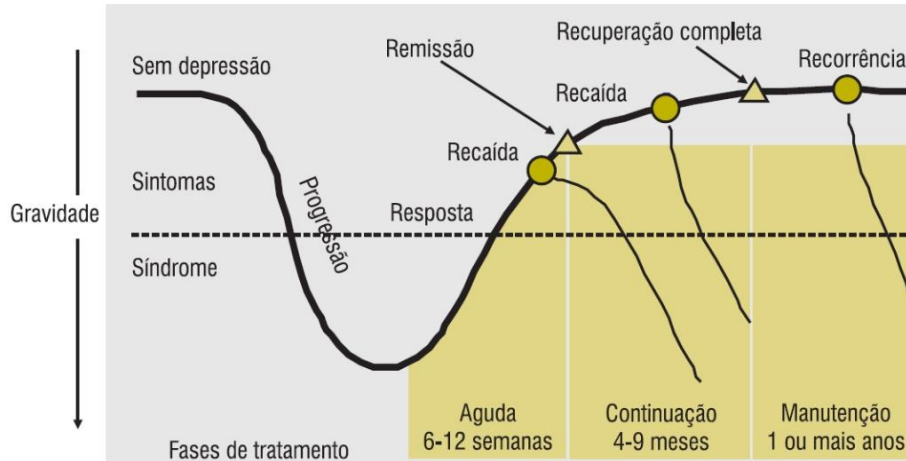


Figura 5. As fases do tratamento da depressão (Adaptado de: Kupfer, 2005).

Apesar da divisão dos antidepressivos em classes não ser consensual, genericamente podem ser divididos em três classes:

- 1) Os inibidores de monoaminaoxidase (IMAO), através da inibição da enzima MAO, aumentando desta forma a neurotransmissão monoaminérgica;
- 2) Antidepressivos tricíclicos, e os inibidores seletivos das bombas de recaptção, que aumentam a transmissão dos neurotransmissores por intermédio do bloqueio da bomba de recaptção das monoaminas, na fenda pré-sináptica.
- 3) Antidepressivos atípicos.

2.1. Inibidores de Monoaminoxidase (IMAO)

Em 1951, isoniazida e a iproniazida (figura 6), foram desenvolvidas e usadas para o tratamento da tuberculose. No entanto, a iproniazida demonstrou provocar um aumento da euforia e do humor, comportamento antagónico ao tipo de doença que padeciam estes doentes. Assim, em 1952, Zeller *et al* provaram que a iproniazida, diferentemente da isoniazida, era um inibidor da monoamina oxidase (IMAO), (Baldessarini, 2006).

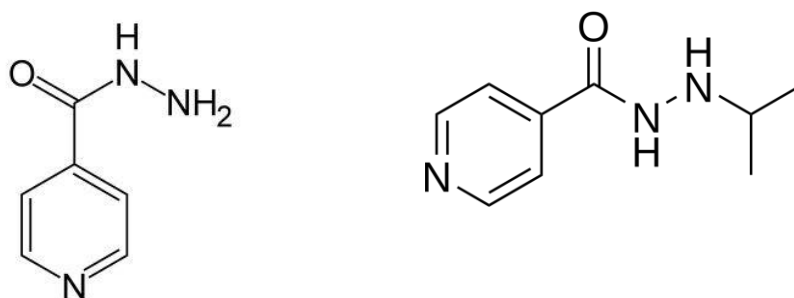


Figura 6. Estruturas químicas da isoniazida e iproniazida.

(<http://pt.wikipedia.org>, consultado a 19 janeiro 2015).

A monoaminoxidase (MAO) é uma enzima envolvida no metabolismo da serotonina e dos neurotransmissores catecolaminérgicos, tais como adrenalina, noradrenalina e dopamina, tal como se pode verificar na figura 7. Existem duas isoformas da MAO, a MAO-A e a MAO-B (figura 8).

A diferença a nível metabólico resulta no tipo de substrato que estas enzimas metabolizam. A MAO-A é a enzima responsável pela metabolização da serotonina e da noradrenalina, encontrando-se no sistema nervoso, no fígado, no trato gastrointestinal e na placenta. A inibição da MAO-A, além de estar associada ao efeito antidepressivo, também apresenta um efeito hipertensivo. De facto, quando ocorre a inibição da MAO-A, a ingestão de alimentos ricos em tiramina aumenta a libertação de noradrenalina, ocasionando um aumento excessivo deste neurotransmissor, provocando crises hipertensivas agudas. A MAO-B metaboliza preferencialmente o substrato feniletilamina e a dopamina, sendo normalmente localizada no sistema nervoso e nas

plaquetas. A MAO-B está associada a prevenção de processos neurodegenerativos, tais como a doença de Alzheimer (Stahl, 2000).

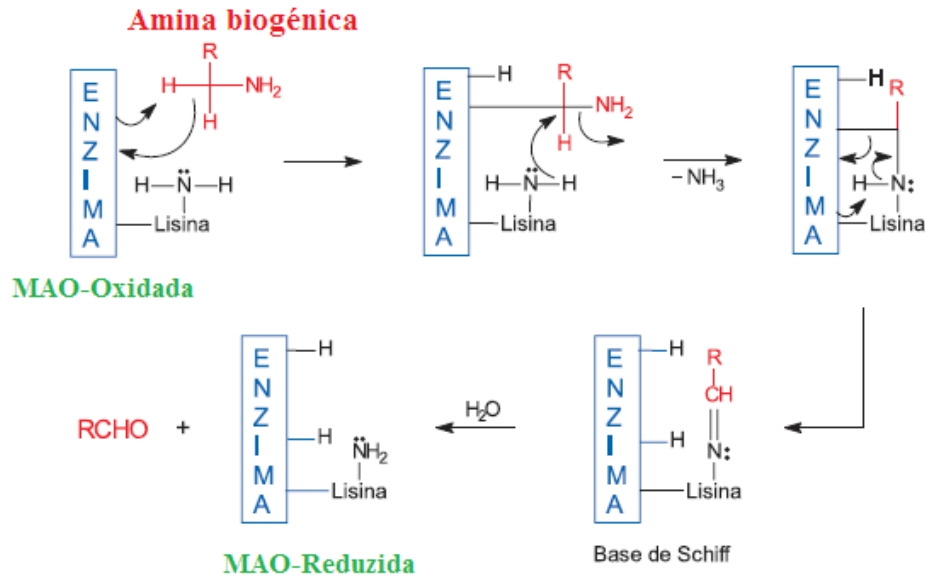


Figura 7. Representação esquemática do mecanismo de metabolização de aminas biogênicas pela MAO (Adaptado de: Romeiro, 2003).

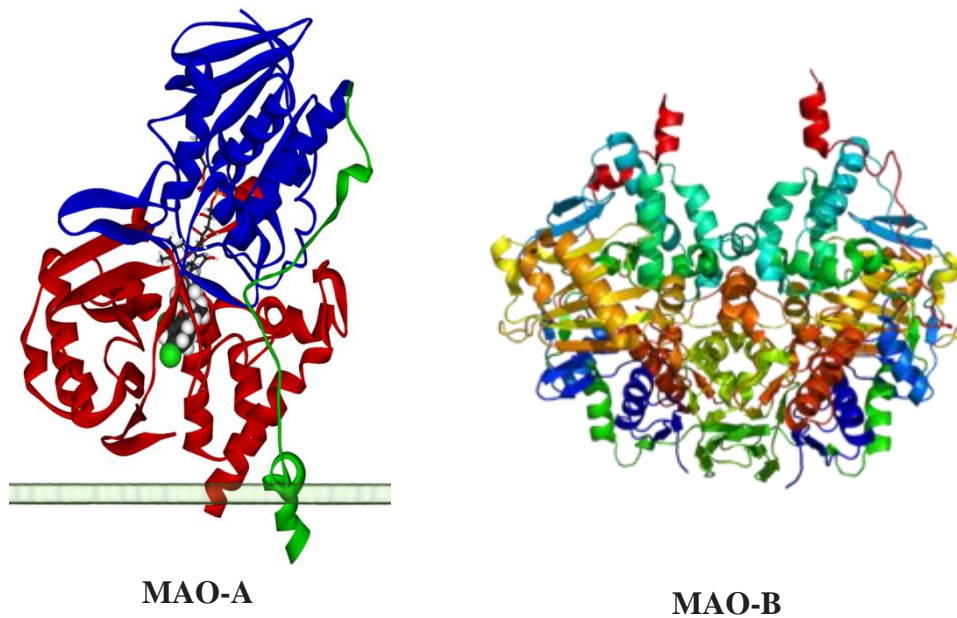


Figura 8. Comparação das duas isoformas de MAO. (<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 12 janeiro 2015).

Como já foi referido inibição da atividade da MAO resulta num aumento na concentração dos neurotransmissores nos locais de armazenamento no sistema nervoso central e no sistema nervoso simpático e consequentemente a alteração do humor, figura 9.

A ação antidepressiva dos IMAOs também pode estar relacionada com as alterações nas características dos neuroreceptores, alterações essas que ocorrem quer a nível do número, quer a nível da sensibilidade destes receptores, mais até do que com o bloqueio da recaptação sináptica dos neurotransmissores, propriamente dito. Isso explicaria o atraso de 2 a 4 semanas na resposta terapêutica (Baldessarini, 2006).

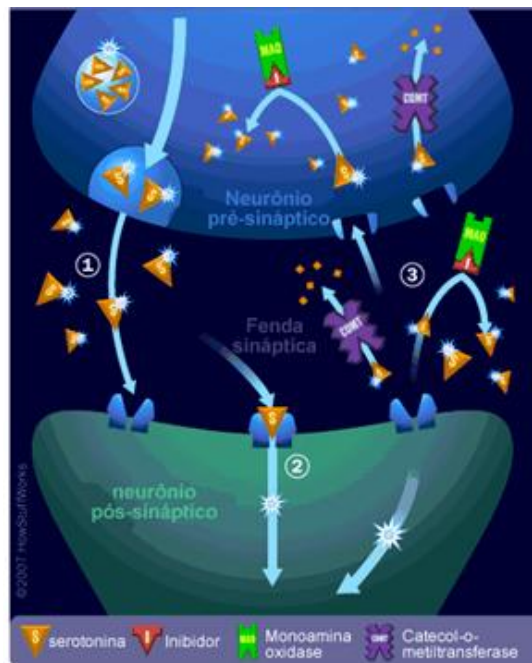


Figura 9. Mecanismo de ação dos IMAOs. 1- Liberação do neurotransmissor na fenda pré-sináptica, 2- Ação do neurotransmissor, 3- inibição da MAO.

(<http://saude.hsw.uol.com.br/antidepressivos4.htm>, consultado em 12 janeiro 2015)

Gorenstein e Scavone, 1999, para evitar efeitos secundários, desenvolveram-se os antidepressivos inibidores de MAO reversíveis (RIMA-*Reversible inhibitors of*

monoamine oxidase A) que inibem a enzima MAO-A de forma transitória. Com estes novos fármacos, a ingestão de alimentos ricos em tiramina e o risco de uma crise hipertensiva é menor, pois a inibição pode ser revertida (Gorenstein e Scavone, 1999; Brunton, *et al.* 2006). A tranilcipromina e fenelzina são exemplos de IMAOs irreversíveis e a moclobemida são exemplos de IMAOs reversíveis e seletivos à MAO-A, como pode ser visualizado na tabela 3 (Goodman e Gilman, 2007)

Tabela 3. Classificação dos IMAOs.

Tipo de Ação	Antidepressivo (exemplo)
Não seletivos e Irreversíveis	Iproniazida
	Isocarboxazida
	Tranilcipromina
	Fenelzina
Seletivos e Irreversíveis	Clorgilina (MAO-A)
Seletivos e Reversíveis	Brofaromina
	Moclobemida
	Toloxatona
	Befloxatona

Relativamente à farmacocinética, os IMAOs são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, sofrem biotransformação hepática rápida por oxidação e possivelmente têm metabólitos ativos. O início de ação ocorre após 7 a 10 dias em alguns doentes, mas pode levar 4 a 8 semanas para atingir o efeito terapêutico desejado. O pico de concentração plasmática é atingido ao fim de 1 a 5 horas. Em média, são necessários 10 dias para que a atividade da MAO seja recuperada, já que em 5 a 10 dias os IMAOs irreversíveis inibem as MAOs A e B de forma permanente. As MAOs são produzidas novamente em uma a duas semanas. Nesta fase o doente está vulnerável ao desenvolvimento de crises hipertensivas pelo aumento da concentração de amins provenientes da dieta ou de medicamentos aminérgicos. A eficácia da fenelzina correlaciona-se com a inibição de 80 % da MAO plaquetária. A eliminação é renal, inclusive dos metabólitos. A moclobemida inibe apenas a MAO-A, por um período de

tempo menos prolongado (aproximadamente 24 horas apenas) e de forma reversível (Coppen, 1972). E conseqüentemente, não é necessário aguardar duas semanas até que a MAO volte a ser produzida e outros antidepressivos possam ser prescritos (Moreira *et al.*, 2003; Hawthorne, *et al.* 2008).

Os efeitos secundários dos IMAOs são frequentemente a hipotensão ortostática grave (vertigens e tonturas, especialmente ao levantar) e os menos frequentes incluem a diarreia, o edema nos pés e tornozelos (pode desaparecer espontaneamente em semanas); no caso destes efeitos secundários persistirem, deve-se monitorizar os eletrólitos para verificar a existência da síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética. Consideram-se efeitos secundários raros a hepatite, a leucopenia, a síndrome de Parkinson, a síndrome da serotonina na combinação com medicamentos serotoninérgicos (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina; fluoxetina, sertralina, paroxetina ou trazodona). A síndrome pode manifestar-se por confusão mental, hipomania, inquietação, mioclonias, hiperreflexia, frio, tremores, diarreia, incoordenação e febre. A melhoria do estado de saúde do doente é, em regra rápida, com a supressão dos fármacos (Hawthorne, *et al.* 2008).

Na tabela 4 encontram-se resumidas as principais interações que podem ocorrer entre os IMAOs e outros medicamentos. Quando os IMAOs inibem a MAO de forma permanente, é necessário adotar dieta pobre em tiramina, aminoácido precursor de catecolaminas, de modo a evitar uma crise hipertensiva potencialmente fatal (Schildkraut, 1965).

Por outro lado, como os antidepressivos estimula, o sistema serotoninérgico durante vários dias, o tratamento com IMAOs só deve ser iniciado após uma semana da descontinuação do tratamento com outros medicamentos antidepressivos. Considera-se igualmente o intervalo de uma semana, o período necessário entre a descontinuação de um IMAO e a administração de um outro fármaco antidepressivo. A interação entre estas substâncias pode originar uma síndrome serotoninérgico, caracterizado por um aumento exacerbado de serotonina na fenda sináptica, originando estados de agitação, nervosismo, náuseas, vômitos, ataxia, mioclonias, tremor, convulsões, coma e nos casos mais graves a morte do doente (Martin, *et al.*, 1994; Keegan *et al.* 2006).

Tabela 4. Interações dos IMAOs com alguns exemplos de fármacos.

Medicamentos	Interação	Medicamentos	Interação
Anticolinérgicos			Potencialização dos efeitos.
Antidepressivos			A associação, quando indicada, deve respeitar algumas regras: início simultâneo e utilização de doses menores. <u>Risco menor</u> : amitriptilina, nortriptilina. <u>Risco considerável</u> : imipramina, clomipramina, inibidores seletivos de recaptação de serotonina.
Anti-hipertensivos			<u>Reserpina</u> : excitação autonómica, agitação, hipertensão; <u>Clonidina</u> : hipertensão. <u>Tiazídicos</u> : potencialização de efeitos hipotensores. <u>Guanetidina</u> : inibição dos efeitos anti-hipertensivos.
Agentes hipoglicemiantes			Hipoglicémia por potencialização do efeito da hormona insulina.
Aminas simpatomiméticas			Hipertensão, agitação, febre, convulsões, coma.
Succinilcolina			O uso de fenelzina pode levar a apneia prolongada.
Triptofano			Delírio, mioclonias, hipomania.

2.2. Antidepressivos Tricíclicos

A designação de antidepressivos tricíclicos (ADT) resulta da estrutura química ser constituída por três anéis, figura 10.

A descoberta dos ADT ocorreu em 1951, durante a investigação clínica dos isómeros fenotiazínicos. Roland Kunh observou, por serendipismo, que os novos derivados das fenotiazinas, nomeadamente a imipramina, não apresentavam ação antipsicótica, mas antidepressiva (Hollister, 1978; Baldessarini, 1989).

A partir destes resultados foram sintetizadas novas substâncias tais como: a cloimipramina, a amitriptilina e a nortriptilina, entre outras.

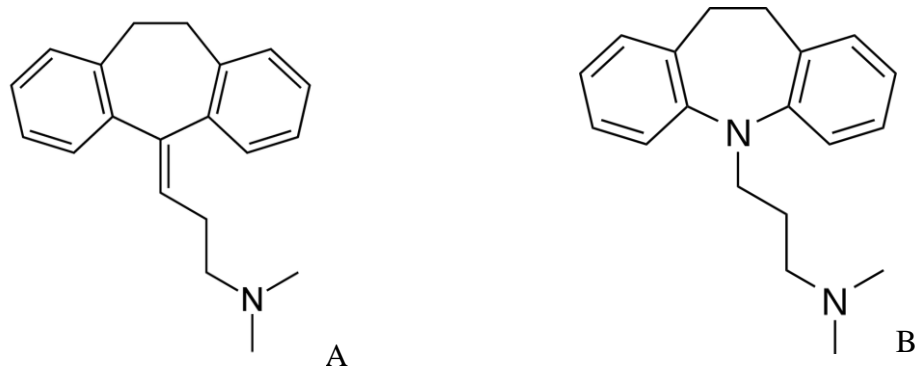


Figura 10. Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos, A-amitriptolína, B-imipramina. (<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 10 maio 2015).

O mecanismo de ação comum dos ADT resulta da inibição da recaptação das aminas biogénicas a nível pré-sináptico, principalmente da noradrenalina e da serotonina e em menor proporção da dopamina, figura 11. As aminas terciárias dos ADTs inibem preferencialmente a recaptação de 5-HT e as aminas secundárias a noradrenalina. Os ADTs também bloqueiam os recetores muscarínicos (colinérgicos), os histaminérgicos H1, os adrenérgicos α_2 e β , os serotoninérgicos e mais raramente os dopaminérgicos. A ação da imipramina, amitriptilina, nortriptilina e da cloimipramina em vários recetores não está diretamente relacionada com a sintomatologia depressiva, o que levou a considerar estes fármacos não seletivos (Baldessarini, 2006).

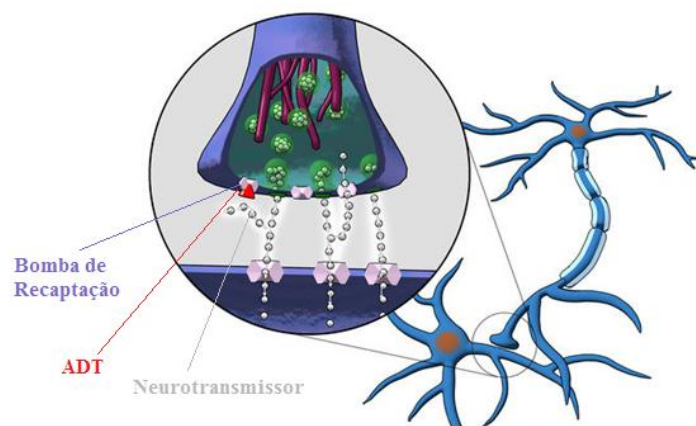


Figura 11. Esquema elucidativo do mecanismo de ação dos ADTs. (Adaptado de <https://calmariatempestade.wordpress.com/2012/05/01/leveduras-antidepressivos-e-membranas-distorcidas/>, consultado em 10 maio 2015).

A ação nestes recetores pode ser a principal causa dos efeitos laterais destes fármacos. Os efeitos secundários mais comuns incluem: hipotensão ortostática, mioclonias, convulsão, visão turva, boca seca, tremores, , taquicardia, aumento dos intervalos PR e QRS no ECG e hipotensão ortostática. Devido à inibição colinérgica, os ADTs podem causar efeitos cognitivos, principalmente em doentes idosos.

Em doses elevadas, os ADTs podem causar delírio, complicações em doentes com glaucoma de ângulo estreito ou desencadear retenção urinária em doentes com prostatismo (Scalco, 2002). A *overdose* dos ADTs pode causar suicídio (Kapur *et al.* 1992; Montgomery, 1997).

Em termos farmacocinéticos, os ADTs são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e grande parte (55% a 80%) sofre o efeito de primeira passagem. O pico plasmático é atingido ao fim de 1 a 3 horas para as amins terciárias , como a amitriptilina e ao fim de 4 a 8 horas para as amins secundárias (desipramina e nortriptilina) .

Como são fármacos altamente lipofílicos, ligam-se às proteínas plasmáticas e concentram-se principalmente no miocárdio e nas células cerebrais, .

Geralmente os ADTs apresentam farmacocinética linear, ou seja, a modificação da dose origina uma alteração proporcional no nível plasmático. O tempo de semi-vida de eliminação é variável: por exemplo, na imipramina é de 4 a 34 horas, na amitriptilina é de 10 a 46 horas, na clomipramina é de 17 a 37 horas e na nortriptilina é de 13 a 88 horas e o estado de equilíbrio é atingido em cerca de 5 dias.

A farmacocinética dos ADTs é diferente para o sexo feminino e masculino e a concentração pode diminuir antes do ciclo menstrual (Kapur *et al.* 1992; Montgomery, 1997).

Durante a gestação é possível utilizar ADTs, embora não haja estudos suficientes em humanos. É recomendável, contudo, a supressão no primeiro trimestre, uma vez que os estudos de reprodução em animais com amitriptilina, clomipramina, desipramina e nortriptilina demonstraram algumas alterações nos fetos . Por outro lado os ADTs devem ser suspensos duas semanas antes do parto, a fim de se evitar problemas cardíacos,

irritabilidade, desconforto respiratório, espasmos musculares, convulsões ou retenção urinária em neonatos (USP-DI, 1999).

As lactantes podem tomar ADTs de preferência a imipramina e a amitriptilina, mas também nortriptilina e clomipramina (USP-DI, 1999).

A partir de 1980, foram introduzidos novos antidepressivos de segunda geração, como a amoxapina e maprotilina, figura 12, estruturalmente relacionados aos tricíclicos clássicos. Os novos tricíclicos e seus análogos possuem maior seletividade, tendo efeito primário sobre a recaptção da noradrenalina, 5-HT, ou dopamina. Entretanto, não diferem notavelmente dos agentes clássicos em termos de potência terapêutica (Romeiro, 2003).

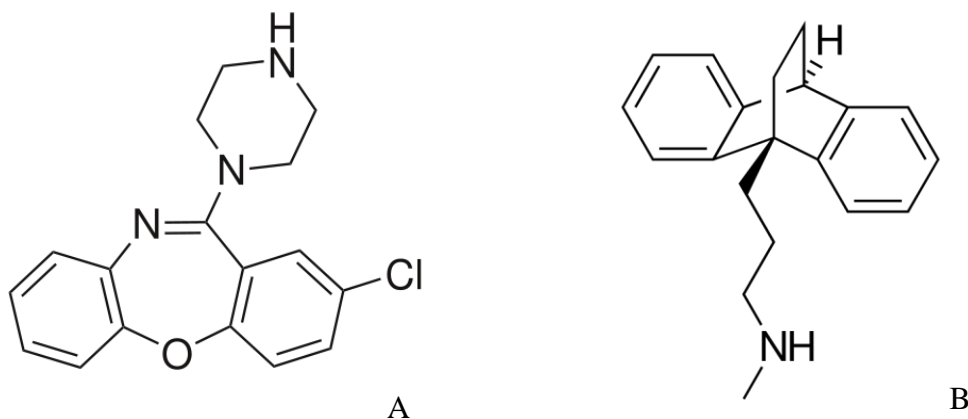


Figura 12. Estrutura química da A-amoxapina e B-maprotilina (<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 21 outubro 2015).

2.3. Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSs)

Os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSs) foram desenvolvidos a partir dos ADTs com o objetivo de diminuir a afinidade pelos recetores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos e aumentar a afinidade para as bombas de recaptção da serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), fazendo parte dos antidepressivos de terceira geração (Baldessarini, 2006).

O primeiro IRSS a ser descoberto foi a fluoxetina, figura 13, em 1988, o qual mostrou ser um antidepressivo altamente seletivo para inibição da recaptação de 5-HT, além de apresentar uma toxicidade baixa.

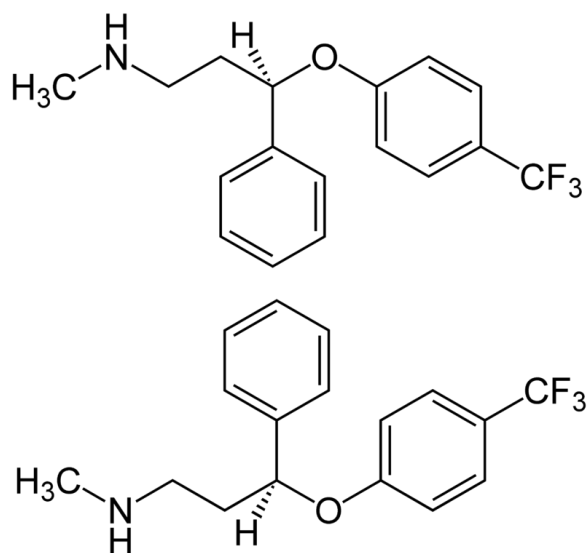


Figura 13. Estrutura química da fluoxetina.

(<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 12 janeiro 2015).

Quando comparados com os ADTs, os ISRS são bem tolerados em doses terapêuticas e praticamente isentos de risco em cardiopatas. Os efeitos laterais dos ISRS estão relacionados com sua ação química, ou seja, efeitos serotoninérgicos, como insónia, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleias, ansiedade, agitação, acatisia, tremor e disfunção sexual. Em sobredosagens os ISRS são mais seguros que os ADT, contudo, podem ocasionar a síndrome da serotonina. A hiponatremia por síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética também foi relatada em idosos (Kirchner, *et al.* 1998; Kirbyd e Ames, 2001).

Apesar dos ISRS apresentarem todos o mesmo mecanismo de ação, estes são estruturalmente diferentes e com diferenças a nível farmacodinâmico e farmacocinético, como pode ser constatado na tabela 5. A capacidade de inibição da recaptação da serotonina, bem como a seletividade pelas aminas biogénicas noradrenalina e dopamina é variável, sendo a sertralina e paroxetina os inibidores mais potentes de recaptação. A capacidade relativa da sertralina em inibir a recaptação de dopamina diferencia-a dos

outros ISRSs. A afinidade por neuroreceptores, tais como os muscarínicos e 5-HT_{2c}, também difere muito (Goodnick e Goldstein, 1998).

A citalopram e a fluoxetina apresentam-se sob a forma de misturas racémicas, constituídas por enantiómeros que possuem perfis farmacodinâmico e farmacocinético diferentes. No caso da fluoxetina, ambos os isómeros apresentam uma inibição equivalente, embora o enantiómero (*R*)-(-) seja eliminado mais rapidamente. A ação anidepressiva do citalopram está relacionada com o seu enantiómero (*S*)-(+) e ao metabolito (*S*)-(+)-desmetil citalopram, sendo que o seu metabolito desmetilado é 100 vezes menos potentes relativamente ao enantiómero (*S*)-(+) da fluoxetina (Baumann *et al.*, 2002).

Tabela 5. Perfil farmacológico da sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e de citalopram (Moreno, 1999).

Parâmetro	Sertralina	Fluoxetina	Fluvoxamina	Paroxetina	Citalopram
Tempo se semi-vida	26 h	5 dias 15,6 h (crónico)	10 h (agudo) 21 h (crónico)	10 h (agudo)	33 h
Atividade Metabólica	Sem inibição da recaptção Leve inibição das isoenzimas	Inibição da recaptção e inibição das isoenzimas	Sem inibição da recaptção Mínima inibição das isoenzimas	Sem inibição da recaptção Inibição das isoenzimas desconhecida	Sem inibição da recaptção Leve inibição das isoenzimas
Estado Estacionário	7 dias	6-8 semanas (maior em idosos)	7 dias (maior em idosos)	7 dias (maior em idosos)	7-14 dias (maior em idosos)
Inibição Enzimática	Leve	Substancial	Leve	Substancial	Leve
CYP1A2	Mínima	Mínima	Substancial	Mínima	Leve
CYP3A/4	Mínima	Leve	Moderada	–	–
CYP2C19	Mínima	Leve	Substancial	–	Mínima

A fluoxetina possui um metabolito de ação prolongada e farmacologicamente ativo. Os ISRSs também possuem perfis farmacocinéticos variados nomeadamente ao que se refere ao tempo de semi-vida, à farmacocinética linear *versus* não linear, à sua depuração, a qual é dependente da idade, e ao seu potencial de inibir as isoenzimas do citocromo P450 (CYP) metabolizadoras de medicamentos (Moreno, 1992).

2.4. Inibidores da recaptção da Noradrenalina e Dopamina (ISRNS)

Embora não completamente conhecido, o mecanismo de ação da bupropiona, um dos fármacos representativos da classe dos inibidores da recaptção da noradrenalina e serotonina, figura 14, , este pode estar associado ao aumento da libertação da noradrenalina. A bupropiona, por hidroxilação hepática, origina a hidroxibupropiona, um metabolito farmacologicamente ativo. A bupropiona não inibe a enzima MAO e apresenta pouca afinidade para o sistema serotoninérgico. Também não interage com os recetores histamínicos e colinérgicos, originando, conseqüentemente, uma maior tolerabilidade (Bryant *et al.* 1983; Ascher *et al.* 1995; Horst e Preskorn 1998; Feighner, 1999).

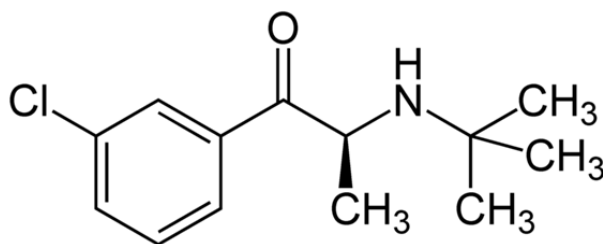


Figura 14. Estrutura química da bupropiona (<https://pt.wikipedia.org/wiki/Bupropiona>, retirado em 21 de agosto de 2015).

A bupropiona inibe o CYP2D6. Diferentemente dos IRSS, não determina disfunção sexual. Nas formulações de libertação imediata, a utilização de bupropiona foi associada a quadros convulsivos, principalmente em elevadas dosagens. Encontra-se

contraindicada em doentes portadores de transtornos alimentares e/ou de epilepsia, sendo os efeitos laterais mais comuns: a taquicardia, a vasodilatação, a elevação da pressão arterial, a insónia, os tremores, as cefaleias, a tontura, a agitação e a ansiedade agrava a ansiedade (Baldessarini, 2006).

2.5. Inibidores da recaptção da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)

Atualmente este grupo inclui a venlafaxina, duloxetina e milnaciprano, figura 15, e o mecanismo de ação assenta na inibição da bomba de recaptção da noradrenalina e da serotonina e fracamente da dopamina (Muneoka *et al.*, 2009). A venlafaxina bloqueia a bomba de recaptção da 5-HT e a bomba de recaptção da noradrenalina através de um mecanismo que depende da concentração. Para baixas concentrações, o fármaco comporta-se como um ISRS, contudo, para concentrações elevadas aumenta também os níveis de noradrenalina. Aparentemente, este fármaco não possui ação sobre o sistema colinérgico, histamínico e nos recetores adrenérgicos alfa-1. No entanto, apresenta efeitos colaterais característicos de ação anticolinérgica, como obstipação e boca seca.

A duloxetina inibe fortemente a recaptção da serotonina e da noradrenalina e fracamente a recaptção da dopamina. Os efeitos laterais mais comuns para estes dois fármacos são: as náuseas, a sonolência, a boca seca, as tonturas, o nervosismo, a astenia, a ansiedade, a anorexia, a visão turva, as alterações na ejaculação ou orgasmo, os distúrbios da ereção e a impotência. O aumento transitório da pressão arterial é dose-dependente, o que obriga a uma monitorização da pressão arterial durante o tratamento.

Foram descritos casos de hiponatremia e síndrome serotoninérgica com a terapia da venlafaxina (Baldessarini, 2006). O uso destes fármacos, para além de antidepressivos, foi igualmente aprovado para o tratamento da dor neuropática e de outras síndromes da dor (Wong, 1998).

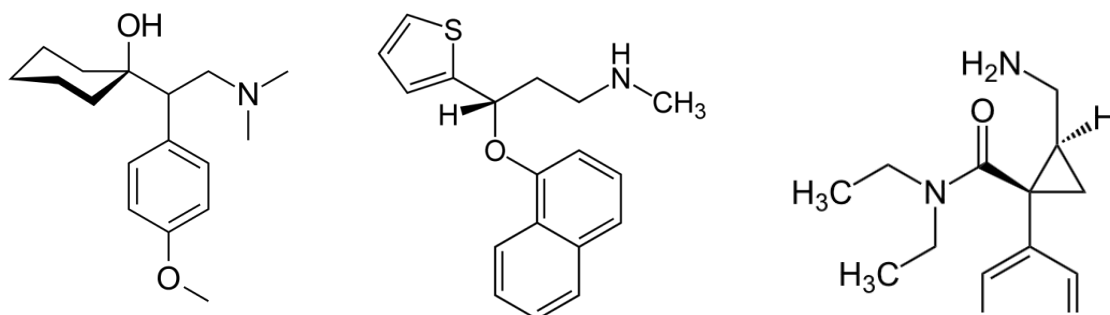


Figura 15. Estruturas químicas da venlafaxina, duloxetina e de milnaciprano.

(<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 12 abril 2015).

2.6. Antidepressivos atípicos (antagonistas dos adrenoreceptores α -2)

A mirtazapina, figura 16, aumenta as atividades noradrenérgica e serotoninérgica centrais. É um antagonista dos autorreceptores e heterorreceptores adrenérgicos α -2-pré-sinápticos e antagonista dos recetores 5-HT₂ e 5-HT₃ pós-sináptico. A sua afinidade pelos recetores histamínicos H₁ explica o seu efeito sedativo. Apresenta fraca afinidade para recetores muscarínicos e dopaminérgicos (Moreno *et al.* 2014).

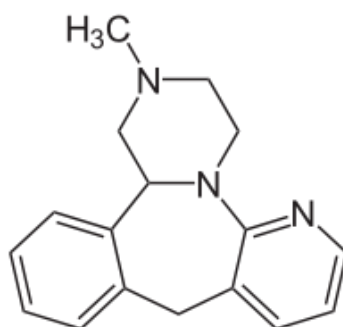


Figura 16. Estrutura química da mirtazapina.

(<http://pt.wikipedia.org>, consultado em 12 abril 2015).

A mirtazapina é absorvida a nível do trato gastrointestinal, contudo, devido ao efeito de primeira passagem, a sua biodisponibilidade é apenas de 50 %. Apresenta uma forte

ligação a proteínas plasmáticas (85 %). Os picos plasmáticos são atingidos em cerca de duas horas, e o estado de equilíbrio em cinco dias, apresentando relação linear com a dose ingerida. A mirtazapina sofre metabolização hepática, principalmente por desmetilação e hidroxilação, seguida de conjugação com o ácido glucurónico, sendo os seus metabólitos ativos, figura 17. O tempo de semi-vida de eliminação é de cerca de 20 a 40 horas, sendo este parâmetro maior para as mulheres. Os metabólitos são excretados pelas vias urinária (75 %) e fecal (15 %) (Moreno *et al.* 2014).

A eliminação da mirtazapina em idosos (40 % entre homens e 10 % entre mulheres) e a diminuição da função renal podem exigir ajustes da dose. O tratamento com mirtazapina deve ser iniciado com a administração de 7,5 mg de fármaco por dia e aumentar gradualmente a dose para os 15 mg, num período compreendido entre uma a duas semanas, dependendo da resposta do doente e dos efeitos laterais, devendo-se monitorizar a sedação e o efeito anticolinérgico.

Está descrito na literatura que nos indivíduos sem comprometimento hepático, o uso de mirtazapina triplicou a concentração de transaminases hepáticas, sem o desenvolvimento de sinais e de sintomas de disfunção hepática. Com a suspensão do tratamento, os valores regressaram ao normal. Os doentes com comprometimento da função hepática apresentam diminuição de 30 % da *clearance* após ingestão de uma dose única de 15 mg de mirtazapina (Moreno *et al.* 2014).

A mirtazapina é bem tolerada. Os efeitos laterais mais frequentemente relatados incluem: a sedação excessiva, o aumento do peso (principalmente com o uso de doses baixas), a boca seca, o edema, a obstipação intestinal e a dispneia. Em estudos clínicos realizados, verificou-se a ocorrência de dois casos (entre 2796 doentes) de agranulocitose reversível e um caso de neutropenia grave, também reversível. Assim sendo, é recomendável que a mirtazapina seja suspensa nos doentes que com febre ou outros sinais de infeção e com leucopenia.

É recomendável evitar o uso de mirtazapina durante o período de lactação, uma vez que não há estudos relativos à sua passagem para o leite materno (Moreno *et al.* 2014).

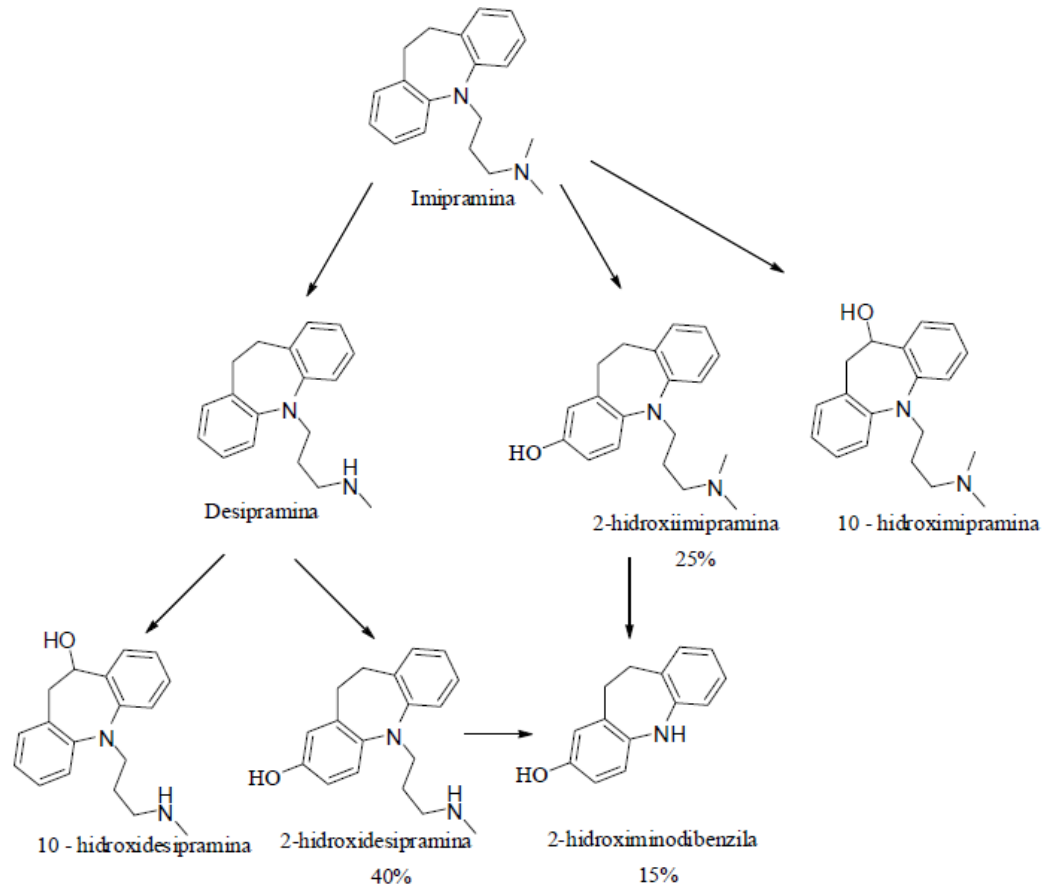


Figura 17. Metabolização da mirtazapina (Retirado de Moffat *et al.*, 2004).

3. Decisões terapêuticas e adesão ao tratamento

Atualmente, existem diversos antidepressivos disponíveis no mercado, pertencentes a diversas classes. Contudo, as evidências científicas de superioridade de um antidepressivo relativamente a outro são muito escassas. Não existe um antidepressivo ideal, mas caso este existisse as suas características seriam as apresentadas na figura 18.



Figura 18. Características de um antidepressivo ideal.

Os antidepressivos apresentam eficácia e tempo início de resposta clínica (duas a três semanas de latência) similares quando comparados entre si. No entanto, diferem nos efeitos laterais, os quais são geralmente menores nos antidepressivos seletivos como os ISRS. Assim, a escolha dos antidepressivos baseia-se fundamentalmente: i) nos efeitos laterais; ii) nas indicações de tratamento de comorbidades; e i) na experiência médica. Após a seleção do antidepressivo, e obtida uma resposta terapêutica positiva por parte do doente, o tratamento deve ser continuado. A continuidade de uma terapêutica permite diminuir em 50 % do risco absoluto de recorrência, relativamente à suspensão de tratamento e a ocorrência de recidivas por um período compreendido entre um a três anos, em comparação com placebo. Só no caso de potenciais efeitos adversos, como cardiotoxicidade, é que é recomendada a suspensão da terapêutica escolhida (Chatsivili *et al.*, 2010)

De referir que alguns dos efeitos laterais dos antidepressivos tornam-se desejáveis e terapêuticos, nomeadamente, a sedação e o aumento de apetite (para doentes com

problemas de sono e desnutridos); no entanto, a escolha de uma terapia com base nos seus efeitos laterais/desejáveis de um fármaco é controversa.

Os antidepressivos tricíclicos, por exemplo, devem ser evitados em doentes idosos, devido à sedação excessiva, hipotensão postural com risco de quedas, retenção urinária, além de possível interferência a nível cardíaco. A nortriptilina causa menos efeitos laterais que os demais antidepressivos desta classe, mas também deve ser usada com moderação em idosos. Esta classe de antidepressivos e os de alta ação noradrenérgica (mirtazapina, duloxetina e venlafaxina) não são aconselháveis a doentes com patologias cardíacas. Nestes casos, é preferível o recurso aos ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram).

Nos doentes com comprometimento da função hepática, sempre que possível, deve utilizar-se ISRS cuja metabolização seja a nível renal (citalopram e escitalopram). Estes fármacos, por inibirem fracamente o citocromo P450 também devem se utilizados em doentes que estejam a realizar polimedicação pois correm um menor risco de interações medicamentosas.

Os antidepressivos tricíclicos e a bupropiona diminuem o limiar convulsivo. Assim a sua utilização em doentes epiléticos e neuropatas deve ser feita com vigilância.

Como já foi referido anteriormente, alguns antidepressivos potenciam o aumento de apetite e o ganho de peso, tais como os tricíclicos (mirtazapina e a paroxetina), são sendo, desta forma, aconselhados no caso indivíduos obesos. Na tabela 6 apresentam-se, de forma resumida, as principais características dos antidepressivos (Cavalcanti e Alvarenga, 2010).

Nas últimas décadas a segurança e a tolerabilidade dos antidepressivos sofreram um considerável aperfeiçoamento, contudo, os seus efeitos laterais ainda são problemáticos, uma vez que a maioria dos doentes apresenta um ou mais reações laterais (de Souza, 2012).

Tabela 6. Características dos principais antidepressivos (Cavalcanti e Alvarenga, 2010).

Classe do antidepressivo	Fármaco	Tempo de semi-vida (h)	Dose (mg/dia)	Efeitos laterais
Inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS)	Fluoxetina	20 a 200	20 a 80	Disfunção sexual, sintomas gastrintestinais, cefaleia, tontura, irritabilidade e interações medicamentosas.
	Sertralina	25 a 100	50 a 200	
	Fluvoxamina	13 a 20	100 a 200	
	Paroxetina	24	20 a 60	Aumento de peso, sedação, tontura, síndrome de abstinência.
	Citalopram	35	20 a 60	Disfunção sexual, sintomas gastrintestinais, menos interações medicamentosas que os demais.
	Escitalopram	27 a 32	10 a 30	
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina	12 a 24	50 a 300	Sedação, aumento de peso, retenção urinária, obstipação, boca seca, hipotensão postural, alteração na condução cardíaca.
	Clomipramina	20 a 30	50 a 250	
	Imipramina	11 a 25	50 a 300	
	Nortriptilina	16 a 90	25 a 150	
	Reboxetina	13	4 a 8	
Antidepressivo de “ação-dupla”	Venlafaxina	5 a 13	75 a 225	Disfunção sexual, sudorese, tontura, síndrome da abstinência.
	Duloxetina	8 a 17	40 a 120	Náusea proeminente.
	Mirtazapina	20 a 40	15 a 60	Ganho de peso, sonolência.
	Bupropiona	10 a 20	150 a 300	Diminuição do limiar convulsivo, agitação e insónia.

Os efeitos laterais são uma barreira à adesão terapêutica com antidepressivos bem como à continuidade da mesma. É estimado que um quarto dos doentes abandonam o tratamento por não tolerar os efeitos laterais e os que permanecem com o tratamento sofrem uma significativa diminuição da qualidade de vida (Souza, 2012).

De referir que apesar dos benefícios do tratamento farmacológico, a não-adesão ao tratamento para depressão é muito comum. Aproximadamente 33 % dos doentes

interrompem o tratamento antidepressivo no primeiro mês e, aproximadamente, 45 % abandonam o tratamento até ao terceiro mês de tratamento (Cunha e Gandini, 2009).

No que diz respeito aos fatores dependentes do doente, verificou-se que os mais velhos aderiam menos ao tratamento antidepressivo, e que os homens foram os que apresentaram menor taxa de adesão à terapia. Também a continuidade, ou não, do tratamento diminui com a significativa melhoria ocupacional, social ou familiar do doente. As atitudes e as crenças/estigma do doente em relação à doença depressiva e ao tratamento, são fatores intimamente associados à adesão/não-adesão terapêutica. Os estudos comportamentais verificaram que atitudes negativas em relação à medicação e à doença podem manifestar-se através da descrença na sua eficácia, levando os doentes à não-adesão do mesmo. No entanto, e segundo a literatura, são os efeitos laterais a principal causa do abandono, no início do tratamento (Cunha e Gandini, 2009).

Neste sentido, efetuaram-se diversos estudos com vista a minimizar os efeitos secundários através de estratégias que permitam aos médicos encontrar uma adequada resposta farmacoterapêutica (Papakostas, 2008; de Souza, 2012).

Zimmerman e colaboradores pesquisaram a aceitabilidade dos antidepressivos, realizando questionários clínicos a 1137 doentes. As respostas indicaram que as escolhas eram influenciadas pela presença de transtornos psiquiátricos associados, especialmente, a: i) estado de pânico e de ansiedade, ii) ausência de determinados efeitos laterais, tais como disfunções sexuais e aumento de peso, iii) presença de certos sintomas clínicos relativos a outras patologias e iv) possíveis interações com outros fármacos (Zimmerman *et al.*, 2004; de Souza, 2012;).

Outro estudo de metanálise relativo à eficácia comparativa e à aceitabilidade de 12 antidepressivos no tratamento da fase aguda (oito semanas) da depressão, demonstrou que a mirtazapina, o escitalopram, a venlafaxina e a sertralina são mais eficazes em relação à duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina e a paroxetina. No que concerne à aceitabilidade, o escitalopram e a sertralina, o citalopram e a bupropiona foram mais bem tolerados. O escitalopram e a sertralina foram os fármacos que apresentaram melhor relação eficácia/aceitabilidade, aquando do início do tratamento. A sertralina foi

considerada a melhor escolha farmacológica para a fase inicial da depressão *maior*, moderada ou grave em adultos por apresentar uma boa relação entre os benefícios, a aceitabilidade e os custos de aquisição (Cipriani *et al.*, 2009; de Souza, 2012).

Ao contrário do estudo anterior, Gartlehner e colaboradores demonstraram que os antidepressivos de segunda geração não são significativamente diferentes no que respeita à eficácia ou à efetividade. Contudo, apresentam diferenças relativamente à incidência dos efeitos adversos específicos e início da ação. Os autores concluíram igualmente que as comparações entre os antidepressivos de segunda geração apresentam demasiadas limitações metodológicas para permitir uma escolha com base na supremacia de um antidepressivo em relação a outro. Todavia, as diferenças relativas ao início da ação e os efeitos laterais podem ser fundamentais para a escolha do medicamento (Gartlehner *et al.*, 2008).

Por sua vez, Gourion assinalou que, embora os fármacos antidepressivos sejam eficazes para 50 a 70 % dos doentes com depressão *major*, o tempo de latência dos mesmos constitui uma das maiores limitações ao uso destes medicamentos. Este tempo de latência aumenta os efeitos da depressão, tornando os doentes vulneráveis ao aumento de risco de suicídio e à descontinuação prematura da terapia. De referir ainda que este autor menciona que os estudos clínicos relacionados com o tempo de ação dos antidepressivos e a sua eficácia não mostraram diferenças significativas entre eles (Gourion, 2008).

O Colégio Americano de Médicos Clínicos desenvolveu um guia baseado em diversos estudos para resumir as evidências disponíveis relativas ao uso farmacológico dos antidepressivos. De acordo com este guia, as recomendações sugeridas foram as seguintes:

- 1) No caso de um quadro clínico de depressão aguda, devem ser prescritos antidepressivos da segunda geração, tendo como base os seus efeitos laterais, o custo e as queixas dos doentes.

- 2) Os clínicos devem avaliar a resposta terapêutica e os efeitos adversos da terapia escolhida, uma ou duas semanas após o seu início.
- 3) Modificar o tratamento caso o doente não tenha uma resposta adequada à farmacoterapêutica dentro de seis a oito semanas após o início do tratamento.
- 4) Caso se obtenha uma resposta terapêutica adequada o tratamento, deve prolongar-se por mais 4 a 9 meses em doentes com o primeiro episódio de transtorno depressivo *major*. Na situação em que os doentes sofram mais de dois episódios de depressão, é recomendado que a duração de terapia se prolongue por mais tempo (de Souza, 2012).

Considerando os estudos descritos anteriormente, pode concluir-se que o melhor antidepressivo é aquele que minimize ou trate os sintomas depressivos com o mínimo de efeitos laterais para o doente restituindo-lhe a qualidade de vida, tal como foi referido previamente.

4. Toxicidade dos antidepressivos

Segundo alguns autores, os antidepressivos podem estar associados ao aumento da tendência para o suicídio em determinados doentes deprimidos (de Souza, 2012).

Bodmer refere que intoxicações medicamentosas estão entre os diagnósticos mais comuns entre doentes que recorrem a emergências médicas e a unidades de tratamento intensivo. Os antidepressivos tricíclicos apresentam diferentes graus de toxicidade tais como: a inibição da excitabilidade do miocárdio, sinais centrais e periféricos anticolinérgicos e hipotensão arterial, podendo também ocorrer arritmia cardíaca, incluindo taquicardia e fibrilação ventricular, e sintomas anticolinérgicos centrais graves nomeadamente agitação, delírios e hipertermia. Segundo este autor, os ISRSs e os antidepressivos atípicos são os menos tóxicos, apesar de poderem potencializar a síndrome da serotonina (Souza, 2012).

Segundo Hawton e colaboradores, num estudo realizado em seis hospitais gerais na Inglaterra e na Escócia, no período compreendido entre os anos 2000 e 2006, onde foi analisado a toxicidade comparativa de ATCs, ISRNs, ISRSs e noradrenérgicos e serotominérgicos específicos (NaSSA), aqueles investigadores verificaram que a toxicidade não ocorre apenas entre classes de antidepressivos, mas também dentro das mesmas. Os antidepressivos tricíclicos apresentaram um maior índice de toxicidade em comparação com a venlafaxina (ISRN) e a mirtazapina (NaSSA), as quais, por sua vez, mostraram-se ser mais tóxicas do que os ISRSs. Dentro dos tricíclicos, a amitriptilina, a dosulepin e a doxepina revelaram ser os antidepressivos mais tóxicos da classe. Dentro dos ISRS, o citalopram apresentou um elevado índice de casos de suicídio (Hawton *et al.*, 2010).

Um artigo de 2007 revelou que no centro toxicológico dos Estados Unidos (*American Association of Poison Control Centers*) ocorreram 48 000 incidências de intoxicação por exposição aos ISRS, entre o período de 2004 a 2007.

Face a estes resultados, subsiste a necessidade de criar guias que determinem as condições clínicas, os locais de emergência e os postos de saúde para a recuperação dos doentes comprometidos, evitando-se desta forma internamentos desnecessários, redução de custos e diminuição da qualidade de vida dos doentes e dos seus cuidadores (Nelson *et al.*, 2007).

III. Conclusão

A depressão é um problema de saúde pública, estimando-se que cerca de 30 % da população mundial sofra desta patologia.

Os estudos epidemiológicos mais recentes demonstram que as perturbações psiquiátricas e os problemas de saúde mental são umas das principais causas de incapacidade e de morbilidade nas sociedades atuais. Portugal foi um dos primeiros países europeus a adotar uma lei nacional (1963), de acordo com os princípios da sectorização, a qual permitiu a criação de centros de saúde mental em todos os distritos. Por outro lado, o facto da sociedade não aceitar a depressão como uma patologia que necessita de tratamento especializado, tem potencializado o agravamento dos casos existentes.

Quimicamente, a depressão é provocada por um *defeito* nos neurotransmissores como a serotonina e noradrenalina, aminas biogénicas responsáveis pela sensação de conforto, prazer e de bem-estar. Quando ocorre uma alteração a nível destes neurotransmissores, o indivíduo começa a apresentar sintomas como desânimo, tristeza, autoflagelamento, perda do interesse sexual e falta de energia para atividades simples.

Na depressão, apesar da diminuição na quantidade de neurotransmissores libertados, a bomba de recaptação e a enzima MAO continuam a funcionar normalmente. Assim sendo, no tratamento desta doença são utilizados fármacos, que têm por objetivo inibir a recaptação dos neurotransmissores e manter um nível elevado destes na fenda sináptica, permitindo desta forma uma reestrutura do humor do doente.

Desde 1950, que vários estudos mostraram a eficácia do tratamento farmacológico nas depressões. Os antidepressivos têm reduzido a morbilidade e melhorado a fisiopatologia da doença. Neste sentido, as especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado têm sido consideradas eficazes no tratamento para todos os tipos de depressão, melhorando os sintomas, ou mesmo eliminando-os, e auxiliando na manutenção e prevenção de recorrência da patologia em qualquer ambiente de tratamento, e em doentes com ou sem doença física concomitante.

Os primeiros antidepressivos clinicamente eficazes foram os inibidores da enzima MAO. Contudo, estes mostraram-se ser de difícil terapêutica e aceitação por parte do doente devido ao risco de interação com um grande número de medicamentos e com alimentos com tiramina.

Com os antidepressivos de segunda geração denominados como inibidores das bombas de recaptção dos neurotransmissores nos terminais pré-sinápticos, a terapia da depressão teve um avanço significativo, quer ao nível da eficácia clínica, quer ao nível da redução dos efeitos laterais, o que aumentou a adesão do tratamento e a sua continuidade. Apesar dos estudos existentes igualarem a eficácia destes antidepressivos aos tricíclicos, permanecem dúvidas em relação à resposta terapêutica em deprimidos graves. As diferenças farmacocinéticas e o potencial de interações, medicamentosas tornam os antidepressivos um grupo heterogéneo, passível de indicações em diferentes situações clínicas. Por outro lado, as ações neuroquímicas dos antidepressivos, bem como seus efeitos benéficos sobre a plasticidade neuronal, comprometida pela depressão, já foram demonstrados.

Apesar de toda a evolução a nível dos distúrbios psiquiátricos, nomeadamente, no que se refere ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de novas moléculas para o alívio da depressão endógena, ainda permanecem algumas incertezas no que diz respeito aos efeitos laterais associados e à sua multiplicidade de ações farmacológicas, bem como à etiologia dos neuromoduladores centrais da depressão.

No entanto, o tratamento da depressão necessita de um diagnóstico qualificado e uma avaliação médica, neste sentido o clínico tem que procurar determinar qual, ou quais, os fatores desencadeante do quadro patológico antes de indicar o tratamento. O tratamento farmacológico da depressão recorre o uso de diversas classes de antidepressivos, nomeadamente, os IMAOs, os ADT, os inibidores das bombas de recaptção e os atípicos.

Uma melhor compreensão da patogenicidade da depressão poderá permitir avanços ao nível da prevenção e do diagnóstico mas também ao nível do tratamento farmacológico e contribuir para uma melhoria do bem-estar dos doentes e familiares.

IV. Bibliografia

Afonso, P. (2004). *Será Depressão ou Simplesmente Tristeza?* Cascais: Editora Principia.

APA, American Psychiatry Association (1986). *DSM-III – Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais*. Lisboa: Editora de Livros Técnicos e Científicos, Lda.

APA, American Psychiatry Association (1996). *DSM-IV – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais – 4ª Edição*. Lisboa: Climepsi Editores.

APA, American Psychiatry Association (2002). *DSM-IV-TR – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais – 4ª Edição, Texto Revisto*. Lisboa: Climepsi Editores.

Ascher, J. A. *et al.* (1995). Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*, 56(9), pp. 395-401.

Assunção-Junior, S. S. M. e Guimarães, D. B. S. (1998). Scivoletto S. Depressão. *Revista Brasileira de Medicina*, 55(7), pp. 459-469.

Ayala, A. R. (2002). Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. *Arq Brasil Endocrinol Metabol*, 46, pp. 619-625.

Baldessarini, R. J. (1989). Current status of antidepressants: **Clinical** pharmacology and therapy. *Psychol.*, 50, pp. 117-126.

Baldessarini, R. J. (2006). *Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders*. In: Laurence L. Brunton, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*.

Baumann, P. *et al.* (2002). Enantiomers potencial in psychopharmacology – a critical analisys with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur. Neuropsychopharmacology*, 12, pp. 433-444.

Beer, M. D. (1995). Psychosis: from mental disorder to disease concept. *Hist Psychiatry*, 6(22 pt 2), pp. 177-200.

Berrios, G. E. (1988). Melancholia & depression during the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry*, 153, pp. 298-304.

Berrios, G. E. e Beer D. (1994). The notion of a unitary psychosis: a conceptual history. *Hist Psychiatry*, 5(17 pt 1), pp. 13-36.

Brunton, L. L. *et al.* (2006). *Pharmacology*. London: Goodman & Gilman's.

Bryant, S. G. *et al.* (1983). Review of bupropion. *Clin Pharm*, 2(6), pp. 525-537.

Carlson, N. R. (2002). *Fisiologia do comportamento*. São Paulo: Manole.

Cavalcanti, A. F. A. e Alvarenga, P. G. (2010). **[Em linha]. Disponível em:** http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/1854/o_clinico_geral_e_o_paciente_psiquiatico.htm **[Consultado em 21 de agosto de 2015].**

Chaki, S. e Fukumoto, K. (2015). Potential of Glutamate-Based Drug Discovery for Next Generation Antidepressants. *Pharmaceuticals*, 8, pp. 590-606.

Chatsisvili, A. *et al.* (2010). Potential drug-drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. *Pharm. World. Sci.*, 32, pp. 187-193.

Cipriani, A. *et al.* (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple treatment meta-analysis. Nova Iorque: Elsevier Editora Ltda.

Ciraulo, D. A. *et al.* (1995). *Drug interactions in psychiatry*. Baltimore (Maryland): Williams & Wilkins.

Coppen, A. (1972). Indoleamines and affective disorders. *J Psychiatr Res.*, 9(3), pp. 163-171.

Cordás, T. A. e Sassi-Junior, E. (1998). Depressão: Como diagnosticar e tratar. *Revista Brasileira de Medicina.*, 54 (edição especial), pp. 61-68.

Crippa, J. A. *et al.* (2010). Therapeutical use of the cannabinoids in psychiatry. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(1), pp. S56- S66.

Cunha, M. F. e Gandini, R. C. (2009). Adesão e Não-Adesão ao Tratamento Farmacológico para Depressão. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 25(3), pp. 409-418.

de Andrade, R. V. *Atuação dos Neurotransmissores na Depressão*. [Em linha]. Disponível em: <http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/cienciasfarmaceuticas/v1n1a6.pdf> f. [Consultado em 10 de Maio de 2015].

de Mello Schier, A. R. (2014). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. *CNS Neurol Disord Drug Targets.*, 13(6), pp. 953-960.

de Souza, A. C. S. (2012). [Em linha]. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano12/art0612.php> [Consultado em 21 de agosto de 2015].

Doris, A. *et al.* (1999). Depressive illness. *Lancet*. 354, pp. 1369-1375.

Doron, R. e Parot, F. (2001). *Dicionário de Psicologia*. Lisboa: Climepsi Editores.

Duarte, M. B. e Rego, M. A. V. (2007). Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. *Cad. Saúde Pública*, 23(3), pp. 691-700.

Enriques, P. H. (2009). De H. Cleckley ao DSM-IV-TR: a evolução do conceito de psicopatia rumo à medicalização da delinquência. *Rev. Latinoam. Psicopat. Fund.*, 12(2), pp. 285-302.

Feighner, J. P. (1999). Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiatry*, 60(suppl 4), pp. 4-11.

Firmino, H. *et al.* (1990). *Distúrbios Afetivos*. Lisboa: Laboratórios Azevedos.

Gartlehner, G. *et al.* (2008). Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.*, 31(10), pp. 851-865.

Goodman, L. S. e Gilman, A. (2007). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. Rio de Janeiro: Ed McGraw Hill.

Goodnick, P. J. e Goldstein, B. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology. *J Psychopharmacol*, 12 (3 suppl B), pp. S3-S20.

Gorenstein, C e Scavone, C. (1999). Avanços em psicofarmacologia: mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Rev Bras Psiquiatr.*, 21, pp. 64-73.

Gourion, D. (2008). Antidepressants and their onset of action: a major clinical, methodological and prognostical issue. *Encephale.*, 34(1), pp. 73-81.

Guidano, V. F. e Liotti, G. (1983). *Cognitive Processes and Emotional Disorders – A Structural Approach to Psychotherapy*. New York London: The Guilford Press.

Häfner, H. (2015). Descriptive psychopathology, phenomenology, and the legacy of Karl Jaspers Dialogues. *Clin Neurosci.*, 17(1), pp. 19–29.

Harvey, M. *et al.* (2007). Gene interactions in depression: pathways out of darkness. *Trends Genet.*, 23(11), pp. 547-556.

Hawthorne G. *et al.* (2008). Depression prevalence: is it really increasing? *Aust N Z J Psychiatry*, 42(7), pp. 606-616.

Hawton, K. *et al.* (2010). Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *British Journal of Psychiatry.*, 5(196), pp. 354-358.

Hollister, L. E. (1978). Tricyclic antidepressants. *New Engl. J. Med.*, 299, pp. 1106-1109.

Horst, W. D. e Preskorn, S. H. (1998). Mechanism of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affective Disord*, 51, pp. 237-254.

Joca, S. R. L. *et al.* (2003). Stress, depression and the hippocampus. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 25(2), pp. :46-51.

Kapur, S. *et al.* (1992). Antidepressant medications and the relative risk of suicide attempt and suicide. *JAMA*, 268(24), pp. 3441-3445.

Keegan, M. T. *et al.* (2006). Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. *Anesth Analg.*, 103(6), pp. 1466-1468.

Kirby D. e Ames, D. (2001). Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16(5), pp. 484-493.

Kirchner, V. *et al.* (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatraemia: review and proposed mechanisms in the elderly. *J Psychopharmacol*, 12(4), pp. 396-400.

Kupfer, D. J. (2005). The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin Neurosci.*, 7 (3), pp. 191-205.

Lage, J. T. (2010). *Neurobiologia da Depressão*. Dissertação para tese de Mestrado. Porto: Faculdade de medicina do Porto.

Lesch, K. P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci.*, 29(3), pp. 174-184.

Lucas, H. J. *et al.* (2006). Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 19(1), pp. 5-10.

Lyness *et al.*, J. M. (2009). One-year outcomes of minor and subsyndromal depression in older primary care patients. *Int Psychogeriatr.*, 21, pp. 60–68.

Martin, R. E. *et al.* (1994). Serotonergic syndrome: a potentially fatal entity. *Med Clin (Barc)*, 102(2), pp. 74-80.

Matos, E. G. *et al.* (2005). A importância e as limitações do uso do DSM-IV na prática clínica. *Rev Psiquiatr.*, 27(3), pp. 312-318.

Melissa M. G. e Kenneth S. B. (2014). Perceived Symptom Targets of Antidepressants, Anxiolytics, and Sedatives: The Search for Modifiable Factors That Improve Adherence. *The Journal of Behavioral Health Services & Research*, 41(4), pp. 529-538.

Melo, M. e Moreno, R. A. (1998). Inibidores da monaminoxidase (IMAOs): qual a melhor dieta?. *Boletim de Transtornos Afetivos e Alimentares*, 3, pp. 4-5.

Melo, M. e Moreno, R. A. (1998). Inibidores da monaminoxidase (IMAOs): qual a melhor dieta?. *Boletim de Transtornos Afetivos e Alimentares*, 3, pp. 4-5.

Moffat, A. C. *et al.* (2004). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons: In Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem*. Londres: Pharmaceutical Press.

Moniz, A. L. (2007). *Depressão e Factores Cronobiológicos*. Dissertação para Tese de Doutoramento em Psicologia Clínica. Braga: Universidade do Minho.

Montgomery, S. A. (1997). Suicide and antidepressants. *Ann N Y Acad Sci*, 836, pp. 329-338.

Moreira, R. O. C. (2003). Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 47, pp. 19-29.

Moreno, R. A. (1992). A escolha do antidepressivo nos transtornos de humor: papel da nortriptilina. *J Bras Psiquiatria*, 41 (supl), pp. 33S-35S.

Moreno, R. A. *et al.* (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Depressão*, 21, pp. 24-40.

Moreno, R. H. *et al.* (2014). *Antidepressivos*. [Em linha]. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5850/antidepressivos.htm>. [Consultado em 21 de maio de 2015].

Muneoka, K. *et al.* (2009). Brain Region-Specific Effects of Short-Term Treatment with Duloxetine, Venlafaxine, Milnacipran and Sertraline on Monoamine Metabolism in Rats. *Neurochem Res.*, 34, pp. 542–555.

Musselman, D. L. *et al.* (2003). Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*, 54(3), pp. 317-329.

Nelson, L. S. *et al.* (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*, 45(4), pp. 315-32.

Nestler, E. J. *et al.* (2002). Neurobiology of depression. *Neuron.*, 34(1), pp. 13-25.

OMS. [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/en/> [Consultado em 21 de agosto de 2015].

Papakostas, G. I. (2008). Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry.*, 69(Suppl E1), pp. 8-13.

Parker, G. e Brotchie, H. (2009). Depressão maior suscita questionamento maior. *Rev. Bras.Psiquiatr.*, 31(1), pp.S3-6.

Romeiro, L. A. S. (2003). Novas Estratégias Terapêuticas para o Tratamento da Depressão: Uma revisão Química Medicinal. *Quim. Nova*, 26(3), pp. 347-358.

Scalco, M. Z. (2002). Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. *Rev Bras Psiquiat*, 24, pp. 55-63.

Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*, 122(5), pp. 509-522.

Souza, F. G. M. (1999). Tratamento da depressão. *Depressão*, 21, pp. 18-23.

Stahl S. M. (2000). *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. Cambridge: University Press.

Tofoli, S. M. C. *et al.* (2011). Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychology & Neuroscience.*, 4(2), pp. 229-234.

United States Pharmacopeial. Dispensing Information (USP-DI) (1999). *Drug Information for the Health Care Professional*. Massachusetts: World Color Book Services.

United States Pharmacopeial. Dispensing Information (USP-DI). (1999). *Drug Information for the Health Care Professional*. Massachusetts: World Color Book Services.

Vivan, A. S. e Argimon, I. I. L. (2009). Estratégias de enfrentamento, dificuldades funcionais e fatores associados em idosos institucionalizados. *Cad. Saude Publica*, v. 25(2), pp. 436-444,

Wannmacher, L. (2004). Depressão Maior: Da descoberta à Solução? *Uso Racional de Medicamentos. Temas Selecionados* (Ministério da Saúde), 1(5), pp. 1-6

Wong, D. T. (1998). Duloxetine (LY 248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate. *Expert Opin Investig Drugs*, 7, pp. 1691-1699.

Zimmerman, M. *et al.* (2004). Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants?. *Am J Psychiatry.*, 161(7), pp. 1285-1289.