



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES

GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LAUAR DE BRITO MONTEIRO

DEPRESSÃO: MECANISMOS ENVOLVIDOS, FARMACOTERAPIA E O  
PAPEL DO SUS

Trabalho de Conclusão de Curso realizado pela  
aluna Lauar de Brito Monteiro sob a orientação  
do Professor Ranieri Oliveira, da Faculdade de  
Ciências da Educação e Saúde – FACES.

BRASÍLIA

2016

# DEPRESSÃO: MECANISMOS ENVOLVIDOS, FARMACOTERAPIA E O PAPEL DO SUS

Lauar MONTEIRO<sup>1</sup>; Ranieri OLIVEIRA<sup>2</sup>

## RESUMO

A depressão é um distúrbio psiquiátrico que afeta cerca de 5% – 8% da população mundial. O objetivo deste trabalho é descrever a depressão, apresentar seus mecanismos e formas de tratamento medicamentoso e o papel realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para essa revisão narrativa foi realizada uma busca de artigos publicados entre os anos de 2005 a 2015. Acredita-se que o transtorno depressivo caracterize-se pela hipoatividade de monoaminas no Sistema Nervoso Central (SNC), impedindo a finalização da sinapse. As drogas mais utilizadas no tratamento da depressão são: inibidores da monoamina oxidase (iMAOs), antidepressivos tricíclicos (ATCs) e inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs). A depressão impõe um desafio para a saúde pública, tendo em vista que a maioria dos pacientes é diagnosticada após buscar serviços de saúde para outra comorbidade. Além disso, a escassez de estudos de distúrbios psiquiátricos no Brasil dificulta a tomada de medidas preventivas.

Palavras-chave: Depressão, SUS, iMAOs, ISRSs, ATCs, Monoaminas.

## DEPRESSION: INVOLVED MECHANISMS, PHARMACOTHERAPY AND THE ROLE OF SUS

### ABSTRACT

Depression is a psychiatric disease that affects around 5% - 8% of the world's population. The aim of this work is to describe the depression and present its mechanisms, forms of drug treatment, and the role of the Sistema Único de Saúde (SUS). For this narrative review, a search for articles published between the years 2005 to 2015 was conducted. It is believed that the depressive disorder is characterized by the hypoactivity of monoamines in the Central Nervous System (CNS), precluding the completion of the synapse. The most commonly used drugs in the treatment of depression are the monoamine oxidase inhibitors (MAOis), the tricyclic antidepressants (TCAs) and the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Depression poses a challenge to the public health, given that most patients are diagnosed after looking for health services for another comorbidity. Besides that, the lack of studies of psychiatric disorders in Brazil makes it difficult to take preventive measures.

Keywords: Depression, SUS, MAOis, SSRIs, TCAs, Monoamines.

<sup>1</sup>Estudante de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília UniCEUB – lauarbm@gmail.com

<sup>2</sup>Professor do curso de Biomedicina, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde do Centro Universitário de Brasília UniCEUB – ranieri.oliveira@uniceub.com

## 1. INTRODUÇÃO

A depressão é um distúrbio psiquiátrico, classificado como um transtorno afetivo, de acordo com a Classificação Internacional das Doenças – décima versão (CID-10) (SATO, 2011), e consiste em um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e emocionais (MITCHELL; BAKER, 2010). É caracterizada por sentimento contínuo de tristeza profunda, falta de energia e interesse, incapacidade de sentir prazer, além de apresentar alterações de humor, alterações no ciclo circadiano, dificuldade de concentração e aprendizagem, baixa autoestima, alterações no apetite, cansaço e debilitações físicas (WHO, 2015a).

Independente do fator causal, a sintomatologia está bem descrita. Pode surgir o aparecimento de sintomas clínicos inexplicáveis que variam de acordo com a severidade do episódio. Em episódios leves e moderados o paciente vai apresentar sintomas de ansiedade, culpa e baixa autoestima que irão reduzir sua produtividade na escola ou no trabalho e em eventos sociais. Entretanto, episódios graves podem incapacitar por completo o paciente, impossibilitando-o de realizar até simples tarefas domésticas e de higiene pessoal (WHO, 2016). E em casos mais graves pode levar o paciente a ter pensamentos suicidas (WERNER; COVEÑAS, 2010).

Apesar do número crescente alarmante de pacientes com transtorno depressivo na atualidade, esse distúrbio não é novo e os sinais e sintomas característicos da depressão já têm sido descritos desde a Grécia antiga (SILVA, 2011).

Segundo a teoria dos quatro humores desenvolvida por Hipócrates no século IV a.C, o excesso de bile negra poderia resultar de um desequilíbrio dos humores no organismo e caracterizava melancolia profunda (VASCONCELOS; FREITAS, 2012; KANDEL, 2003).

A depressão é uma condição séria e que hoje em dia afeta cerca de 5% – 8% da população mundial (WERNER; COVEÑAS, 2010). Estima-se que atualmente 350 milhões de pessoas sejam afetadas por essa doença no mundo, ou seja, 1 a cada 20 pessoas já apresentaram episódios depressivos, sendo que estudos epidemiológicos concluíram que a depressão ocorre duas vezes mais em mulheres do que em homens (WHO, 2015b; SILVA, 2011). Sendo já considerada pandêmica, a depressão é atualmente a maior causa de absenteísmo escolar e empresarial (MARCUS et al., 2012).

Anualmente ocorrem cerca de 1 milhão de mortes por suicídio de pessoas deprimidas, o que representa quase 3000 mortes por dia (MARCUS et al., 2012). Entre jovens de 15 e 29 anos, o suicídio já é a segunda principal causa de morte (WHO, 2016).

Sabe-se hoje em dia, que na depressão clássica costuma ser reportado um distúrbio bioquímico que ocasiona a hipoatividade de alguns neurotransmissores, principalmente serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA), que pode estar envolvida com a hiperatividade inibitória de outros neurotransmissores, como GABA e glutamato (WERNER; COVEÑAS, 2010). Entretanto, a etiologia até hoje é alvo de estudos. Vários são os fatores associados à causa de depressão, dentre eles estão: disfunções sociais, psicológicas e biológicas, tornando pessoas que sofreram eventos estressantes na vida (SLEs – *Stressful Life Events*), como perdas e traumas, mais susceptíveis a desenvolverem a doença (WHO, 2016).

Dentre as opções de tratamento para essa condição inclui-se a psicoterapia, a terapia comportamental - onde uma rotina de atividades em que há contato com outras pessoas e exercícios físicos são fundamentais - e as drogas antidepressivas. Essas drogas não costumam ser indicadas no tratamento da depressão de crianças e adolescentes, tendo seu uso mais restrito e cauteloso (WHO, 2015b).

Foi no final da década de 50 que os primeiros fármacos antidepressivos foram descobertos. Isso influenciou grandes mudanças em relação ao entendimento da depressão, pois ela passou a ser considerada uma doença passível de tratamento como qualquer outra (SILVA, 2011).

Os primeiros fármacos antidepressivos descobertos foram os compostos tricíclicos (ATCs) e os inibidores da monoamina oxidase (iMAOs) na década de 80. Mais recentemente surgiram os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) fechando as três classes de medicamento mais amplamente utilizadas no tratamento da depressão. Atualmente, os ISRSs são os fármacos mais utilizados em pacientes moderadamente deprimidos (KANDEL, 2003).

Os distúrbios de humor estão cada dia mais presentes na rotina dos profissionais da saúde, além do fato de que a depressão - o distúrbio mais comum - já é considerada uma pandemia e afeta aspectos sociais e econômicos do indivíduo e do coletivo. Fora a complexidade natural da doença, ainda há o fato de esta ter causa multifatorial, ou seja, envolve mecanismos fisiológicos e psicológicos e a forma como os pacientes respondem a isso varia bastante (SATO, 2011).

Estudos demonstram que 18,4% dos brasileiros apresentam pelo menos um episódio depressivo na vida, fazendo do Brasil o terceiro colocado entre os países com o maior número de pessoas que sofrem com depressão no mundo, ficando para trás apenas da França (21%) e dos Estados Unidos (19,2%) (GUIMARÃES; FALCÃO, 2012).

A complexidade da depressão está no fato de este ser um distúrbio que afeta aspectos sociais e financeiros do indivíduo devido ao estresse, dificuldade de concentração na escola e no trabalho, bem como a falta de apoio por parte de amigos e familiares (WHO, 2015b). Os transtornos afetivos em geral trazem complicações para a economia dos países, tendo sido estimado pelo *European Brain Council* um custo anual de 106 bilhões de euros para o gerenciamento das desordens de humor (SATO, 2011), além de trazerem implicações para o bem-estar das pessoas e para as estratégias de saúde pública a serem tomadas (FEITOSA, 2014).

O objetivo deste Trabalho de Conclusão de Curso é, portanto, descrever a depressão e apresentar seus mecanismos e formas de tratamento medicamentoso, incluindo o papel realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em relação a esse transtorno.

## **2. METODOLOGIA**

Para a realização desta revisão narrativa que, de acordo com Rother (2007), consiste na análise de publicações amplas com o intuito de descrever e discutir um tema sob uma perspectiva teórica ou contextual, foi feita uma busca de artigos em diferentes bases de dados nacionais e internacionais. Entre elas, EBSCO, Portal de Teses CAPES, Portal de Teses USP, Scielo, PubMed, serviço online da Organização Mundial de Saúde. Para a seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes palavras-chave: depressão, neurotransmissores, farmacoterapia, iMAOs, ISRSs, ATCs, monoaminas e SUS nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram utilizados artigos publicados entre os anos de 2005 a 2015, contudo trabalhos anteriores a este período também foram utilizados de acordo com a relevância literária que apresentaram.

### 3. DESENVOLVIMENTO

#### 3.1. Síntese de Neurotransmissores

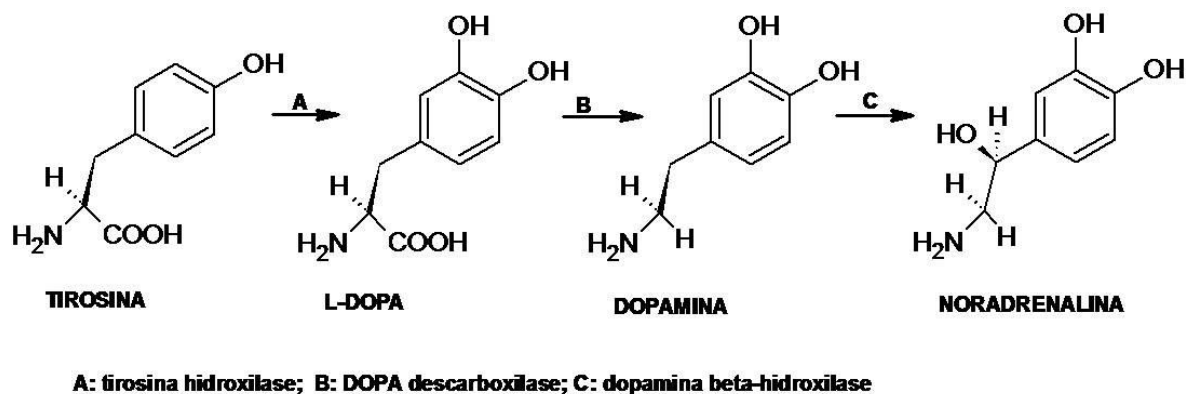
As principais teorias que buscam elucidar a fisiopatologia e o tratamento da depressão envolvem neurotransmissores. Sendo assim, é importante que se tenha conhecimento sobre os principais neurotransmissores envolvidos nesse distúrbio, assim como a síntese e os mecanismos de ação.

Os neurônios se comunicam no cérebro por meio de sinapses que envolvem produção e liberação de neurotransmissores. No distúrbio depressivo, algumas monoaminas que atuam como neurotransmissores são relevantes, e a produção dessas moléculas dá-se por meio de neurônios específicos. Essas monoaminas podem ser destruídas pela enzima monoamina oxidase (MAO), localizada no neurônio pré-sináptico (RUHE; MASON; SCHENE, 2007).

**Neurônios noradrenérgicos:** são os neurônios que têm como principal neurotransmissor a noradrenalina (NA). Essa monoamina é derivada do aminoácido tirosina que, dentro do neurônio, sofre ação de três enzimas: tirosina hidroxilase (TOH), que gera dihidroxifenilalanina (DOPA); em seguida a enzima DOPA descarboxilase (DDC) converte a DOPA em dopamina (DA); por fim a dopamina beta-hidroxilase (DBH) converte a dopamina em noradrenalina (NA) que é armazenada em vesículas no interior do neurônio para ser liberada em uma sinapse. Vale lembrar que em alguns neurônios a DA é considerada o neurotransmissor final, não sendo convertida em NA (STAHL; STAHL, 2000).

**Neurônios dopaminérgicos:** utilizam a dopamina (DA) com principal neurotransmissor e possuem atividade semelhante à de neurônios noradrenérgicos, exceto pelo fato de não possuírem a terceira enzima que converte DA em NA, encerrando o ciclo (STAHL; STAHL, 2000). Esta via está descrita na figura 1.

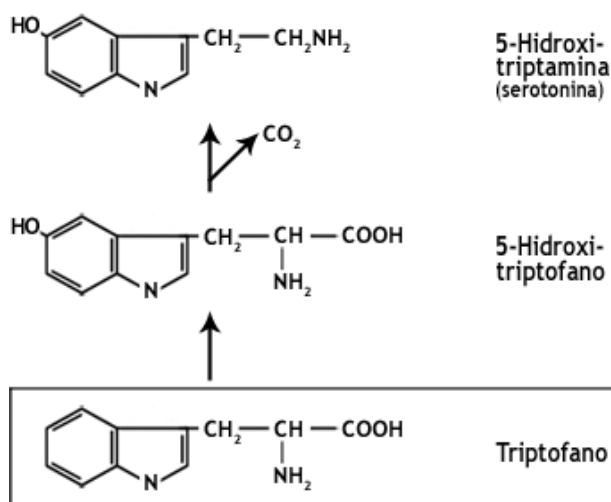
Figura 1: Síntese de NA a partir da tirosina.



Fonte: PubliSBQ (2016).

**Neurônios serotoninérgicos:** diferem dos citados anteriormente, por possuírem como precursor o aminoácido triptofano para a síntese de seu neurotransmissor principal, a serotonina (5-hidroxitriptamina; 5HT). Duas enzimas participam da formação da 5HT. A enzima triptofano hidroxilase converte triptofano em 5-hidroxitriptofano que é convertido em 5HT por aminoácido aromático descarboxilase (STAHL; STAHL, 2000). Esta via está descrita na figura 2.

Figura 2: Síntese de 5HT a partir do triptofano.



Fonte: Negrão (2016).

**Outros neurotransmissores:** GABA e glutamato possuem como precursor a glutamina, que é um aminoácido não essencial muito abundante no corpo. No cérebro a principal fonte de glutamina são os astrócitos (SUAREZ; BODEGA; FERNANDEZ, 2002).

O glutamato é um aminoácido que atua como neurotransmissor excitatório no cérebro e não é capaz de ultrapassar barreira hemato-encefálica, portanto, toda a sua produção ocorre nos neurônios e células da glia. Ele pode ser gerado no cérebro de três formas: por meio da enzima glutaminase, que transforma a glutamina em glutamato; a partir da enzima transaminase, que por meio do  $\alpha$ -cetoglutarato pode dar origem ao glutamato; e a partir do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), por meio de reação com a enzima glutamato descarboxilase (MITCHELL; BAKER, 2010).

O neurotransmissor GABA, assim como o glutamato, não atravessa a barreira hemato-encefálica e é, portanto, formado no cérebro a partir do glutamato por ação da enzima glutamato descarboxilase, fazendo da glutamina um precursor indireto desse neurotransmissor (SIGMA, 2016).

### **3.2.Hipóteses Etiológicas**

O transtorno depressivo caracteriza-se pela hipoatividade de monoaminas no SNC. Essa hipoatividade pode acontecer por falha na produção das monoaminas ou defeitos que as levam a ser destruídas ou a não alcançar seu destino final – o neurônio pós-sináptico (GOLAN, 2014).

Para a síntese da 5HT é necessário que haja consumo regular do aminoácido essencial triptofano, assim como para a síntese de DA e NA faz-se necessária a presença dos aminoácidos essenciais tirosina/ fenilalanina. Dietas pobres em precursores de monoaminas diminuem a quantidade disponível no cérebro para a produção de neurotransmissores que equilibram o humor (PARKER; BROTHIE, 2011; RUHE; MASON; SCHENE, 2007).

Entretanto, a relação de deficiência de tirosina/fenilalanina com a depressão não obteve resultados tão claros quanto comparados à deficiência de triptofano e depressão. Utilizando Alfa-Metil-Para-Tirosina (AMPT), um agonista competitivo da enzima



tirosina hidroxilase para reduzir os níveis de DOPA no cérebro, observou-se que a deficiência dos precursores de DA e NA apenas gerava a sintomatologia de estados depressivos em pessoas vulneráveis, ou seja, pacientes previamente deprimidos que já estavam em tratamento. A falta de tirosina/fenilalanina não gerou nenhuma relação com o distúrbio em pacientes saudáveis. Porém deve-se levar em conta a escassez de dados e estudos sobre o assunto (COWEN, 2014; RUHE; MASON; SCHENE, 2007).

Um estudo realizado por Meyers e colaboradores, em 2006 fez a utilização de um radioligante da enzima MAO para analisar a quantidade presente dessa proteína no cérebro e percebeu-se que pacientes que sofriam de depressão possuíam quantidade mais elevada desse metabolizador de monoaminas do que pessoas normais (MEYER et al., 2006).

Além disso, esse é um distúrbio em que os fatores genéticos estão fortemente envolvidos, fazendo necessário um estudo dos polimorfismos de genes envolvidos na produção, transporte e inibição dos principais neurotransmissores relacionados à depressão (SATO, 2011).

Associações com a epigenética na depressão já estão sendo estudadas. O interesse no mecanismo epigenético com um distúrbio de humor, parte do princípio de que interações ambientais são capazes de modificar respostas transcricionais sem haver alteração na sequência de DNA, o que explicaria a diferença da incidência da doença em gêmeos monozigóticos, por exemplo. Os mecanismos mais estudados são metilação do DNA, acetilação e metilação de histonas e microRNAs que alteram expressão gênica (KRISHNAN; NESTLER, 2008).

### **3.2.1. Serotonina**

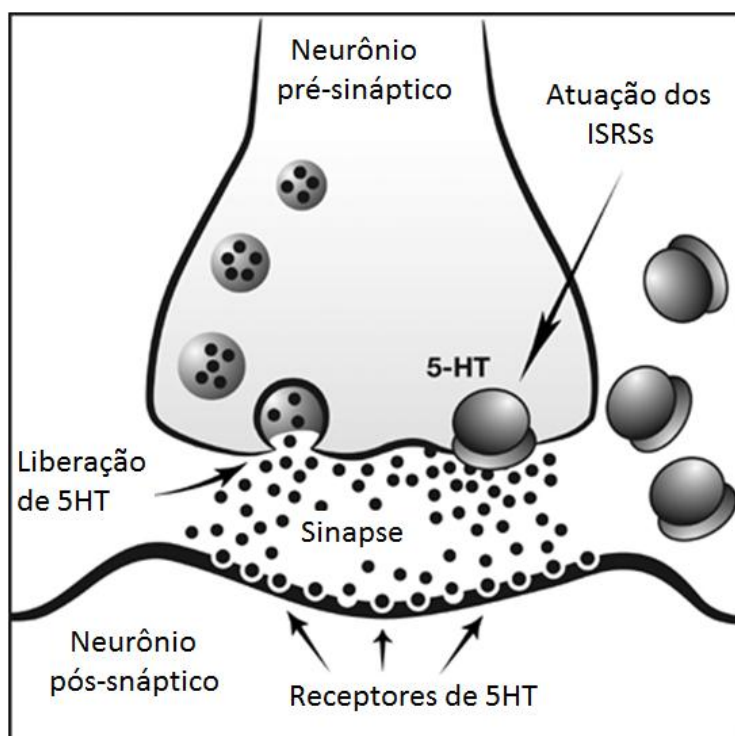
A serotonina é associada à saúde física e mental e diversos estudos já relacionaram o aumento dos níveis séricos de serotonina com a melhora no humor; e a deficiência de serotonina ou receptores de serotonina com problemas de humor. Inclusive um estudo utilizando tomografia com emissão de pósitrons para avaliar a síntese de serotonina no cérebro confirmou que estímulos positivos aos quais os pacientes eram submetidos culminavam no aumento da síntese de serotonina e o contrário acontecia com a submissão a estímulos negativos (YOUNG, 2007).

As concentrações de serotonina estão relacionadas com o humor e percepções da dor. Níveis muito baixos geram comportamento depressivo e até mesmo suicida. Os receptores para 5HT podem ser acoplados à proteína G ou canais regulados por ligantes e regulam funções complexas no cérebro como citado previamente (STEHNO-BITTEL, 2008).

Os neurônios pré-sinápticos possuem em sua membrana transportadores que têm como função a recaptação de 5HT da fenda sináptica para que seu efeito seja regulado. As moléculas reabsorvidas podem então ser degradadas ou armazenadas para serem liberadas posteriormente (KARG et al., 2011).

Apesar do alto grau de complexidade do estudo da depressão, acredita-se que o segredo da fisiopatologia deste distúrbio está especialmente no mecanismo de *down-regulation* da 5-HT, fazendo dela o principal alvo de antidepressivos. Sabe-se que diminuindo a quantidade ou inibindo os transportadores no neurônio pré-sináptico (Figura 3) a quantidade de serotonina livre na fenda sináptica para atuar no neurônio pós-sináptico aumenta, diminuindo os sintomas do paciente (MIN et al., 2009).

Figura 3: Esquema de inibição de transportadores para liberação de 5HT na fenda sináptica.



Fonte: Adaptado de Lattimore (2005).

Esses transportadores são proteínas codificadas pelo gene SLCA4 (cromossomo 17q11.1–12) (BAFFA et al. , 2010; MIN et al., 2009) e estudos têm proposto a ideia de que polimorfismos na região promotora desse gene (5-HTTLPR) possam ser capazes de alterar a eficiência da sinapse por alterarem a taxa de transcrição do gene, mas não necessariamente alterando o produto final codificado (KARG et al., 2011).

O que já se estudou a cerca desses polimorfismos é que inserção ou deleção de 44 pb gera as duas formas alélicas descritas, sendo que a variante s (short) – 14 repetições - é mais curta e produz menos mRNA (menor atividade transcricional) possuindo menor atividade de reabsorção de 5HT do que a variante l (long) – 16 repetições. Duas outras variantes menos comuns também já foram descritas. São elas a variante XL – 18-20 repetições, que é maior que a variante l e uma variante cujo tamanho está entre a XL e a l; é a variante VL (CANLI; LESCH, 2007; GOLDMAN et al., 2010).

Eventos estressantes (SLEs – *Stressful Life Events*), exposição a eventos que ameaçaram a vida (TLEs – *Threatening Life Events*), e maus tratos na infância associados ao alelo s (short) 5-HTTLPR já mostraram possuir relação com o desenvolvimento da depressão quando comparados à forma l (long) 5-HTTLPR (CERVILLA et al., 2007). Além disso, estudos relatam que a deficiência de triptofano, precursor da 5HT, é considerada um fator de risco em pessoas portadoras do alelo s em 5-HTTLPR (PARKER; BROTHIE, 2011; RUHE; MASON; SCHENE, 2007).

Os estudos relacionados ao sistema serotoninérgico são intensos e já contribuíram bastante para a elucidação do distúrbio depressivo. Muitas vezes os estudos envolvendo serotonina ofuscaram aqueles envolvendo outros circuitos de monoaminas, porém isso fez-se necessário a partir do momento em que a deficiência de sinapses serotoninérgicas mostrou um aumento no risco de desenvolvimento da depressão e suicídio (YOUNG, 2007).

### **3.2.2. Noradrenalina**

A noradrenalina atua no sistema nervoso autônomo e é responsável pelo aumento da vigilância e atenção às informações sensoriais, ou seja, sua atividade aumenta em situações de estresse ou que demandam muita atenção e diminui durante o sono. Níveis muito aumentados de noradrenalina levam ao transtorno do pânico (maior

atividade do sistema nervoso simpático e sensação de terror) (STEHNO-BITTEL, 2008). Neurônios noradrenérgicos atuam fortemente em regiões cerebrais responsáveis pela emoção e cognição com funções que incluem a regulação do apetite, resposta ao prazer, satisfação sexual e comportamentos agressivos (MORET; BRILEY, 2011).

A ação da noradrenalina é vasta no cérebro e ocorre em diversas áreas que incluem o hipocampo, hipotálamo, amígdala e córtex cerebral. Isso sugere que qualquer alteração na rede noradrenérgica pode trazer prejuízos e implicar em diferentes distúrbios psicobiológicos (GODDARD et al., 2010).

Os receptores para NA são acoplados à proteína G e divididos em dois grandes subgrupos:  $\alpha$  e  $\beta$ , que agem predominantemente no relaxamento e contração de músculos e geram respostas inibitórias ou excitatórias no cérebro (STEHNO-BITTEL, 2008).

O cérebro adulto possui um fator de crescimento chamado BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) que controla a neurogênese e a sobrevivência dos neurônios. A neurogênese ocorre no hipocampo através de BDNF dependente de NA e 5HT e, pessoas com diminuição nos níveis de NA apresentam comprometimento na manutenção dos neurônios nessa área do cérebro (GODDARD et al., 2010).

Assim como a serotonina, a noradrenalina também conta com um transportador (NET) que possui função de autorrecaptação e é codificado pelo gene SLC6A2 (cromossomo 16q12.2). O gene NET possui alta homologia com os genes codificadores dos transportadores de 5HT e DA (BAFFA et al., 2010). Já foram feitos estudos sobre a relação dos polimorfismos no gene NET e a sua associação com a depressão e a resposta à antidepressivos, mas os dados ainda se mostram contraditórios (BAFFA et al., 2010; INOUE et al., 2007; MIN et al., 2009; MORET; BRILEY, 2011; WERNER; COVEÑAS, 2010).

Porém, sabe-se que a NA, tanto como neurotransmissor, quanto como modulador de outros neurotransmissores no SNC, tem um importante papel na sintomatologia da depressão e uma eficiente neurotransmissão noradrenérgica está relacionada com a melhora cognitiva e mental, sendo alvo de antidepressivos tricíclicos e ISRNs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina) (INOUE et al., 2007).

### 3.2.3. Dopamina

A dopamina atua em vias de sinalização relacionadas com a atividade motora, motivação e cognição (DUNLOP; NEMEROFF, 2007). Essas vias dopaminérgicas já foram descritas na fisiopatologia de distúrbios como a esquizofrenia e a doença de Parkinson. A dopamina também é associada ao sentimento de prazer e à noção de recompensa e motivação podendo influenciar diversos comportamentos como o apetite e o vício (TYE et al., 2013; STEHNO-BITTEL, 2008). As anfetaminas e a cocaína impedem a recaptação dessa monoamina pelo neurônio pré-sináptico prolongando sua atividade e causando euforia (STEHNO-BITTEL, 2008).

A dopamina exerce sua função no neurônio pós-sináptico por meio de receptores que são divididos em dois grupos: receptores da família D<sub>1</sub> e da família D<sub>2</sub>. Ambas as famílias comportam receptores acoplados à proteína G com 7 domínios transmembrana e suas quantidades variam (TYE et al., 2013).

Pacientes que sofrem de depressão apresentam maior quantidade de receptor de DA (D<sub>2</sub>) do que pessoas saudáveis (NEWBERG; AMSTERDAM; SHULTS, 2007). Acredita-se que isso seja uma resposta compensatória de *up-regulation* para potencializar a atividade dopaminérgica quando há deficiência de DA no SNC (RUHE; MASON; SCHENE, 2007; WERNER; COVEÑAS, 2010), o que inclusive corrobora com resultados encontrados em estudos postmortem de regiões cerebrais envolvidas com motivação e humor, e de fluido cerebrospinal (DUNLOP; NEMEROFF, 2007).

Em um estudo realizado em 2005 com pacientes depressivos e controles, utilizou-se sulfato de dextroanfetamina que, assim com a cocaína, aumenta a ação dopaminérgica no neurônio. Curiosamente, pacientes depressivos apresentaram melhor resposta de humor e efeitos relacionados à recompensa do que os controles. Utilizando imagem por ressonância magnética funcional (IRMf), observou-se que, os paciente com depressão apresentaram melhor resposta com a droga, porque contavam com um número maior de receptores de DA provenientes do mecanismo compensatório já anteriormente citado (TREMBLAY et al., 2005.).

Estudos relacionados a circuitos dopaminérgicos no cérebro foram intensamente ofuscados por estudos focados em circuitos serotoninérgicos e noradrenérgicos, quando se trata de depressão. Isso ressalta ainda mais a importância da DA nesse distúrbio, pois sabe-se que pacientes tratados com ISRSs (Inibidores Seletivos da Recaptção de

Serotonina) e ISRNs (Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina) não atingem completa remissão, e esses são antidepressivos que não atuam em neurônios dopaminérgicos, o que leva a crer ainda mais na participação dessa monoamina na patofisiologia da depressão (DUNLOP; NEMEROFF, 2007).

#### **3.2.4. Glutamato**

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e gera alterações neurais envolvidas no desenvolvimento e aprendizado (STEHNO-BITTEL, 2008). Quando em excesso, pode gerar excitotoxicidade no cérebro. Isso ocorre quando há superestimulação sináptica que leva ao acúmulo de cálcio no neurônio e pode levar à morte do neurônio. Esse acúmulo de glutamato pode ocorrer em casos de isquemia cerebral ou traumas (CORDIOLI, 2007; PURVES et al., 2001).

A maioria dos neurônios com atividade excitatória no cérebro são glutamatérgicos e, nos mamíferos, aproximadamente 70% das sinapses contém receptores que podem ser ativados pelo glutamato e estão em maior densidade no hipocampo, córtex cerebral, amígdala, estriatum e septum (MITCHELL; BAKER, 2010; PURVES et al., 2001).

Existem três principais receptores para o glutamato nos neurônios, são eles N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) e receptores de cainato. Quando o NMDA (presente no neurônio pós-sináptico) é ativado por meio da interação com glutamato, corre influxo de cálcio no neurônio, que ativa inúmeras proteínas quinases e fosfatases – vale lembrar que cada sinapse possui uma característica única e o receptor NMDA precisa de outros compostos além do glutamato para ativar a cascata de reação enzimática neuronal. Uma sinapse glutamatérgica se conclui com a recaptação do glutamato para o neurônio pré-sináptico ou células da glia adjacentes (CORDIOLI, 2007; MITCHELL; BAKER, 2010; SIGMA, 2016).

Em relação ao transtorno depressivo, observou-se que em muitos indivíduos sofrendo de depressão, os níveis de glutamato plasmáticos estavam elevados e estudos recentes associaram a utilização de antagonistas do NMDA, como a quetamina e o riluzol, com a melhora do comportamento depressivo em humanos e murinos

(MITCHELL; BAKER, 2010; PARISEA et al., 2013; PITTENGER et al., 2008). Em contrapartida, alguns estudos revelaram que a concentração de glutamina e glutamato em pacientes deprimidos estava diminuída e poderia estar aumentada em pessoas que sofrem de transtorno bipolar (AJILORE, et al., 2007; MITCHELL; BAKER, 2010; YILDIZ-YESILOGLU; ANKERST, 2006).

Isso evidencia que o papel do glutamato na depressão pode envolver receptores pré e pós-sinápticos e que há interação entre o sistema de monoaminas e o glutamato. Sabe-se também que neurônios GABAérgicos e glutamatérgicos trabalham em conjunto, o que indica forte probabilidade de haver disfunção de GABA na depressão do mesmo modo que há disfunção de glutamato (CHAKI; OKUBO; SEKIGUCHI, 2006; MITCHELL; BAKER, 2010).

### **3.2.5. GABA**

O GABA aparece em maior concentração no cérebro no mesencéfalo e no diencéfalo e possui atividade inibitória. Ele é metabolizado pela enzima GABA transaminase após sua recaptura pelo neurônio pré-sináptico ou células adjacentes da glia (CORDIOLI, 2007). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e a hiperatividade neuronal pode ser ocasionada por baixos níveis de neurotransmissores inibitórios, que é uma das causas de convulsões (STEHNO-BITTEL, 2008).

O GABA pode se ligar a dois receptores, GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. Os receptores GABA<sub>A</sub> funcionam como canal de Cl<sup>-</sup> e são encontrados em larga escala. São alvo de várias medicações anticonvulsivantes. Os receptores GABA<sub>B</sub> são canais iônicos que funcionam por meio de segundos mensageiros, são encontrados em menor quantidade e conferem resultados de ação lenta (STEHNO-BITTEL, 2008).

A relação do neurotransmissor GABA com distúrbios de humor foi observada pela primeira vez em 1980 por Emrich et al., que perceberam que a utilização de ácido valpróico, um agonista do receptor de GABA, era eficiente no tratamento de pacientes com transtorno bipolar (NOWAK et al., 2006.).

Um estudo realizado por Hasler et al. (2007) demonstrou por meio de técnicas de imagem in vivo que a concentração nos níveis de GABA e glutamato em pacientes

com depressão estava diminuída em relação à concentração presente nos controles, o que corrobora com resultados encontrados em estudos postmortem anteriores.

Acredita-se que a regulação de GABA possa ser modulada por emoções e estresse, pois estudos com modelos animais demonstraram que o estresse abaixava quase que totalmente a concentração nesse neurotransmissor no organismo. Baixas concentrações de GABA resultam em perda da inibição neuronal e aumentam as chances de excitotoxicidade causada por glutamato (HASLER et al, 2007).

### **3.3. Farmacoterapia**

As drogas psicotrópicas conseguem seus efeitos por meio da alteração neuroquímica do cérebro (SCHLAEPFER et al., 2008.). As principais classes medicamentosas para o tratamento da depressão estão descritas individualmente nesta revisão.

#### **3.3.1. IMAOs**

As primeiras drogas utilizadas no tratamento da depressão foram os inibidores da monoamina oxidase (iMAOs). Os iMAOs são utilizados como antidepressivos e ansiolíticos. Seu efeito se dá pela inibição da enzima monoamina oxidase, responsável pela degradação das aminas biogênicas no neurônio pré-sináptico. Porém, quando comparado com outros medicamentos antidepressivos, os iMAOs são bem menos utilizados, devido aos inúmeros efeitos colaterais e restrições dietéticas (BUENO, 2000; CORDIOLI, 2007).

Entre os efeitos adversos proporcionados pelo uso de iMAOs estão os efeitos sobre o sistema nervoso simpático, como hipotensão, insônia, aumento de peso e disfunção sexual e há o risco de hepatotoxicidade e crise hipertensiva caracterizada por náuseas, vômitos, cefaleia, sudorese e rigidez da nuca (CORDIOLI, 2007).

Existem iMAOs de efeito reversível e irreversível. Quando o efeito é reversível (como RIMA moclobemida, por exemplo), o medicamento possui meia-vida menor e são necessárias mais doses, já que o efeito é mais breve. Já os iMAOs de efeito irreversível (como fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida, por exemplo) provocam



uma ligação irreversível com a enzima MAO que leva à sua destruição e é preciso um intervalo de 10 a 14 dias para que o corpo possa sintetizar novamente a quantidade de enzima perdida (BUENO, 2000; CORDIOLI, 2007).

A tiramina é uma amina simpatomimética derivada da tirosina presente em alguns alimentos fermentados e, quando presente em grandes quantidades no corpo, eleva a liberação de catecolaminas. Durante o uso de iMAOs irreversíveis, esse excesso de catecolaminas não é controlado, pois não há degradação das mesmas, e seus efeitos no sistema nervoso são potencializados, podendo levar à uma crise hipertensiva (CORDIOLI, 2007; NAILA et al., 2010). Logo, indivíduos que utilizam esse tipo de antidepressivo devem evitar alimentos ricos em tiramina e também interações com medicamentos de efeito  $\alpha$ -adrenérgico (BUENO, 2000).

### 3.3.2. ATCs

Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) são compostos indicados para uma variedade de transtornos, incluindo depressão, transtorno de ansiedade e transtornos alimentares (CORDIOLI, 2007).

O mecanismo de ação desses antidepressivos consiste no bloqueio da recaptação de 5HT, NA e DA pelo neurônio pré-sináptico. Os ATCs também atuam como antagonistas competitivos de receptores muscarínicos colinérgicos, histamínicos tipo 1 e adrenérgicos ( $\alpha$  e  $\beta$ ), levando aos diversos efeitos colaterais associados à esse tipo de terapia antidepressiva (CORDIOLI, 2007; MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os efeitos colaterais gerados pelos ATCs dependem do sistema envolvido na neurotransmissão. São eles: **anticolinérgicos**: mediados pelo sistema nervoso autônomo e incluem boca seca, turvação visual, hipertensão ocular, retenção urinária, confusão. **Cardiovasculares**: hipotensão, taquicardia, achatamento das ondas T, prolongamento do intervalo QT e depressão do segmento ST no ECG. **Neurológicos**: ocorrem devido à ação anticolinérgica e podem gerar tremores das mãos, parestesias, bloqueio da fala, ataxia e mioclonias. **Endócrinos/ metabólicos**: o efeito anti-histamínico dos ATCs já foi associado com o aumento de peso presente. Galactorréia, amenorreia e disfunções sexuais ocorrem com menos frequência. Disfunções no eixo hipotálamo-hipofise também podem acontecer e levam à anorgasmia e impotência sexual (BUENO, 2000; CORDIOLI, 2007; MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os ATCs sofrem ação das enzimas do citocromo P450 (CYP450) – principalmente 2D6, 1A2, 3A4, 2C9 e 2C19 – no fígado e são largamente inativados, assim a concentração no plasma se mantém baixa, mas suficiente para que surja efeito. Quando ocorrem interações medicamentosas com fármacos que competem pela CYP450, como fluoxetina, citalopram, bupropiona e venlafaxina, as concentrações no plasma de ATCs podem aumentar para níveis alarmantes e gerar toxicidade (GILLMAN, 2007; SOARES, 2016).

### **3.3.3. ISRSs**

Muitos estudiosos acreditam que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) foram os primeiros fármacos antidepressivos que de fato se mostraram eficazes (LUNDBERG et al., 2012). Eles são indicados para o tratamento de depressão, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtornos alimentares (BUENO, 2000; CORDIOLI, 2007).

Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio do transportador de serotonina, 5HTT. Isso permite uma maior liberação de 5HT na fenda sináptica disponível para exercer seu efeito no neurônio (HOMBERG; SCHUBERT; GASPAR, 2010.).

O uso durante o período de lactação não é recomendado, pois aproximadamente 17% da dose de ISRS materna é passada para o leite e sintomas de abstinência do medicamento já foram relatados em recém-nascidos, como tremores e irritabilidade (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

ISRSs são mais eficientes em depressões moderadas e apresentam efeitos colaterais que incluem náuseas, diarreia, disfunções sexuais, tonteiras, perda do apetite, cefaleia, insônia e inquietação motora. Pacientes idosos com comprometimento renal devem se atentar à dose, pois a meia vida dessas drogas varia de 23 a 220 horas e o seu acúmulo no organismo pode se tornar tóxico (BUENO, 2000). Alguns tipos de ISRSs são capazes de inibir enzimas do citocromo P450, contribuindo para o acúmulo e toxicidade de outros medicamentos no corpo (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A síndrome serotoninérgica é uma condição que ocorre quando há interação medicamentosa que culmina em uma exagerada ação serotoninérgica no sistema nervoso. Drogas como L-triptofano, lítio, IMAOs e até mesmo ISRSs em doses aumentadas podem gerar os sintomas clínicos da síndrome. Esses sintomas formam a

tríade que inclui alterações do estado mental (confusão, agitação), hiperatividade autonômica (diarreia, febre, mudanças na pressão arterial, vômitos e náuseas) e anormalidades neuromusculares (mioclonias, tremores) (ALMEIDA; KOWACS, 2013; MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

O envolvimento de ISRSs e o suicídio foi bem divulgado, mas estudos mostraram que essa relação não condiz com a realidade e que, de fato, o número de suicídios diminuiu após a adoção de ISRSs como terapia. Entretanto, em pacientes que já apresentavam a idealização do suicídio, após o início do tratamento com ISRSs, mostraram melhora no quadro depressivo e maior agitação e inquietação. Isso os faz tentar concretizar seus planos suicidas. Pode-se dizer que o tratamento os tira de um quadro adênico e os faz ter coragem de efetivar o suicídio. Logo, pacientes que já apresentam essa idealização suicida, quando fizerem tratamento com ISRSs devem ser monitorados, principalmente durante as primeiras semanas (CORDIOLI, 2007; GIBBONS et al., 2007).

#### **3.3.4. Outros Fármacos**

Além das três classes medicamentosas listadas, também podem ser prescritos para tratamento do transtorno depressivo, medicamentos como: Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSNs), que possui efeitos colaterais semelhantes aos dos ISRSs; Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (ISRNs); e medicamentos dopaminérgicos, como a bupropiona (que é mais utilizada para cessação de tabagismo por ser um inibidor não competitivo dos receptores nicotínicos da acetilcolina) (CORDIOLI, 2007; ISTILLI et al., 2010; BUENO, 2000).

#### **3.4. Diagnóstico**

O diagnóstico da depressão é geralmente feito por um médico psiquiatra ou psicólogo e os critérios utilizados para fechar o diagnóstico da doença podem variar. Existe um sistema de diagnóstico padrão elaborado pela CID-10 para facilitar a comunicação entre profissionais da saúde em caso de paciente com suspeita de

depressão. Esse sistema consiste na análise da presença de sintomas fundamentais e acessórios no indivíduo e que, se combinados, determinam o tipo de episódio depressivo que está sendo manifestado (FLECK et al., 2009). O sistema está representado na tabela 1.

Tabela 1: Critério de diagnóstico de episódio depressivo segundo a CID-10.

<b>Sintomas fundamentais</b>
1. Humor deprimido
2. Perda de interesse
3. Fatigabilidade
<b>Sintomas acessórios</b>
1. Concentração e atenção reduzidas
2. Autoestima e autoconfiança reduzidas
3. Ideias de culpa e inutilidade
4. Visões desoladas e pessimistas do futuro
5. Sono perturbado
6. Apetite diminuído

\*Episódio leve: 2 fundamentais + 2 sintomas acessórios  
Episódio moderado: 2 fundamentais + 3 a 4 sintomas acessórios  
Episódio grave: 3 sintomas fundamentais + >4 acessórios

Fonte: Fleck et al. (2009).

Apesar de este ser o sistema utilizado no diagnóstico da depressão, o diagnóstico não deve ser fechado levando em consideração somente os fatores listados acima. Essa tabela foi criada para facilitar a comunicação entre profissionais, já que o transtorno depressivo é muito complexo e seu diagnóstico demanda tempo e atenção do profissional.

Várias formas de terapia para a depressão mostram-se eficazes. Além da terapia medicamentosa, a terapia cognitiva comportamental e a psicoterapia interpessoal são opções de tratamento que podem ser realizadas isoladamente, ou em conjunto com um

medicamento. Diferentes profissionais da saúde podem atuar no tratamento e diferentes abordagens devem ser feitas para cada paciente, pois a maneira como cada um responde à terapia é individual (WHO, 2016).

### **3.5. Papel do SUS**

Os diversos tratamentos para a depressão são conhecidos e eficientes, porém pouquíssimas pessoas afetadas recebem tratamento de fato. Em alguns países, estima-se que cerca de 90% das pessoas afetadas não recebem atendimento e isso é consequência de diversos fatores que incluem falta de investimento e recursos financeiros, falta de profissionais qualificados para o atendimento e todo o preconceito e estigma social que ainda existe em cima de distúrbios da saúde mental (WHO, 2016).

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde, realizada pelo Ministério da Saúde e o IBGE, no Brasil, 11,2 milhões de pessoas com mais de 18 anos são atingidas pelo distúrbio, o que corresponde a 7,6% da população. A depressão é mais comum em idosos (11,1%), e a prevalência é 10,9% nas mulheres e de 3,9% nos homens. A prevalência maior da doença se concentra nas regiões Sul e Sudeste, sendo de 12,6% e 8,4%, respectivamente, por serem regiões com maior concentração de idosos. Das pessoas que confirmaram ter o diagnóstico de depressão, 52% estão em tratamento farmacológico, 16,4% estão em tratamento psicoterápico e 46,4% receberam algum tipo de assistência médica no último ano (BRASIL, 2014a).

De acordo com uma pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde e o IBGE em 2014, 47,7% dos pacientes diagnosticados com depressão no país revelaram ter sido atendidos por algum serviço de saúde pública, como Unidades Básicas de Saúde, hospitais públicos e Centros de Atenção Psicossocial, em menor quantidade (BRASIL, 2014a).

Atualmente, o SUS oferece bupropiona (inibidor seletivo da recaptção de DA), amitriptilina, nortriptilina e clomipramina (ATCs), como parte de programas anti-fumo e em combate à dor crônica (BRASIL, 2012) (BRASIL, 2014b). E em 2011 o Programa Farmácia Popular incorporou também a fluoxetina (ISRS) em sua lista de medicamentos oferecidos com 90% de desconto (BRASIL, 2011).

Os distúrbios psiquiátricos, principalmente a depressão – por ser o distúrbio mais comum, impõe um verdadeiro desafio para os serviços de saúde pública, tendo em

vista que uma parcela mínima da população afetada procura atendimento nesses casos e a maioria dos pacientes é geralmente diagnosticada após buscar serviços de saúde para outra comorbidade. Além disso, há uma escassez de dados que envolvam estudos epidemiológicos de distúrbios psiquiátricos no Brasil, o que dificulta a tomada de medidas preventivas (LEITE et al., 2015).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gravidade do impacto social e econômico que o distúrbio depressivo proporciona na atualidade é alarmante, tendo este já sido caracterizado como o mal do século XXI. O suicídio já é a maior causa de morte entre jovens e a forma como a depressão é abordada no Brasil e no mundo dificulta a promoção de programas viáveis e eficientes contra a doença, que é de difícil diagnóstico e tratamento.

Dentre os mecanismos mais estudados para a compreensão da fisiopatologia da depressão estão: a deficiência de neurotransmissores moduladores do humor ocasionada por excessiva atividade da enzima MAO ou por deficiência de precursores desses moduladores. Essas alterações de concentração de moléculas no SNC ocasionam *up-regulation* de receptores nos neurônios pós-sinápticos, como tentativa de se aumentar a atividade neurotransmissora.

As formas de tratamento medicamentoso visam inibir a reabsorção dos neurotransmissores para que estes possam atuar na sinapse. As principais classes medicamentosas incluem: ISRSs, que são seletivos para 5HT; iMAOs, que inibem a destruição das monoaminas; e ATCs, que bloqueiam a reabsorção de NA e 5HT.

O SUS é desprovido de programas específicos para o gerenciamento e acompanhamento de pacientes depressivos, e os medicamentos oferecidos pelo sistema público de saúde que têm ação antidepressiva não são oferecidos com esse fim, e sim em programas anti-fumo e em combate à dor crônica.

Em suma, a depressão possui altíssimo potencial como alvo de pesquisas, já que seus mecanismos até hoje não foram completamente elucidados. E a escassez de dados epidemiológicos sobre a doença no Brasil demonstra o fraco envolvimento do SUS em relação à depressão e a importância de se investir em estratégias que diminuam a incidência e mortalidade desta condição que afeta a todos. Boa qualidade de vida e relações interpessoais saudáveis têm poder sobre a economia nacional e mundial.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AJILORE, O. et al. Measurement of brain metabolites in patients with type 2 diabetes and major depression using proton magnetic resonance spectroscopy. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 32, n. 6, p. 1224-1231, Jun. 2007.

ALMEIDA, R. F.; KOWACS, F. Síndrome serotoninérgica e as triptanas. **Headache**, St. Louis, v. 4, n. 1, p. 20-24, Jan./Fev./Mar. 2013.

BAFFA, A. et al. Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression. **Neuropsychobiology**, Basel, Suíça, v. 62, n. 2, p. 121-131, Jun. 2010.

BRASIL. Portal da Saúde. **Farmácia Popular: cinco novos medicamentos são ofertados nas unidades próprias do programa**. Maio, 2011. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/5321-farmacia-popular-cinco-novos-medicamentos-sao-ofertados-nas-unidades-proprias-do-programa>>. Acesso em: 17 Maio, 2016.

BRASIL. Portal da Saúde. **MS incorpora protocolo de tratamento da dor crônica**. Out. 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/2743-ms-incorpora-protocolo-de-tratamento-da-dor-cronica>>. Acesso em: 17 Maio, 2016.

BRASIL. Portal da Saúde. PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE **57,4 milhões de brasileiros têm pelo menos uma doença crônica**. Dez, 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/15974-57-4-milhoes-de-brasileiros-tem-pelo-menos-uma-doenca-cronica>>. Acesso em: 25 Abr. 2016.

BRASIL. Portal da Saúde. **Representante da OMS elogia Lei Brasileira Antifumo**. Ago. 2014. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/14319-representante-da-oms-elogia-lei-brasileira-antifumo>>. Acesso em: 17 Maio, 2016.

BUENO, J. R. Depressão: Etiologia e Opções Terapêuticas. In: BUENO, J.R.; Nardi, A. E. **Diagnóstico e Tratamento em Psiquiatria**, Rio de Janeiro: MEDSI, 2000. Capítulo 6, p. 145-169.

CANLI, T.; LESCH, K.-P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. **Nature Neuroscience**, New York, v. 10, n. 9, p. 1103-1109, Set. 2007.

CERVILLA, J. A. et al. The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT-Gene cohort. **Molecular Psychiatry**, New York, v. 12, n. 8, p. 748-755, Mar. 2007.

CHAKI, S.; OKUBO, T.; SEKIGUCHI, Y. Non-monoamine-based approach for the treatment of depression and anxiety disorders. **Recent patents on CNS drug discovery**, San Francisco, v. 1, n. 1, p. 1-27, Jan. 2006.

COWEN, P. J. Amine Depletors. In: Stolerman, I. P.; PRICE, L.H. **Encyclopedia of Psychopharmacology**, Edição 1, Berlin: Editora Springer-Verlag, 2014, p. 94-97.

CORDIOLI, A. V. Terapias Biológicas. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. **Compêndio de Psiquiatria Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica**, 9ª Edição, Porto Alegre: Artmed, 2007. Capítulo 36, p. 1036-1226.



DUNLOP, B. W.; NEMEROFF, C. B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, Estados Unidos, v. 64, n. 3, p. 327-337, Mar. 2007.

FEITOSA, F. B. A depressão pela perspectiva biopsicossocial e a função protetora das habilidades sociais. **Psicologia: Ciência e Profissão**, Brasília, v. 34, n. 2, p. 488-499, Abr./ Jun. 2014.

FLECK, M.P. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, supl. 1, p. S7-S17, Maio. 2009.

GIBBONS, R. D. et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 164, n. 9, p. 56-63, Set. 2007.

GILLMAN, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British Journal of Pharmacology**, Basingstoke, Hampshire, v. 151, n. 6, p. 737-748, Jul. 2007.

GODDARD, A. W. et al. Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. **Depression and Anxiety**, New York, v. 27, n. 4, p. 339-350, Abr. 2010.

GOLAN, D. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**, 3ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GOLDMAN, N. et al. The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR): allelic variation and links with depressive symptoms. **Depression and Anxiety**, New York, v. 27, n. 3, p. 260-269, Mar. 2010.

GUIMARÃES, S.S.; FALCÃO, G. Mentis cada vez mais doentes. **Gazeta do Povo**. Curitiba. 2012. Disponível em: < <http://psiquiatria-pr.org.br/noticia.php?cod=2548>>. Acesso em: 20 out. 2015.

HASLER, G. et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and  $\gamma$ -aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 64, n. 2, p. 193-200, Fev. 2007.

HOMBERG, J. R.; SCHUBERT, D.; GASPAR, P. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. **Trends in Pharmacological Sciences**, Kidlington, Oxford, v. 31, n. 2, p. 60-65, Fev. 2010.

INOUE, K. et al. No association of the G1287A polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, Tóquio, v. 30, n. 10, p. 1996-1998, Out. 2007.

ISTILLI, P. T. et al. Antidepressivos: uso e conhecimento entre estudantes de enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão preto, SP, v. 18, n. 3, p. 421-428, Jun. 2010.

KANDEL, E. R.. Transtornos de Humor, Depressão, Mania e Ansiedade. In: KANDEL, E.R.; SCHWARTZ, J.H.; JESSEL, T.M. **Princípios da Neurociência**, Quarta Edição, São Paulo-SP: Editora Manole, 2003. p. 1209-1223.

KARG, K. et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, Estados Unidos, v. 68, n. 5, p. 444-454, Maio. 2011.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, Reino Unido, v. 455, n. 7215, p. 894-902, Out. 2008.

LATTIMORE, K. A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. **Journal of Perinatology**, Filadélfia, v. 25, n. 9, p. 595-604, Set. 2005.

LEITE, I.C. et al. Carga de doença no Brasil e suas regiões, 2008. **Cadernos de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 31, n. 7: p. 1551-1564, Jul. 2015.

LUNDBERG, J. et al. Serotonin transporter occupancy with TCAs and SSRIs: a PET study in patients with major depressive disorder. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, New York, v. 15, n. 08, p. 1167-1172, Ago. 2012.

MARCUS, M; YASAMY, M. T.; OMMEREN, M; CHISHOLM, D. **Depression: A Global Public Health Concern**, WHO paper written for the World Federation of Mental Health. Saxena, S. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse. P. 6-8, 2012.

MEYER, J. H. et al. Elevated putamen D<sub>2</sub> receptor binding potential in major depression with motor retardation: an [11 C] raclopride positron emission tomography study. **American Journal of Psychiatry**, Washington, v. 163, n. 9, p. 594-602, Set. 2006.

MIN, W. et al. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. **Psychopharmacology**. Alemanha, v. 205, n. 3, p. 409-417. Maio, 2009.

MITCHELL, N. D.; BAKER, G. B. An update on the role of glutamate in the pathophysiology of depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 122, n. 3, p. 192-210, Jan. 2010.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, p. 24-40, Maio. 1999.

MORET, C.; BRILEY, M. The importance of norepinephrine in depression. **Neuropsychiatr Disease and Treatment**, Albany, Auckland, v. 7, n. Suppl 1, p. 9-13, Maio. 2011.

NAILA, A. et al. Control of biogenic amines in food—existing and emerging approaches. **Journal of Food Science**, Champaign, IL, Estados Unidos, v. 75, n. 7, p. R139-R150, Set. 2010.

NEGRÃO, M. M. Transtornos do Humor I, Maio, 2016. Disponível em: <[http://www.orgone.com.br/a\\_thumor1.html](http://www.orgone.com.br/a_thumor1.html)>. Acesso em: 17 Maio, 2016.

NEWBERG, A.; AMSTERDAM, J.; SHULTS, J. Dopamine transporter density may be associated with the depressed affect in healthy subjects. **Nuclear Medicine Communications**, Londres, v. 28, n. 1, p. 3-6, Jan. 2007.

NOWAK, G. et al. Antidepressant-like activity of CGP 36742 and CGP 51176, selective GABAB receptor antagonists, in rodents. **British Journal of Pharmacology**, Basingstoke, Hampshire, v. 149, n. 5, p. 581-590, Nov. 2006.

PARISE, E. M. et al. Repeated ketamine exposure induces an enduring resilient phenotype in adolescent and adult rats. **Biological Psychiatry**, Amsterdam, v. 74, n. 10, p. 750-759, Nov. 2013.

PARKER, G.; BROTHIE, H. Mood effects of the amino acids tryptophan and tyrosine. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 124, n. 6, p. 417-426, Dez. 2011.

PITTENGER, C. et al. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. **CNS drugs**, Auckland, v. 22, n. 9, p. 761-786, Ago. 2008.

PubliSBQ. **NORADRENALINA, C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>**. Maio, 2016. Disponível em: <<http://qnint.s bq.org.br/novo/index.php?hash=molecula.111>> . Acesso em: 17 Maio, 2016.

PURVES, D.; AUGUSTINE, G. J.; FITZPATRICK, D. **Neuroscience**. 2<sup>a</sup> edição. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001. Glutamate. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10807/>>. Acesso em: 04 Jun. 2016.

ROTHER, E. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, Jun. 2007.

RUHÉ, H. G.; MASON, N. S.; SCHENE, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. **Molecular Psychiatry**, New York, v. 12, n. 4, p. 331-359, Abr. 2007.

SATO, V. A. H., **Participação da serotonina no efeito tipo- antidepressivo induzido pela inibição da nNOS no hipocampo de ratos**, 2011. 73 f. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP. Ribeirão Preto, 2011.

SCHLAEPFER, T. E. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 33, n. 2, p. 368-377, Abr. 2007.

SIGMA-ALDRICH. **Glutamate/GABA Synthesis and Metabolism**. 2016. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/rbi-handbook/non-peptide-receptors-synthesis-and-metabolism/glutamate-gaba-synthesis-and-metabolism.html>>. Acesso em: 25 Abr. 2016.

SILVA, K. **Papel da via Núcleo Mediano da Rafe-Hipocampo Dorsal nos efeitos antidepressivos do tratamento com Imipramina**, 2011. 66 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2011.

SOARES, O. T. **Interações Medicamentosas em Psiquiatria**. Disponível em: <<http://www.ipqhc.org.br/pdfs/Psico.pdf>>. Acesso em: 04 Jun. 2016.

STAHL, S. M.; STAHL, S. M. **Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder**. 3ª Edição. Cambridge University Press, Reino Unido, 2000.

STEHNO-BITTEL, L. Sinapses e Transmissões Sinápticas. In: LUNDY-EKMAN, L. **Neurociência fundamentos para reabilitação**, 3ª Edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. Capítulo 3, p. 45-59.

SUAREZ, I.; BODEGA, G.; FERNANDEZ, B. Glutamine synthetase in brain: effect of ammonia. **Neurochemistry International**, Amsterdam, v. 41, n. 2, p. 123-142, Ago/Set. 2002.

TREMBLAY, L. K. et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 62, n. 11, p. 1228-1236, Nov. 2005.

TYE, K. M. et al. Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour. **Nature**, Reino Unido, v. 493, n. 7433, p. 537-541, Jan. 2013.

VASCONCELOS, F. H.; FREITAS, J. C. Filosofia e Saúde: As Enfermidades do Homem em Hipócrates e Platão. **Revista Cereus**, Gurupi, TO, v. 4, n. 1, p. 2-16. Jan/Abr. 2012.

WERNER, F; COVEÑAS, R. Classical Neurotransmitters and Neuropeptides Involved in Major Depression: a Review. **International Journal of Neuroscience**, Londres, v. 120, n. 7, p. 455–470, Jul. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. 2015. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/)>. Acesso em: 06 out. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **DEPRESSION, fact sheet**. Abr, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/#>>. Acesso em 25 Abr. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Disorders**. Fact Sheet n<sup>a</sup> 396. Set, 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/en/>>. Acesso em: 06 out. 2015.

YILDIZ-YESILOGLU, A.; ANKERST, D. P. Review of  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, Shannon, Irlanda, v. 147, n. 1, p. 1-25, Jun. 2006.

YOUNG, S. N. How to increase serotonin in the human brain without drugs. **Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN**, Ottawa, Canada, v. 32, n. 6, p. 394, Nov. 2007.