



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

IZA RAUANE ROCHA SANTOS

TERAPIA MEDICAMENTOSA E TERAPIAS COMPLEMENTARES PARA DEPRESSÃO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

MACEIÓ

2023

IZA RAUANE ROCHA SANTOS

TERAPIA MEDICAMENTOSA E TERAPIAS COMPLEMENTARES PARA DEPRESSÃO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao corpo docente do curso de farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Valter Alvino

MACEIÓ

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

S237t Santos, Iza Ruane Rocha.

Terapia medicamentosa e terapias complementares para depressão: uma
revisão integrativa de literatura / Iza Ruane Rocha Santos. – 2023.
66 f. : il. color.

Orientador: Valter Alvino.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas.
Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 55-66.

1. Depressão. 2. Antidepressivos. 3. Terapia medicamentosa. 4. Terapias
complementares. I. Título.

CDU: 615.1 : 616.895.4

Folha de aprovação

Iza Rauane Rocha Santos

Terapia Medicamentosa e Terapias Complementares para Depressão: Uma Revisão
Integrativa de Literatura

Revisão de literatura apresentada
como requisito parcial para obtenção
do grau de Bacharel em Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas -
UFAL, Campus de A.C. Simões.

Data de Aprovação: 10/08/2023

Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
 VALTER ALVINO DA SILVA
Data: 10/08/2023 16:16:50-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Valter Alvino Da Silva
Instituto de Ciências Farmacêuticas-UFAL
Orientador

Documento assinado digitalmente
 EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO
Data: 10/08/2023 16:35:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro
Instituto de Ciências Farmacêuticas-UFAL
Examinadora

Documento assinado digitalmente
 JOSE RUI MACHADO REYS
Data: 14/08/2023 20:05:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Rui Machado Reys
Instituto de Ciências Farmacêuticas-UFAL
Examinador

Dedico

A minha prima e irmã de alma, Gicelle

*Lourdes(in memoriam), fonte de inspiração,
por sua força e coragem. Nosso laço é eterno
e atravessa as barreiras da morte, te amarei
eternamente.*

AGRADECIMENTOS

A escrita de um trabalho como este, nunca é fácil, é necessário muito apoio e compreensão das pessoas ao nosso redor. Nada seria possível sem a contribuição desses seres que contribuíram de alguma forma, direta ou indiretamente na construção deste trabalho.

Gostaria de agradecer primeiramente à minha mãe, Roseane por ter acreditado em mim e sempre me apoiar, além de ser minha maior inspiração e símbolo de resiliência.

Agradeço também aos meus dois pais, Iranildo Santos e João Nadir que juntos formam a minha visão de pais incentivadores. Agradeço às minhas avós, Celina, Zélia e minha tia Iranilda que sempre ajudaram na minha formação de todas as maneiras possíveis.

A meu padrinho Carlos Eduardo e minha madrinha do coração Iranir pelo apoio em minha criação.

Agradeço a minha irmã Natally por me fornecer carinho e positividade em todas as vezes que chorei de desespero. A todos meus primos tão queridos, em especial Siuane, Emanuel, Everton e Jean por me ajudarem em tantos momentos.

Agradeço a toda minha família por acreditar em mim.

Aos meus amigos de infância que continuam comigo, aos amigos que colhi durante a graduação e me serviram de inspiração todos os dias, obrigada pelo apoio e companheirismo.

Agradeço aos professores do instituo de ciências farmacêuticas pelos conhecimentos e sabedoria passados.

A Meu orientador Prof. Dr. Valter Alvino obrigada pela paciência, apoio e confiança.

Resumo

A depressão é uma doença crônica complexa que afeta o cotidiano e âmbito social do indivíduo. Os medicamentos antidepressivos, primeira opção de tratamento, podem resultar em efeitos colaterais afetando habilidades cognitivas, motoras, e causar dependência. Diante desse cenário, novos tratamentos podem ser aliados à terapêutica tradicional para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O objetivo geral deste trabalho foi realizar um estudo através de uma revisão bibliográfica de literatura sobre a terapia medicamentosa e terapias complementares da depressão. As bases de dados utilizadas na pesquisa incluíram o portal de periódicos CAPES e seus sites associados, Google Acadêmico, PubMed, e Scientific Library Online (Scielo) entre janeiro e abril de 2023. Foram incluídas publicações variadas e artigos científicos dos últimos seis anos, com indivíduos adultos e que abordassem o: transtorno depressivo, sob tratamento antidepressivo medicamentoso e estudos que abordassem novas intervenções e tratamentos complementares a depressão. Treze estudos foram selecionados e estavam dentro dos critérios de inclusão. Os resultados foram mensurados a partir de escalas avaliadoras de depressão e revelaram que os medicamentos antidepressivos ainda são a primeira linha para tratamento para depressão, porém novos medicamentos como a cetamina apresentam efeitos rápidos e satisfatórios para depressão resistente ao tratamento (DRT). Tratamentos com fitoterapia e aromaterapia podem ser uma alternativa viável para pacientes com depressão leve a moderada, e terapias complementares com psicoterapia e exercícios físicos são comparáveis aos efeitos farmacológicos dos antidepressivos, podendo também potencializar os efeitos dos medicamentos se estiverem em combinação. A medicina complementar se mostra promissora no tratamento da depressão, e precisa de mais estudos sobre o tema e sua correlação com os tratamentos farmacológicos existentes.

PALAVRAS-CHAVE: depressão, tratamento, terapias complementares, antidepressivos, exercício físico, cetamina, psicoterapia.

Abstract

A complex chronic illness like depression affects an individual's daily life and social sphere. Antidepressant medications, the primary treatment option, may lead to side effects affecting cognitive and motor abilities, and can cause dependency. Given this scenario, new treatments can be integrated with traditional therapy to improve patients' quality of life. The general objective of this work is to conduct a study through a literature review on pharmacological therapy and complementary therapies for depression. The research databases used in this study included the CAPES periodicals portal and its associated websites, Google Scholar, PubMed, and the Scientific Library Online (SciELO) from January to April 2023. Various publications and scientific articles from the last six years were included, focusing on adult individuals, and addressing depressive disorder under antidepressant medication treatment, as well as studies exploring new interventions and complementary treatments for depression. Thirteen studies were selected, meeting the inclusion criteria. The results were measured using depression assessment scales and revealed that antidepressant medications still constitute the first-line treatment for depression; however, new medications such as ketamine have demonstrated rapid and satisfactory effects for treatment-resistant depression (TRD). Treatments involving herbal therapy and aromatherapy may offer a viable alternative for patients with mild to moderate depression, while complementary therapies such as psychotherapy and physical exercises are comparable to the pharmacological effects of antidepressants and can also enhance the antidepressant effects of medications when used in combination. Complementary medicine shows promise in depression treatment and requires further research on the topic and its correlation with existing pharmacological treatments.

KEYWORDS: antidepressants, depression, treatment, additional, ketamine, physical exercise, psychotherapies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de questões presentes na escala de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	19
Figura 2 - Resumo sobre antidepressivos	30
Figura 3 - Ação de óleos voláteis no Sistema Nervoso Central	39
Figura 4 - Diagrama do processo de busca de publicações de acordo com o Fluxo Prisma	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificações de Transtornos Depressivos pela CID - 11.....	12
Tabela 2– Classificações de Transtornos Depressivos pelo DSM-5.....	13
Tabela 3- Intervenções Psicoterapêuticas comuns para o tratamento da depressão	34
Tabela 4 - Resultados dos estudos analisados	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1. Classificação de Transtornos Depressivos	12
2.1.1. Transtorno Depressivo Maior	13
2.1.2. Transtorno Depressivo Persistente (Distímia)	15
2.1.3. Transtorno Misto Depressivo e Ansioso	15
2.1.4. Transtorno Disfórico Pré-Menstrual	15
2.1.5. Transtorno Depressivo Induzido por Substância ou Medicamento	16
2.1.6. Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica	16
2.1.7. Transtorno Depressivo Não Especificado.	16
2.1.8. Outro Transtorno Depressivo Especificado	17
2.2. Ferramentas de Diagnóstico.....	17
2.3. Fisiopatologia da Depressão	19
2.4. Tratamento Medicamentoso.....	20
2.4.1. Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs)	21
2.4.2. Inibidores Não Seletivos da Recaptação de Monoaminas.....	22
2.4.3. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)	24
2.4.4. Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs).....	26
2.4.5. Antidepressivos Atípicos	27
2.5. Tratamento Medicamentoso Não Convencional.....	30
2.5.1. Cetamina.....	30
2.5.2. Fitoterapia.....	31
2.5.3. Homeopatia.....	32
2.6. Tratamento Complementar	33
2.6.1. Psicoterapia.....	33

2.6.2.	Exercício Físico	36
2.6.3.	Aromaterapia	37
3.	OBJETIVOS	39
3.1.	Objetivo Geral.....	39
3.2.	Específicos	39
4.	MÉTODOS	40
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1.	Efeitos de Terapias Medicamentosas	46
5.2.	Efeitos de Terapias Medicamentosas Não Convencionais.....	46
5.3.	Efeitos das Terapias Complementares	48
5.4.	Combinação de abordagens para o tratamento	51
6.	CONCLUSÃO.....	53
	REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), aproximadamente 320 milhões de pessoas, em população mundial, sofreram com depressão em 2017, tornando-a um distúrbio extremamente comum. e recorrente (VARGAS; MARTINS; MARQUEZ, 2020). A depressão atinge, predominantemente as mulheres e se associa a graus de morbidade, e mortalidade relacionados ao suicídio (APA, 2014). No Brasil a prevalência de depressão ao longo da vida está em torno de 15,5%, sendo o segundo país com maior prevalência nas américas, segundo a Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2022).

A depressão pode ser definida como uma doença dentro do espectro de transtornos de humor, causando perturbações no humor normal e afetando sentimentos do indivíduo em determinado momento, causa perda de interesse em atividades cotidianas, redução de experimentação do prazer, falta da energia, e leva a problemas no espectro social (OMS, 2022; KATZUNG et al, 2017). Para a identificação da severidade do distúrbio, a depressão ainda, pode ser classificada em graus: leve, moderado ou grave. A relação com o tempo de duração das crises mede a sua cronicidade (APA, 2014).

A primeira escolha para o tratamento se dá pela terapia medicamentosa com a ação de agentes antidepressivos (KATZUNG et al, 2017). Existem evidências contundentes na literatura para a eficácia deste tipo de tratamento para depressão aguda, moderada e grave, onde há melhora dos sintomas e até remissão completa. Porém, segundo a última revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira sobre depressão, em pelo menos 30% dos episódios depressivos os pacientes não apresentam uma resposta satisfatória ao primeiro antidepressivo prescrito (FLECK et al., 2009).

A adesão pode ser comprometida em torno de 50% dos pacientes tratados com antidepressivos e esta situação ocorre devido a uma série de fatores, dentre eles, os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados para o tratamento (FLECK et al., 2009). O planejamento do tratamento, acompanhamento da farmacoterapia, e fatores que melhorem a qualidade vida do paciente podem amenizar o risco de recaída e recorrência (BAUER et al., 2013).

A fim de manter uma boa aliança para a remissão, o tratamento da depressão também deve incluir o uso de medidas integrativas de saúde para a melhoria do quadro. O uso da psicoterapia, com acompanhamento psicológico e intervenções para o paciente, ajuda a desenvolver habilidades para superar os sintomas da depressão e é um método que é validado

na terapêutica (QASEEM et al., 2016; FLECK et al, 2009). Além disso, a combinação de antidepressivos e psicoterapia no início do tratamento, favorece a prevenção e tratamento de casos de depressão resistente (BAUER, et al., 2009).

Desde 2006 o SUS disponibiliza o uso de Práticas Integrativas Complementares (PICs), métodos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais que buscam promoção da saúde e melhora de adesão ao tratamento de doenças crônicas, como a depressão (SILVA, VALSOLER E STORTTI, 2021). Terapias não medicamentosas com plantas medicinais, aromaterapia, e a prática de exercício físico também podem agir de forma complementar à terapia medicamentosa ou até mesmo como autores principais para o tratamento (FERNANDES et al, 2023).

Dada a grande quantidade de dados estatísticos, há necessidade de enfrentar o desafio que é a depressão com uma abordagem de tratamento complexo e individualizado que considere abordagens farmacológicas e não farmacológicas implementadas de maneira não invasiva, mas que obtenham efeitos satisfatórios. O reconhecimento de novos tratamentos adequados por meio dos profissionais de saúde é fundamental para melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade associada a essa condição de saúde (FERNANDES et al, 2023).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Classificação de Transtornos Depressivos

Os transtornos depressivos possuem características próprias dentro do espectro de transtornos de humor, tais características o diferem de outros diagnósticos relacionados a disfunções e outras doenças (APA, 2014).

A CID-11, ferramenta epidemiológica da OMS, classifica os transtornos depressivos como: *“humor depressivo (por exemplo, triste, irritável, vazio) ou perda de prazer acompanhada por outros sintomas cognitivos, comportamentais ou neurovegetativos que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo.”*

A depressão, segundo a CID 11 é de modo geral, dividida em: I) transtorno depressivo de episódio único, II) transtorno depressivo recorrente, III) transtorno distímico, IV) transtorno misto depressivo e ansioso, V) Outros transtornos depressivos VI) Transtornos depressivos não especificados.

Tabela 1 – Classificação dos Transtornos Depressivos pela CID – 11.

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS SEGUNDO A CID-11			
TRANSTORNO DEPRESSIVO DE EPISÓDIO ÚNICO.	TRANSTORNO DEPRESSIVO RECORRENTE	TRANSTORNO DISTÍMICO	OUTROS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS
LEVE	LEVE	DEPRESSÃO NERVOSA	TRANSTORNO MISTO DEPRESSIVO E ANSIOSO
MODERADO	MODERADO		
MODERADO COM SINTOMAS PSICÓTICOS	MODERADO COM SINTOMAS PSICÓTICOS		
COM GRAVIDADE NÃO ESPECIFICADA	GRAVE		
GRAVE	GRAVE COM SINTOMAS PSICÓTICOS		
GRAVE COM SINTOMAS PSICÓTICOS	OUTRO TRANSTORNO DEPRESSIVO RECORRENTE NÃO ESPECIFICADO		
TRANSTORNO DEPRESSIVO DE EPISÓDIO ÚNICO, NÃO ESPECIFICADO	TRANSTORNO DEPRESSIVO RECORRENTE, NÃO ESPECIFICADO		
EM REMISSÃO TOTAL			

Fonte: Adaptado de Classificação internacional das doenças (OMS, 2022).

O Manual de Diagnósticos Estatísticos de Transtornos Mentais, DSM-5 , publicado pela Associação Americana de Psiquiatria (APA), é referência neste tipo de diagnóstico e auxilia na formação de um sistema diagnóstico e estatístico de classificação de patologias mentais (APA, 2014).

O manual possui suas próprias classificações, porém de forma similar com a CID-11, difere os transtornos depressivos de transtornos bipolares, uma vez que a bipolaridade é descrita como classe diagnóstica, devido aos seus sintomas particulares (episódios maníacos), que os afasta do diagnóstico relacionados aos transtornos depressivos (TEODORO, SIMÕES, GONÇALVES, 2021).

A forma de classificação da DSM-5(2014) se dá de forma mais detalhada e abrangente pois é focada em diagnóstico clínico e inclui os seguintes termos: I) Transtorno Disruptivo de Desregulação do Humor; II) Transtorno Depressivo Maior (Episódios depressivo); III) Transtorno Depressivo Persistente (Distímia); IV) Transtorno Disfórico Pré-menstrual; V) Transtorno Depressivo Induzido por Substância/Medicamento; VI) Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica; VII) Outro Transtorno Depressivo Especificado; VIII) Transtorno Depressivo Não Especificado.

Tabela 2– Classificação de Transtornos Depressivos pelo DSM-5

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS SEGUNDO O DSM-5
TRANSTORNO DISRUPTIVO DE DESREGULAÇÃO DO HUMOR
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR
TRANSTORNO DEPRESSIVO PERSISTENTE (DISTÍMIA);
TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL;
TRANSTORNO DEPRESSIVO INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA/MEDICAMENTO
TRANSTORNO DEPRESSIVO DEVIDO A OUTRA CONDIÇÃO MÉDICA
OUTRO TRANSTORNO DEPRESSIVO ESPECIFICADO
TRANSTORNO DEPRESSIVO NÃO ESPECIFICADO

Fonte: Adaptado de Manual de Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (APA, 2014).

2.1.1. Transtorno Depressivo Maior

O transtorno depressivo maior apresenta vários sintomas, em uma fase depressiva, podendo apresentar sintomas psicóticos ou não, é definido como um episódio depressivo que

dura pelo menos duas semanas e é acompanhado por sintomas como humor deprimido, sentimentos de inutilidade, desesperança, agitação e letargia (APA, 2014).

O grau do episódio depressivo, indicam se este é leve, moderado ou grave, e de acordo com sua periodicidade pode se manifestar em um único episódio, em que algum trauma desencadeia o desenvolvimento da depressão maior (APA, 2014). Pode ser também intermitente quando o indivíduo apresenta sintomas em certos períodos da vida. A prevalência sugere que o transtorno depressivo maior é mais comum em mulheres do que em homens (OMS, 2022; DEL PORTO 1999).

O transtorno depressivo de episódio único pode estar associado a fatores como eventos estressantes na vida, traumas na infância, baixo suporte social e fatores ambientais (SANTA CATARINA. RAPS, 2015). O transtorno depressivo recorrente pode estar associado a um episódio que coincide com determinada estação, possuindo algum estressor psicológico ocorrente naquela época específica do ano (OMS, 2022).

O episódio de depressão que apresenta até cinco sintomas sem ou com pouco comprometimento funcional, é classificado como grau leve. Já o paciente que apresenta um episódio depressivo moderado possui de cinco a vários sintomas presentes em grau acentuado, onde ele normalmente possui dificuldade em realizar suas ações cotidianas (OMS, 2022).

A depressão maior grave é marcada com a presença da maioria de sintomas marcantes e angustiantes, juntamente com a perda de autoestima, ideias de desvalia e culpa, fatores que podem levar ao suicídio. Apresenta também sintomas “somáticos” como a perda de peso, ausência de libido, perda de sono ou sono excessivo e perda do apetite. Pode ser subdividida de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos (DEL PORTO, 1999; APA, 2014).

Quando diagnosticada, a depressão grave psicótica, possui, além dos sintomas descritos anteriormente, o acréscimo de alucinações, ideias delirantes e lentidão psicomotora o que basicamente impede que o paciente consiga realizar atividades sociais normais aumentando o risco de suicídio, desnutrição e desidratação (OMS, 2022; SANTA CATARINA. RAPS, 2015).

Estudos mostram que o transtorno depressivo maior pode ser influenciado por condições genéticas e que uma possível sensibilidade genética ligada à depressão pode variar entre os indivíduos, levando a diferenças nas respostas depressivas (YUAN et al, 2020).

2.1.2. Transtorno Depressivo Persistente (Distímia)

O transtorno distímico. representa a fase crônica do transtorno depressivo, possui um início precoce, onde sua prevalência na infância, na adolescência e início da idade adulta são altas (APA, 2014). É caracterizado por um humor depressivo persistente e irritabilidade generalizada constante (OMS, 2022). A duração dessa fase crônica pode durar até dois anos, onde sintomas como insônia ou hipersonia, baixa energia, falta de concentração, indecisão e sentimentos de desesperança são sentidos na maioria dos dias (QASEEM, et al, 2016).

2.1.3. Transtorno Misto Depressivo e Ansioso

A depressão associada à ansiedade ocorre quando há presença de sintomas de ansiedade e depressão, por um período de duas semanas ou mais. A abordagem terapêutica deve priorizar o alívio dos sinais que causam mais prejuízo funcional. Os indicativos depressivos incluem humor deprimido e perda de interesse em atividades. Enquanto os de ansiedade podem incluir: sensação de nervosismo, incapacidade de controlar pensamentos preocupantes, medo, alerta constante e sintomas autonômicos simpáticos relacionados (tremor, palpitação, boca seca, dor de estômago). A junção de dois transtornos, a ansiedade e depressão, causam sofrimento significativo, no âmbito sócio pessoal do indivíduo (OMS, 2022). O diagnóstico nesse subtópico da depressão é recente, e geralmente está relacionado a depressão leve, esta ação pode levar ao subdiagnóstico levando ao paciente apresentar algum episódio depressivo no futuro (FLECK et al, 2009).

2.1.4. Transtorno Disfórico Pré-Menstrual

Este tipo transtorno é tratado como transtorno depressivo, pois apresenta um padrão de sintomas relacionados ao humor durante o período pré-menstrual, comparável à de um transtorno mental como o episódio depressivo maior ou o transtorno de ansiedade generalizada (APA, 2014). Sinais como: disforia, sintomas de ansiedade, humor deprimido, irritabilidade e pensamentos destrutivos são relatados em ambas comorbidades. Há também a presença de sintomas somáticos (letargia, dor nas articulações, aumento de apetite) e cognitivos (falta de concentração, esquecimento) que podem se apresentar de forma grave e causar dano significativo na vida pessoal e social, da paciente que menstrua (TEODORO, SIMÕES, GONÇALVES, 2021; OMS, 2022).

Os sintomas têm um período específico para começar, geralmente vários dias antes do início da menstruação, e melhoram dentro de alguns dias após o início da menstruação podendo se tornar ausentes em até uma semana após o início da menstruação. Para a confirmação de um diagnóstico, a paciente deve ter tido uma fase folicular livre de sintomas ter experimentado o transtorno disfórico por pelo menos dois ciclos (APA, 2014).

2.1.5. Transtorno Depressivo Induzido por Substância ou Medicamento

O uso de algumas medicações e substâncias podem levar a apresentação de sintomas do transtorno depressivo, perturbações de humor, diminuição ou perda de interesse nas atividades que antes eram prazerosas são alguns deles. As evidências podem persistir até a suspensão da droga ou até em algum tempo depois o desuso. Indivíduos que estejam passando por períodos de abstinência ou intoxicação por drogas de abuso podem apresentar características deste distúrbio. O diagnóstico é sustentado por exames físicos e laboratoriais (APA, 2014).

2.1.6. Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica

De acordo com o DSM-5 (2014) uma condição médica pode ser a causa de sintomas comuns a transtornos depressivos devido aos efeitos fisiológicos diretos de outra doença presente. Para tal é necessário estabelecer se o mecanismo fisiológico e etiologia que liga a condição médica a perturbação do humor.

É necessária a avaliação de certos fatores como, a associação de tempo da condição médica geral em relação ao início do transtorno, como também, a presença de características atípicas presentes no diagnóstico de transtornos depressivos pode ajudar na avaliação. São exemplos de doenças que podem induzir a depressão: doença de Parkinson, lesões cerebrais traumáticas e hipotireoidismo (APA, 2014)

2.1.7. Transtorno Depressivo Não Especificado.

Há situações em que as informações e critérios são insuficientes para realizar o diagnóstico para depressão, mas o paciente possui sintomas característicos de um transtorno depressivo, logo, este é caracterizado como um transtorno depressivo não especificado (APA, 2014).

2.1.8. Outro Transtorno Depressivo Especificado

Alguns transtornos depressivos possuem sintomas específicos que causam alterações no humor, causando sofrimento ou prejuízo funcional na vida do paciente, porém não se encaixam em nenhuma classe de diagnóstico dentro da depressão. Alguns exemplos desse transtorno depressivo incluem: depressão breve recorrente, episódio depressivo de curta duração e episódio depressivo com sintomas insuficientes (APA, 2014).

2.2. Ferramentas de Diagnóstico

O diagnóstico da depressão depende de vários aspectos para serem avaliados, tanto externos (fatores ambientais e sociais) quanto internos ao paciente (fatores biológicos, genéticos e psicológicos). Os problemas de vida, ou estados de tristeza nem sempre são causados por transtornos mentais, por isso, a construção diagnóstica necessita de cuidados. A partir da coleta de dados e sintomas clínicos, anamnese, e história clínica, estes fatores devem ser bem avaliados para que não sejam interpretados de uma maneira incorreta, e ocorrer um possível caso de subdiagnóstico (FRANCES, 2015).

É importante entender a necessidade do paciente de ser ouvido e compreendido, e que os sintomas apresentados causam sofrimento e comprometimento clinicamente significativos. Nessas circunstâncias o profissional de saúde responsável, psiquiatra ou psicólogo, precisa de boas referências, como os critérios da Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados à Saúde (CID-11) da Organização Mundial da Saúde e as diretrizes indicadas pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (SANTA CATARINA. RAPS, 2015).

Os testes e escalas de depressão são um meio de extrair informações para a avaliação da situação clínica do paciente. Os scores obtidos por meio de questionários se transformam em números que podem indicar gravidade dos sintomas, condição do quadro clínico e auxílio no diagnóstico. Ademais as escalas podem ser cruciais para processos de rastreio, quantificação de dados e epidemiologia. As escalas podem ser distintas entre si e variam em aspectos, como teorias de base, dimensionalidade, número de itens na entrevista, resposta do paciente, fatores ligados ao estilo de vida e formas de aplicação (BAPTISTA, 2018).

Existem cerca de 12 escalas utilizadas para medir diretamente a depressão, dentre elas as mais citadas em estudos, e que estão presentes nas avaliações desta revisão, são: o Inventário

de Depressão de Beck (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), entre outras (BAPTISTA, BORGES, 2016).

O BDI é um dos instrumentos mais conhecidos e estruturados, elaborado em 1961, é composto por 21 itens que categorizam sintomas e atitudes, descrevem manifestações comportamentais cognitivas, afetivas e somáticas da depressão, ao longo do questionário o paciente conta com quatro alternativas de respostas, que avaliam a severidade da doença (MALUF, 2002).

A Escala de Classificação de Depressão de Hamilton (HDRS) foi desenvolvida no final dos anos 1950 para avaliar a eficácia da primeira geração de antidepressivos e rapidamente se tornou a medida padrão para a gravidade da depressão nos anos seguintes. É uma escala que depende da habilidade do entrevistador em obter as informações necessárias (BAGBY et al, 2004), e possui versões com diferentes quantidades de itens, sendo as mais utilizadas as com 17 e com 21 itens, estes que avaliam os sintomas somáticos e cognitivos (VIDAÑA et al, 2017; CARROZZINO et al, 2020).

Figura 1 - Exemplo de questões presentes na escala de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

17 - Avaliação baseada na observação CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA) 0 () Reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento. 1 () Reconhece estar, mas atribui a causa a má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso, etc. 2 () Nega estar doente. ESCORE TOTAL HAM-17 ITENS TOTAL: DATA: NÚMERO:

Fonte: Moreno R. A., Moreno R. B., 2000.

A escala HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), é um medidor simples e que pode ter como principal função a identificação de síndromes depressivas e ansiosas em pacientes hospitalizados. É constituída por 14 itens para medir sintomas depressivos e sete para medir sintomas de ansiedade (BAPTISTA, 2012).

A SCID-CV é uma ferramenta criada com métodos e conceitos do MSD-5 pode ser utilizada na clínica ou na pesquisa, seus especificadores permitem avaliar a gravidade, de transtornos bipolares e transtorno depressivo (FIRST et al, 2017).

A escala de Impressão Clínica Global (CGI) foi desenvolvida para avaliar pacientes em ensaios clínicos e observar mudanças que ocorrem com o tratamento durante o período de acompanhamento. É uma escala avaliada pelo observador, composta por três partes, inclui gravidade da doença, melhora e gravidade dos efeitos colaterais (TASCI et al, 2019).

Outras escalas aplicadas nos estudos incluem, a Escala de Avaliação de Depressão de Asberg (MADRS), Depression Anxiety and Stress Scale (DASS), Mindful Attention Awareness Scale (MAAS), Avaliação de Perfil de Estados de Humor (POMS), Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva (QIDSSR) e o Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9) (BIGHETTI, ALVES, BAPTISTA, 2014).

2.3. Fisiopatologia da Depressão

Existem algumas hipóteses para a fisiopatologia da depressão. Estudos demonstram que a depressão é uma doença multifatorial, influenciada por fatores biológicos, somáticos, genéticos e ambientais. Assim, os episódios depressivos podem ocorrer com um fator desencadeante ou apresentar um conjunto de fatores, que afetam o sistema nervoso central (OMS, 2022; RANG & DALE, 2016).

A hipótese monoaminérgica indica que a depressão é consequência de um déficit funcional de neurotransmissores importantes na transmissão sináptica, noradrenalina, serotonina e dopamina (5HT). Nesta hipótese, o sistema “tri monoaminérgico” a qual esses neurotransmissores fazem parte, apresenta uma diminuição significativa gerada pela recaptação feita no neurônio pré-sináptico (RANG & DALE, 2016).

As monoaminas estão presentes na modulação de funções corticais e límbicas, sua deficiência se associam a ansiedade, impulsividade e perda de energia (KATZUNG, 2017). O apoio a esta hipótese se dá principalmente pelas associações entre os efeitos clínicos de vários antidepressivos que apaziguam os sintomas de depressão, como também, pelo mecanismo de ação desses fármacos que influenciam na transmissão monoaminérgica no cérebro. Porém, ensaios para obter evidências mais diretas, estudando metabolismo de monoaminas em pacientes deprimidos, ou analisando alterações no número de receptores cerebrais, não geram

informações contundentes para interpretação pois apresentam fatores que não são específicos da depressão (RANG & DALE, 2020).

O tempo de latência para a resposta de antidepressivos no tratamento da depressão pode ser explicado pela hipótese dos receptores, que indica uma disfunção nos receptores monoaminérgicos, por meio do aumento da concentração dos neurotransmissores levando a hipersensibilidade dos receptores monoaminérgicos, e seu aumento. Esses fatores levariam a uma subregulação-adaptativa. O tempo de adaptação desses receptores seria proporcional ao tempo dos primeiros sinais de efeitos clínicos de antidepressivos (CORRÊA et al, 2021).

O envolvimento do sistema neuroendócrino, especificamente, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) responsável pela liberação do hormônio de crescimento e do cortisol pode estar envolvido em algum mecanismo da depressão, pois acredita-se que anormalidades ligadas a este eixo podem desregular hormônios ligados ao estresse. Níveis elevados de cortisol relacionados a falta de regulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) são relatados ao transtorno depressivo, como consequência se observa sintomas relacionados ao humor. Essa hipótese geralmente está ligada a tipos mais graves de depressão (KATZUNG, et al., 2017).

A hipótese monoaminérgica da expressão gênica, diz que a depressão ocorre em decorrência de uma deficiência na transdução de sinais do neurotransmissor monomaniaco e de seu neurônio pós-sináptico. Para essa terceira hipótese, possivelmente, a falha nessa transdução de sinal se dá por um gene-alvo do fator neurotrófico derivado do cérebro, o BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) (KATZUNG, 2017), este julga a viabilidade dos neurônios cerebrais. Em decorrência das situações de estresse, este fator pode ser inativado, gerando apoptose de neurônios na região do hipocampo, o que pode gerar um transtorno depressivo (CORRÊA, et al. 2021).

2.4.-Tratamento Medicamentoso

O tratamento de primeira escolha para depressão é o medicamentoso, pois este, é implementado e estudado desde 1956 com a introdução da Imipramina, um agente antipsicótico, para a melhora de estados de humor em pacientes deprimidos (CORRÊA, et al, 2021). Desde então, os fármacos antidepressivos têm evoluído e atualmente existem várias classes com mecanismos mais elucidados. Os medicamentos antidepressivos têm sua eficácia comprovada em reduzir principalmente a depressão em sua fase aguda, ajudando no declínio da morbidade e risco de suicídio nesses casos (FLECK et al, 2009).

Para o tratamento da depressão, é necessário estabelecer uma meta, onde se tem como objetivo final, a remissão de sintomas. Para tal, a terapia geralmente se divide em 3 fases: fase aguda que dura de 3 a 8 semanas buscando a diminuição dos sintomas e controle de efeitos colaterais, fase de continuação que busca a prevenção de recaída e estabilização do paciente para sua volta à normalidade, esta dura de 6 a 12 meses. Por fim a fase de manutenção, com duração de até dois anos, busca preservar o paciente para que este não entre em recaída com novos episódios depressivos (FLECK et al, 2009; CORRÊA et al, 2021).

O principal objetivo dos antidepressivos é aumentar o nível dos neurotransmissores na fenda sináptica e impedir que estes sejam degradados ou resguardados por seus neuro transportadores (RANG & DALE, 2016).

Existe a possibilidade de o paciente não responder ao tratamento, após um período de oito semanas, nessas ocasiões é recomendado alterar o medicamento adicionar um fármaco com outro de mecanismo de ação diferente, ou apostar em outras abordagens terapêuticas. Se mesmo assim o paciente não responder ao tratamento, é dito que o paciente apresenta um quadro de depressão resistente ao tratamento, e é necessário avaliar quais abordagens serão seguidas, há perspectivas de novos fármacos nesse contexto, como a cetamina, devido ao seu tipo de ação rápida no sistema nervoso central (DIAS et al, 2022, GOODMAN e GILMAN, 2019).

2.4.1. Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs)

A classe de inibidores da monoaminoxidase MAO ou IMAO foi a primeira de antidepressivos a serem utilizados na clínica, após a observação da ação antidepressiva de um medicamento primariamente utilizado para a tuberculose, a Iproniazida. Esses fármacos causam inibição da enzima monoaminoxidase (KATZUNG et al, 2017).

Segundo RANG & DALE (2016) a MAO possui duas isoformas, a MAO-A, presente no tecido cerebral, intestino, fígado e pele é responsável por controlar principalmente a concentração de serotonina na forma 5-HT dentro do neurônio, além disso sua presença na parede intestinal é importante na inativação de amins endógenas e ingeridas na alimentação, como a tiramina. A MAO- B se localiza também no cérebro, placenta, linfócitos e tem preferência de pela feniletilamina e a dopamina. A ação de inibir essas enzimas provoca um aumento na concentração, principalmente de serotonina (5-HT), como também de norepinefrina e dopamina, como consequência o indivíduo pode experimentar euforia, aumento da atividade motora e excitação.

Os inibidores da monoaminoxidase não são muito utilizados atualmente devido a seus efeitos indesejados, os primeiros fármacos desta classe causavam inibição irreversível da enzima e não se diferenciavam entre as duas isoenzimas principais, MAO-A e MAO-B. Mesmo assim foram descobertos inibidores reversíveis e que mostram seletividade para as duas isoenzimas, o que reacendeu o interesse por essa classe de fármacos. Há menos efeitos colaterais nesses novos fármacos, porém ainda não são medicamentos de primeira escolha para a depressão (CORRÊA et al, 2021; RANG & DALE, 2016).

OS IMAO são classificados em não seletivos e irreversíveis: iproniazida, isocarboxazida, tranilcipromina e fenelzina; seletivos e irreversíveis para MAO-A: clorgilina; e seletivos e reversíveis: brofaromina, moclobemida, toloxatona, befloxatona. Como inibidor irreversível e seletivo da MAO-B, A Selegilina foi uma descoberta dessa classe que não possui efeito como antidepressivo, devido a ação principal da MAO-A na degradação de neurotransmissores, mas percebeu-se que seria um medicamento útil para a doença de Parkinson pois possui ação no circuito da dopamina (CORRÊA et al, 2021).

Além de inibir a degradação de dopamina e noradrenalina, há também a inibição da degradação das catecolaminas por parte dos IMAO, podendo desencadear hipertensão arterial. Quando ocorre a ingestão de produtos ricos em tiramina (queijos curados, vinhos e cervejas), o impedimento da degradação de tiramina pela MAO-A presente no intestino, estimula a liberação de noradrenalina, produzindo efeitos noradrenérgicos exacerbados, esse mecanismo é chamado de “reação do queijo”. A utilização de outros antidepressivos, agentes depressores do sistema nervoso e anestésicos concomitantemente com os IMAO também podem potencializar esses efeitos e não deve ser feita. Além disso se houver a necessidade troca de fármaco antidepressivo, deve -se esperar um período aproximado de uma semana para que não haja risco de interação (KATZUNG et al, 2017).

A estrutura desses antidepressivos explica os efeitos indesejáveis, uma vez que são similares às aminas biogênicas, passam a inibir não só a MAO, mas interferir no metabolismo de outros fármacos (CORRÊA, et al 2021). Existem outros efeitos relatados como: tremores, insônia e, em situações de superdosagem, convulsões (YUAN et al, 2022).

2.4.2. Inibidores Não Seletivos da Recaptação de Monoaminas

São fármacos clássicos inseridos na primeira geração de antidepressivos (antidepressivos clássicos). Na década de 50, estes medicamentos foram criados para o

tratamento da esquizofrenia, mas com a ausência de resultados para esta doença com o tempo foram detectadas ações antidepressivas. Devido a sua estrutura química também são conhecidos como inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas ou heterocíclicos, e podem conter de um, até quatro anéis (STAHL, 2014).

Diferentemente dos IMAO, o uso de ADTs ainda é feito de forma ampla, apesar de seus efeitos adversos. Um dos motivos para a utilização nos dias de hoje é serem muito semelhantes em eficácia e tempo de duração em relação a outros antidepressivos. Além disso sua toxicidade é reduzida, ou menor que a dos IMAOs, logo, o risco de superdosagem é mais facilmente contido. São exemplos principais destes fármacos: as aminas terciárias imipramina, amitriptilina e clomipramina, aminas secundárias desipramina, nortriptilina, maprotilina e amoxapina (RANG & DALE, 2016; QASEEM et al, 2016).

O mecanismo de ação desses fármacos consiste em inibir a recaptação de noradrenalina (maprotilina e desipramina) serotonina (5-HT e 5-HT₂) e dopamina (D₁ e D₂), em menor proporção pelo bloqueio dos seus transportadores (NET e SERT) no terminal nervoso pré-sináptico. Além disso esses antidepressivos bloqueiam receptores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos. Todas essas ações nos receptores são responsáveis por muitos efeitos adversos. e a maioria delas é resultado da utilização de fármacos não seletivos como a amitriptilina, nortriptilina e da clomipramina (STAHL, 2014; WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016).

Estudos mostram que o agrupamento amino presente na maioria dos ADTs pode ser responsável pela maior seletividade para a recaptura da noradrenalina e a ação estimulatória pela recaptura de serotonina o que pode levar a efeitos sedativos. A sedação também pode ser causada pelo bloqueio dos receptores H₁ histamínicos e logo nas primeiras semanas de uso, esta pode ser observada na maioria dos casos (STAHL, 2014, CORRÊA et al, 2021).

A resposta do bloqueio dos receptores muscarínicos leva a visão turva, retenção urinária, taquicardia sinusal, arritmias, que podem apresentar risco a vida, se estiver em superdosagem. Os ADTs também bloqueiam os receptores α -adrenérgicos, causando hipotensão ortostática, tonturas e taquicardia reflexa. Os efeitos adversos dos ADTs podem ser relatados também quando há a utilização de outro fármaco que seja dependente da metabolização hepática por enzimas do Citocromo P450 (CYP), isso pode levar aos fármacos a entrarem em estado de competição e não serem eliminados corretamente (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016).

O efeito esperado para o tratamento com ADTs é a melhora do humor, vontade realizar atividades, alerta mental, e reduzir a morbidade em pelo menos de 50 % dos indivíduos com que fazem o tratamento para depressão. Esses sinais de melhora geralmente levam de 2 semanas ou mais para aparecerem e seus efeitos podem depender da resposta do paciente, porém é possível também ser ajustada a dosagem, que pode ser reduzida gradualmente para melhorar a tolerância (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016).

O uso desses medicamentos deve bastante cuidadoso, uma vez que, possuem um índice terapêutico estreito. Geralmente sua dosagem é diária e única devido a seus metabólitos ativos com meia vida prologada, variando de 8 a 80 horas. Porém como geralmente são fármacos utilizados em casos de depressão grave, isso gera uma alerta para pacientes com risco de suicídio. A fim de evitar crises descontinuação e efeitos de rebote, se sua descontinuação de uso for necessária, esta deve ser lenta e com acompanhamento médico (GOODMAN e GILMAN, 2019).

Por mais que os antidepressivos tricíclicos estejam longe do ideal, a necessidade que estes mostraram para o tratamento, abriu uma busca por fármacos que atuassem mais seletivamente e com maior rapidez, além de produzir menos efeitos adversos. Isto levou ao desenvolvimento da produção dos inibidores da captura de serotonina 5-HT entre outros antidepressivos mais modernos (RANG & DALE, 2016).

2.4.3. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs)

Os inibidores seletivos da captação de serotonina (ISRS) são fármacos antidepressivos de nova geração que inibem especificamente a recaptação da serotonina, diferentemente dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), que inibem a captação de norepinefrina e de serotonina não seletivamente (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL, 2016; QASEEM et al, 2016).

Por esse fator, os ISRS têm pouca atividade em receptores muscarínicos, α -adrenérgicos e H1-histamínicos, logo, não apresentam a maioria dos efeitos adversos dos antidepressivos clássicos. Com um índice terapêutico maior e serem mais seguros no tratamento, foram gradativamente substituindo os antidepressivos de primeira geração e atualmente são os antidepressivos mais prescritos no mercado. Os ISRSs incluem os fármacos: fluoxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016; GOODMAN e GILMAN, 2019).

Devido ao bloqueio da captação de serotonina provocado pelos ISRS, esse neurotransmissor fica mais disponível e por mais tempo na fenda sináptica (ação prolongada). Como a maioria dos antidepressivos, os ISRS precisam de um tempo médio de duas semanas para produzir a melhora no humor, esse fato não anula a possibilidade de o paciente não responder ao tratamento com um fármaco específico, onde a saída seria a substituição por outro. Apesar da efetividade comprovada, é importante salientar que o benefício de tratamento pode demorar até doze semanas ou mais (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016; GOODMAN & GILMAN, 2019; RANG & DALE, 2016).

Esses fármacos possuem um tempo de meia vida de médio a longo, sendo a fluoxetina com o tempo mais longo, cerca de 50 horas. Este fato conversa com as interações com outros fármacos (antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos) e enzimas do CYP450, portanto pacientes com algum nível de insuficiência hepática devem ter o uso desses medicamentos reduzido (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016; RANG & DALE, 2016).

Segundo Corrêa e colaboradores (2021), apesar revolução que o tratamento com esses fármacos trouxe, o principal efeito adverso e causa do abandono do tratamento é a disfunção erétil, causada principalmente pelo uso de paroxetina, ela possui uma ação inibidora na enzima do óxido nítrico sintetase, o que justifica a disfunção erétil.

Podemos citar ainda como efeitos adversos observados: a anorgasmia, redução da libido, ganho de peso, náuseas, vômito, agitação, ansiedade, alterações no sono e efeitos extrapiramidais. O que provocaria esses fatores seria provavelmente, a interação nos receptores colinérgicos e serotoninérgicos. Completando esta teoria, a ação da serotonina aumentada em praticamente todos os receptores 5HT de todas as vias serotoninérgicas podem levar a efeitos colaterais por ações próprias da serotonina (STAHL, 2014; GOODMAN e GILMAN, 2019).

Outros feitos clínicos são dirigidos ao uso de ISRS, a fluoxetina por exemplo, possui efeitos sobre o receptor 5-HT_{2C}, indicando efeitos antibulimia (CORRÊA et al, 2021), levando ao ganho de peso e pró-cognição (STAHL, 2014).

A sertralina possui efeitos em receptores em $\mu 1$, contribuindo, provavelmente, para efeitos ansiolíticos, tratamento da depressão ansiosa como também efeitos na recaptação de dopamina, promovendo efeitos antiparkinsonianos. A fluvoxamina possui efeitos sobre D₂ bloqueando-o e promovendo efeitos antipsicóticos, porém leva a efeitos extrapiramidais ao interagir com antipsicóticos, provocando parkinsonismo medicamentoso. O citalopram pode

levar a sedação pois tem efeitos nos receptores H1 (CORRÊA et al, 2021; STAHL, 2014).

2.4.4. Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)

Os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (noradrenalina) ou IRSNs, inibem a recaptação da serotonina (5-HT) e noradrenalina, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica pela inatividade de transportadores de serotonina e de norepinefrina (KATZUNG, et al, 2017).

Demonstram sua efetividade no tratamento de depressão em pacientes nos quais os inibidores da recaptação de serotonina não se mostraram eficazes. Esses medicamentos melhoram também os sintomas físicos dolorosos que acompanham a depressão, isso se deve ao efeito inibidor para modulação dessas dores por vias serotoninérgicas e noradrenérgicas. Em contraste com os antidepressivos tricíclicos que também apresentam efeitos contra dores neuropáticas, os IRSNs possuem menos efeitos adversos (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016; STAHL, 2014).

Dentre os fármacos mais utilizados dessa classe, a venfalexina, é um dos fármacos IRSNs, onde sua inibição de norepinefrina é dependente de dose. Apesar de possuírem pouca atividade em receptores dopaminérgicos, podem ocasionar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, constipação, diarreia, cefaleia, insônia, vertigem, xerostomia, prurido e disfunção sexual. Em doses elevadas, pode ocorrer aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca. Outros medicamentos em destaque são: desvenlafaxina, levomilnaciprana e duloxetina e o melnaciprano que é um potente inibidor do transporte serotonina, porém inibe mais noredrenalina (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016; STAHL, 2014; GOODMAN e GILMAN, 2019).

A venfalexina e a duloxetina são eliminados por metabolismo hepático e por excreção renal, logo em pacientes com insuficiência renal ou hepática esses fármacos devem ser evitados. As meias vidas desses medicamentos têm um tempo menor do que os ISRS e possuem (5 a 11 horas) e um intervalo menor de suspensão para a utilização de outros fármacos, como os antidepressivos tricíclicos (GOODMAN e GILMAN, 2012).

2.4.5. Antidepressivos Atípicos

Os antidepressivos atípicos, formam um grupo de fármacos com várias ações, locais diferentes e com alguns mecanismos pouco elucidados. Fazem parte desse grupo: bupropiona, mirtazapina, nefazodona, trazodona, vilazodona e vortioxetina (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016).

Como fármaco mais conhecido dos antidepressivos atípicos, a Bupropiona tem seu mecanismo de ação, ainda controverso e pouco conhecido, mas estudos mostram que a principal hipótese é que ela forneça bloqueio na recaptação de dopamina e noradrenalina. Também possui ação noradrenérgica, porém os mecanismos envolvidos não são claros, e é questionável a intensidade de sua ação dopaminérgica. É um fármaco direcionado aos sintomas de redução de “afetos positivos”, melhorando o entusiasmo, autoconfiança, interesse, energia e prazer do paciente (STAHL, 2014; WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016; GOODMAN e GILMAN, 2019).

A Bupropiona tem a capacidade de diminuição de sintomas de abstinência por algumas substâncias como a nicotina. Seus efeitos adversos mais frequentes podem incluir boca seca, náusea sudoração, nervosismo e tremores. Por ter uma estrutura semelhante às anfetaminas e uma possível ação em neurônios no hipotálamo, o indivíduo pode ter uma redução de ingestão alimentar, por este motivo aqueles que sofrem de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia não são indicados para tratamento com Bupropiona (CORRÊA et al, 2021; WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016).

A Mirtazapina é um antagonista de receptores 5-HT₂, que age pelo aumento da neurotransmissão de serotonina e norepinefrina, além disso serve como antagonista nos receptores pré-sinápticos α_2 . É, assim como outros antidepressivos atípicos, sedativo devido à sua potente atividade anti-histamínica, mas não causa os efeitos adversos como os antidepressivos tricíclicos (ADTs) (WHALEN, FINKEL, PANAVELIL 2016). Sua ação no aumento do apetite geralmente é relatada e isso pode levar a aumento de massa corpórea (WHALEN, FINKEL e PANAVELIL, 2016; MORENO, HUPFELD MORENO e SOARES, 1999). A ação sedativa, pode ser útil em pacientes deprimidos com dificuldade para dormir e é observada em baixas doses, de 15 mg por dia, porém em doses mais elevadas, de 30 mg por dia, há uma ação majoritária da neurotransmissão noradrenérgica, o que diminui esse fator (SCORALICK, CAMARGOSA e NÓBREGAA, 2015).

A Nefazodona e trazodona são fármacos inibidores fracos da captação de serotonina, seu mecanismo de ação mostra interação com receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A} e 5-HT_{2A}),

de estímulo e antagonismo. Essa ação promove o aumento de glutamato e dopamina que age como melhora para os sintomas depressivos (STAHL, 2014). Os dois fármacos são sedativos, provavelmente devido à potente atividade bloqueadora H1 (CORRÊA, et al, 2021).

Com um mecanismo de ação moduladora para a serotonina a Vortioxetina, melhora os sintomas da depressão pela inibição da recaptação de serotonina, além de fazer o agonismo de receptores 5-HT_{1A} e agir com antagonismo para 5-HT₃ e 5-HT₇ (CORRÊA et al, 2021). Seus efeitos adversos possuem relação com o sistema digestivo levando a náuseas, êmese e constipação, devido a suas ações serotoninérgicas (STAHL, 2014). É um fármaco relativamente novo no mercado e seu uso foi liberado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2013 (ANVISA, 2013).

Figura 2 – Resumo sobre antidepressivos.

Subclasse, fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos	Aplicações clínicas	Farmacocinética, toxicidades, interações
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRSs)				
- Fluoxetina - Citalopram - Escitalopram - Paroxetina - Sertralina	Bloqueio altamente seletivo do SERT • pouco efeito sobre o NET	Aumento agudo da atividade sináptica serotoninérgica • alterações mais lentas em várias vias de sinalização e atividade neurotrófica	Depressão maior, transtornos de ansiedade • transtorno de pânico • TOC • TEPT • sintomas vasomotores perimenopausa • transtorno de alimentação (bulimia)	Meia-vida de 15-75 h • atividade oral • Toxicidade: bem tolerados, porém causam disfunção sexual • risco de síndrome serotoninérgica com IMAOs • Interações: alguma inibição das CYP (fluoxetina, 2D6, 3A4; fluvoxamina, 1A2; paroxetina, 2D6)
• Fluvoxamina: semelhante aos anteriores, porém aprovada apenas para o comportamento obsessivo-compulsivo				
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA (IRSNs)				
- Duloxetina - Venlafaxina - Levomilnaciprana	Bloqueio moderadamente seletivo do NET e do SERT	Aumento agudo da atividade simpática serotoninérgica e adrenérgica	Depressão maior, distúrbios com dor crônica • fibromialgia, sintomas perimenopausa	Toxicidade: anticolinérgico, sedação, hipertensão (venlafaxina) • Interações: alguma inibição da CYP2D6 (duloxetina, desvenlafaxina) • interações da CYP3A4 com a levomilnaciprana
• Desvenlafaxina: o metabólito desmetil da venlafaxina, cujo metabolismo ocorre pela fase II, em lugar da fase I CYP				
• Milnaciprana: aprovada apenas para fibromialgia nos Estados Unidos; significativamente mais seletiva para o NET do que para o SERT; pouco efeito sobre o DAT				
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADTs)				
- Imipramina - Muitos outros	Bloqueio misto e variável do NET e do SERT	Semelhantes aos IRSNs, mais bloqueio significativo do sistema nervoso autônomo e dos receptores de histamina	Depressão maior que não responde a outros fármacos • transtorno de dor crônica • incontinência • TOC (clomipramina)	Meia-vida longa • substratos da CYP • metabólitos ativos • Toxicidade: anticolinérgicos, efeitos α -bloqueadores, sedação, ganho de peso, arritmias e crises convulsivas em superdosagem • Interações: indutores e inibidores da CYP
MODULADORES DOS RECEPTORES 5-HT				
- Nefazodona - Trazodona - Vortioxetina	Inibição do receptor 5-HT _{2A} • a nefazodona também bloqueia fracamente o SERT Antagonista nos receptores 5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₃ ; agonista parcial no receptor 5-HT _{1B} ; agonista no receptor 5-HT _{1A} ; inibe o SERT	A trazodona forma um metabólito (m-cpp) que bloqueia os receptores 5-HT _{2A/2C} Modulação complexa dos sistemas serotoninérgicos	Depressão maior • sedação e hipnose (trazodona) Depressão maior	Meia-vida relativamente curta • metabólitos ativos • Toxicidade: bloqueio modesto dos receptores α e H ₁ (trazodona) • Interações: a nefazodona inibe a CYP3A4 Extensamente metabolizada pela CYP2D6 e por conjugação com ácido glicurônico • Toxicidade: distúrbios GI, disfunção sexual • Interações: aditiva com agentes serotoninérgicos
TETRACÍCLICOS, UNICÍCLICOS				
- Bupropiona - Amoxapina - Maprotilina - Mirtazapina	Aumento da atividade da norepinefrina e dopamina (bupropiona) • Inibição do NET > SERT (amoxapina, maprotilina) • liberação aumentada de norepinefrina, 5-HT (mirtazapina)	Liberação pré-sináptica de catecolaminas, porém sem efeito sobre a 5-HT (bupropiona) • a amoxapina e a maprotilina assemelham-se aos ADTs	Depressão maior • abandono do tabagismo (bupropiona) • sedação (mirtazapina) • a amoxapina e a maprotilina são usadas raramente	Metabolismo extenso no fígado • Toxicidade: baixa o limiar convulsivo (amoxapina, bupropiona); sedação e ganho de peso (mirtazapina) • Interações: inibidor da CYP2D6 (bupropiona)
INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (IMAOs)				
- Fenelzina - Tranilcipromina - Selegilina	Bloqueio da MAO-A e da MAO-B (fenelzina, não seletiva) • inibição seletiva irreversível da MAO-B (selegilina em baixa dose)	A formulação transdérmica da selegilina produz níveis que inibem a MAO-A	Depressão maior que não responde a outros fármacos • doença de Parkinson (selegilina)	Eliminação muito lenta • Toxicidade: hipotensão, insônia • Interações: crise hipertensiva com tiramina, outros simpatomiméticos indiretos • síndrome serotoninérgica com outros agentes serotoninérgicos, petidina

SERT, transportador de serotonina; NET, transportador de norepinefrina; TOC, transtorno obsessivo-compulsivo; TEPT, transtorno por estresse pós-traumático; DAT, transportador de dopamina.

Fonte: KATZUNG, B.G.; MASTERS, S. B.; TREVOR A.J. Farmacologia Básica e Clínica, 2017.

2.5.Tratamento Medicamentoso Não Convencional

2.5.1. Cetamina

A cetamina é um anestésico geral utilizado na prática clínica há pelo menos 30 anos, em cirurgias pediátricas, obstétricas, cardiovasculares pacientes com queimaduras e cirurgias de diversos animais (CORRÊA et al, 2021). Por causar sintomas psicoativos dependentes de dose como, sonhos prazerosos, elevação do humor, euforia, distorções visuais e sensação de empatia, se tornou uma substância utilizada como droga de abuso, em sua maioria por jovens. Geralmente entre esse público, é comum a denominação com o nome de “Key”, “Special K” ou “Vitamine K” (PIRES, 2020).

Sua ação antidepressiva foi observada, pois possui ação através do antagonismo não competitivo de receptores NMDA glutamatérgicos, acoplados no interior dos canais iônicos, resultando no impedimento do influxo de cálcio, não deixando ocorrer a despolarização celular, e reduzindo a estimulação do sistema nervoso central (SNC). A estrutura química da cetamina produz dois isômeros ativos farmacologicamente: S e R. O enantiômero S com nome de escetamina, possui maior afinidade pelos receptores alvo e apresenta mais resultados para efeitos antidepressivos (CORRÊA et al, 2021; DIAS et al, 2022; PIRES, 2020).

Segundo Dias e colaboradores, 2022, um estudo clínico utilizou cetamina por via oral durante 28 dias, resultando em efeitos antidepressivos prolongados sem modificações comportamentais, houve resultados em estudos em que a cetamina é utilizada em infusões, onde já na primeira infusão, com dose mínima de 0,5 mg/kg, foi possível perceber seus efeitos antidepressivos. Os efeitos adversos mais relatados foram perda de memória, diarreia e perturbação do sono e vigília (DIAS et al, 2022).

Desde 2020 a ANVISA por meio da Resolução Nº 4.408, de 29 de outubro de 2020, deferiu o medicamento Spravato® tendo como princípio ativo a escetamina, em forma de spray nasal para tratar pacientes com depressões graves, o medicamento foi desenvolvido pelo Serviço de Psiquiatria do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia (HUPES/UFBA), vinculada à Rede da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Ele é patrocinado pela Janssen, empresa farmacêutica da Johnson & Johnson®, e vem sendo desenvolvido há mais de uma década. Além do Brasil, sua liberação aconteceu nos EUA e em agências regulatórias na Europa (BRASIL, 2020).

Em 2022 a cetamina e a escetamina foram movidas da lista de medicamentos C1 para B1. Apesar da mudança seu uso é restrito para estabelecimentos de saúde de acordo com a Resolução nº 607.

Alguns órgãos como o Conselho Regional de Medicina do Ceará (CREMEC, 2021) se manifestaram sobre o uso e a eficácia da cetamina para o alívio dos sintomas depressivos, melhora do humor geral e diminuição da idealização suicida, chegando inclusive a indicá-la em casos de depressão resistente ao tratamento (DRT) e em casos não responsivos a tratamentos anteriores com outros antidepressivos, devido a sua rápida resposta e efeitos adversos diminuídos (CREMEC, 2021).

Contudo, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) pede cautela para esse novo tratamento, pois os benefícios desse tratamento para depressão resistente ao tratamento, ou após tentativa de suicídio, ainda não foram totalmente comprovados a longo prazo (CFF, 2022). Logo o uso da escetamina não substitui os antidepressivos para uso crônico. Por ser indicado para uso de emergência, seu uso precisa ser monitorado por profissionais habilitados e especializados (DIAS et al, 2022).

2.5.2. Fitoterapia

Inserida na Medicina Complementar, a fitoterapia é uma terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais, em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de outras substâncias alopáticas, ativas ou isoladas, na mesma fórmula. O uso de plantas medicinais no Brasil, foi implantado como uma terapia integrativa desde 2006, graças a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF). Tem sido uma prática útil, por sua eficácia e seu baixo custo operacional (DIAS et al, 2017).

Plantas medicinais têm sido alvo de estudos para possíveis tratamentos fitoterápicos para depressão. Espécies como o *Hypericum perforatum* L. (BORGES, SALVI E SILVA, 2019), *Melissa officinalis* L. e a *Lavandula angustifolia* Mill. (ARAJ-KHODAEI et al, 2020) tem se mostrado como uma alternativa eficaz a outros agentes terapêuticos e apresentam, no geral, mecanismos de ação no sistema nervoso central (SNC), modulando receptores e neurotransmissores. Todavia são recomendadas avaliações e supervisões médicas para a administração desses fitoterápicos, uma vez que cada um possui suas contraindicações (REIS et al, 2017).

A planta *Hypericum perforatum* L, conhecida como erva-de-são-jão vem sendo utilizada no tratamento dos quadros depressivos unipolares, e vários estudos comprovam sua eficácia terapêutica para o tratamento de depressão leve a moderada (APAYDIN et al, 2016). O *H. perforatum* L. mostra afinidade por três diferentes sistemas de recaptura de neurotransmissores, onde a hiperforina, presente em suas flores, é o principal responsável por seu efeito terapêutico (ARAJ-KHODAEI et al, 2020). No Brasil, a ANVISA adicionou a tarja vermelha para a erva- de -são-jão, assim, sua venda se dá por prescrição médica. Esse fato se deve a interação com outros fármacos, como os Inibidores da MAO, que pode culminar numa síndrome serotoninérgica (ANVISA, 2021).

Segundo Araj-Khodaei e colaboradores (2020), a *Melissa officinalis* e *Lavandula angustifolia* Mill apresentam potencial para alívio de sintomas depressivos. A *Melissa officinalis* ou erva-cidreira é utilizada para fins estimulantes e antidepressivos, onde o registro mais antigo, data de 1000 anos atrás (ARAJ-KHODAEI, et al, 2020). Seu possível mecanismo de ação se dá através da inibição da MAO (monoamina oxidase) e pelo aumento da neurotransmissão da noradrenalina (BORGES, SALVI E SILVA, 2019).

A *Lavandula angustifolia* Mill ou Lavanda é comumente usada para distúrbios do humor, como inquietação ou insônia. Existem dados limitados sobre o efeito da lavanda na depressão, no entanto, demonstrou efeitos no sistema nervoso e parece ser eficaz na redução da depressão e exaustão nervosa. Em um estudo comparativo com a fluoxetina, os efeitos de *M. officinalis* e *L. angustifolia* se mostraram satisfatórios e foram ainda melhores quando foram utilizadas juntamente com o tratamento medicamentoso (ARAJ-KHODAEI et al, 2020).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), classifica essas duas dessas plantas na RDC N° 02, de 13 de maio de 2014 (lista de registro simplificado de fitoterápicos), com sedativas, antidepressivas e efetivas para distúrbios do sono. Estão na lista de liberação: o hipérico, para estados depressivos leves e moderados e melissa, para distúrbios do sono. (ANVISA, 2014; REIS, et al, 2017).

2.5.3. Homeopatia

A homeopatia é uma abordagem baseada na teoria de que medicações utilizadas para tratamento de uma doença, quando administradas em um indivíduo sadio, causaria sintomas semelhantes ao enfermo, logo o medicamento estimularia o organismo a combater a doença. Mostra-se como um método relevante utilizado por homeopatas para tratar depressão e possui

medicações específicas para isso, embora suas ações farmacológicas não tenham sido completamente comprovadas (VIKSVEEN, RELTON E NICHOLL, 2017).

O SUS enquadra a homeopatia como prática integrativa de saúde complementar, porém para que o paciente tenha o acesso a prática homeopata através do sistema, é necessária a busca de informações pois os atendimentos variam conforme as regiões, no Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2015).

O médico homeopata leva em consideração a totalidade do indivíduo, ademais, esse tipo de abordagem inclui uma anamnese longa envolvendo a coleta de histórico, exame clínico, discussão das opções de tratamento, aconselhamento, mudanças de estilo de vida e por fim a prescrição medicamentosa de homeopáticos (LOPES et al, 2019).

Viksveen e colaboradores (2017) realizaram o primeiro estudo controlado randomizado pragmático a fim de saber se o tratamento fornecido por homeopatas seria eficaz, para a depressão. A partir do tratamento homeopático com sessões de acompanhamento regulares foi possível perceber uma melhora de pacientes em relação ao grupo tratado com placebo. O estudo não tratou a eficácia dos medicamentos e sim o tratamento homeopático como um todo (VIKSVEEN RELTON E NICHOLL, 2017).

O uso da homeopatia com acompanhamento regular, pode mostrar melhora e alívio dos sintomas depressivos, pois não apresenta efeitos colaterais significativos aos pacientes que receberam medicamentos convencionais (LOPES et al., 2019). Porém são necessários mais estudos clínicos para que se tenham resultados mais satisfatórios (VIKSVEEN, RELTON E NICHOLL, 2017).

2.6.Tratamento Complementar

Existirem vários fatores que podem comprometer o tratamento farmacológico para depressão: a falta de recursos, fatores pessoais relacionado ao estigma de doenças mentais, efeitos colaterais dos antidepressivos, alto custo de medicamentos, posologia complexa, profissionais não qualificados para acompanhamento, e diagnóstico inadequado podem levar a comprometer a adesão do paciente (VIDAÑA et al, 2017).

2.6.1. Psicoterapia

A psicoterapia é um método de tratamento recomendado para a depressão que usa princípios psicológicos como comunicação verbal e a relação terapêutica, os quais buscam

aliviar os sintomas psíquicos que levam ao paciente a dor ou sofrimento. A busca por resolver problemas pessoais de natureza emocional ou psicológica, estimula o desenvolvimento pessoal, portanto, seu papel é auxiliar o paciente a lidar ou alterar problemas de ordem emocional, cognitiva ou comportamental. Se mostra como uma alternativa potencialmente eficaz no tratamento da depressão, onde, com base em estudos, a psicoterapia pode ser equivalente ou superior aos antidepressivos no tratamento da depressão unipolar (EELLS, 1999). É recomendada principalmente para pacientes com algum tipo de relutância ao uso de medicamentos e para além disso se se mostra mais acessível e necessária a cada dia (CORDIOLI, 2019).

A American Psychiatric Association (APA) recomenda a psicoterapia focada na depressão para indivíduos acometidos com depressão maior de leve a moderada. Psicoterapias como a terapia cognitivo comportamental (TCC) e psicoterapia interpessoal (IPT), estão listadas como de primeira escolha pela associação. Existem vários tipos de abordagens terapêuticas comportamentais, terapias breves, dinâmicas, interpessoais e terapias contextuais que também podem ser abordadas (PARENTE, 2020). A maioria delas usa métodos fundamentados em conhecimentos teóricos, com características semelhantes. Um resumo sobre elas consta na Tabela 3 (CORDIOLI, 2019).

Tabela 3- Intervenções Psicoterapêuticas comuns para o tratamento da depressão

INTERVENÇÕES PSICOTERAPÊUTICAS COMUNS PARA O TRATAMENTO DEPRESSÃO	
INTERVENÇÃO	DRESCRIÇÃO
Terapia interpessoal (TIP)	Concentra-se em relacionamentos e como abordar questões relacionadas a eles.
Terapia cognitivo comportamental (TCC)	Inclui um componente comportamental na terapia cognitiva, onde há uma busca na reestruturação sobre as emoções, e comportamentos, baseadas em eventos significativos.
Mindfulness	Promove a aceitação com curiosidade e sem julgamento seus próprios pensamentos, comportamentos e sensações corporais com foco no momento presente
Terapia de Ativação comportamental	Utiliza de metas e tarefas a serem, a fim de estimular os pacientes a saírem, de um estado deprimido e conseguir executar tarefas programadas
Terapia psicodinâmica	Concentra-se em sentimentos conscientes e inconscientes e experiências passadas.

Fonte: Adaptado de Qaseem et al (2016) e Cordioli (2019).

A terapia interpessoal (TIP) é favorável para o progresso do tratamento antidepressivo, Saloheimo e colaboradores (2016) mostram resultados da intervenção quando comparam os efeitos com as alternativas de convencionais, foi visto que a TIP foi responsável por mostrar

uma melhor adesão ao tratamento farmacológico e conseguiu resultados semelhantes ao tratamento convencional com redução de 50% na escala de Hamilton. (SALOHEIMO et al, 2016).

A terapia comportamental cognitiva (TCC) consiste em uma abordagem que focaliza o trabalho sobre os fatores cognitivos e reconhece a influência do pensamento sobre o afeto, o comportamento, fatores biológicos e ambientais. Conta com a participação ativa do paciente no tratamento, de modo que este seja auxiliado a identificar percepções distorcidas, que podem levar a mudanças de comportamentos, além de atrelar significados a acontecimentos, pessoas, sentimentos e demais aspetos da sua vida (PARENTE, 2020). Com a evolução do paciente, é possível lidar com o pensamento baseado na realidade, onde o atendimento clínico fornece meios de suporte ao julgamento realístico dos fatores que promovem a depressão (NAKAGAWA et al, 2017).

Nakagawa et al. (2017) executaram um estudo (ensaio clínico randomizado controlado) com pacientes com depressão resistente ao tratamento. Dois grupos, foram comparados, um tratado somente com fármacos antidepressivos e outro grupo com TCC atrelada ao tratamento farmacológico. Ao final do estudo foi possível concluir que o grupo que utilizou a TCC adicionada a terapia medicamentosa teve o maior alívio dos sintomas depressivos e responsividade ao tratamento, demonstrando que a TCC pode ajudar na resposta clínica de pacientes com esse tipo de transtorno (NAKAGAWA et al, 2017).

A Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT), é uma terapia desenvolvida em 2002 para depressão recorrente. Ela une aspectos da Terapia Cognitivo Comportamental para a depressão, como a ênfase na mudança da consciência e estados de pensamento, e práticas de mindfulness onde há a observação e aceitação das sensações corporais, cognições e emoções e entendimento da natureza da mente. Além disso o uso desta terapia está relacionado à redução de 44% do risco de recaída em pacientes com histórico de três ou mais recaídas de sintomas depressivos (ALMEIDA, DERMAZO E NEUFELD, 2020).

Almeida e colaboradores (2020) realizaram um estudo de casos múltiplos utilizando a MBCT. Os participantes dos estudos mostraram redução significativa dos sintomas de depressão, assim como níveis de ansiedade e estresse mensurados pela ferramenta DASS (Depression Anxiety and Stress Scale), este fato mostra que a indicação da MBCT para transtornos depressivos é uma opção promissora de tratamento. Além disso o protocolo

utilizado no estudo pode ser implementado para terapia em grupo, o que seria um benefício em termos de custo-efetividade, e pode mostrar um efeito maior do que para pacientes tratados individualmente (ALMEIDA, DERMAZO E NEUFELD, 2020).

2.6.2. Exercício Físico

A prática sistemática do exercício físico para a população em geral está associada à ausência ou a poucos sintomas depressivos ou de ansiedade. Mesmo em indivíduos diagnosticados clinicamente como depressivos, o exercício físico tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas associados à depressão (MELLO, et al, 2005).

O exercício é uma atividade física repetitiva planejada e estruturada produzida como resultado da contração dos músculos esqueléticos, e necessita do gasto de energia acima da taxa metabólica. Tem como objetivo a melhora da aptidão física e para além disso reduz a morbidade, aumenta a qualidade de vida, e apresenta efeitos positivos na saúde mental. Logo, o exercício pode ser usado como tratamento complementar para o tratamento de sintomas na depressão leve a moderada (FERNANDES et al, 2023).

Os meios pelo qual os exercícios podem afetar a fisiopatologia da depressão estão relacionados com a secreção de hormônios, como a endorfina, no sangue. Wang e Li (2022), utilizaram de métodos para medir o aumento de β -endorfina no sangue após a realização de exercícios físicos. Foi possível ver o aumento gradativo de sua concentração durante o período do estudo. O efeito exercício causa um aumento significativo na concentração de peptídeos opioides endógenos, especialmente β -endorfina e β -lipotropina. A endorfina alivia o estresse e a tensão, induz a sentimentos de prazer, promove o aumento da disposição além de agir como fator protetor para o cérebro, pode fazer as pessoas sentirem euforia e aumentar a tolerância à dor, alterar o apetite, reduzir a ansiedade e a tensão. Por outro lado, baixos níveis provocam alterações de humor, dores no corpo, tristeza e falta de disposição. O aumento da atividade metabólica do corpo durante o exercício também ajuda a eliminar a resíduos metabólicos. Além disso permite que o sangue armazenado no armazenados no órgão internos entre em circulação (WANG e LI, 2022).

Tasci et al (2018) confirmam os efeitos do exercício aeróbico em pacientes deprimidos tratados com medicamentos com a utilização da caminhada, esta, reduziu significativa do score das escalas de ansiedade e depressão, de Hamilton, em comparação com pacientes que somente fazem o uso somente de antidepressivos (TASCI et al, 2018).

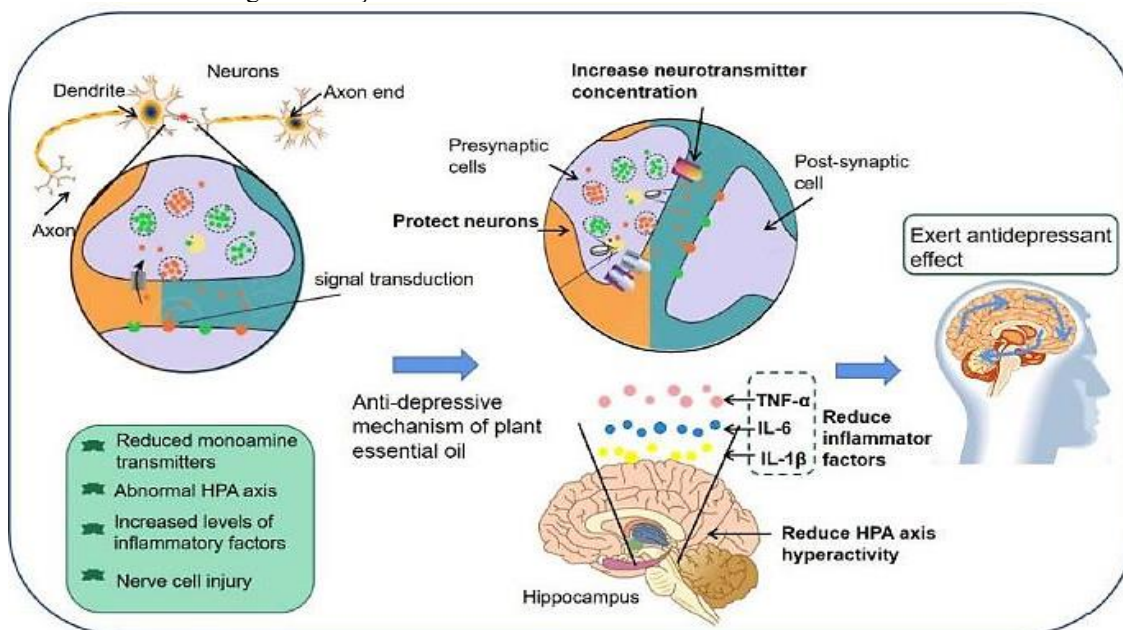
É nítida a dificuldade em motivar indivíduos depressivos para práticas de exercício físico, portanto a permanência e constância na prática de exercícios se mostra mais efetiva quando ocorre com acompanhamento qualificado, melhorando a motivação e adesão, mostrando que a assistência e comunicação oral com o paciente são essenciais no tratamento (TASCI et al, 2018). Neste âmbito exercícios em grupo ou programas de exercícios supervisionados se mostram opções úteis e de baixo custo para pacientes depressivos (WANG e LI, 2022).

2.6.3. Aromaterapia

Com origem na medicina oriental e mediterrânea, o uso da aromaterapia desponta na prática clínica no século 20, e até hoje continua sendo reconhecida pelas ciências da saúde como um método terapêutico eficaz (CABSIN, 2021). A aromaterapia é definida como o uso terapêutico de essências concentradas derivadas de plantas extraídas por destilação. Utilizando-se de óleos essenciais, que são concentrados complexos, voláteis e de fragrâncias variáveis, extraídos de vegetais, como flores, folhas, frutos e raízes, a aromaterapia é indicada para várias condições de saúde mental. As propriedades dos compostos orgânicos, contidas nos óleos essenciais, exercem um efeito farmacológico agindo no corpo por via oral, dérmica (massagem ou uso tópico de óleos) ou administração olfativa (aromaterapia por inalação) (VIDAÑA et al, 2017).

O mecanismo de ação dos óleos essenciais administrados por inalação envolve a estimulação das células receptoras olfativas do epitélio nasal. Cerca de vinte e cinco milhões de células, conectadas ao bulbo olfatório agem através da estimulação, onde o sinal através das células é transmitido ao sistema límbico e ao hipotálamo no cérebro. Por meio do bulbo olfatório e do trato olfatório ocorre a liberação de neurotransmissores como a serotonina (ZHANG et al, 2021). Além disso, o linalol, geraniol citronelol e limoneno, monoterpenos encontrados em óleos essenciais (FERNANDES et al, 2023), podem modular neurotransmissores como o GABA e o glutamato a fim de reduzir efeitos ansiolíticos e depressivos, a figura a seguir ilustra esse mecanismo de ação (VIDAÑA et al, 2017).

Figura 3 – Ação de óleos voláteis aromáticos no Sistema Nervoso Central.



Fonte: Adaptado de Zhang e colaboradores, 2021.

Em um estudo sobre o assunto, Vidaña e colaboradores (2017) por meio de uma revisão sistemática, conseguiram fornecer uma análise das evidências clínicas sobre a eficácia da aromaterapia para sintomas depressivos, através da avaliação do Perfil de Estados de Humor (POMS) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), em vários tipos de pacientes. O estudo mostrou que a aromaterapia por inalação quando utilizada por pelo menos 8 semanas, é capaz de fornecer alívio a sintomas depressivos, e que a massagem associada a aromaterapia pode ser ainda mais eficaz para aliviar estes mesmos sintomas. No entanto, são necessários mais estudos para obter evidências mais conclusivas sobre esta modalidade uma vez que a dose e frequência terapêutica dessa prática associada a depressão ainda não está totalmente estabelecida na literatura (VIDAÑA et al, 2017).

3. OBJETIVOS

3.1.Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho é realizar um estudo através de uma revisão bibliográfica de literatura sobre a terapia medicamentosa e terapias complementares da depressão.

3.2.Específicos

- Identificar e avaliar os principais tratamentos medicamentos para depressão.
- Abordar e avaliar as principais terapias complementares para a depressão.

4. MÉTODOS

A metodologia utilizada para elaboração do trabalho foi fundamentada em pesquisa bibliográfica, em livros, sites e em artigos através de sites oficiais das seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Portal de Periódicos CAPES e seus sites associados, PubMed, e Scientific Library Online (SciELO). A busca foi realizada nos meses de janeiro a abril de 2023.

Como critérios de inclusão, a pesquisa se limitou a artigos escritos em português e inglês, publicados nos últimos 7 anos (2016 a 2023), que abordassem o tema pesquisado, estudo com indivíduos maiores de 18 anos (adultos) diagnosticados com depressão, que pesquisassem o uso de tratamentos convencionais, assim como os efeitos dos tratamentos farmacológicos, estudos que abordassem intervenções complementares isoladamente ou em conjunto com outras para tratamento destes indivíduos. Além disso foram incluídos aqueles estudos que estivessem disponíveis eletronicamente em seu texto completo.

Foram excluídos estudos que não apresentaram como tema principal, a depressão ou tratamento antidepressivo, depressão associada a outras doenças, revisões que não tivessem estudos clínicos incluídos e repetitivos.

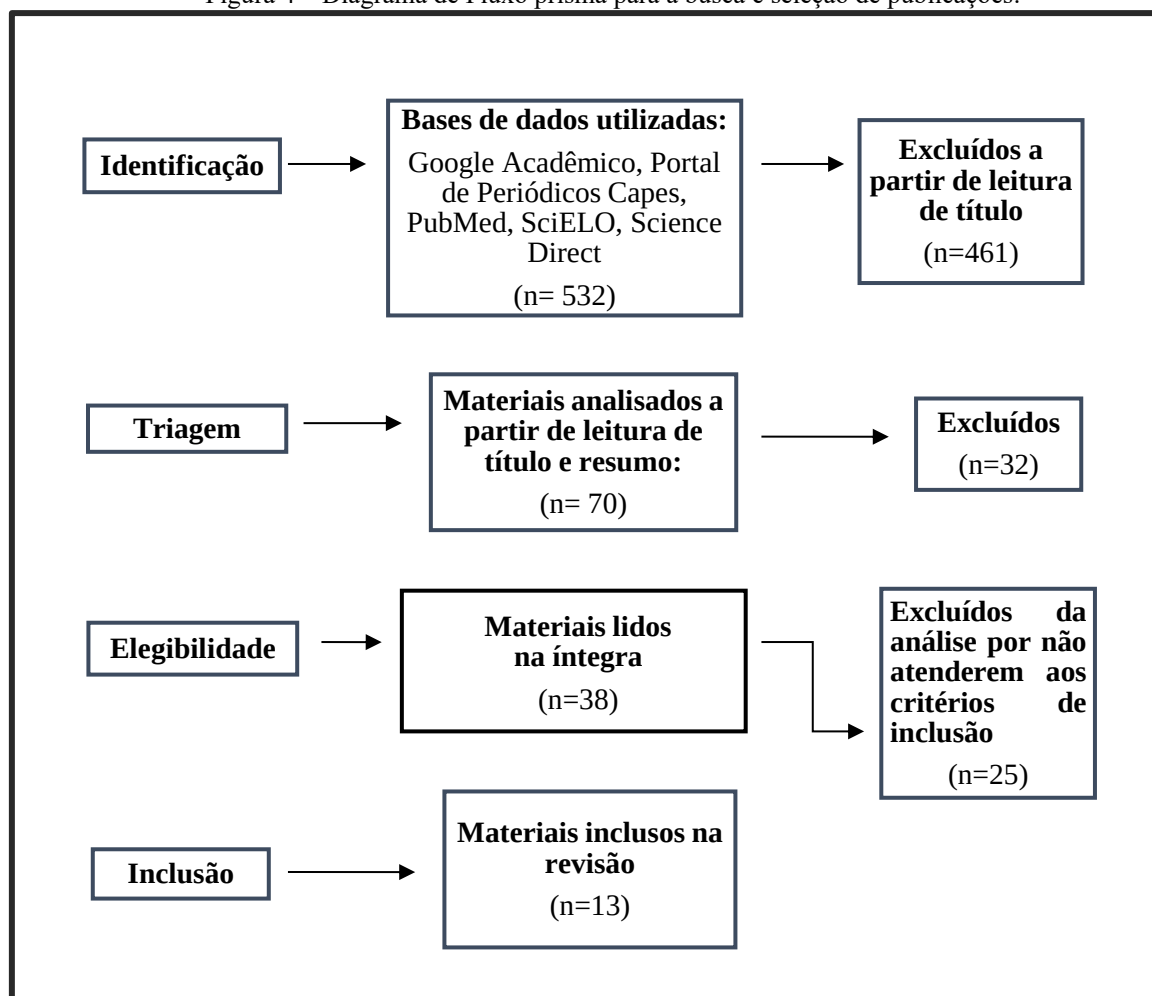
Para a busca, foram utilizadas as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, que permitem o uso de terminologias comuns nas línguas: portuguesa, espanhola e inglesa, por meio de um vocabulário estruturado. Os descritores utilizados foram: “antidepressivos”, “depressão” “transtorno depressivo”, “tratamento farmacológico” “tratamento convencional” “tratamento complementar”, “terapia alternativa”. O cruzamento das palavras chaves foi realizado utilizando os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o levantamento das publicações, foram encontrados 532 artigos, dos quais foi realizada a leitura do título e do resumo das publicações, considerando os critérios de inclusão e exclusão definidos. Após a leitura na íntegra das publicações 32 artigos não foram incluídos, devido aos critérios de exclusão. Ao final, foram selecionados 13 artigos para análise final e construção do trabalho.

Foram selecionados 38 estudos para análise mais profunda, após isso 25 artigos não foram incluídos pois não abordavam diretamente o tratamento da depressão como objetivo final. O fluxograma mostrado na Figura 4 demonstra os critérios utilizados para a exclusão ou permanência dos artigos.

Figura 4 – Diagrama de Fluxo prisma para a busca e seleção de publicações.



FONTE: Autoria própria, 2023.

Esta revisão teve como objetivo avaliar os estudos sobre as terapias medicamentosas e complementares em pacientes com depressão. Na busca por artigos, foram encontrados vários

estudos, em sua maioria, revisões e estudos de clínicos, foi notável que na pesquisa, a depressão geralmente é relacionada a outras doenças e transtornos, logo os estudos incluídos, tem como base somente a depressão como doença a ser tratada com alguma terapia.

O perfil dos pacientes relatados nos estudos analisados é variado, a maioria dos artigos tem uma quantidade igual entre homens e mulheres e a faixa etária vai de 18 a 65 anos. Os resultados obtidos demonstraram uma variedade significativa nos estudos selecionados. Alguns trabalhos incluíram apenas pacientes hospitalares, enquanto outros analisaram pacientes em configurações clínicas ambulatoriais. Os estudos abrangeram intervenções farmacológicas, psicoterapêuticas, exercícios físicos, aromaterapia, homeopatia e combinações de ambas.

Uma das principais observações nos resultados foi a diversidade na gravidade da depressão dos participantes. Alguns estudos focaram em pacientes com depressão leve a moderada, enquanto outros se concentraram em casos de depressão resistente, nos quais os pacientes não respondiam adequadamente aos tratamentos convencionais.

Para analisar o tipo e grau de depressão e seus sintomas foram utilizados os seguintes métodos: escala de avaliação de depressão de Hamilton (HDRS), questionário de saúde do paciente 9 (PHQ-9), inventário de depressão de Beck (BDI); montgomery - escala de avaliação de depressão de Asberg (MADRS); questionário de saúde do paciente 9 (PHQ-9), escala de consciência da atenção plena (MAAS), escala de depressão, ansiedade e estresse (DASS), escala de avaliação do perfil de estados de humor (POMS), questionário autoaplicável de avaliação de depressão (QIDS-SR), inventário rápido de sintomatologia depressiva (QIDS).

A tabela a seguir contém os principais resultados encontrados nos artigos em relação às terapias medicamentosas e complementares no tratamento da depressão, assim como o tipo de ensaio, e ferramenta de diagnóstico utilizada para os estudos.

Tabela 4 - Resultados dos estudos analisados

FERRRAMENTAS DE					
AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	DIAGNÓSTICO INCLUÍDAS NO ESTUDO	PRINCIPAIS RESULTADOS	
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO CONVENCIONAL					
YUAN et al., 2020	Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis	REVISÃO SISTEMÁTICA DE META-ANÁLISE	HDRS, MADRS, QIDS-SR, QIDS.	Comparando a eficácia de antidepressivos, anti-inflamatórios e cetamina. Viu-se que a venlafaxina e a duloxetina foram as mais eficazes entre os antidepressivos de primeira linha, e a cetamina apresentou rápidos efeitos antidepressivos.	
CORRÊA et al., 2021	Efeitos indesejáveis e respostas farmacológicas dos antidepressivos	REVISÃO SISTEMÁTICA	-	Os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão, porém, apresentam uma série de efeitos adversos. Evidências de que tratamentos com cetamina, aglomelatina e alvos terapêuticos, como os receptores de endocanabinoides, para o tratamento apresentam eficácia e menos danos colaterais.	
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO NÃO CONVENCIONAL					
DIAS et al., 2022	Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática	REVISÃO SISTEMÁTICA DE CASOS CLÍNICOS	MADRS, HDRS	A cetamina, apresentou-se como um medicamento respondente ao quadro de DRT, com resultados rápidos, poucos efeitos adversos.	
APAYDIN et al., 2016	A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder	REVISÃO SISTEMÁTICA	HDRS	A terapia com erva de São João para depressão leve e moderada é superior ao placebo na melhora dos sintomas e não difere da medicação antidepressiva.	

ARAJ-KHODAEI et al., 2020	A double-blind randomized pilot study for comparison <i>Melissa officinalis</i> L., <i>Lavandula angustifolia</i> Mill with Fluoxetine for treatment of depression	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO	HDRS	Os efeitos de <i>M. officinalis</i> e <i>L. angustifolia</i> foram iguais ao tratamento com fluoxetina. Porém devido ao estudo não ter comparado os resultados a um grupo placebo, os resultados são inconclusivos.
VIKSVEEN, RELTON, NICHOLL, 2017	Homeopathy in the treatment of depression: a systematic review	REVISÃO SISTEMÁTICA	PHQ-9	A eficácia do tratamento fornecido pelos homeopatas é comparável ao placebo e a segurança da intervenção. Apesar da necessidade de pesquisas para testar a eficácia dos medicamentos homeopáticos.
TRATAMENTO COMPLEMENTAR				
NAKAGAWA et al., 2017	Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial.	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	BDI, HDRS, QIDS- SR.	A aliança da Terapia Cognitiva Comportamental com farmacoterapia levou a um maior alívio dos sintomas depressivos em relação ao grupo tratado apenas com farmacoterapia.
ALMEIDA, DERMAZO, NEUFELD, 2020	Terapia cognitiva baseada em mindfulness no atendimento clínico individual de depressão	ESTUDO DE CASOS MÚLTIPLOS	DASS, MAAS	O uso de Terapia Baseada em Mindfulness para tratamento individual de pacientes depressivos mostrou redução dos sintomas depressivos, sendo uma opção de tratamento promissora.
SALOHEIMO et al., 2016	Psychotherapy effectiveness for major depression: a randomized trial in a Finnish community	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	MAAS	A eficácia da Psicoterapia Interpessoal (IPT), para pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) obteve resultados e mais adesão ao tratamento farmacológico após a intervenção com IPT.

TASCI et al., 2018	Effect of exercise on therapeutic response in depression treatment	ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO	HDRS, SCID-I	O exercício alinhado com tratamento antidepressivo reduziu sintomas depressivos com apenas 30 minutos de caminhada, 4 vezes por dia, durante 12 semanas, nos pacientes do estudo.
WANG, LI, 2022	Effect of Physical Exercise on Medical Rehabilitation Treatment of Depression	ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO	HDRS	O tratamento combinado com exercícios físicos, mostrou uma recuperação óbvia em relação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que o exercício físico pode ser uma abordagem viável para o tratamento clínico de pacientes com depressão:
VIDAÑA et al., 2017	The Effectiveness of Aromatherapy for Depressive Symptoms: A Systematic Review	REVISÃO SISTEMÁTICA	POMS, HADS	A massagem com aromaterapia se mostrou eficaz para aliviar os sintomas depressivos, assim como a aromaterapia por inalação mostrando opções terapêutica para o alívio de sintomas depressivos.
QASEEM, BARRY, KANSAGARA, 2016	Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients with Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians	REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS	HDRS	A Terapia Cognitiva Comportamental e antidepressivos de segunda geração possuem evidência para tratar pacientes com transtorno depressivo maior. A erva de são João mostra potencial eficácia para reduzir os sintomas depressivos.

Fonte: Autoria própria, 2023

5.1.Efeitos de Terapias Medicamentosas

Yuan e colaboradores (2020) realizaram uma revisão com 49 estudos sobre a aplicação de antidepressivos e outros medicamentos para o tratamento da depressão, a mediana dos grupos no total foi 197,84 participantes por estudo. Entre os antidepressivos, a venlafaxina e a duloxetina e sertralina se destacam como opções eficazes de primeira linha.

Anti-inflamatórios não esteroides apresentaram efeitos similares aos medicamentos de primeira linha, devido a seus efeitos analgésicos em diversas condições patológicas que tenham inflamação como uma característica comum, apesar disso o uso de drogas anti-inflamatórias pode ter um efeito terapêutico no corpo, até certo ponto. Os estudos da revisão que avaliaram a aplicabilidade de medicamentos anti-inflamatórios e cetamina possuem grupos menores de participantes comparados aos de tratamento farmacológico.

Em outra revisão sobre respostas de diferentes classes de antidepressivos e seus efeitos colaterais, Corrêa et al., (2021), destaca que as primeiras linhas de tratamento com antidepressivos tricíclicos e Inibidores da MAO, são clinicamente eficazes, porém apresentam maiores incidências adversas e interações medicamentosas principalmente por interferirem em isoenzimas do citocromo P-450.

O esforço contínuo para desenvolver fármacos altamente seletivos para as monoaminas, visando um efeito tríplice que eleve a dopamina, serotonina e noradrenalina seria uma forma de obter respostas farmacológicas mais rápidas e maior adesão ao tratamento. Fármacos como os que atuam nos receptores 5-HT e no sistema endocanabinoide podem se tornar uma opção se mais exploradas fisiologicamente e farmacologicamente.

5.2.Efeitos de Terapias Medicamentosas Não Convencionais

No que se trata sobre farmacoterapia não convencional a cetamina foi um fármaco abordado em diversos artigos como uma terapia promissora para a depressão resistente ao tratamento. Dias e colaboradores (2022), analisaram o uso desta em diversos estudo clínicos e randomizados para depressão resistente. Em um dos estudos com 40 pacientes, o uso de infusões únicas semanais de cetamina levaram a uma diminuição média de até 10,9 pontos na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS).

Em outro estudo relatado por Dias et al., (2022), grupos que receberam cetamina duas ou três vezes por semana tiveram quedas significativas nas pontuações da MADRS, mantendo

o efeito antidepressivo por até 15 dias em doses de 0,5 mg/kg. Em contrapartida, ainda na revisão, um estudo em segunda fase com 96 pacientes mostrou que a cetamina foi eficaz no tratamento da depressão, porém seu uso prolongado e em altas doses (maiores que 0,8 mg/kg) pode estar associado a comprometimento cognitivo.

Os resultados mostram que a cetamina apresentou efeitos antidepressivos positivos em muitos pacientes tratados, sendo uma opção efetiva e rápida para a depressão resistente. No entanto, a dosagem e frequência de administração ainda não estão bem estabelecidas, além de preocupações com relação a possíveis efeitos colaterais, como a perda de memória.

A fitoterapia como tem sido tradicionalmente utilizada como um tratamento “natural” para a depressão, os resultados de estudos com plantas piloto sugerem atividades antidepressivas e calmantes. A pesquisa de Apaydin e colaboradores (2016) examinou a eficácia e segurança da erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) em comparação com placebo e antidepressivos padrão para depressão leve a moderada.

Segundo Apaydin et al., 2016, o hipérico não foi menos ou mais eficaz do que os antidepressivos no tratamento em pacientes com depressão leve e moderada se tornando comparável a estes no tratamento, entretanto a erva de São João apresenta menos eventos adversos que os antidepressivos, especialmente nos sistemas gastrointestinal e nervoso.

Os resultados dos estudos com placebo são limitados pela sua quantidade (apenas três estudos), amostra de pacientes, e as diferenças nos resultados entre eles, logo, não foram estatisticamente significativos e a qualidade da evidência foi baixa. Apesar disto a média de pacientes em remissão foi de 38% nos grupos de tratamento com hipérico e 27% nos grupos de placebo.

Outras duas plantas, a *Melissa officinalis* (erva-cidreira) e *Lavandula angustifolia* (lavanda), bastante utilizadas na medicina tradicional persa, foram a base para o estudo randomizado de Araj-Khodaei e colaboradores (2020), que compararam os extratos das duas plantas em 40 pacientes ambulatoriais por 8 semanas com o medicamento fluoxetina. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber duas cápsulas (1 g) de erva-cidreira (grupo 1) ou lavanda (grupo 2) a cada 12 h (1 g/ BD) ou duas cápsulas de fluoxetina (10 mg) (grupo 3) a cada 12h por 8 semanas.

Os resultados obtidos indicam semelhança nos scores de depressão desses 3 grupos desde o início do estudo ($F = 0,572$, $df = 2,42$, $p = 0,569$), até a oitava semana de tratamento. A tendência de mudanças foi homogênea para todos os tratamentos durante o período de avaliação, e todos os escores nas avaliações de depressão de Hamilton (HDRS) dos pacientes diminuíram. Comparando os resultados entre eles nenhum dos grupos apresentou padrão de queda maior ou menor em comparação com os outros.

Os efeitos colaterais relatados por pacientes divergiram: os pacientes incluídos no grupo da fluoxetina relataram insônia, disfunção sexual, ansiedade e diminuição do apetite. Em contraste, lavanda e erva-cidreira tiveram efeitos mais sedativos, mas as frequências de efeitos colaterais não foram significativamente diferentes entre os grupos. A ausência de um grupo placebo e uma grande período e pacientes foram limitantes neste estudo.

Em um estudo randomizado duplo cego realizado por Viksveen et al., (2017) a terapia homeopática foi estudada para alívio da depressão em pacientes com depressão. Foram selecionados 566 pacientes, onde 33% destes foram submetidos a tratamento homeopático e comparados aos outros grupos controle, de 6 a 12 meses de tratamento. A análise mostrou uma diferença média entre os grupos no escore de depressão (PHQ-9) de 1,4 pontos a favor do grupo tratado com homeopatia por 6 meses, sugerindo um efeito clínico pequeno.

Apesar do tratamento apresentar poucos efeitos estatísticos, 40% dos pacientes optaram pela continuidade do tratamento homeopático. Os resultados sugerem que o tratamento oferecido por homeopatas como um complemento ao cuidado usual pode ter um efeito pequeno no alívio da depressão. A segurança do tratamento foi avaliada e não foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento. No entanto, a falta de um grupo placebo pode comprometer a validade dos resultados.

5.3.Efeitos das Terapias Complementares

Vidaña et al (2019), selecionaram 12 estudos que se utilizaram principalmente das escalas de avaliação do Perfil de Estados de Humor (POMS) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) para avaliar a eficácia da aromaterapia para sintomas depressivos, os métodos de administração de aromaterapia incluíram aromaterapia por inalação e aromaterapia com massagem, nenhum estudo incluído utilizou aromaterapia administrada por via oral.

Dos cinco estudos avaliados, dois relataram efeitos benéficos na melhora dos sintomas depressivos com a aromaterapia por inalação, enquanto os outros três não encontraram efeito

benéfico. No que diz respeito à aromaterapia com massagem, dos oito estudos analisados, cinco deles mostraram efeitos positivos da intervenção na melhora dos sintomas depressivos. No entanto, os três estudos restantes não encontraram benefícios significativos da aromaterapia com massagem nesse contexto.

Com base nos resultados obtidos, a aromaterapia, especialmente na forma de massagem com aromaterapia, pode ser uma opção terapêutica para aliviar os sintomas depressivos especialmente em mulheres, porção mais abrangente nos estudos. No entanto, para a aromaterapia por inalação, os resultados são inconclusivos sobre sua eficácia.

Os óleos utilizados não tinham um padrão a ser seguido, o próprio aroma-terapeuta fazia a seleção mais conveniente. Foram utilizados óleos essenciais puros, diluídos ou em mistura de dois ou mais óleos essenciais em uma determinada proporção. e isto pode ter interferido nos resultados.

As psicoterapias para tratamento adicional antidepressivo, apresentam resultados abrangentes. Em um estudo do tipo ensaio clínico, Nakagawa e colaboradores (2017), avaliam a efetividade da terapia cognitiva comportamental (TCC) neste cenário. Pacientes que buscavam tratamento para a depressão maior resistente à farmacoterapia em hospitais psiquiátricos localizados em Tóquio, no Japão, foram incluídos na pesquisa. Todos os participantes tinham grau mínimo de resistência ao tratamento (pontuação ≥ 16 na escala de depressão Hamilton de 17 itens), apesar de já terem recebido níveis terapêuticos adequados de medicamentos antidepressivos por pelo menos oito semanas como parte do tratamento de rotina.

Oitenta pacientes foram selecionados, metade foram distribuídos no grupo de TCC mais farmacoterapia enquanto a outra metade no grupo de apenas farmacoterapia. A TCC foi realizada em 16 sessões individuais de 50 minutos, com até 4 sessões adicionais.

Após 12 meses constatou-se que a adição da TCC ao tratamento farmacológico resultou em uma redução significativa dos sintomas depressivos e melhorou as taxas de resposta e remissão em comparação com o grupo que recebeu apenas tratamento farmacológico usual, exceto no começo do estudo, quando não havia diferenças significativas. A TCC aliada ao reposta ao tratamento farmacológico melhorou à resposta e remissão em pacientes com depressão resistente.

Em outro estudo sobre outro tipo de intervenção psicoterapêutica, Almeida e colaboradores, realizaram um estudo de casos múltiplos, com 11 pacientes, que teve como

objetivo avaliar a aplicabilidade de um protocolo de terapia cognitiva baseada em mindfulness (TCBM) de oito semanas, em pacientes com sintomas de depressão leve a moderada, onde mais da metade dos pacientes fazia uso de medicamentos antidepressivos.

O estudo concluiu a aplicabilidade do estudo, uma vez que, os resultados mostraram que os 11 participantes apresentaram redução significativa dos sintomas de depressão e estresse, dados presentes na subescala de depressão pré e pós intervenção $F(4,96) = 29,72$ e $p = 0,0003$. A terapia baseada em mindfulness apresenta resultados parecidos com a TCC devido as suas abordagens semelhantes, logo, se aplicam em casos de pacientes com histórico de múltiplos episódios de depressão.

Em um estudo comparando, três tipos de tratamentos, terapia interpessoal (TIP), psicoterapia em grupo e tratamento usual com medicação, Saloheimo e colaboradores (2016) relataram que ao longo de seis meses, os pacientes que aderiram a sessões de psicoterapia em grupo sentiram melhorias nos sintomas da depressão, em comparação ao tratamento padrão no curto prazo. Mas que as três modalidades de tratamento tiveram eficácia significativa na melhora dos sintomas depressivos em pacientes com depressão maior. No entanto, os resultados podem ter sido influenciados por fatores como preferências de tratamento dos pacientes e adesão à medicação.

Os efeitos da prática de exercícios físicos para o tratamento e reabilitação de indivíduos depressivos é discutido nos estudos de Tasci et al., (2018) e Wang & Li (2022). O estudo de Tasci e colaboradores dividiu grupos de pacientes, onde, no grupo 1, os pacientes realizariam exercícios físicos (caminhada rápida) 30 minutos por dia, por pelo menos 4 dias por semana e continuariam tomando seus medicamentos antidepressivos, já o grupo 2 receberia apenas medicamentos antidepressivos.

Após aplicadas as escalas de avaliação para medir a depressão (Escala de Depressão de Hamilton), em ambos os grupos no início do estudo e até a última semana (12 semana). Os resultados mostraram que ambos os grupos tiveram uma redução nos níveis de ansiedade e depressão ao longo do estudo, mas o Grupo 1 (tratado com exercícios físicos e medicamentos) teve uma redução estatisticamente maior nos escores médios de ansiedade e depressão em comparação ao Grupo 2 (tratado apenas com medicamentos).

O estudo de Wang & Li (2022) promove resultados parecidos com os de Tasci et al., (2018), uma vez que promove intervenções semelhantes, porém com pacientes internados e em

recuperação. Neste estudo, os indivíduos com depressão foram divididos igualmente em grupos, onde se comparou os efeitos curativos entre um grupo de controle e um grupo que experimentou “jogging”, um tipo de corrida lenta, de três a cinco vezes por semana.

Após oito semanas de tratamento, ambos os grupos mostraram melhorias em seus indicadores, porém o grupo experimental apresentou uma melhora significativa segundo a redução das taxas na escala de Hamilton. A análise estatística também confirmou que o efeito do tratamento no grupo experimental foi significativo (valor de $t = -2.670$, valor de $p = 0.008$).

O exercício aeróbico também foi apontado como autor no aumento da liberação de β -endorfina no organismo dos pacientes do grupo experimental, na segunda semana de exercícios, esta substância é benéfica para pacientes com depressão, pois está associada ao aumento da tolerância à dor e melhora do humor, útil no tratamento de distúrbios mentais.

5.4. Combinação de abordagens para o tratamento

A combinação de intervenções é proposta em vários estudos que comparam as terapias medicamentos e complementares. Qaseem et al., (2016). destaca a eficácia de opções não farmacológicas no tratamento da depressão maior em adultos. Principalmente para tratamento de segunda linha após tratamento malsucedido com antidepressivos de segunda geração. Evidências de baixa qualidade mostraram que estratégias para mudar ou aumentar com outro medicamento ou terapia não farmacológica são igualmente eficazes. Entre todas as intervenções as terapias cognitivo-comportamental, uso da erva de São João, e atividade física, foram as que apresentaram mais evidências de qualidade, nesta ordem.

O estudo de Saloheimo e colaboradores (2016) demonstrou que a psicoterapia em grupo ajudou na adesão do tratamento medicamentoso. Associação semelhante ao estudo realizado por Nakagawa et al., (2017) onde foi constatado que a associação da terapia cognitivo-comportamental aliada à terapia medicamentosa foi responsável pelo alívio dos sintomas depressivos.

O tratamento farmacológico combinado com exercícios físicos, nos estudos propostos por Wang & Li, e Tasci et al., apresentam resultados que favorecem tanto o tratamento farmacológico quanto a qualidade de vida dos pacientes.

A erva de São João possui potenciais interações medicamentosas ainda não muito estudadas com medicamentos antidepressivos, este fato dificulta a pesquisa do hipérico como

tratamento adjuvante para depressão, além da falta de pesquisas sobre associações com psicoterapia.

6. CONCLUSÃO

Analisar abrangentemente os tratamentos medicamentosos e terapias complementares para a depressão revela um cenário complexo e multifacetado. Embora os antidepressivos tenham demonstrado eficácia ao longo das décadas, melhorando seus mecanismos de ação e ampliando o uso, principalmente, de antidepressivos mais específicos, como os de segunda e terceira geração, a ocorrência de efeitos colaterais significativos ainda dificulta a adesão dos pacientes.

Nesse contexto, as intervenções com novos fármacos, como a cetamina, surgem como opções notáveis de tratamento, e com respostas rápidas, para casos mais graves, porém é fundamental que sejam investigados mais profundamente os aspectos de segurança e dosagem a longo prazo.

Por outro lado, as terapias complementares, como a farmacoterapia com extratos de erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) e *Melissa officinalis*, mostram-se promissoras para casos de depressão leve a moderada, embora ainda demandem mais evidências científicas. É importante destacar que o cuidado aplicado ao paciente é essencial, principalmente em tratamentos como a aromaterapia e homeopatia. A atenção e o toque desencadeiam sensações de bem-estar, que completam os efeitos terapêuticos dos óleos essenciais e tratamentos homeopáticos.

Além disso, as terapias complementares que envolvem psicoterapia e exercício físico têm demonstrado resultados valiosos e economicamente vantajosos em comparação aos antidepressivos. Apesar da escassez de estudos clínicos com grande quantidade de participantes, essas abordagens se mostram não somente como opções para potencializar os efeitos farmacológicos, mas também como substitutos, dependendo da resposta individual do paciente, da terapia empregada e duração do tratamento.

Diante desse panorama, é imperativo que o tratamento da depressão seja personalizado, indo além de manuais padronizados e considerando as necessidades individuais de cada paciente. Uma abordagem integrada, que combine estratégias não farmacológicas com tratamentos medicamentosos, leva em consideração fatores como a gravidade dos sintomas, histórico médico, preferências do paciente e seu contexto social.

Em suma, a jornada para aprimorar o tratamento da depressão requer contínuos esforços de pesquisa, colaboração interdisciplinar e uma abordagem dinâmica, visando proporcionar melhores resultados para os pacientes. Ao adotar uma perspectiva mais ampla e inclusiva, é possível avançar na construção de um plano de tratamento que seja mais eficaz, seguro e adequado para enfrentar os desafios impostos por essa complexa condição de saúde mental.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, N. O.; DEMARZO, M; NEUFELD, C. M. Terapia cognitiva baseada em mindfulness no atendimento clínico individual de depressão. **Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.** v. 16, n. 3, p. 55-63, mai. 2020. ISSN: 1806-6976. DOI: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1806-6976.smad.2020.165509>. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-69762020000300007>. Acesso em: 05 jan. 2023.

ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira: Formulário de Fitoterápicos**, Volume II. 6ª edição. Brasília. 2021.

APA, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais: DSM-IV TR**. ARTMED. 4ª edição. Porto Alegre, 2002.

APA, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico De Transtornos Mentais: DSM-5**. ARTMED. 5ª edição. Porto Alegre, 2014. P. 155-189.

APAYDIN, E. A.; MAHER, A. R.; SHANMAN, R.; BOOTH M. S.; MILES, J. N.; SORBERO, M. E.; HEMPEL, S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. **Syst Rev.** v. 5, n. 1, p. 148, set. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27589952/>>. Acesso em: 19 jan. 2023. DOI: 10.1186/s13643-016-0325-2.

ARAJ-KHODAEI, M.; NOORBALA, A., YARANI, R.; EMADI F.; EMARATKAR, E.; FAGHIHZADEH, S.; PARSIAN, Z.; ALIJANIHA, F.; KAMALINEJAD, M.; NASERI, M. A double-blind, randomized pilot study for comparison of Melissa officinalis L. and Lavandula angustifolia Mill. with Fluoxetine for the treatment of depression, **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, n. 1, 03 jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620104/>>. Acesso em: 22 abr. 2023 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03003-5>.

BAGBY, R. M.; RYDER A.G.; SCHULLER, D R.; B. MARSHALL, M. B. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? **Am J Psychiatry**, v. 161:12, p. 2163-2177, dez. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15569884/>>. Acesso em: 5 fev 2023. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.12.2163.

BAPTISTA, M. N.; FERRARI, H.; CARDOSO; GOMES, J. O. Escala Baptista de Depressão (Versão Adulto) – EBADEP-A: validade convergente e estabilidade temporal. **Psico-USF**. Bragança Paulista, v. 17, n. 3, p. 407-416, set./dez. 2012. ISSN: 2175-3431. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/pusf/a/whp4jxWDpyzBVkQmJZVjgxr/>>. Acesso em: 25 fev. 2023 DOI: <https://doi.org/10.1590/S1413-82712012000300007>.

BAPTISTA, M. N.; BORGES, L. Revisão integrativa de instrumentos de depressão em crianças/adolescentes e adultos na população brasileira. **Avaliação Psicológica**. Itatiba, v. 15, p. 19-32, ago. 2016. ISSN: 2175-3431. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712016000300004>. Acesso em: 25 fev. 2023. DOI: 10.15689/ap.2016.15ee.03.

BAPTISTA, M. N.; Avaliando “Depressões”: dos Critérios Diagnósticos às Escalas Psicométricas. **Avaliação Psicológica**. Itatiba, v. 17, n.3, p. 301-310, jul./set. 2018. ISSN: 2175-3431. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712018000300004>. Acesso em: 25 fev. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2018.1703.14265.03>.

BARRETO, T. L. S. N.; **Adesão terapêutica em pacientes com depressão: revisão integrativa da literatura**. Trabalho de conclusão de curso. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2021.

BAUER, M.; WHYBROW, P. C.; ANGST, J.; VERSIANI, M.; MÖLLER, H. Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 1ª parte: tratamento agudo e de continuação do transtorno depressivo maior. **Rev. Psiq. Clín.** São Paulo, v. 36(2), p.17-57, 2009. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/enfermeria/resource/pt/lil-538480>>. Acesso em: 3 mar. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832009000800001>.

BAUER, M.; PFENNIG, A.; SEVERUS, E.; WHYBROW, P. C.; ANGST, J.; MÖLLER, H. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. **The World Journal of Biological Psychiatry**, fascículo 14, p. 334–385, mai. 2013. Disponível em: <<https://wfsbp.org/educational-activities/treatment-guidelines-and-consensus-paper/>>. Acesso em: 13 mar. 2023. DOI: 10.3109/15622975.2013.804195.

BIGHETTI, C. A.; ALVES, G. A. S.; BAPTISTA, M. N.; Escala Baptista de Depressão (EBADEP-A): evidências de validade com o Big Five. **Aval. psicol.**, Itabira, v. 13, n.1, abr. 2014. ISSN: 2175-3431. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712014000100005>. Acesso em: 13 fev. 2023.

BORGES, N.B.; SALVI, J.O.; DA SILVA, F.C. Características farmacológicas dos fitoterápicos no tratamento de transtornos depressivos e de ansiedade: *Hypericum perforatum* Lineaus e *Piper methysticum* Georg Forster no tratamento de transtornos depressivos e ansiedade. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. .27, n.3, p..81-87, jun. – ago. 2019. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190805_073948.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Educação. Anvisa autoriza primeiro medicamento inalável para tratar depressão grave desenvolvido em pesquisas em hospital da Rede EBSEH na Bahia. **Gov.br**, 12 nov. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/mec/pt-br/assuntos/noticias_1/anvisa-autoriza-primeiro-medicamento-inalavel-para-tratar-depressao-grave-desenvolvido-em-pesquisas-em-hospital-da-rede-ebserh-na-bahia>. Acesso em: 12 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. **Editora MS**, mai. 2015. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/folder/pnpic_homeopatia.pdf>. Acesso em: 05 de jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre a inclusão e retificação de Denominações Comuns Brasileiras - DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. Resolução nº 29, de 20 de maio de 2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0029_20_05_2013.html>. Acesso em: 13 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência de Vigilância Sanitária - ANVISA. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. Resolução n. 02, de 13 de maio de 2014. **Lex: Sistema Legislativo de Saúde**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/int0002_13_05_2014.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Defere petições relacionadas à Gerência-Geral de Medicamentos, conforme anexo. Resolução nº 4.413 de 29 de outubro de 2020. Disponível em: <https://www.editoraroncarati.com.br/v2/phocadownload/anexos/03112020_Anvisa.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dispõe sobre a atualização do anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras Sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 maio de 1998. Resolução nº 607 de 23 de fevereiro de 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/RDC607.pdf>>. Acesso em: 13 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Depressão. **Gov.br**. 2023 Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Na América Latina, Brasil é o país com maior prevalência de depressão. **Gov.br**. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/na-america-latina-brasil-e-o-pais-com-maior-prevalencia-de-depressao>>. Acesso em: 4 jan. 2023.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill e Artmed, 2012.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill e Artmed, 2019.

CABSIN, CONSÓRCIO ACADÊMICO BRASILEIRO DE SAÚDE INTEGRATIVA. Aromaterapia: sistema terapêutico reconhecido pelas Ciências da Saúde. 29 set 2021. Disponível em: <<https://cabsin.org.br/aromaterapia-sistema-terapeutico-reconhecido-pelas-ciencias-da-saude/>>. Acesso em: 17 fev. 2023.

CARLSON, L.E.; BROWN, K.W. Validation of the Mindful Attention Awareness Scale in a cancer population. **J Psychosom Res**. 58(1):29-33, Jan. 2005. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15771867/>>. Acesso em 10 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2004.04.366. PMID: 15771867.

CARROZZINO, D.; PATIERNO, C.; FAVA, G. A.; GUIDI, J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. **Psychother Psychosom.**, v. 89, p. 133–150, abr. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32289809/>>. Acesso em: 12 fev. 2023. DOI: 10.1159/000506879.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA, CFF. Medicamento em spray usado para depressão exige cautela. **Comunicação Conselho Federal de Farmácia**, 17 mai. 2022. Disponível em: <<https://site.cff.org.br/noticia/noticias-do-cff/17/05/2022/medicamento-em-spray-usado-para-depressao-exige-cautela>>. Acesso em: 10 jan. 2023.

CORDIOLI, A. V.; GREVET, E. H. **Psicoterapias: Abordagens atuais**. 4^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

CORRÊA, L. T.; GOUVEIA, M. R. F. V.; NICOLETTI, M. A.; RICCI, E. L.; MUÑOZ, J. W. P.; FUKUSHIMA, A. R. Efeitos indesejáveis e respostas farmacológicas dos antidepressivos. **Revinter**, São Paulo, v. 14, n. 01, p. 24-42, fev. 2021. Disponível em: <<http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=view&path%5B%5D=461>>. Acesso em: 3 mar 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol14ed1.461>.

DATASUS. CID10: Episódios depressivos. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/f30_f39.htm> Acesso em 30 de mar. de 2023.

DEL PORTO, J. A.; Depressão: Conceito e diagnóstico. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 21, maio 1999. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/dwLyt3cv3ZKmKMLXv75Tbxn/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 05 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500003>.

DIAS, I. K. S.; SILVA, J. K.; JÚNIOR, S. R. G.; DOS SANTOS, T. H. N.; FARIA, S. T. R. Uso da cetamina na depressão resistente ao tratamento: uma revisão sistemática. **J. bras. psiquiatr.**, v. 71, n. 3, jul-set. 2022. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/KXyvRwryMfHTVMRDHBMD7zN/?lang=pt>>. Acesso em: 10 fev. 2023. DOI: 0.1590/0047-2085000000371.

EELLS, T. D. Psychotherapy Versus Medication for Unipolar Depression. **J Psychother Pract Res.** v. 8, n. 2, p.170–173, 1999. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3330533/>>. Acesso em: 3 jan. 2023.

FERNANDES, E. L.; AMÂNCIO, N.; CAIXETA, C. A.; SATURNINO, A. S. Principais tratamentos alternativos para a Ansiedade e Depressão: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 1, p. 2062-2074, fev. 2023. Disponível em:<<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/56745>>. Acesso em: 10 fev. 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n1-161.

FIRST, M. B; WILLIAMS, J. B.; KARG, R. S.; SPITZER, R. L.; OSÓRIO F. L.; SOUZA, J. P. M.; CRIPPA, J. A. S. **Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5: SCID 5-CV Versão Clínica**. ARTMED; 1ª edição. 19 jun. 2017.

FLECK, M.A.; LAFERB, B.; SOUGEYC, E.; DEL PORTO, J. A.; BRASIL, M. A. e JURUENA, M.F. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 114-122, jun. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151644462003000200013&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 jan 2023. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000200013>.

FLECK, M.A.; CHAGAS, M.H.N.; GUAPO, V.G.; BRASIL, M.A.; GIRIBELA, A.H.; TOLEDO, S.F.; HETEM, L.A.; KNUPP, D. A.; RAMOS, A.M.; STEIN, A.T.; ANDRADA, N.C. Depressão unipolar: Tratamento. Diretrizes clínicas na saúde suplementar. **Associação Médica Brasileira e Agência Nacional De Saúde Complementar**, jan 2011. Disponível em: <https://amb.org.br/files/ans/depressao_unipolar-Tratamento.pdf>. Acesso em: 12 fev. 2023.

FLECK, M. A.; BERLIM, M. T.; LAFER, B.; SOUGEY, E.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENAL, M.F.; HETEM, L.A. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, S7-17, mai. 2009. Disponível em: <

<https://www.scielo.br/j/rbp/a/bJdCdvw3H5hGwzLwVvMPXbp/>. Acesso em: 12 fev. 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>.

FRANCES, Allen. **Fundamentos Do Diagnóstico Psiquiátrico**: Respondendo às mudanças do DSM-5. 1ª edição. ARTMED, 1 jan. 2015.

HAMILTON, M. Development of a rating scale for primary depressive illness. **Br J Soc Clin Psychol.**, 6(4):278–96, dez. 1967. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6080235/>>. Acesso em: 12 jan 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x>.

KATZUNG, B.G.; MASTERS, S. B.; TREVOR A.J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017.

LADER, M. H.; BOND, A. J; Interaction of pharmacological and psychological treatments of anxiety. **Br J Psychiatry Suppl.** v. 34,1998; p. 42-48. 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9829016/>>. Acesso em: 9 jan. 2023.

LOPES, J. S.; DE SOUZA, W. G.; RODRIGUES, A. D. S.; GRETZLER, V. S.; DE SANTANA JUNIOR, E. J.; CARDOSO JÚNIOR, C. D. A.; NUNES, J. D. S. Terapia alternativa para tratamento da depressão: medicamentos homeopáticos. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 10, n. 1, p. 123–130, 2019. DOI: 10.31072/rcf.v10iedesp.760. Disponível em: <<https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/760>>. Acesso em: 9 fev. 2023.

MALUF, Thais P., **Avaliação de sintomas de depressão e ansiedade em uma amostra de familiares de usuários de drogas que frequentaram grupos de orientação familiar em um serviço assistencial para dependentes químicos**. 2002. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.

MELLO, M. T.; BOSCOLO, R. A.; ESTEVES, A. M.; TUFIK, S. O exercício físico e os aspectos psicobiológicos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte – Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte**, v. 11, n. 3, p. 203-207, mai/jun. 2005. ISSN: 1517-8692. DOI: 10.1590/S1517-86922005000300010. Disponível em: <<https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/2561>>. Acesso em: 12 jan. 2023.

MORENO, R. A.; HUPFELD MORENO, D. H.; & SOARES, M. B. DE M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, n. 21, p. 24-40, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/?format=html#> Acesso em: 14 fev. 2023.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. OMS registra aumento de casos de depressão em todo o mundo; no Brasil são 11,5 milhões de pessoas. **Casa ONU Brasil**, Brasília, 23 fev. 2017. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/75837-oms-registra-aumento-de-casos-de-depress%C3%A3o-em-todo-o-mundo-no-brasil-s%C3%A3o-115-milh%C3%B5es-de>. Acesso em: 22 fev. 2023.

NAKAGAWA, A; MITSUDA, D; SADO, M; ABE, T; FUJISAWA, D; KIKUCHI, T; IWASHITA, S; MIMURA, M; ONO Y. Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. **J Clin Psychiatry**. v. 78, n. 8, p. 1126-1135, set. 2017. DOI: <https://doi.org/10.4088/jcp.15m10511>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28252882/>. Acesso em: 10 fev. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Depressão, **Organização Pan-Americana De Saúde** Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao#:~:text=Em%20todo%20o%20mundo%2C%20estima,s%C3%A3o%20mais%20afetadas%20que%20homens>. Acesso em: 20 abr. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 1993 Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>. Acesso em: 15 mar. 2023.

OMS. Organização Mundial de Saúde. CID-11 para Estatísticas de Mortalidade e Morbidade. 2022. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 15 mar. 2023.

PARENTE, R. M. C. **Terapia cognitivo comportamental na depressão**. 2020. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Beira Interior, Covilhã - Portugal. 2020. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/10781>. Acesso em: 12 mar. 2023.

PIRES, F. L. N. **Uso da cetamina no tratamento da depressão: revisão de literatura**. Monografia de Conclusão de Curso. Universidade de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <https://bdm.unb.br/handle/10483/30243>. Acesso em: 12 de jan. 2023.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON G. Rang & Dale. *Farmacologia*. 7ª edição. Elsevier. Rio de Janeiro, 2010.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale. Farmacologia**. 8ª edição. Elsevier. Rio de Janeiro. 2016.

REIS, B. V., BATISTA, F. D. S, DA SILVA, L. M.; DE MATOS, M.; AMORIM, M. C M.; DE SOUZA, V. J. O.; TEIXEIRA, M. R. & CUNHA, M. F. Desenvolvimento de líquido oral para veicular a associação de *Hypericum perforatum* L. E *Passiflora incarnata* L. **Revista Pesquisa E Ação**, v. 3, n. 1, 2017. Disponível em: <<https://revistas.brazcubas.br/index.php/pesquisa/article/view/261>>. Acesso em: 20 mar. 2023.

RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G.; LOKE, Y. K.; MACEWAN, D.; RANG, H. P. **Rang & Dale. Farmacologia**. 9ª edição. Rio de Janeiro GEN Guanabara Koogan; 2 abr. 2020.

SANTA CATARINA. Rede de Atenção Psicossocial (RAPS). **Transtornos depressivos: protocolo clínico**. Sistema Único de Saúde, 2015. Disponível em:<<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/atencao-basica/saude-mental/protocolos-da-raps/9191-transtornos-depressivos-clinico/file>>. Acesso em: 12 fev. 2023.

SALOHEIMO, H.P.; MARKOWITZ, J.; SALOHEIMO, T.H.; LAITINEN J. J.; SUNDELL, J.; HUTTUNEN, M. O.; ARO, T. A.; MIKKONEN, T. N.; KATILA, H. O. Psychotherapy effectiveness for major depression: a randomized trial in a Finnish community. **BMC Psychiatry**. v. 06, n. 16, p. 131, mai. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0838-1>.Disponível: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153942/>>. Acesso em: 12 fev. 2023.

SCORALICKA, F. M.; CAMARGOSA, E. F.; NÓBREGAA, O. T. The Use Of Mirtazapine As A Hypnotic. **Geriatr. Gerontol. Aging.**, v. 9, n. 2, p.71-3, abr./jun. 2015. ISSN: 2447-2115 (Impresso), ISSN: 2447-2123 (versão online). DOI: 10.5327/Z2447-2115201500020007.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL. Conselho Regional de Medicina do Estado do Ceará – CREMEC. Uso de cetamina e escetamina no tratamento de doenças psiquiátricas aprovado pela ANVISA (Resolução nº 4.413 de 29/10/2020). Parecer CREMEC N ° 14/2021 de 10 de maio de 2021. Relator: Stela Norma Benevides Castelo. Fortaleza, 2021. Disponível em:

<https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/CE/2021/14_2021.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2023.

SILVA, Luiza; VALSOLER, Renan L. C.; STORTTI, Miréia T. Utilização das práticas integrativas e complementares (PICS) no tratamento da depressão: uma pesquisa bibliográfica. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n.7, p.72935-72941, jul. 2021. Disponível em: <<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/33245>>. Acesso em: 27 fev 2023. DOI: 10.34117/bjdv7n7-459.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas**. 4ª edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2014.

TASCI, G.; BAYKARA S.; GUROK, M. G.; ATMACA, M. Effect of exercise on therapeutic response in depression treatment **Psychiatry and Clinical Psychopharmacology**. v. 29, n. 2, p.137-143, 23 jan. 2018. ISSN: 2475-0573. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24750573.2018.1426159>>. Acesso em: 20 jan. 2023. DOI: 10.1080/24750573.2018.1426159.

TEODORO, E. F.; SIMÕES, A.; GONÇALVES, G. A. DSM-5 e as alterações dos Transtornos de Humor: uma análise crítica à luz da teoria psicanalítica. **Mental**, Barbacena, v.13, n. 23, jan./jun. 2021. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-44272021000100005>. Acesso em: 15 fev 2023.

VARGAS, I. M.; MARTINS, P. S.; MARQUEZ C. O. A contribuição do farmacêutico no tratamento farmacológico da depressão: uma revisão. **Scire Salutis**, v.12, n.1, p.74-81, jan. 2022. Disponível em: <<https://www.sustenere.co/index.php/sciresalutis/article/view/6433>>. Acesso em 14 de fev. 2023. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2022.001.0009>.

VIDAÑA, D. I. S.; NGAI, S. P. C.; HE, W.; CHOW, J. K.; LAU, B.W.; TSANG, H.W. The Effectiveness of Aromatherapy for Depressive Symptoms: A Systematic Review. **Evid Based Complement Alternat Med**. v. 2017; 21 págs., 4 jan. 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2017/5869315/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=HDW_MRKT_GBL_SUB_ADWO_PAI_DYNA_JOUR_X_X0000_WileyFlipsBatch4&gclid=Cj0KCQjwkqSlBhDaARIsAFJANKiQgXm8NH22JGbyE6pES2iS>

GpM0KwuYQDznymh5hlJqvfrw90vWPDUaAmNLEALw_wcB>. Acesso em: 4 fev. 2023. DOI: 10.1155/2017/5869315.

VIGNOLA, R.C.B; TUCCI, A.M. Adaptation and validation of the depression, anxiety and stress scale (DASS) to Brazilian Portuguese. **J Affect Disord.** v. 155, p. 104-9, fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238871/> . Acesso em: 01 abr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.031>.

VIKSVEEN P, RELTON C, NICHOLL J. Depressed patients treated by homeopaths: a randomised controlled trial using the "cohort multiple randomised controlled trial" (cmRCT) design. **BioMed Central.** v. 18, n. 1, p. 299, 30 jun. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666463/>. Acesso em: 02 fev. 2023. DOI: 10.1186/s13063-017-2040-2.

QASEEM, A.; BARRY, M. J.; KANSAGARA, D. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. **American College of Physicians**, v. 164, n. 5, p. 360-385, mar. 2016. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26857948/>. Acesso em: 05 fev. 2023. DOI: 10.7326/M15-2570.

WANG, J. & LI, Z. Effect of Physical Exercise on Medical Rehabilitation Treatment of Depression. **Rev Bras Med Esporte**, v. 28, n. 3, mai./jun. 2022. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1517-8692202228032021_0483. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/vLjPFmPMd7jxHB4Pf7GyV5Q/abstract/?lang=en>. Acesso em: 12 jan. 2023.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia ilustrada**. 6ª edição Porto Alegre, Artmed, 2016.

YUAN, Z.; CHEN, Z.; XUE, M.; ZHANG, J.; LENG, L. Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 80, p. 169-181, 2020. ISSN: 0967-5868. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.08.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586820314545> >. Acesso em: 12 fev. 2023.

ZHANG, Y.; LONG, Y.; YU, S.; LI, D.; YANG, M.; GUAN, Y.; ZHANG, D.; WAN, J.; LIU, S.; SHI, A.; LI, N.; WEI, P. Natural volatile oils derived from herbal medicines: A promising

therapy way for treating depressive disorder. **Pharmacological Research**, v. 164, fev. 2021. ISSN: 105376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105376>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820316844>>. Acesso em: 15 jan. 2023.