

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DISPONÍVEL NO BRASIL DA DEPRESSÃO MAIOR: UMA REVISÃO LITERÁRIA

WOICIEKOSKI, João Vitor Brusqui¹
FRONZA, Dilson²
LISE, Andrea Maria Rigo³

RESUMO

A Depressão Maior é um transtorno do humor com elevada prevalência na população geral, estando associado a níveis altos de incapacitação funcional. Por se tratar de uma doença com apresentação, curso e prognóstico variados, torna-se muito importante o conhecimento das terapias disponíveis, já que dispomos de uma ampla gama de tratamentos. Neste contexto, o presente levantamento literário objetiva, por meio de uma revisão bibliográfica, avaliar o uso racional do tratamento farmacológico da depressão maior, abordando características farmacológicas dos antidepressivos, como mecanismo de ação, interação entre fármacos, influência das enzimas citocromo e perfil de efeitos colaterais. O conhecimento desses fatores é fundamental na elaboração de uma estratégia terapêutica racional para cada paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão Maior; Tratamento; Farmacoterapia

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION: A LITERARY REVIEW

ABSTRACT

Major Depression is a mood disorder with a high prevalence in the general population, which is associated with high levels of functional impairment. Because it is a disease with a varied presentation, course and prognosis, besides a wide range of available treatments, it becomes very important the knowledge of available therapies. In this context, the present literary survey aims to evaluate the rational use of pharmacological treatment of major depression by addressing pharmacological characteristics of antidepressants, such as effectiveness, potential to generate side effects and drug interactions. Knowledge of these factors, which may influence adherence to treatment, is fundamental in the elaboration of a rational therapeutic strategy.

KEYWORDS: Major Depression; Treatment; Pharmacotherapy

1. INTRODUÇÃO

A depressão maior é um transtorno do humor com prevalência entre 3% e 11% na população em geral (JENKINS *et al*, 1997), sendo uma condição médica muito comum. Trata-se de uma condição crônica e recorrente, aproximadamente 80% das pessoas que receberam tratamento para um episódio depressivo terão um segundo episódio ao longo de suas vidas (ANDERSON *et al*, 2000). Também está associada à elevada incapacitação funcional. A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que em 2020 a depressão será responsável pelo maior número de incapacitados no mundo. Quando comparada às principais condições crônicas, a depressão tem equivalência às doenças cardíacas isquêmicas graves em relação à incapacitação (WELLS *et al*, 1989). Apesar de altamente prevalente, a depressão permanece como uma doença tratada de maneira insatisfatória.

¹ Aluno do décimo período de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: joao.vitor.brusqui@gmail.com.

² Professor Orientador. E-mail: fronzad@gmail.com

³ Professor Co-orientador. E-mail: andrealise2094@hotmail.com

Dados norte-americanos estimam que somente 21,6% dos pacientes com transtorno depressivo recebem tratamento adequado (KESSLER *et al*, 2003). O tratamento e manejo correto dos pacientes com depressão estão diretamente relacionados à melhores resultados, com o objetivo inicial de restaurar a saúde através do alívio dos sintomas, e em longo prazo, para prevenir recaídas (KENNEDY e FOY, 2005). Este artigo de revisão, ao dar suporte para abordagens sólidas do tratamento farmacológico da depressão maior, busca melhores resultados terapêuticos e assim, diminuir o sofrimento de milhões de acometidos por essa doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAO)

Atuam através da inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), responsável pela degradação de serotonina, noradrenalina e dopamina (HIRSCH e BIRNBAUM, 2012). Com essa inibição enzimática, ocorre aumento dos estoques dessas monoaminas e subsequente difusão do excesso na fenda sináptica.

Os Inibidores da MAO atualmente disponíveis no Brasil incluem tranilcipromina, moclobemida e selegilina. Os IMAOs possuem eficácia comparável com a de outros medicamentos antidepressivos, e podem ser apropriados para pacientes com depressão maior que não responderam a outras classes farmacológicas (THASE *et al*, 1995).

2.1.1 Farmacocinética e posologia

Tranilcipromina: É um inibidor irreversível da MAO. Possui boa absorção via oral, com pico plasmático após 2 horas da administração, e meia-vida de 1 a 3 horas. A dose inicial é 20 mg/ dia, podendo ser aumentada até 60 mg ao dia. Como este medicamento pode causar insônia, a administração noturna deve ser evitada (ENTZERTH e RATTY, 2017).

Moclobemida: É um inibidor reversível e seletivo da MAO-A (que degrada serotonina e noradrenalina). Essa inibição reversível permite que a MAO catabolize a tiramina, diminuindo sobremaneira o risco de crise hipertensiva por excesso de tiramina (mais detalhes em “efeitos secundários dos IMAOs”). Após administração oral, o pico da concentração plasmática é atingido

em 1 hora. Possui meia-vida plasmática de 2 a 4 horas. Seus metabolitos são farmacologicamente inativos. Dose varia de 300 a 600mg ao dia (LAUX *et al*, 1995).

Selegilina: É um inibidor seletivo e irreversível da MAO-B (que degrada a dopamina), seu principal uso é no tratamento da Doença de Parkinson. Possui boa absorção via oral, é metabolizada em desmetilselegilina, levoanfetamina e levometanfetamina. Seu pico de concentração plasmática ocorre em 1 hora, e possui meia vida de aproximadamente 40 horas. Para o tratamento da depressão, a dose deve ser superior a 10-20 mg ao dia (SCHATZBERG e NEMEROFF, 2017).

2.1.2 Efeitos Secundários dos IMAOs

Crise Hipertensiva é uma complicação possível quando pacientes em uso de IMAO ingerem grandes quantidades de tiramina em alimentos ou medicamentos (RAPAPORT, 2007). Essa reação é caracterizada por dor de cabeça severa, náusea, rigidez nuchal, palpitações, sudorese, confusão mental, podendo repercutir em acidente vascular encefálico e morte. Restrições alimentares incluem evitar alimentos como queijos envelhecidos ou carnes, extratos de levedura, produtos fermentados, fava, vinho tinto e cervejas (GARDNER *et al*, 1996). Fármacos que inibem a recaptação de noradrenalina como os IRSNs e ADTs, e agentes vasoconstritores simpatomiméticos podem contribuir com uma crise hipertensiva quando usados em combinação com os Inibidores da MAO (RAPAPORT, 2007).

Síndrome Serotoninérgica é uma complicação potencialmente fatal associada ao uso de Inibidores da MAO, apresenta sintomas como dor abdominal, diarreia, alteração do estado mental, e em casos graves, pode repercutir em choque cardiovascular. Ocorre mais frequentemente quando IMAOs são administrados em combinação ou muito próximos a outros agentes serotoninérgicos como outros antidepressivos. Outros medicamentos também podem produzir sintomas serotoninérgicos quando usados em conjunto com IMAOs, incluindo opiáceos sintéticos, carbamazepina, ciclobenzaprina, sibutramina e clorfeniramina (STAHL e FELKER, 2008).

Ganho de peso é um efeito colateral comum visto em pacientes em uso de IMAO. Disfunção sexual também pode ocorrer em terapia com Inibidores da MAO, incluem anorgasmia, diminuição da libido, disfunção erétil e ejaculatória. Essas complicações costumam diminuir com o tempo ou com a redução da dose do IMAO.

2.1.3 Contraindicações dos IMAOs

Hipersensibilidade medicamentosa;

Uso concomitante de fármacos simpaticomiméticos e serotoninérgicos.

2.2 ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADTs)

Agem bloqueando a recaptção de serotonina, noradrenalina, e em menor proporção dopamina para o interior das terminações nervosas pré-sinápticas. Tal bloqueio na recaptção resulta no efeito antidepressivo por intensificar a ação dessas monoaminas na fenda sináptica (RUIZ e RODRÍGUEZ, 2005).

Os Antidepressivos tricíclicos atualmente disponíveis no Brasil incluem amitriptilina, nortriptilina, imipramina, doxepina e clomipramina. Possuem eficácia comparável com outros antidepressivos como ISRSs, IRSNs e IMAOs (ANDERSON, 2000). A meta-análise de Barbui et al (2004), revisou 181 ensaios clínicos randomizados da amitriptilina, média de 8 semanas de duração em ambientes hospitalares e ambulatoriais. Amitriptilina mostrou-se superior aos ISRS em pacientes hospitalizados, mas não foi observada diferença na eficácia em pacientes ambulatoriais. Essa vantagem dos ADTs é explicada pela superioridade dessa classe medicamentosa em relação aos ISRSs nos casos de depressão mais grave, o que não ocorre em depressão menos severa (BARBUI e HOTOPF, 2001).

2.2.1 Farmacocinética e Posologia

Amitriptilina: É uma amina terciária, bem absorvida oralmente. Metabolizada no fígado, onde é desmetilada pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, e CYP2D6), em seu metabólito primário, nortriptilina. Meia-vida foi estimada em cerca de 21 horas. Deve-se iniciar com 25 mg/dia e aumentar 25 mg a cada dois ou três dias, até 150 mg se houver necessidade. Amitriptilina e boa parte dos ADTs possuem ação importante sobre receptores alfa-1-adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Como consequência, são medicações associadas a altas taxas de efeitos colaterais e abandono do tratamento (GUAIANA *et al*, 2007).

Nortriptilina: É uma amina secundária, bem absorvida oralmente. Metabolizada em nível hepático pela CYP2D6, possui meia-vida longa, entre 12 a 56 horas, podendo chegar até 90 horas

em idosos (KANBA *et al*, 1992). Iniciar com doses de 10 ou 25 mg e aumentar gradualmente até ser atingida a dose terapêutica, não ultrapassar o limite de 150mg/ dia. Nortriptilina possui ação predominantemente noradrenérgica, e menor afinidade por receptores H1, alfa-1 e 5HT2. Portanto, trata-se de um tricíclico com menos efeitos sedativos e anticolinérgicos (CORDIOLI *et al*, 2015).

Imipramina: É uma amina terciária, possui boa absorção via oral. Metabolizada no fígado pela CYP2D6, dando origem ao seu metabólito ativo, desipramina. Meia-vida varia de 5 a 30 horas e a excreção é basicamente por via renal. Inicia-se com 25 mg/dia, com aumento de 25 mg a cada dois ou três dias, sua dose máxima tolerada é de 300 mg diariamente (CORDIOLI *et al*, 2015). Trata-se de um medicamento com múltiplos efeitos secundários devido a afinidade por receptores colinérgicos, adrenérgicos e histaminérgicos, fato que diminui tolerabilidade em alguns pacientes (GOODMAN, 2001).

Clomipramina: É uma amina terciária, com boa absorção via oral, metabolizada no fígado onde da origem a dimetilclomipramina, seu principal metabólito ativo. Apresenta meia-vida de eliminação de 24 horas . Iniciar com 25 mg e aumentar gradualmente conforme tolerabilidade, com dose máxima de 250 mg/dia. Clomipramina é o representante que possui maior afinidade serotoninérgica entre os antidepressivos tricíclicos (CORDIOLI *et al*, 2015).

Doxepina: É uma amina terciária, rapidamente absorvida por via oral. O pico de concentração plasmática é atingido entre 2-8 horas após a administração. Possui meia-vida de eliminação entre 6-17 horas. Iniciar com 25 mg/dia, com aumento de 25 mg a cada dois dias até o máximo de 300 mg diariamente (CORDIOLI *et al*, 2015). Como faz parte das aminas terciárias, está associada a diversos efeitos colaterais comuns nesse subgrupo (mais detalhes no próximo tópico “efeitos secundários dos ADT”).

2.2.2 Efeitos secundários dos Antidepressivos Tricíclicos

O mais preocupante efeito adverso dos tricíclicos é a cardiotoxicidade por apresentarem efeitos sobre a condução e o ritmo cardíacos. Arritmias são efeitos colaterais conhecidos no tratamento com antidepressivos tricíclicos. Antes de iniciar a terapêutica com ADT, é indicado realização de um eletrocardiograma, principalmente em pacientes com elevado fator de risco cardíaco e maiores de 50 anos de idade. Eletrocardiogramas de acompanhamento podem ser úteis para identificar desenvolvimento de alterações de condução, principalmente no início da terapia com ADTs (MILLER *et al*, 1998). No contexto de uma overdose de antidepressivo tricíclico, arritmias fatais podem ocorrer (THANACOODY e THOMAS, 2005).

Os tricíclicos podem bloquear receptores α -adrenérgicos e predispor a episódios de hipotensão ortostática, o que aumenta risco de quedas e fraturas, especialmente em pacientes idosos (JOO *et al*, 2002). Dentre os ADT, a nortriptilina apresenta menor risco em gerar hipotensão ortostática (ROOSE *et al*, 1987).

Todos os tricíclicos têm efeitos secundários anticolinérgicos, sendo mais presente no grupo das aminas terciárias (imipramina, amitriptilina, doxepina, clomipramina), enquanto que as aminas secundárias (nortriptilina - única amina secundária comercializada no Brasil) possuem menor atividade antimuscarínica (BALDESSARINI, 2006). As consequências mais comuns desse bloqueio muscarínico incluem boca seca, obstipação, retenção urinária, visão turva, taquicardia e disfunção sexual. ADTs podem estar associados à diminuição de memória e concentração, e até mesmo precipitar o delirium anticolinérgico, principalmente em idosos ou quando associados a outros agentes anticolinérgicos (PRESKORN e JERKOVICH, 1990).

Como os antidepressivos tricíclicos possuem afinidade com os receptores histaminérgicos, podem produzir diferentes graus de sedação. As aminas terciárias produzem maior sedação que as secundárias (BALDESSARINI, 2006).

Antidepressivos tricíclicos podem causar ganho de peso, possivelmente pelas suas propriedades histaminérgicas e bloqueio dos receptores 5-HT₂ (DESHMUKH e FRANCO, 2003). A superdosagem de ADT podem produzir convulsões, porém, alguns pacientes podem sofrer ataques mesmo em doses terapêuticas, principalmente em uso de clomipramina (RUFFMANN *et al*, 2006).

Interações medicamentosas: Barbitúricos induzem a CYP3A4, diminuindo os níveis séricos dos ADT. Alguns antipsicóticos como a perfenazina e ISRS como a fluoxetina e paroxetina podem inibir o metabolismo via CYP2D6, que resulta num aumento nos níveis séricos dos ADT.

Tricíclicos podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica de vários medicamentos, podem reduzir os níveis de valproato e diminuir a atividade da clonidina (NELSON, 2006). Interações graves como crises hipertensivas e síndrome serotoninérgica pode se desenvolver quando os ADT são administrados com IMAO, adrenalina, ou noradrenalina (BOYER e SHANNON, 2005).

2.2.3 Contraindicações dos Antidepressivos Tricíclicos

Hipersensibilidade medicamentosa;

IAM recente;

Bloqueio de ramo.

2.3 INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Os ISRSs inibem a recaptação de serotonina da fenda sináptica, aumentando a disponibilidade dessa monoamina, e conseqüentemente a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central (RUIZ e RODRÍGUEZ, 2005).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina atualmente incluem fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram. Mais de 10 revisões sistemáticas e meta-análises demonstraram que os ISRS possuem eficácia comparável com a de outros medicamentos antidepressivos, principalmente os Antidepressivos Tricíclicos (CIPRIANI *et al*, 2005).

Embora todos os ISRS apresentem o mesmo mecanismo de ação, as diferenças entre as estruturas moleculares fazem com que os diferentes compostos apresentem perfis farmacocinéticos diversos. Essas diferenças podem interferir na eficácia, perfil de efeitos colaterais e potencial de interações medicamentosas. Os ISRS são rapidamente absorvidos e metabolizados primariamente pelo fígado, afetam as enzimas metabolizadoras do citocromo P-450, podendo influenciar no metabolismo de diversas outras drogas metabolizadas por esse sistema (GOODNICK e GOLDSTEIN, 1998).

2.3.1 Farmacocinética e Posologia

Fluoxetina: É bem absorvida por via oral, apresenta pico plasmático entre 6-8 horas após a administração, e meia-vida de 2 a 3 dias. É metabolizada em nível hepático, dando origem a norfluoxetina, a qual possui meia-vida que varia entre 7 e 9 dias. Dose inicial recomendada é de 20 mg/dia e dose máxima permitida é 80 mg diariamente (CORDIOLI *et al*, 2015). Por inibir fortemente a CYP 450 2D6 entre outras enzimas do citocromo P450, a fluoxetina apresenta

complexas interações com muitas drogas que utilizam estas vias de metabolização, como por exemplo, os Antidepressivos Tricíclicos (ADTs) e a fenitoína (RICHELSON, 1997).

Fluvoxamina: É bem absorvida após ingestão oral, alcançando pico plasmático em 2 a 8 horas. A meia-vida é de aproximadamente 15 horas, possui metabolismo hepático e excreção via renal. Deve-se iniciar com 50 mg ao dia, sendo permitido até 300 mg diariamente (CORDIOLI *et al*, 2015). Fluvoxamina é um potente inibidor do citocromo P450 1A2, interagindo com diversas drogas como olanzapina, clozapina e teofilina (BROSEN *et al*, 1993).

Paroxetina: Possui metabolização hepática, gerando metabolitos inativos que são excretados pela urina, tem meia-vida de aproximadamente 21 horas e pico plasmático entre 3 a 8 horas após administração oral. Iniciar com 20 mg diariamente, sendo que a dose máxima permitida é 60 mg (CORDIOLI *et al*, 2015). Por ser uma potente inibidora do CYP2D6, a paroxetina pode elevar os níveis de ADTs e clozapina (CREWE *et al*, 1992).

Sertralina: É bem absorvida por via oral, atinge sua concentração plasmática máxima entre 4 a 8 horas após administração. Possui meia-vida aproximada de 26 horas. Recomenda-se dose inicial de 50 mg ao dia. A dose máxima é de 200 mg diariamente. É metabolizada no fígado e não gera metabolitos ativos (CORDIOLI *et al*, 2015). Por inibir muito pouco o CYP2D6, a sertralina pouco interfere no metabolismo de outras drogas que utilizam a mesma via de metabolização, como por exemplo, antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas e carbamazepina (PRESKORN, 1997).

Citalopram: É rapidamente absorvido por via oral, alcançando concentração máxima em 3 horas. Possui meia-vida de aproximadamente 33 horas, permitindo administração única diária. Dose inicial recomendada é de 20 mg ao dia, pode ser aumentada para 40 mg, porém, doses de 60mg não conferem vantagem terapêutica (MONTGOMERY & JOHNSON, 1995). Devido sua discreta ação sobre o citocromo P450, possui menor interação farmacológica.

Escitalopram: É o enantiômero-S do citalopram. Atinge sua concentração máxima em 4 horas após ingestão, possui meia-vida de 27 a 32 horas. Dose usual é de 10 mg ao dia, podendo ser aumentado para 20 mg (CORDIOLI *et al*, 2015). Escitalopram possui um baixo potencial de inibição das enzimas do citocromo P450, o que confere perfil farmacológico bastante favorável para pacientes em uso de múltiplas medicações (OWENS & ROSENBAUM, 2002).

2.3.2 Efeitos Secundários dos ISRS

Como a efetividade dos medicamentos antidepressivos é comparável entre as classes, e diferem principalmente no seu potencial de causar efeitos colaterais, a primeira escolha de um

antidepressivo será em grande parte baseada na sua segurança e tolerabilidade. ISRS são geralmente mais tolerados que os ADTs, levando a menores índices de abandono do tratamento. Além disso, são mais seguros, com menos efeitos anticolinérgicos e menor toxicidade cardiovascular. (GOODMAN, 2001).

Os ISRS, por ação no receptor 5HT₃, podem causar náuseas, vômitos e diarreia, geralmente restritos nas primeiras semanas de tratamento, porém, em alguns pacientes a diarreia pode persistir (EDWARDS e ANDERSON, 1999).

Disfunção erétil, diminuição da libido e anorgasmia são efeitos colaterais comuns em qualquer medicamento antidepressivo, porém são ainda mais presentes na classe dos ISRS, principalmente com a paroxetina.

No início do tratamento, os ISRS podem exacerbar enxaquecas e cefaleia tensional, que tendem a desaparecer em poucas semanas. Em contrapartida, com o tratamento continuado, os ISRS podem prevenir e tratar enxaquecas (DOUGHTY e LYLE, 1995). Efeitos colaterais extrapiramidais como acatisia, parkinsonismo, discinesia tardia, e distonia devido ao uso de ISRS são complicações pouco frequentes (GERBER e LYND, 1998).

Inibidores da Recaptação de Serotonina e outros antidepressivos têm sido associados com risco maior de quedas. Em estudos com residentes do lar de idosos, verificou-se que o uso de ISRS duplica o risco de quedas (ARFKEN *et al*, 2001). Foi observada uma diminuição da densidade óssea em pacientes depressivos, que somado ao maior risco de quedas, aumentam a incidência de fraturas ósseas nesses pacientes (MEZUK *et al*, 2008).

Alguns pacientes que usam ISRS podem desenvolver ganho de peso, sendo que a paroxetina está mais associada com essa complicação que os outros da mesma classe (FAVA *et al*, 2000). Fluoxetina pode provocar redução do peso no início do tratamento, o que tende a normalizar com o tratamento continuado (MICHELSON *et al*, 1999), além disso, no início do uso pode aparecer inquietude e ansiedade.

Síndrome Serotoninérgica: Caracteriza-se por excesso de atividade serotoninérgica, levando a sintomas como dor abdominal, diarreia, suor, hipertermia, tremor, alteração do estado mental, falência renal, choque cardiovascular, e possivelmente morte (BOYER e SHANNON, 2005). Essa síndrome raramente está associada à utilização de ISRS de forma isolada, geralmente ocorre quando há associação simultânea de vários agentes serotoninérgicos, sendo mais grave quando os ISRS são administrados em conjunto com antidepressivos Inibidores da Monoaminoxidase (IMAO). Outras medicações como, tramadol, triptanos em altas doses e linezolida são medicamentos capazes de inibir a MAO, e se associados à ISRS, aumentam significativamente os níveis de serotonina no

sistema nervoso central e, conseqüentemente a incidência de síndrome serotoninérgica (SOLA *et al*, 2006).

Síndrome de descontinuação: ISRS não devem ser abruptamente interrompidos após um tratamento prolongado, devido à possibilidade da síndrome de descontinuação, que incluem sintomas como dor de cabeça, náuseas, tonturas, calafrios, parestesias e insônia. Esses sintomas normalmente desaparecem em duas semanas. Para minimizar os efeitos da descontinuação, a dose do antidepressivo deve ser gradualmente reduzida ao longo de algumas semanas. A paroxetina é o ISRS que mais está relacionada com a síndrome de descontinuação, e é pouco provável ocorrer os efeitos da descontinuação com a fluoxetina, pois seu metabolito primário (norfluoxetina) possui uma meia-vida longa (FAVA, 2006).

Interações Medicamentosas: Os ISRSs possuem efeitos variáveis sobre as enzimas microsossomais hepáticas, podendo alterar a concentração plasmática de alguns medicamentos. Paroxetina e Fluoxetina possuem a capacidade de inibir a isoenzima CYP 2D6, e quando administrados concomitantemente ao Tamoxifeno, reduzem o metabolismo ativo desta droga, diminuindo assim a eficácia para prevenir a recidiva do câncer de mama (DESMARAIS e LOOPER, 2009). Interações medicamentosas são mais frequentes com a fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina, e raramente ocorrem com a sertralina, citalopram e escitalopram (SANDSON *et al*, 2005).

2.3.3 Contraindicações dos ISRSs

Hipersensibilidade medicamentosa;

Uso associado à IMAOs.

2.4 INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (IRSN)

Estes fármacos, também chamados de inibidores duais, impedem a recaptação de serotonina e noradrenalina, potencializando a neurotransmissão dessas monoaminas (STULZER *et al*, 2007).

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina atualmente disponíveis incluem venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina. Esses medicamentos mostraram-se superiores ao placebo em estudos controlados e meta-análises (GARTLEHNER *et al*, 2008).

Em estudos individuais, a venlafaxina e duloxetina são tão eficazes quanto os ISRSs (NEMEROFF *et al*, 2008) e (THASE *et al*, 2007). Atualmente, a eficácia da desvenlafaxina apenas foi estabelecida com o placebo, ainda faltam estudos publicados que avaliem a eficácia da desvenlafaxina em relação a outros antidepressivos (DEMARTINIS *et al*, 2007).

Meta-análises mostraram uma pequena superioridade desses antidepressivos em relação aos ISRSs no tratamento de pacientes com depressão mais grave e naqueles que não responderam anteriormente aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (PAPAKOSTAS *et al*, 2008). Comparativamente aos Antidepressivos Tricíclicos, a Venlafaxina possui eficácia semelhante (BAUER *et al*, 2009).

2.4.1 Farmacocinética e Posologia

Venlafaxina: Assim como os ADTs, a venlafaxina e demais IRSNs, promovem a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina. Porém, a venlafaxina possui melhor tolerabilidade terapêutica devido a menor afinidade com receptores muscarínicos, histaminérgicos e alfa-adrenérgicos. Possui boa absorção oral, atinge pico plasmático em 2 horas após administração e meia-vida de 5 horas. Como interage pouco com as isoenzimas do citocromo P450, a venlafaxina possui um perfil bem favorável, com menor risco de interações medicamentosas significativas. Recomenda-se iniciar com dose diária de 75 mg, em 2 ou 3 tomadas. Dose máxima tolerada é de 225 mg/dia. (CORDIOLI *et al*, 2015). Venlafaxina de liberação lenta (XR) possui meia-vida entre 15-21 horas. Devido sua característica de liberação lenta, a apresentação XR está associada a menos efeitos colaterais e menos sintomas de descontinuação (RUDOLPH *et al*, 1998).

Desvenlafaxina: Desvenlafaxina é um metabólito ativo da venlafaxina, apresenta pouca afinidade com receptores muscarínicos, histaminérgicos e alfa-adrenérgicos. Também está associada a mínima inibição do citocromo P450. Características que conferem baixo risco de interações medicamentosas, sendo uma ótima alternativa para pacientes com diversas comorbidades e em uso de múltiplas medicações (PARKS *et al*, 2005). Possui boa absorção via oral, com pico plasmático em torno de 7,5 horas após a administração, apresenta meia-vida de aproximadamente 11 horas. Recomenda-se iniciar com 50 mg, e não exceder a dosagem máxima de 200 mg ao dia (CORDIOLI *et al*, 2015).

Duloxetina: Bem absorvido quando administrado por via oral, seu pico na contração plasmática ocorre 6 horas após administração. Apresenta meia-vida de 12 horas. Recomenda-se iniciar com 30 mg ao dia, e não ultrapassar 120 mg. A duloxetina atua na inibição da dor através da

potenciação das vias descendentes inibitórias de dor no sistema nervoso central, sendo uma boa alternativa terapêutica para pacientes com fibromialgia e estados de dor crônica (GOODMAN, 2001).

2.4.2 Efeitos Secundários dos IRSNs

Os efeitos colaterais dos Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina são semelhantes aos observados com os ISRSs, incluindo disfunção sexual, náusea, e vômito. Além do acometimento serotoninérgico, essa classe de antidepressivos pode desencadear efeitos secundários que refletem a atividade noradrenérgica, como taquicardia, midríase, boca seca, sudorese, e constipação intestinal. Todos os IRSN podem aumentar a pressão arterial, porém esse risco é maior durante o tratamento com a venlafaxina (THASE *et al*, 1998).

Assim como ocorre com os ISRSs, a interrupção abrupta do IRSN também pode desencadear a síndrome de descontinuação, e é mais comum ocorrer com a venlafaxina e desvenlafaxina se comparado a duloxetina (PERAHIA *et al*, 2008).

Como essa classe de medicamentos aumenta níveis de serotonina no sistema nervoso central, também pode estar relacionada com a síndrome serotoninérgica, principalmente se associado a algum ISRS ou IMAO (BOYER e SHANNON, 2005).

2.4.3 Contraindicações dos IRSNs:

Hipersensibilidade medicamentosa;

Uso associado a IMAOs.

2.5 OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

Bupropiona, Mirtazapina, Trazodona, Vortioxetina e Agomelatina são antidepressivos que diferem estruturalmente ou em sua ação farmacológica das outras classes medicamentosas já descritas.

2.5.1 Bupropiona - Inibidor da Recaptação de Noradrenalina e Dopamina (IRND)

A Bupropiona é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina. Meta-análises e ensaios clínicos controlados têm mostrado que a bupropiona é superior ao placebo e geralmente é comparável em eficácia com os ISRSs e ADTs (THASE *et al*, 2005). Bupropiona é uma boa escolha para pacientes que desejam parar de fumar, pois diminui o desejo por nicotina e duplica as taxas de cessação do tabagismo (HUGHES *et al*, 2007).

Bupropiona é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal após administração oral e o pico de concentração plasmática ocorre em 2 horas. A meia-vida da bupropiona é de aproximadamente 21 horas. Recomenda-se iniciar com a dosagem de 150 mg por dia, podendo ser aumentada no máximo até 450 mg (SCHATZBERG e NEMEROFF, 2017).

Por inibir a CYP2D6, a bupropiona pode interagir com drogas que são metabolizadas por essa enzima, como os antidepressivos tricíclicos (JEFFERSON *et al*, 2005).

Efeitos secundários: como a bupropiona não afeta a neurotransmissão serotoninérgica, não vai gerar efeitos sexuais secundários (THASE *et al*, 2005). Logo, como medida para reverter a disfunção sexual comum entre a maioria dos fármacos antidepressivos, a substituição por Bupropiona tem-se mostrado eficaz. Efeitos colaterais neurológicos com a bupropiona incluem dores de cabeça, tremores e convulsões (FAVA *et al*, 2005). Devido ao maior risco de convulsões, pacientes com anorexia ou bulimia nervosa não devem utilizar bupropiona (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2006).

Contraindicações:

Hipersensibilidade ao fármaco;

Bulimia e Anorexia;

Epilepsia;

Pacientes em fase de descontinuação abrupta de álcool ou sedativos;

Traumatismo craniano;

Administração concomitante de IMAOs;

Tumores cerebrais e outras síndromes cerebrais orgânicas.

2.5.2 Mirtazapina -Antidepressivo Noradrenérgico e Serotoninérgico Específico (ANSE)

A ação da mirtazapina se dá pelo aumento da atividade serotoninérgica e noradrenérgica central através de antagonismo de auto e hetero-receptores alfa-2 adrenérgicos pré-sinápticos e

bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃. Mirtazapina possui eficácia comparável aos ISRSs (PAPAKOSTAS *et al*, 2008).

É rapidamente absorvida por via oral, possui meia-vida entre 20-40 horas. É metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P-450, porém não induz e nem inibe essas isoenzimas, portanto apresenta baixo potencial de interação medicamentosa (OWEN e NEMEROFF, 1998). Inicia-se com 15 mg diariamente, com a possibilidade de aumento da dose até 45 mg.

Efeitos secundários: os efeitos colaterais mais comuns com o uso da mirtazapina incluem boca seca, sedação e ganho de peso. Devido a isso, tal medicamento é frequentemente administrado a noite, sendo uma ótima escolha para pacientes com insônia inicial e perda de peso. Mirtazapina eleva o colesterol sérico em alguns pacientes (DAVIS e WILDE, 1996).

Contraindicações:

Hipersensibilidade ao fármaco;

2.5.3 Trazodona – Antagonista Serotoninérgico e Inibidor da Recaptação (SARI)

O mecanismo de ação da trazodona envolve a inibição da recaptação de serotonina e antagonismo 5-HT₂ (FEIGHNER, 1999). Trazodona mostrou-se eficaz no tratamento de depressão maior, com superioridade em relação ao placebo (CUNNIGHAM *et al*, 1994). Porém, quando comparados a outros antidepressivos, a trazodona mostrou-se menos eficaz (KLEIN e MULLER, 1985). Em uma revisão de 18 estudos entre 1980 a 2003, MENDELSON (2005) constatou que a trazodona é particularmente eficaz em pacientes com insônia.

Trazodona é bem absorvida após administração oral, com pico sérico em 1 a 2 horas. Possui meia-vida de 5 a 9 horas, é metabolizada em nível hepático. Dose diária varia entre 150 e 200 mg, com dose máxima tolerada de 600 mg diariamente (BALDESSARINI, 2006).

Efeitos secundários: O efeito colateral mais comum com a trazodona é a sedação, podendo ser vantajoso em pacientes com insônia inicial. Trazodona pode causar efeitos colaterais cardiovasculares, como hipotensão ortostática e arritmias ventriculares potencialmente fatais, principalmente em idosos e portadores de cardiopatias (MENDELSON, 2005). Tal fármaco também pode causar efeitos secundários sexuais, incluindo disfunção erétil e priapismo (THOMPSON *et al*, 1990).

Contra-indicações:

Hipersensibilidade ao fármaco;

Uso em conjunto com IMAOs não seletivos, linezolida e azul de metileno;

Fase de recuperação pós-IAM.

2.5.4 Vortioxetina

A vortioxetina possui elevada afinidade para o transportador de serotonina (SERT) e para os receptores de serotonina, com consequente aumento da atividade serotoninérgica central. Estudos de microdiálise mostraram que a vortioxetina aumenta a concentração extracelular de serotonina mais do que os ISRS em áreas relacionadas à depressão, como o córtex pré-frontal medial e o hipocampo (PEHRSON *et al*, 2013). Em estudo com duração de 6 semanas, a eficácia da vortioxetina mostrou-se significativamente superior ao placebo (ALVAREZ *et al*, 2012).

Vortioxetina é bem absorvida pelo trato gastrointestinal, com pico plasmático em 7-11 horas. Apresenta meia-vida bastante longa, aproximadamente 66 horas. As doses terapêuticas variam de 5 a 20 mg diariamente (SCHATZBERG e NEMEROFF, 2017).

Os efeitos colaterais mais comuns com o uso da vortioxetina são os gastrointestinais (náusea, vômito e constipação). Mesmo que sejam transitórias e de baixa gravidade, tais complicações são os principais fatores para a descontinuação da vortioxetina (MAHABLESHWARKAR *et al*, 2013). Disfunção sexual é uma complicação possível, porém, pouco frequente com o uso da vortioxetina. Um ensaio clínico duplo-cego de oito semanas comparou a vortioxetina com o escitalopram, e foi constatado que a vortioxetina causa menos disfunção sexual que o escitalopram (JACOBSEN *et al*, 2014).

Contraindicações:

Uso de IMAOs;

Uso atual de azul de metileno;

Uso atual de linezolida;

Insuficiência Hepática.

2.5.5 Agomelatina – Análogo da Melatonina

Agomelatina é um análogo sintético da melatonina. Atua como agonista dos receptores da melatonina (MT1 e MT2) e antagonista dos receptores de serotonina 5HT_{2C}. Agomelatina melhora o sono e produz menos efeitos sexuais adversos. O início da eficácia terapêutica da agomelatina ocorre a partir da segunda semana. Como apresenta menor período de latência em relação aos ISRS

e ISRN, a agomelatina é uma boa alternativa para obter resposta mais rápida na fase aguda da depressão. Na primeira semana da terapia farmacológica, a agomelatina obteve maior proporção de resposta em relação a venlafaxina (KASPER, 2010).

Agomelatina é bem absorvida após administração oral, com pico plasmático após 1-2 horas. É metabolizada por via hepática pela CYP1A2, seus metabólitos são inativos e eliminados rapidamente pela urina. Dose diária recomendada é de 25 mg ao dia, e em casos de falha terapêutica em 2 semanas, a posologia poderá ser aumentada para 50 mg ao dia, que deve ser tomado ao deitar devido a seu efeito sedativo (KENNEDY e RIZVI., 2010).

Efeitos colaterais mais comuns incluem dor de cabeça, tontura, sonolência, diarreia, náusea, sedação, fadiga e insônia (PLENISCAR, 2014).

Contraindicações:

Hipersensibilidade ao fármaco;

Pacientes com doenças hepáticas ativas ou cirrose.

2.6 FARMACOTERAPIA DA DEPRESSÃO

O tratamento da depressão maior engloba três fases: aguda, de continuação e de manutenção.

2.6.1 Fase aguda

Nessa fase, tem-se como objetivo tratar os sintomas depressivos, promovendo o retorno do indivíduo ao seu funcionamento psicossocial pré-mórbido. O benefício inicial da farmacoterapia, na maioria das vezes, é observado em duas semanas de tratamento. Alguns pacientes apresentam melhora parcial ao final da primeira semana (KATZ *et al*, 1987), enquanto outros respondem somente após 4 semanas (STASSEN *et al*, 2007). Os medicamentos antidepressivos exigem entre 4-6 semanas para alcançar efeitos terapêuticos máximos (QUITKIN *et al*, 1984).

As decisões sobre a farmacoterapia envolverá um equilíbrio de eficácia, efeitos secundários e adesão à medicação. Para evitar a interrupção prematura do antidepressivo, e para maximizar a dose e duração da terapia, o escalonamento de doses e o manejo dos efeitos colaterais são fundamentais (TRIVEDI *et al*, 2007).

Alguns medicamentos antidepressivos, principalmente os ADTs, podem ser fatais em overdose. Então, para pacientes com ideações suicidas, é preferível iniciar o tratamento com

fármacos mais seguros em overdose, como ISRSs, mirtazapina, ou bupropiona (THANACOODY e THOMAS, 2005).

2.6.2 Avaliar resposta ao tratamento

O objetivo do tratamento de um episódio depressivo maior é alcançar a remissão dos sintomas, com retorno da qualidade de vida do paciente. Remissão ocorre na ausência de humor deprimido e interesse reduzido por pelo menos 3 semanas de tratamento (RUSH *et al*, 2006).

Porém, alguns pacientes apresentam melhora apenas parcial dos sintomas após o tratamento, ficando ainda com sintomas residuais. Esses pacientes que não entraram em remissão completa, apresentam mais recorrências de episódios depressivos e podem desenvolver um curso mais crônico da doença (JUDD *et al*, 1998). Devido a essas razões, é importante não concluir o tratamento prematuramente para pacientes com resposta parcial.

Durante todo o tratamento, o monitoramento da resposta e da adequação a terapêutica deve ser instituído. Para facilitar a identificação dos pacientes que não tiveram resposta completa ao tratamento, avaliar a gravidade dos sintomas depressivos, efeitos colaterais, adesão ao tratamento e estado funcional são importantes (DUFFY *et al*, 2008).

Resposta pobre ao tratamento pode ser devido a inúmeras razões, incluindo diagnósticos imprecisos, dose inadequada da medicação, e efeitos colaterais persistentes ou intoleráveis (GUSCOTT e GROF, 1991).

O tratamento deve ser instituído por pelo menos 4-6 semanas antes de concluir que um paciente responde parcialmente ou que não responde a determinado antidepressivo (QUITKIN *et al*, 1984). Pacientes com formas crônicas de depressão podem exigir um período mais longo de tratamento antes de concluir que a estratégia de troca de antidepressivo é indicada (TRIVEDI *et al*, 2006).

2.6.3 Estratégias em falhas terapêuticas

Em pacientes que apresentam resposta parcial ao tratamento, o aumento da dose do antidepressivo deve ser considerado antes da troca por outro fármaco. A possibilidade de troca do antidepressivo ocorre em casos em que não há resposta terapêutica, mesmo com doses máximas toleradas após 4-8 semanas de tratamento (STASSEN *et al*, 2007).

Para pacientes que responderam parcialmente ao tratamento, principalmente aqueles com transtornos de personalidade e com estressores psicossociais significativos, estender o período da farmacoterapia pode gerar remissão dos sintomas em um terço desses pacientes (FRANK e KUPFER, 1990).

Alterar o antidepressivo é uma estratégia comum para pacientes com transtorno depressivo maior resistente ao tratamento, especialmente naqueles que não obtiveram, pelo menos, uma resposta parcial ao regime inicial da medicação. Instituir uma segunda alternativa medicamentosa nesses pacientes têm resultado em taxas de remissão adicionais de aproximadamente 25% (RUSH *et al*, 2008). A terapêutica pode ser alterada por outro antidepressivo da mesma classe, ou por uma classe farmacológica diferente (WISNIEWSKI *et al*, 2007).

Antidepressivos podem ser associados a outros fármacos, aumentando a eficácia terapêutica, principalmente em pacientes que tiveram resposta parcial ou que não responderam com a monoterapia antidepressiva (TRIVEDI *et al*, 2006).

Lam *et al* (2004), avaliaram a resposta farmacológica da combinação da bupropiona com ISRS, e constataram que essa associação terapêutica resultou em melhores respostas que uma monoterapia. Outra estratégia utilizada é a associação de mirtrazapina com ISRS ou venlafaxina, pois, além de gerar melhor resposta nos pacientes refratários, a mirtazapina é particularmente eficaz no controle da insônia, condição esta que acomete boa parte dos pacientes depressivos (CARPENTER *et al*, 2002).

Para pacientes com ansiedade acentuada ou insônia crônica que não foram aliviadas com a medicação antidepressiva, associar ansiolíticos ou hipnóticos por períodos curtos pode ser realizada com cautela (VALENSTEIN *et al*, 2004). Estes incluem benzodiazepínicos, como o clonazepam, e agonistas GABA seletivos, como o zolpidem. Apesar da terapia adjuvante da ansiedade ou insônia poder acelerar o alívio sintomático, não há nenhuma evidência de benefício em longo prazo, e alguns pacientes apresentam dificuldade em interromper o tratamento com ansiolíticos ou hipnóticos (SMITH *et al*, 2002).

Para aumentar a resposta antidepressiva, a associação de lítio com medicamentos antidepressivos é considerada. Essa potencialização com o lítio, além de reduzir o risco de recaída, pode ser mais protetora contra o suicídio (BAUER e DOPFMER, 1999).

A suplementação de hormônio tireoidiano, mesmo em pacientes eutireoideos, pode aumentar a eficácia do tratamento da depressão quando em combinação com um fármaco antidepressivo (COOPER-KAZAZ, 2007).

Mesmo na ausência de sintomas psicóticos, os antipsicóticos de segunda geração podem ser usados para aumentar a resposta antidepressiva, principalmente em pacientes que não responderam

a mais de dois fármacos (NELSON e PAPAKOSTAS, 2009). Ganho de peso pode ser uma problemática que acomete muitos pacientes que recebem antipsicóticos de segunda geração, especialmente com a associação de olanzapina com fluoxetina (ANDERSEN *et al*, 2005).

Estudos randomizados sugerem que a quetiapina em monoterapia produz maior redução dos sintomas depressivos que o placebo, e possui eficácia comparável com a duloxetina (CUTLER *et al*, 2009).

Metilfenidato pode ser utilizado para a potencialização do esquema terapêutico em pacientes que não responderam adequadamente a monoterapia, sendo particularmente útil em pacientes com fadiga acentuada, hipersonia e concentração prejudicada (RAVINDRAN *et al*, 2008).

Modafinil tem demonstrado benefício modesto quando combinado com ISRS, especialmente em pacientes com fadiga e sonolência diurna excessiva (DEBATTISTA *et al*, 2003).

Anticonvulsivantes, tais como ácido valpróico, lamotrigina, e carbamazepina podem oferecer modesto benefício no tratamento antidepressivo, principalmente em pacientes que não responderam a outros fármacos (BARBOSA *et al*, 2003).

Uma estratégia raramente utilizada é a combinação de antidepressivo tricíclico (ADT) com IMAO (LADER, 1983). Essa combinação foi utilizada por mais de três décadas, porém, o potencial em gerar efeitos colaterais graves reduziu sobremaneira tal associação farmacológica. Dentre as possíveis complicações dessa terapia combinada, a síndrome serotoninérgica é bastante comum e potencialmente fatal. Esse efeito colateral é comum com qualquer antidepressivo que atue a nível serotoninérgico, especialmente se em combinação com IMAO. Logo, associar IMAO com ADT ou outros agentes serotoninérgicos está reservado apenas quando todas as outras opções terapêuticas falharam (THASE *et al*, 1995).

2.6.4 Fase de continuação

Fase de continuação da farmacoterapia é recomendada após sucesso na terapia antidepressiva de fase aguda, com duração de aproximadamente 4-9 meses. Nessa fase do tratamento, objetiva-se prevenir eventuais recidivas após a remissão dos sintomas, sendo um período de maior vulnerabilidade a recaídas (JUDD *et al*, 1998).

A recidiva de um episódio depressivo é bastante comum nos primeiros 6 meses após melhora clínica, cerca de 20% dos pacientes apresentam recidivas nesse período (SALOMON *et al*, 2000). Pacientes que não se recuperaram completamente após o tratamento agudo têm risco de recaída significativamente maior que aqueles sem sintomas residuais (RUSH *et al*, 2006).

Para reduzir o risco de recidiva durante a fase de continuação, o tratamento deve continuar com a mesma dose e frequência que foi administrado na fase aguda, com duração entre 4-9 meses (PRIEN e KUPFER, 1986).

2.6.5 Fase de manutenção

Pacientes que apresentam muitas recorrências ou quadros crônicos do transtorno depressivo, que completaram a fase de continuação, devem avançar para a fase de manutenção do tratamento, com o objetivo de diminuir recidivas nesses pacientes suscetíveis. Pacientes que já passaram por três ou mais episódios depressivos devem receber tratamento de manutenção, e o risco de recidiva aumenta 16% a cada novo episódio depressivo (SALOMON *et al*, 2000).

A terapia de manutenção deve ser considerada em pacientes com fatores de risco de recidivas, tais como a presença de sintomas residuais, estressores psicossociais, episódios anteriores graves e história familiar de transtornos de humor (BURCUSA e IACONO, 2007).

Geralmente, o tratamento que foi eficaz nas fases aguda e de continuação deve ser utilizado na fase de manutenção. Mais de 30 ensaios farmacoterápicos na fase de manutenção demonstraram boa eficácia dos antidepressivos na prevenção de recidivas (HANSEN *et al*, 2008). Lítio também tem sido utilizado no tratamento de manutenção do transtorno depressivo maior (CIPRIANI *et al*, 2006).

Mesmo que baixas doses dos fármacos têm menor possibilidade em gerar efeitos secundários, Frank *et al* (1993), em um estudo comparativo, analisaram que doses completas são superiores a doses mais baixas na fase de manutenção. Se um determinado tratamento foi eficaz e tolerado nas fases anteriores, deve ser mantido com a mesma dosagem na fase de manutenção. Mesmo com o tratamento de manutenção adequado, existe a possibilidade de recidiva dos sintomas, que ainda ocorrem em até 25% dos pacientes (SALOMON *et al*, 2005).

Quando ocorrem recidivas, estratégias como aumentar a dose da medicação, mudar de medicação, ou utilizar terapias combinadas são opções para aumentar a resposta terapêutica (POSTERNAK e ZIMMERMAN, 2005). A duração da fase de manutenção irá variar dependendo da frequência e gravidade dos episódios depressivos anteriores, tolerabilidade terapêutica e pelas preferências do paciente. Sendo que para alguns pacientes, o tratamento de manutenção pode ser necessário por um período indefinido.

2.6.6 Interrupção do tratamento

Se o tratamento da fase de manutenção não for indicado, pacientes em remissão podem ser considerados para a interrupção do tratamento após completar a fase de continuação. A decisão de interromper um tratamento é baseada em fatores como a probabilidade de recorrência, gravidade e frequência dos últimos episódios depressivos, persistência de sintomas residuais e presença de comorbidades (BURCUSA e IACONO, 2007).

Para interromper a farmacoterapia antidepressiva, as doses da medicação devem ser gradualmente reduzidas ao longo de algumas semanas. Essa estratégia permite a detecção de possíveis sintomas recorrentes durante essa fase de descontinuação, portanto, facilita o retorno do tratamento em doses plenas. Além disso, a redução gradual das doses ajuda a diminuir a incidência da síndrome de descontinuação, que é particularmente mais prevalente com venlafaxina e paroxetina (FAVA, 2006). Logo, os pacientes devem ser aconselhados a não pararem com as medicações abruptamente.

Antes da interrupção do tratamento, os pacientes devem ser informados sobre a possibilidade de recorrências de episódios depressivos, e devem ser monitorados nos próximos meses para identificar antecipadamente possíveis recidivas dos sintomas. Em caso de recorrência, deve-se reiniciar o tratamento, preferivelmente com o mesmo regime de tratamento que o paciente obteve resposta ao episódio depressivo anterior (FAVA *et al*, 2002).

3 METODOLOGIA

Este trabalho consiste numa revisão de literatura acerca do tratamento da depressão maior, tendo como apoio pesquisas realizadas em bases de dados na Internet, nos sites Scielo, PubMed e Google acadêmico, incluindo livros, artigos e periódicos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma vez abordado e explicado o presente trabalho sobre a ótica de diferentes autores, foi possível verificar que existem diversas opções medicamentosas para o transtorno depressivo maior. Apesar da maioria dos antidepressivos apresentarem resultados clínicos similares, a tolerabilidade é

bastante variável entre eles, principalmente devido a diferenças no perfil de efeitos colaterais e interações medicamentosas.

Após instituído um tratamento com boa tolerabilidade, objetiva-se a remissão dos sintomas. Porém, falhas terapêuticas são comuns, e estratégias como o aumento da dose, troca do antidepressivo e combinação de fármacos possam ser benéficas. E, mesmo após a remissão dos sintomas, o tratamento deve ser mantido na fase de continuação por mais 4-9 meses, com o objetivo de evitar recidivas.

Já em pacientes com elevado risco de recidivas, o tratamento pode se prolongar na fase de manutenção, por período muitas vezes indefinido. E na interrupção do tratamento, devem-se reduzir as doses gradualmente.

O uso racional dos antidepressivos é fundamental, uma vez que a depressão maior é uma doença extremamente grave, com prejuízo no desempenho e qualidade de vida dos acometidos, associado à elevada morbidade e mortalidade dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ALAN F. SCHATZBERG, CHARLES B. NEMEROFF. The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology. **American Psychiatric Pub.** 2017.

ALVAREZ E, PEREZ V, DRAGHEIM M, LOFT H, ARTIGAS F: A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. **Int J Neuropsychoph.** 2012, 15: 589-600.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition. **Am J Psychiatry** 2006; 163(July suppl):4–54

ANDERSEN SW, CLEWOW DB, CORYA SA: Long-term weight gain in patients treated with open-label olanzapine in combination with fluoxetine for major depressive disorder. **J Clin Psychiatry** 2005; 66:1468–1476

ANDERSON IM, NUTT DJ, DEAKIN JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. **British Association for Psychopharmacology.** *J Psychopharmacol* 2000;14(1):3-20.

ANDERSON IM: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. **J Affect Disord** 2000; 58:19–36

ARFKEN CL, WILSON JG, ARONSON SM: Retrospective review of selective serotonin reuptake inhibitors and falling in older nursing home residents. **Int Psychogeriatr** 2001; 13:85–91

BALDESSARINI RJ: Drug therapy of depression and anxiety disorders, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Edited by Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. New York, **McGraw-Hill**, 2006, pp 429–460

BARBOSA L, BERK M, VORSTER M: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. **J Clin Psychiatry** 2003; 64:403–407

BARBUI C, GUAIANA G, HOTOPF M: Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. **Pharmacopsychiatry** 2004; 37:93–97

BARBUI C, HOTOPF M: Amitriptyline v the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. **Br J Psychiatry** 2001; 178:129–144

BAUER M, DOPFMER S: Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. **J Clin Psychopharmacol** 1999; 19:427–434

BOYER EW, SHANNON M: The serotonin syndrome. **N Engl J Med** 2005; 352:1112–1120

BRØSEN K, SKJELBO E, RASMUSSEN BB, POULSEN HE, LOFT S. Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. **Biochem Pharmacol**. 1993 Mar 24;45(6):1211-4.

BURCUSA SL, IACONO WG: Risk for recurrence in depression. **Clin Psychol Rev** 2007; 27:959–985

CARPENTER LL, YASMIN S, PRICE LH: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. **Biol Psychiatry** 2002; 51:183–188

CIPRIANI A, BRAMBILLA P, FURUKAWA T, GEDDES J, GREGIS M, HOTOPF M, MALVINI L, BARBUI C: Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. **Cochrane Database Syst Rev** 2005; CD004185

CIPRIANI A, SMITH K, BURGESS S, CARNEY S, GOODWIN G, GEDDES J: Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. **Cochrane Database Syst Rev** 2006; CD003492

COOPER-KAZAZ R, APTER JT, COHEN R, KARAGICHEV L, MUHAMMED-MOUSSA S, GRUPPER D, DRORI T, NEWMAN ME, SACKEIM HA, GLASER B, LERER B: Combined treatment with sertraline and liothyronine in major depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arch Gen Psychiatry** 2007; 64:679–688

CORDIOLI, A. V.; GALLOIS, C. B.; ISOLAN, L. (Org.). **Psicofármacos: consulta rápida. 5. ed.** Porto Alegre: Artmed, 2015.

CREWE HK, LENNARD MS, TUCKER GT, WOODS FR, HADDOCK RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. **Br J Clin Pharmacol**. 1992 Sep;34(3):262-5.

CUTLER AJ, MONTGOMERY SA, FEIFEL D, LAZARUS A, ASTROM M, BRECHER M: Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. **J Clin Psychiatry** 2009; 70:526–539

DAVIS R, WILDE MI: Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. **CNS Drugs** 1996; 5:389–402

DEBATTISTA C, DOGHRAMJI K, MENZA MA, ROSENTHAL MH, FIEVE RR: Adjunct modafinil for the shortterm treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double- blind, placebo-controlled study. **J Clin Psychiatry** 2003; 64:1057–1064

DEMARTINIS NA, YEUNG PP, ENTSUAH R, MANLEY AL: A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. **J Clin Psychiatry** 2007; 68:677–688

DESHMUKH R, FRANCO K: Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. **Cleve Clin J Med** 2003; 70:614, 616, 618.

DESMARAIS JE, LOOPER KJ: Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P4502D6. **J Clin Psychiatry** 2009; 70:1688–1697

DOUGHTY MJ, LYLE WM: Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects. **Optom Vis Sci** 1995; 72:879–891

DUFFY FF, CHUNG H, TRIVEDI M, RAE DS, REGIER DA, KATZELNICK DJ: Systematic use of patient-rated depression severity monitoring: is it helpful and feasible in clinical psychiatry? **Psychiatr Serv** 2008; 59:1148–1154

EDWARDS JG, ANDERSON I: Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. **Drugs** 1999; 57:507–533

ENTZEROTH, M., & RATTY, A. K. Monoamine Oxidase Inhibitors—Revisiting a Therapeutic Principle. **Open Journal of Depression**. 2017 ; 6, 31-68

FAVA M, JUDGE R, HOOG SL, NILSSON ME, KOKE SC: Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with longterm treatment. **J Clin Psychiatry** 2000; 61:863–867

FAVA M, RUSH AJ, THASE ME, CLAYTON A, STAHL SM, PRADKO JF, JOHNSTON JA: 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. Prim Care Companion. **J Clin Psychiatry** 2005; 7:106–113 [F]

FAVA M, SCHMIDT ME, ZHANG S, GONZALES J, RAUTE NJ, JUDGE R: Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 2: reinitiation of antidepressant treatment. **Psychother Psychosom** 2002; 71:195–199

FAVA M: Prospective studies of adverse events related to antidepressant discontinuation. **J Clin Psychiatry** 2006; 67(suppl 4):14–21

FEIGHNER JP: Mechanism of Action of Antidepressant Medications. **J Clin Psychiatry** 1999; 60(suppl 4): 4-11

FRANK E, KUPFER DJ, PEREL JM, CORNES C, MALLINGER AG, THASE ME, MCEACHRAN AB, GROCHOCINSKI VJ: Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. **J Affect Disord** 1993; 27:139–145

FRANK E, KUPFER DJ: Axis II personality disorders and personality features in treatment-resistant and refractory depression, in *Treatment Strategies for Refractory Depression*. Edited by Roose SP, Glassman AH. Washington, DC, **American Psychiatric Press**, 1990, pp 207–221

GARDNER DM, SHULMAN KI, WALKER SE, TAILOR SA: The making of a user friendly MAOI diet. **J Clin Psychiatry** 1996; 57:99–104

GARTLEHNER G, GAYNES BN, HANSEN RA, THIEDA P, DEVEAUGH-GEISS A, KREBS EE, MOORE CG, MORGAN L, LOHR KN: Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. **Ann Intern Med** 2008; 149:734–750

GERBER PE, LYND LD: Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. **Ann Pharmacother** 1998; 32:692–698

GOODMAN AG. **The Pharmacological basis of therapeutics, 10.ed.** New York: McGraw-Hill, 2001.

GOODNICK PJ, GOLDSTEIN BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology. **J Psychopharmacol** 1998;12 (3 suppl B): S3-S20

GUAIANA G, BARBUI C, HOTOPF M. Amitriptyline for depression. **Cochrane Database Syst Rev**. 2007 Jul 18;(3):CD004186.

GUSCOTT R, GROF P: The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. **Am J Psychiatry** 1991; 148:695–704

HANSEN R, GAYNES B, THIEDA P, GARTLEHNER G, DEVEAUGH-GEISS A, KREBS E, LOHR K: Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. **Psychiatr Serv** 2008; 59:1121–1130

HIRSCH M, BIRNBAUM RJ. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for treating depressed Adults. In: **UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012**

HUGHES JR, STEAD LF, LANCASTER T: Antidepressants for smoking cessation. **Cochrane Database Syst Rev** 2007; CD000031

JACOBSEN P, MAHABLESHWARKAR AR, CHEN Y, *et al* Vortioxetine versus escitalopram in adults with well-treated major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. **Eur Neuropsychopharmacol** 2014;24:S464–5

JEFFERSON JW, PRADKO JF, MUIR KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. **Clin Ther**. 2005 Nov;27(11):1685-95.

JENKINS R, LEWIS G, BEBBINGTON P, BRUGHHA T, FARRELL M, GILL B *et al* The National Psychiatric Morbidity Survey of Great Britain – initial findings from the household surveys. **Psychol Med** 1997;27:775-89

JOO JH, LENZE EJ, MULSANT BH, BEGLEY AE, WEBER EM, STACK JA, MAZUMDAR S, REYNOLDS CF III, POLLOCK BG: Risk factors for falls during treatment of late-life depression. **J Clin Psychiatry** 2002; 63:936–941

JUDD LL, AKISKAL HS, MASER JD, ZELLER PJ, ENDICOTT J, CORYELL W, PAULUS MP, KUNOVAC JL, LEON AC, MUELLER TI, RICE JA, KELLER MB: Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. **J Affect Disord** 1998; 50:97–108

KANBA S, MATSUMOTO K, NIBUYA M, et al: Nortriptyline response in elderly depressed patients. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr** 1992; 16:301-309.

KASPER S. Ponencia del Prof. Siegfried Kasper sobre agomelatina: eficacia clínica del primer antidepressivo melatoninérgico. **Revista de psiquiatria y salud mental** 2010; Barcelona, v. 3, p.12-14.

KATZ MM, KOSLOW SH, MAAS JW, FRAZER A, BOWDEN CL, CASPER R, CROUGHAN J, KOCSIS J, REDMOND E JR: The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. **Psychol Med** 1987; 17:297–309

KENNEDY N, FOY K. The impact of residual symptoms on outcome of major depression. **Current Psychiatry Reports**.2005;7:441–446.

KENNEDY SH, RIZVI SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. **CNS Drugs**. 2010 Jun;24(6):479-99.

KESSLER RC, BERGLUND P, DEMLER O, JIN R, KORETZ D, MERIKANGAS KR, RUSH AJ, WALTERS EE, WANG PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**. 2003 Jun 18;289(23):3095-105.

LADER M: Combined use of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. **J Clin Psychiatry** 1983; 44:20–24

LAM RW, HOSSIE H, SOLOMONS K, YATHAM LN: Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. **J Clin Psychiatry** 2004; 65:337–340

LAUX, G., VOLZ, H. P., & MÖLLER, H. J. Newer and Older Monoamine Oxidase Inhibitors. A Comparative Profile. **CNS Drugs**. 1995 ; 3, 145-158.

LAVORI PW, MIYAHARA S, RUSH AJ: Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR*D report. **Am J Psychiatry** 2007; 164:753–760

MAHABLESHWARKAR AR, JACOBSEN PL, CHEN Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. **Curr Med Res Opin** 2013;29:217–26

MENDELSON WB: A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. **J Clin Psychiatry** 2005; 66:469–476

MEZUK B, EATON WW, GOLDEN SH: Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. **Osteoporos Int** 2008; 19:1–12

MICHELSON D, AMSTERDAM JD, QUITKIN FM, REIMHERR FW, ROSENBAUM JF, ZAJECKA J, SUNDELL KL, KIM Y, BEASLEY CM JR: Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. **Am J Psychiatry** 1999; 156:1170–1176

MILLER MD, CURTISS EI, MARINO L, HOUCK PR, PARADIS CF, MAZUMDAR S, POLLOCK BG, FOGLIA J, REYNOLDS CF III: Long-term ECG changes in depressed elderly patients treated with nortriptyline. A double-blind, randomized, placebo-controlled evaluation. **Am J Geriatr Psychiatry** 1998; 6:59–66

MM, BALASUBRAMANI GK, FAVA M: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. **Am J Psychiatry** 2006; 163:28–40

MONTGOMERY, D. & JOHNSON, F : Citalopram in the treatment of depression. **Reviews in Contemporary Pharmacotherapy** 1995 ; 297-306

NELSON JC, PAPAKOSTAS GI: Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a metaanalysis of placebo-controlled randomized trials. **Am J Psychiatry** 2009; 166:980–991

NELSON JC: Tricyclic and tetracyclic drugs, in *Essentials of Clinical Psychopharmacology*, 2nd ed. Edited by Schatzberg AF, Nemeroff CB. Arlington, VA, **American Psychiatric Publishing**, 2006, pp 5–29

NEMEROFF CB, ENTSUAH R, BENATTIA I, DEMITRACK M, SLOAN DM, THASE ME: Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. **Biol Psychiatry** 2008; 63:424–434

OWEN, J. R., & NEMEROFF, C. B. New antidepressants and the cytochrome P₄₅₀ system: Focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. **Depression and Anxiety**, 1998; 7(SUPPL. 1), 24-32.

OWENS MJ, ROSENBAUM JF. Escitalopram: a second-generation SSRI. **CNS Spectrums**. 2002;7(suppl 1):34–39

PAPAKOSTAS GI, FAVA M, THASE ME: Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. **Biol Psychiatry** 2008; 63:699–704

PAPAKOSTAS GI, HOMBERGER CH, FAVA M: A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. **J Psychopharmacol** 2008; 22:843-848

PARKS V, PATAT A, BEHRLE J, PARKER V, DECOURS J. Safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of ascending single doses of desvenlafaxine (DVS-233 SR) in healthy subjects [abstract]. **Clin Pharmacol Ther.** 2005;77(2):PI-75.

PEHRSON AL, CREMERS T, BÉTRY C, *et al* Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. **Eur Neuropsychopharmacol.** 2013;23(2):133–145.

PERAHIA DG, PRITCHETT YL, KAJDASZ DK, BAUER M, JAIN R, RUSSELL JM, WALKER DJ, SPENCER KA, FROUD DM, RASKIN J, THASE ME: A randomized, doubleblind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. **J Psychiatr Res** 2008; 42:22–34

PLENISCAR BK. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. **Patient Prefer Adherence** 2014 ; 8: 603-612

POSTERNAK MA, ZIMMERMAN M: Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study. **J Clin Psychiatry** 2005; 66:705–707

PRESKORN SH, JERKOVICH GS: Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. **J Clin Psychopharmacol** 1990; 10:88–95

PRESKORN SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. **Clin Pharmacokinet.** 1997;32 Suppl 1:1-21.

PRIEN RF, KUPFER DJ: Continuation drug therapy for major depressive episodes: how long should it be maintained? **Am J Psychiatry** 1986; 143:18–23

QUITKIN FM, RABKIN JG, ROSS D, MCGRATH PJ: Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? **Arch Gen Psychiatry** 1984; 41:238–245

RAPAPORT MH: Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. **J Clin Psychiatry** 2007; 68(suppl 8):42–46

RAVINDRAN AV, KENNEDY SH, O'DONOVAN MC, *et al* Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **J Clin Psychiatry** 2008; 69:87.

RICHELSON, E. Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. **Mayo Clin.** 1997 ; Proc., V. 72, pp. 835-847.

ROOSE SP, GLASSMAN AH, GIARDINA EG, WALSH BT, WOODRING S, BIGGER JT: Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. **Arch Gen Psychiatry** 1987; 44:273–275

RUDOLPH RL, FABRE LF, FEIGHNER JP, RICKELS K, ENTSUAH R, DERIVAN AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. **J Clin Psychiatry**. 1998 Mar;59(3):116-22.

RUFFMANN C, BOGLIUN G, BEGHI E: Epileptogenic drugs: a systematic review. **Expert Rev Neurother** 2006; 6:575–589

RUSH AJ, ARMITAGE R, GILLIN JC, YONKERS KA, WINOKUR A, MOLDOFSKY H, VOGEL GW, KAPLITA SB, FLEMING JB, MONTPLAISIR J, ERMAN MK, ALBALA BJ, RUSH AJ, KRAEMER HC, SACKEIM HA, FAVA M, TRIVEDI MH, FRANK E, NINAN PT, THASE ME, GELENBERG AJ, KUPFER DJ, REGIER DA, ROSENBAUM JF, RAY O, SCHATZBERG AF: Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology** 2006; 31:1841–1853

RUSH AJ, TRIVEDI MH, WISNIEWSKI SR, NIERENBERG AA, STEWART JW, WARDEN D, NIEDEREHE G, THASE ME, LAVORI PW, LEBOWITZ BD, MCGRATH PJ, ROSENBAUM JF, SACKEIM HA, KUPFER DJ, LUTHER J, FAVA M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. **Am J Psychiatry** 2006; 163:1905–1917

RUSH AJ, WISNIEWSKI SR, WARDEN D, LUTHER JF, DAVIS LL, FAVA M, NIERENBERG AA, TRIVEDI MH: Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. **Arch Gen Psychiatry** 2008; 65:870–880

SAIZ RUIZ J, MONTES RODRÍGUEZ JM. Pharmacological treatment of depression. **Rev Clin Esp**. 2005 May;205(5):233-40.

SANDSON NB, ARMSTRONG SC, COZZA KL: An overview of psychotropic drug-drug interactions. **Psychosomatics** 2005; 46:464–494

SMITH WT, LONDBORG PD, GLAUDIN V, PAINTER JR: Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? **J Affect Disord** 2002; 70:251–259

SOLA CL, BOSTWICK JM, HART DA, LINEBERRY TW: Anticipating potential linezolid-SSRI interactions in the general hospital setting: an MAOI in disguise. **Mayo Clin Proc** 2006; 81:330–334

SOLOMON DA, KELLER MB, LEON AC, MUELLER TI, LAVORI PW, SHEA MT, CORYELL W, WARSHAW M, TURVEY C, MASER JD, ENDICOTT J: Multiple recurrences of major depressive disorder. **Am J Psychiatry** 2000; 157:229–233

SOLOMON DA, LEON AC, MUELLER TI, CORYELL W, TERES JJ, POSTERNAK MA, JUDD LL, ENDICOTT J, KELLER MB: Tachyphylaxis in unipolar major depressive disorder. **J Clin Psychiatry** 2005; 66:283–290

STAHL SM, FELKER A: Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants. **CNS Spectr** 2008; 13:855–870

STASSEN HH, ANGST J, HELL D, SCHARFETTER C, SZEGEDI A: Is there a common resilience mechanism underlying antidepressant drug response? Evidence from 2848 patients. **J Clin Psychiatry** 2007; 68:1195–1205

STERKE CS, VERHAGEN AP, VAN BEECK EF, VAN DER CAMMEN TJ: The influence of drug use on fall incidents among nursing home residents: a systematic review. **Int Psychogeriatr** 2008; 20:890–910

STULZER, H.K; SILVA, Q.A; JUNIOR, W.S. **Antidepressivos de liberação modificada: estudos comparativos dos medicamentos comercializados no Brasil.** 2007.

THANACOODY HK, THOMAS SH: Tricyclic antidepressant poisoning: cardiovascular toxicity. **Toxicol Rev** 2005; 24:205–214

THASE ME, HAIGHT BR, RICHARD N, ROCKETT CB, MITTON M, MODELL JG, VANMETER S, HARRIETT AE, WANG Y: Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. **J Clin Psychiatry** 2005; 66:974–981

THASE ME, PRITCHETT YL, OSSANNA MJ, SWINDLE RW, XU J, DETKE MJ: Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. **J Clin Psychopharmacol** 2007; 27:672–676

THASE ME, TRIVEDI MH, RUSH AJ: MAOIs in the contemporary treatment of depression. **Neuropsychopharmacology** 1995; 12:185–219

THASE ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. **J Clin Psychiatry** 1998; 59:502–508

The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. **Br J Clin Pharmacol.** 1992 Sep;34(3):262-5.

THOMPSON JW JR, WARE MR, BLASHFIELD RK: Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. **J Clin Psychiatry** 1990; 51:430–433

TRIVEDI MH, FAVA M, WISNIEWSKI SR, THASE ME, QUITKIN F, WARDEN D, RITZ L, NIERENBERG AA, LEBOWITZ BD, BIGGS MM, LUTHER JF, SHORES-WILSON K, RUSH AJ: Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. **N Engl J Med** 2006; 354:1243–1252

TRIVEDI MH, RUSH AJ, GAYNES BN, STEWART JW, WISNIEWSKI SR, WARDEN D, RITZ L, LUTHER JF, STEGMAN D, DEVEAUGH-GEISS J, HOWLAND R: Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(*)D measurement-based care. **Neuropsychopharmacology** 2007; 32:2479–2489

TRIVEDI MH, RUSH AJ, WISNIEWSKI SR, NIERENBERG AA, WARDEN D, RITZ L, NORQUIST G, HOWLAND RH, LEBOWITZ B, MCGRATH PJ, SHORES-WILSON K, BIGGS

VALENSTEIN M, TAYLOR KK, AUSTIN K, KALES HC, MCCARTHY JF, BLOW FC: Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. **Am J Psychiatry** 2004; 161:654–661

WELLS KB, STEWART A, HAYS RD, BURMAN MA, ROGERS W, DANIELS M *et al* The functioning and well-being of depressed patients: results from the medical outcomes study. **JAMA** 1989;262:916-9.

WISNIEWSKI SR, FAVA M, TRIVEDI MH, THASE ME, WARDEN D, NIEDEREHE G, FRIEDMAN ES, BIGGS MM, SACKEIM HA, SHORES-WILSON K, MCGRATH PJ, LAVORI PW, MIYAHARA S, RUSH AJ: Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: a STAR*D report. **Am J Psychiatry** 2007; 164:753–760