

DROGAS ANTIDEPRESSIVAS

C. Clayton AGUIAR, Thiago R. CASTRO, André F. CARVALHO, Otoni C. VALE,
F. Cléa SOUSA, Silvânia M. VASCONCELOS

RESUMO

Depressão é um distúrbio do humor que provoca forte impacto na qualidade de vida do doente e de sua família. A depressão tem ser tornado um sério problema de saúde pública, tendo em vista o aumento no número de casos e suas conseqüências sociais. Uma percentagem dos doentes com depressão desenvolve ideação suicida e podem evoluir para tentativa de suicídio. A doença ocorre em todas as faixas etárias, desde os jovens até os idosos. A prevalência média de depressão na população geral é 7.4%, sendo mais comum entre mulheres com idade entre 15 e 29 anos e menos prevalente nos indivíduos com idade de 50 ou mais anos. A presença de depressão prejudica o prognóstico de doenças clínicas, quando comparado com doentes sem depressão. Este artigo busca descrever os principais medicamentos utilizados no tratamento da depressão e verificar sua relação com a neurobiologia da doença. Com o objetivo de estudar os aspectos farmacológicos e terapêuticos dos antidepressivos, foi realizada uma pesquisa bibliográfica via internet, utilizando programas de pesquisa científica (Pubmed e Lilacs), além de pesquisa em trabalhos e livros relacionados ao assunto. As principais drogas antidepressivas são classificadas de acordo com sua estrutura química e/ou pelo mecanismo de ação sobre os neurotransmissores. Outro factor importante no tratamento é a compreensão da farmacocinética das substâncias. A escolha do antidepressivo deverá ser baseada em vários factores: tipo de sintomatologia, idade, uso concomitantes de outras medicações, história anterior de tratamento farmacológico entre outros. Não existe um medicamento que seja significativamente superior aos outros para o tratamento. O importante é utilizar o medicamento que possa obter a melhor resposta terapêutica, com redução da sintomatologia, boa aderência ao tratamento, baixa incidência de efeitos colaterais e com perfil de interações medicamentosas seguro. Através do entendimento aprofundado do uso destas drogas será possível proporcionar uma melhor qualidade de vida para o cliente e sua família.

SUMMARY

ANTIDEPRESSANT DRUGS

Depression is a disorder of mood that causes strong impact on the patient and his family's quality of life. The increasing number of cases and its social consequences have made depression a great public health problem. Some depressant patients develop suicide thoughts and may try suicide later. The disease occurs in all ages and its prevalence is of 7.4%. Women aged 15 to 29 are more likely to be affected, whereas people aged 50 or older are less affected. The presence of depression worsens the prognostic of other clinical conditions when compared to not depressant patients. This paper describes the main drugs used in the treatment of depression and correlates the drug with the neurobiology of the disease. Aiming the study of the pharmacologic and therapeutic characteristics of antidepressant drugs, a literature review was performed using electronic databases (Pubmed and Lilacs), papers and books related to the theme. The main antidepressant drugs are classified according to their chemical structure or their action on neurotransmitters. An important point in the therapy is the understanding of the pharmacokinetics of the drugs. The choice of the drug must consider the symptoms, the patient's age, other drugs in use, the history of pharmacological treatments and so forth. No drug is significantly

C.C.A.: Serviço de Psiquiatria.
Universidade de Fortaleza.
Brasil

T.R.C., A.F.C., O.C.V.: Servi-
ços de Psiquiatria e de Neuro-
logia. Universidade Federal do
Ceará. Brasil

F.C.S., S.M.V.: Departamento
de Fisiologia e Farmacologia
Universidade Federal do Cear-
rá. Brasil

© 2011 CELOM

better than the other in the treatment of depression. The important thing in choosing a drug is to have the best therapeutic response, the reduction of symptoms, a good adherence to therapy, few side effects and secure drug interaction. By understanding the use of these drugs, it will be possible to give the patient and his family a better quality of life.

INTRODUÇÃO

Depressão é um distúrbio do humor caracterizado por sentimentos de tristeza, desamparo, diminuição ou perda de interesse em realizar atividades. Estes sintomas podem ser acompanhados de sensação de inutilidade ou culpa excessiva, alterações do apetite (ganho ou perda de peso), insônia ou sonolência excessiva, queixas somáticas, fadiga, pensamentos negativos e diminuição da concentração¹. Uma parcela importante destes doentes apresenta pensamentos de morte como ideação e tentativa de suicídio^{2,3}. A prevalência média de depressão na população geral é 7.4% , sendo mais prevalente entre mulheres com idade entre 15 e 29 anos e menos prevalente nos indivíduos com idade de 50 ou mais anos⁴. Os doentes com doença clínica e depressão apresentam um pior prognóstico quando comparados com doentes sem depressão; em doentes com diabetes *mellitus*, a depressão pode levar a alterações neuroquímicas e hormonais que podem produzir efeitos hiperglicemiantes e ocasionar distúrbios no metabolismo glicémico⁵.

A etiologia da depressão não é completamente conhecida, sendo de característica multifactorial com influências ambientais, psicológicas e genéticas. Em relação às possíveis causas biológicas, a primeira hipótese a ser considerada foi a deficiência dos neurotransmissores monoaminérgicos, em especial a noradrenalina e serotonina^{6,7}. A hipótese era relativamente simples, determinadas drogas que diminuíam o número de neurotransmissores causariam depressão. Enquanto, outras drogas que elevavam o nível dos neurotransmissores tinham ação antidepressiva⁸. A serotonina e a noradrenalina são removidas das sinapses após sua liberação, por um processo de recaptção pelo neurónio pré-sináptico. Após sua recaptção, estes neurotransmissores podem ser destruídos dentro do neurónio, pela ação enzimática da monoaminoxidase (MAO), ou armazenados em vesículas, para serem liberadas na fenda sináptica novamente⁹.

Em 1951, isoniazida e a iproniazida, foram desenvolvidas para o tratamento da tuberculose. A iproniazida demonstrou uma ação de produzir elevação de humor e euforia, mas foi sua utilização clínica foi abandonada devido

a sua hepatotoxicidade. Em 1952, Zeller et al provaram que a iproniazida, diferente da isoniazida, era Inibidor da Monoamina Oxidase (MAO)¹⁰. A iproniazida foi a primeira droga utilizada como antidepressivo em 1956 e logo em seguida, a pesquisa de novos compostos anti-histamínicos conduziu ao aparecimento da imipramina, em 1958⁸. Existiam duas classes de antidepressivos: 1) os inibidores de monoaminoxidase, mais conhecido como IMAO, através desta acção aumentavam a neurotransmissão monominérgica; 2) antidepressivos tricíclicos que aumentavam a transmissão dos neurotransmissores por intermédio do bloqueio da bomba de recaptção das monoaminas. Uma crítica em relação a esta hipótese é decorrente da diferença entre de acção na fenda sináptica (horas) e o tempo de recuperação ou resposta clínica ao medicamento (semanas). Enquanto o antidepressivo modifica de imediato os níveis das monoaminas, a melhora em relação à sintomatologia só ocorre a partir de duas semanas de uso da droga¹¹. Pesquisas demonstraram que o uso crónico de medicação antidepressiva levava a uma redução na quantidade e função dos receptores monoaminérgicos, ocasionando um *feedback* que resultaria na liberação de mais neurotransmissores¹¹. A hipótese inicial da alteração monoaminérgica clássica foi transformada na hipótese modificação da sensibilidade dos receptores por acção da medicação antidepressiva. Ela propõe que alterações na sensibilidade de receptores monoaminérgicos, observadas após administração crónica de medicamentos, estão relacionadas ao mecanismo de acção antidepressiva⁹.

Outra hipótese importante na fisiopatologia da depressão é o envolvimento neuroendócrino. Os principais neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, dopamina e noradrenalina) estão envolvidos com o funcionamento neuroendócrino, relacionado com o estresse, e que a depressão seria uma resposta ao estresse crónico¹². A hormona liberador da corticotrofina (CRH) é o principal regulador da secreção do ACTH (adrenocorticotrofina) e possui um papel importante na resposta fisiológica ao estresse¹³.

A serotonina tem acção inversa, conseqüentemente reduz a percepção da dor. O que pode explicar a presença frequente de queixas dolorosas entre os indivíduos com

depressão, como também da eficácia demonstrada do uso de antidepressivos com ação serotoninérgica no tratamento de síndromes dolorosas crônicas¹⁴. Com o propósito de estudar a associação entre essas drogas, foi feita extensa revisão bibliográfica pela Internet de textos relacionados ao tema. Os programas de busca utilizados foram Pubmed e Lilacs (palavras-chave: *depression and, MAO inhibitors*), bem como textos envolvendo dados de epidemiologia e pesquisas sobre depressão e inibidores da MAO.

Tratamento

O tratamento da depressão deve ser compreendido de uma forma globalizada levando em consideração o ser humano como um todo, portanto, a terapia deve abranger psicoterapia, mudanças no estilo de vida e a terapia farmacológica¹⁵.

O tratamento farmacológico da depressão pode ser classificado de acordo com a estrutura química das drogas ou de acordo com a ação sobre os neurotransmissores.

Outro factor importante no tratamento da depressão é a compreensão da farmacocinética das substâncias. O sistema citocromo P450 é o principal responsável pelos mecanismos envolvidos nessas interações. As interações medicamentosas potenciais resultantes dos efeitos inibitórios dos antidepressivos sobre enzimas do sistema citocromo P450 podem ter repercussões clínicas significativas. Por exemplo, a interação de IRSS com a warfarina através da enzima CYP2C9, pode resultar no aumento da concentração sérica de warfarina, associando-se a sangramento. Outra possibilidade é a diminuição do efeito terapêutico pela inibição da metabolização essencial para a ativação da substância⁹.

Inibidores de Monoaminoxidase (IMAO)

A primeira classe de antidepressivo descoberta foi a dos IMAO, em 1956⁸, seu mecanismo de ação constitui-se no bloqueio da enzima de monoaminoxidase (MAO), responsável pela destruição do neurotransmissor dentro do neurónio, como consequência disponibilizando mais na fenda sináptica. Existem duas classes de MAO: MAO A e MAO B. A diferença ocorre principalmente pela degradação do substrato: A MAO-A se caracteriza por ter preferência pela serotonina e noradrenalina. A MAO-A é normalmente encontrada no sistema nervoso, fígado, trato gastrointestinal e na placenta. A inibição da MAO-A além de está associada ao efeito antidepressivo, também apresenta um efeito hipertensivo. Quando ocorre a inibição da MAO-A, a ingestão de alimentos ricos em tiramina aumenta a liberação de noradrenalina, ocasionando um acu-

mulo excessivo deste neurotransmissor, provocando crises hipertensivas importantes. A MAO-B metaboliza preferencialmente o substrato feniletilamina, e é normalmente encontrada no sistema nervoso e nas plaquetas. A MAO-B está associada a prevenção de processos neurodegenerativos¹¹. Os inibidores da MAO atuam de duas maneiras, os inibidores irreversíveis e os reversíveis da enzima. Os IMAOs irreversíveis provocam uma inibição definitiva da enzima. Também conhecida como inibição suicida, mesmo com a suspensão da ingestão da medicação, esta acção pode durar vários dias, e leva ao acúmulo e consequente toxicidade de vários dos substratos da MAO. Devido ao risco de crise hipertensiva, ela é contra-indicada nas seguintes circunstâncias: em doentes com distúrbios cerebrais ou cardiovasculares, doença hepática ou discrasias sangüíneas¹⁶. Os inibidores de MAO reversíveis (RIMA) provocam a inibição da enzima de forma transitória e caso o individuo faça a ingestão de alimento rico em tiramina, o risco de uma crise hipertensiva será menor, pois a inibição pode ser desfeita e a MAO poderá agir normalizando o nível do neurotransmissor¹⁷. A tranilcipromina e fenelzina são IMAO irreversíveis e a moclobemida é um IMAO reversível e selectiva para MAO-A⁹. Esses inibidores causam vários efeitos colaterais, os mais frequentes são: hipotensão ortostática, diarreia, edema periférico, taquicardia e ansiedade. Em virtude dos efeitos de várias drogas antidepressivas de elevar o sistema serotoninérgico persistirem por vários dias, o tratamento com IMAO só deve ser iniciado após uma semana da descontinuação do tratamento com tais drogas. De modo similar, considera-se o intervalo de uma semana entre a descontinuação de IMAO e a administração de qualquer outra droga antidepressiva. A interação entre estas substâncias pode levar a uma síndrome serotoninérgica, uma urgência médica caracterizada por uma elevação exacerbada de serotonina na fenda sináptica ocasionando: agitação, nervosismo, náuseas, vômitos, ataxia, mioclonias, tremor, convulsões, coma e em casos mais graves levar a morte do doente^{18,19}.

As interações medicamentosas devem ser evitadas. Em combinação com antidepressivos tricíclicos, tais como: amitriptilina, desipramina, imipramina e nortriptilina podem ocorrer a crises hipertensivas severas ou ataques cardíacos graves. Em combinação com simpaticomiméticos, incluindo anfetaminas, efedrina, substâncias anti-alérgicas e medicamentos redutores de peso que contenham vasoconstritores. Em combinação com queijo ou outros alimentos com alto teor de tiramina. Em algumas ocasiões, tem-se registrado crises hipertensivas durante o tratamento com IMAO, após a ingestão de alimentos com alto teor de tiramina¹⁷.

Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) têm este nome resultado de sua estrutura contém três anéis, sua síntese inicialmente foi relacionada a acção antipsicótica devido a clorpromazina (primeiro antipsicótico descoberto, 1952) ter também a estrutura química tricíclica. Contudo, a imipramina (primeira substância sintetizada desta classe) não demonstrou acção antipsicótica, mas antidepressiva. A partir destes dados novas substâncias foram sendo descobertas (cloimipramina, amitriptilina, nortriptilina, etc). Os ADT são considerados padrão-ouro de eficácia antidepressiva e preferidos pelos psiquiatras nas depressões graves. Os ADTs não actuam somente sobre a recaptção noradrenalina, serotonina e dopaminas, eles também agem bloqueando os receptores: histaminérgicos, alfa-adrenérgicos e muscarínicos¹¹. A acção nestes outros receptores possivelmente causa os seus principais efeitos colaterais. Os mais descritos são: hipotensão ortostática, mioclonias, convulsão, visão turva, boca seca, tremores, constipação, taquicardia, aumento dos intervalos PR e QRS no ECG e hipotensão ortostática. Por sua acção de bloqueio colinérgico, os ADTs podem causar efeitos cognitivos, em doentes idosos e com déficits cognitivos preexistentes, esse efeito pode piorar sensivelmente. Em dosagens elevadas, os ADTs podem causar *delirium*, complicações em doentes com glaucoma de ângulo estreito ou desencadear retenção urinária em doentes com prostatismo²⁰. Existem vários relatos de suicídio devido a overdose de ADT^{21,22}. Devido sua acção em vários receptores não envolvidos diretamente com a sintomatologia depressiva, Imipramina amitriptilina nortriptilina cloimipramina são consideradas drogas não seletivas¹⁰.

Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina (IRSS)

Desenvolvidos a partir dos ADTs, os IRSS foram assim classificados devidos a sua baixa afinidade conhecida por receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos e maior afinidade pelo bloqueio das proteínas de recaptção da serotonina¹⁰. O primeiro IRSS a ser descoberto foi a fluoxetina, em 1988. Os ISRS são geralmente bem tolerados em doses terapêuticas e praticamente isentos de risco em cardiopatas, quando comparados com os ADTs. Os efeitos colaterais estão relacionados com sua acção química, ou seja, efeitos serotoninérgicos, como insónia, náuseas, vômitos, diarreia, cefaléia, ansiedade, agitação, acatisia, tremor e disfunção sexual. As superdosagens são mais seguras que as dos ADT, contudo pode ocasionar a síndrome serotoninérgica, uma urgência médica caracterizada por uma elevação exacerbada de serotonina na

fenda sináptica ocasionando: agitação, nervosismo, náuseas, vômitos, ataxia, mioclonias, tremor, convulsões, coma e em casos mais graves levar a morte do doente. A hiponatremia por síndrome de secreção inapropriada de hormóna antidiurético após introdução de ISRS foi relatada em idosos^{23,24}. Fluoxetina paroxetina Fluovoxamina Sertralina, Citalopram escitalopram¹⁰.

Bloqueadores da Recaptura de Noradrenalina e Dopamina

A bupropiona é um inibidor, relativamente seletivo, da recaptção de noradrenalina e dopamina, com mínimo efeito na recaptção de serotonina^{25,26}. Possui pouco efeito anticolinérgico ou anti-histamínico. Em relação ao citocromo p450, apresenta inibição CYP2D6²⁷. Diferentemente dos IRSS, não esta associada a disfunção sexual. Nas formulações de liberação imediata foi associado com quadros convulsivos, principalmente em altas dosagens. Sendo contra-indicado em doentes portadores de transtornos alimentares e/ou de epilepsia. Os efeitos colaterais mais comuns são: taquicardia, vasodilatação, elevação da pressão arterial, insónia, tremor, cefaleia, tontura, agitação e ansiedade¹⁰.

Inibidores de Recaptura de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)

A venlafaxina, Duloxetina e milnaciprano inibe o mecanismo da bomba de recaptura da noradrenalina, dopamina (fracamente) e serotonina²⁸. Sua afinidade pelo receptor noradrenérgico é dose dependente. Teoricamente não possui acção no sistema colinérgico, histamínico e no bloqueio dos receptores alfa 1 adrenérgicos, contudo apresenta efeitos colaterais característicos de acção anticolinérgica, como constipação e boca seca. Os efeitos colaterais são: náuseas, sonolência, tontura, boca seca, sudorese e insónia. Alguns doentes apresentam elevação transitória da pressão arterial (PA) dose-dependente, o que implica monitorização da PA durante o tratamento. Foram descritos casos de hiponatremia e síndrome serotoninérgica com o uso da venlafaxina¹⁰. A Duloxetina inibe fortemente a recaptção de serotonina e de noradrenalina e fracamente bloqueia a recaptção de dopamina estaria relacionada com a melhora de sintomas dolorosos em doentes portadores de neuropatia diabética²⁹.

Inibidores de Recaptura/Antagonistas da Serotonina-2 (IRAS)

A trazodona possui uma fraca acção inibitória da recaptção de serotonina. O seu efeito antidepressivo seria decorrente do antagonismo sobre receptores 5HT₂, como

a nefazodona^{30,31}. A trazodona produz bloqueio alfa-1 adrenérgico e histaminérgico. Uma preocupação com o uso da trazodona é o aparecimento de priapismo, possivelmente em decorrência do bloqueio alfa1-adrenérgico central é o mecanismo mais comumente implicado nesta reacção³².

Mirtazapina produz antagonismo dos auto-receptores e dos heterorreceptores alfa2- adrenérgicos e nenhum efeito na recaptção de monoaminas. Devido a esse mecanismo (a noradrenalina interrompe a liberação de serotonina e noradrenalina pela sua interacção com os heterorreceptores e autoreceptores alfa2-adrenérgicos, respectivamente) aumenta a transmissão noradrenérgica e serotoninérgica³³. Ela também bloqueia receptores serotoninérgicos e histamínicos³⁴. Sua eficácia é comparável à dos ADT em populações gerais^{35,36}.

A mianserina produz também antagonismo dos auto e heterorreceptores alfa2-adrenérgicos, contudo também faz antagonismo alfa1-adrenérgicos, desta forma não produzindo efeito sobre a liberação de serotonina³⁷. A sua acção antidepressiva é praticamente pelo aumento da transmissão noradrenérgica^{38,40}.

Inibidor Seletivo da Recaptção da Noradrenalina (ISRN)

Reboxetina é um inibidor altamente seletivo e potente da recaptção da noradrenalina, portanto, pode ser classificado como ISRN⁴¹. Sua eficácia antidepressiva foi comparada com outros antidepressivos: imipramina, desipramina e fluoxetina⁴².

Outros

A Tianeptina é um antidepressivo desenvolvido a partir dos tricíclicos. Seu mecanismo de acção é induzir a recaptção da serotonina pelos neurónios da córtex, do hipocampo e do sistema límbico (levando a um antagonismo do efeito serotoninérgico no sistema límbico e córtex pré-frontal)⁴³.

Qual o antidepressivo que se pode escolher?

A escolha do antidepressivo vai depender de inúmeros factores: tipo de sintomatologia, idade, uso concomitantes de outras medicações, história anterior de tratamento farmacológico entre outros. Quando o doente apresenta insónia, o uso de um antidepressivo que tenha um efeito sedativo pode ser um factor a ser considerado, no entanto, quando o doente já apresenta uma sonolência excessiva, o uso deste antidepressivo pode ser contra-indicado. Doentes idosos devem evitar o uso de medicamentos que tem bloqueio colinérgico devido ao risco elevado de déficits cognitivos e confusão mental⁴⁴. Doentes com uso concomitante de outros medicamentos devem ser ava-

liados sobre o potencial risco de interacção entre o antidepressivo e os medicamentos em uso. Doentes com queixas de disfunção sexual devem evitar o uso de medicamentos com acção serotoninérgica, ou a utilização de medicamentos que actuem minimamente nos receptores serotoninérgicos específicos. Existem estudos que demonstram o benefício da associação entre a bupropiona e um IRSS para diminuir as disfunções sexuais provocadas pelo medicamento^{45,46}.

Através da observação de sua afinidade pelo bloqueio dos receptores colinérgicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos é possível compreender o perfil dos seus efeitos colaterais. Quanto maior for a afinidade pelo bloqueio do receptor, maior será o perfil de efeitos colaterais. No sistema colinérgico (constipação, boca seca, retenção urinária, aumento da pressão intraocular e sonolência), histaminérgico (ganho de peso e sonolência) e alfa-adrenérgico (tontura e hipotensão)¹¹.

Russell Joffe et al⁴⁷, em meta-análise avaliando estudos com IRSS, placebo e ADT, demonstraram que o tratamento com antidepressivos foi superior ao placebo, e quando comparados entre si os tricíclicos foram superiores, mas sem significância estatística. E que na maioria dos estudos os antidepressivos tricíclicos foram utilizados como droga referência para testar novos medicamentos.

Vários estudos de meta-análises vêm tentando analisar a eficácia e tolerabilidade dos antidepressivos tricíclicos e os inibidores de recaptção de serotonina comparados com placebo para o tratamento de depressão na assistência primária: Em 2003, MacGillivray et al questionou a relativa eficácia dos antidepressivos em relação ao placebo, devidos aos dados esparsos e de qualidade variável⁴⁸. Arroll et al, em 2005 em outra meta-análise concluiu que os antidepressivos foram superiores ao placebo. Tanto os IRSS como os ADT foram eficazes no tratamento da depressão. E foi a primeira revisão que demonstrou que baixas doses de tricíclicos (100 mg ou 75 mg) são efetivas no tratamento da depressão na atenção primária⁴⁹. Amitriptilina foi considerada tão eficaz quanto aos outros tricíclicos como as drogas mais recentes, contudo apresentou um carga maior de efeitos colaterais, quando comparada aos IRSS⁵⁰.

Em Meta-análise avaliando a eficácia da estimulação magnética transcraniana, Couturier, não encontrou diferença entre a estimulação de facto com o tratamento sham (placebo)⁵¹.

Quando se comparou a eletroconvulsoterapia (ECT) com medicação e tratamento sham (placebo). O ECT foi superior as drogas e ao sham. E a presença de psicose foi factor preditor de boa resposta ao ECT⁵².

Um facto importante a ser considerado é o abandono de tratamento devido aos efeitos colaterais. Os IRSS apresentam uma menor taxa de abandono quando comparados com os tricíclicos tradicionais^{53, 54}.

A eficácia da psicoterapia *versus* a farmacoterapia para doentes idosos com depressão não pode ser realmente avaliada devido a existência de poucos estudos, sugerindo a necessidade de novos ensaios clínicos que investiguem a eficácia da psicoterapia para o tratamento de depressão em idosos⁵⁵.

Concluimos que não existem clinicamente diferenças significantes de efetividade entre as principais classes de antidepressivos e a decisão de qual droga ser utilizada deve ser baseada em considerações como custo, toxicidade e aceitação do doente.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. AMERICANA AP: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV). Porto Alegre: Artes Médicas. Ref Type: Generic 1995
2. BRADVIK L, MATTISSON C, BOGREN M, NETTELBLADT P: Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997 – severity and gender. Acta Psychiatr Scand 2008; 117(3):185-191
3. TERRA JL: [Suicide risk and depression]. Rev Prat 2008; 58(4):385-8
4. HAWTHORNE G, GOLDNEY R, TAYLOR AW: Depression prevalence: is it really increasing? Aust N Z J Psychiatry 2008; 42(7):606-616
5. MOREIRA RO, PAPELBAUM M, APPOLINARIO JC et al: Diabetes mellitus e depressão: uma revisão sistemática. Arq Bras Endocrinol Metabol 2003;47:19-29
6. COPPEN A.: Indoleamines and affective disorders. J Psychiatr Res 1972;9(3):163-171
7. SCHILDKRAUT JJ: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am J Psychiatry 1965;122(5):509-522
8. GORENSTEIN C, SCAVONE C: Avanços em psicofarmacologia: mecanismos de ação de psicofármacos hoje. Rev Bras Psiquiatr 1999;21:64-73
9. GOODMAN LS, GILMAN A: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Rio de Janeiro: Ed McGraw Hill 2007
10. BALDESSARINI RJ: Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders. In: Laurence L. Brunton, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh Ed 2006
11. STAHL SM: Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. Cambridge University Press 2000
12. MUSSELMAN DL, BETAN E, LARSEN H, PHILLIPS LS: Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. Biol Psychiatry 2003;54(3):317-329
13. AYALA AR: Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. Arq Brasil Endocrinol Metabol 2002;46:619-625
14. LUCAS HJ, BRAUCH CM, SETTAS L, THEOHARIDES TC: Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment. Int J Immunopathol Pharmacol 2006;19(1):5-10
15. SOUZA FGM: Tratamento da depressão. Rev Bras Psiquiat 1999;21:s18-s23
16. KATZUNG B: Basic & Clinical Pharmacology. Editora McGraw Hill. 10th 2006
17. BRUNTON LL, LAZO JS, PARKER KL: Goodman & Gilman's Pharmacology 2006
18. KEEGAN MT, BROWN DR, RABINSTEIN AA: Serotonin syndrome from the interaction of cyclobenzaprine with other serotonergic drugs. Anesth Analg 2006;103(6):1466-8
19. MARTIN RE, CASADO N, I, FERRANDO L: [Serotonergic syndrome: a potentially fatal entity]. Med Clin (Barc) 1994; 102(2):74
20. SCALCO MZ: Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. Rev Bras Psiquiat 2002;24:55-63
21. MONTGOMERY SA.: Suicide and antidepressants. Ann N Y Acad Sci 1997;836:329-338
22. KAPUR S, MIECZKOWSKI T, MANN JJ: Antidepressant medications and the relative risk of suicide attempt and suicide. JAMA 1992;268(24):3441-5
23. KIRBY D, AMES D: Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16(5):484-493
24. KIRCHNER V, SILVER LE, KELLY CA: Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatraemia: review and proposed mechanisms in the elderly. J Psychopharmacol 1998;12(4):396-400
25. ASCHER JA, COLE JO, COLIN JN et al: Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. J Clin Psychiatry 1995;56(9):395-401
26. BRYANT SG, GUERNSEY BG, INGRIM NB: Review of bupropion. Clin Pharm 1983;2(6):525-537
27. WILKES S: Bupropion. Drugs Today (Barc) 2006;42(10):671-681
28. MUNEOKA K, SHIRAYAMA Y, TAKIGAWA M, SHIODA S: Brain Region-Specific Effects of Short-Term Treatment with Duloxetine, Venlafaxine, Milnacipran and Sertraline on Monoamine Metabolism in Rats. Neurochem Res 2008
29. WONG DT: Duloxetine (LY 248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate. Expert Opin Investig Drugs 1998;7:1691-9
30. KRAUS RL, LI Y, JOVANOVSKA A, RENGER JJ: Trazodone inhibits T-type calcium channels. Neuropharmacology 2007; 53(2):308-317
31. BROGDEN RN, HEEL RC, SPEIGHT TM, AVERY GS: Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. Drugs 1981;21(6):401-429
32. HARIA M, FITTON A, MCTAVISH D: Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. Drugs Aging 1994;4(4):331-355

33. PUZANTIAN T: Mirtazapine, an antidepressant. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(1):44-9
34. NUTT D. Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1997;391:31-7
35. LAVERGNE F, BERLIN I, GAMMA A, STASSEN H, ANGST J: Onset of improvement and response to mirtazapine in depression: a multicenter naturalistic study of 4771 patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1(1):59-68
36. STIMMEL GL, DOPHEIDE JA, STAHL SM: Mirtazapine: an antidepressant with noradrenergic and specific serotonergic effects. *Pharmacotherapy* 1997;17(1):10-21
37. DEKEYNE A, MILLAN MJ: Discriminative stimulus properties of the selective and highly potent alpha2-adrenoceptor agonist, S18616, in rats: mediation by the alpha2A subtype, and blockade by the atypical antidepressants, mirtazapine and mianserin. *Neuropharmacology* 2006;51(4):718-726
38. BLACKER R, SHANKS NJ, CHAPMAN N, DAVEY A: The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;95(Suppl):S18-S24
39. PETRIE WM, WILSON WH, BAN TA, GUY W, SCHAFFER JD: Mianserin: determination of therapeutic dose range. *Int Pharmacopsychiatry* 1980;15(2):111-7
40. MAGNUS RV: Mianserin – a study of different dosage regimes in psychiatric outpatients. *Br J Clin Pract* 1979;33(9):251-8
41. SCATES AC, DORAISWAMY PM. REBOXETINE: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Ann Pharmacother* 2000;34(11):1302-12
42. WONG EH, SONNERS MS, AMARA SG et al: Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry* 2000;47(9):818-829
43. WILDE MI, BENFIELD P: Tianeptine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depression and coexisting anxiety and depression. *Drugs* 1995;49(3):411-439
44. OXMAN TE: Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 5):38-44
45. CLAYTON AH, WARNOCK JK, KORNSTEIN SG, PINKERTON R, SHELDON-KELLER A, MCGARVEY EL: A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):62-7
46. GITLIN MJ, SURI R, ALTSHULER L, ZUCKERBROW-MILLER J, FAIRBANKS L: Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther* 2002;28(2):131-8
47. JOFFE R, SOKOLOV S, STREINER D: Antidepressant treatment of depression: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 1996;41(10):613-6
48. MACGILLIVRAY S, ARROLL B, HATCHER S et al: Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1014
49. ARROLL B, MACGILLIVRAY S, OGDON S et al: Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Ann Fam Med* 2005;3(5):449-456
50. GUAIANA G, BARBUI C, HOTOPF M.: Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004186
51. COUTURIER JL: Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30(2):83-90
52. KHO KH, VAN VREESWIJK MF, SIMPSON S, ZWINDERMAN AH: A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT* 2003;19(3):139-147
53. ANDERSON IM, TOMENSON BM: Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:1433-8
54. ANDERSON IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58(1):19-36
55. SCAZUFCA M, MATSUDA CMCB: Revisão sobre a eficácia de psicoterapia vs. farmacoterapia no tratamento de depressão em idosos. *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(Supl I):64-69



Universidade Federal do Ceará