

# A EVOLUÇÃO DOS PSICOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

## THE EVOLUTION OF PSYCHOPHARMACES IN THE TREATMENT OF DEPRESSION

IVONE TEIXEIRA DE SOUZA<sup>1</sup>, DAMILA PINTO DA SILVA WILDNER<sup>2\*</sup>, ADRIANA KUTTERT GAZDZICHI<sup>3</sup>, FABIANA OLIVEIRA ROSA NINK<sup>4\*</sup>

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná; 2. Enfermeira formada pelo Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná- CEULJI/ULBRA. Especialista em Enfermagem do trabalho pela Universidade Norte do Paraná (UNOPAR); 3. Enfermeira formada pelo Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná- CEULJI/ULBRA. Graduação em andamento de Medicina pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal, FACIMED; 4. Docente do Curso de Enfermagem do Centro Universitário São Lucas. Especialista em Urgência e Emergência. Mestranda em Promoção da saúde e desenvolvimento humano e sociedade PPG/ProSaúde/ULBRA-RS.

\* Rua José Lins de Siqueira, 173, Setor Industrial, Ouro Preto do Oeste, Rondônia, Brasil. CEP: 76920-000. [damila-wildner@hotmail.com](mailto:damila-wildner@hotmail.com)

Recebido em 27/10/2020. Aceito para publicação em 19/11/2020

### RESUMO

O aparecimento dos antipsicóticos revolucionou a história da psiquiatria, sua evolução trouxe maiores chances para recuperação dos pacientes e menores taxas de reincidência da doença. São mais de 300 milhões de pessoas em todo mundo que sofrem com depressão, o que torna essa psicopatologia um grave problema de saúde pública. Objetivou-se com o presente estudo analisar a evolução dos psicofármacos no tratamento da depressão. A revisão bibliográfica de literatura foi adotada. Foram selecionadas publicações nos idiomas português e inglês dos últimos 10 anos, como também aquelas publicadas fora desse período que contemplaram a temática. O levantamento foi realizado nas bases de dados: PubMed, SciELO, Science Direct, MedLine, Google Acadêmico e websites como Organização Mundial de Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde. Foi possível concluir que o uso dos psicofármacos no tratamento da depressão é de extrema importância, todavia seu tratamento deve ser realizado de forma consciente para que não haja danos maiores a saúde. A busca para descoberta de novos antipsicóticos é necessária para reduzir os efeitos adversos. Os ISRS são os fármacos que entram nessa classe dos mais prescritos para o tratamento da depressão, porque são mais seguros e possuem menos reações adversas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Psicofarmacologia, mecanismo de ação, transtornos mentais e Atenção primária à Saúde.

### ABSTRACT

The appearance of antipsychotics revolutionized the history of psychiatry; its evolution brought greater chances for the recovery of patients and lower rates of recurrence of the disease. There are more than 300 million people worldwide who suffer from depression, which makes this psychopathology a serious public health problem. The aim of this study was to analyze the evolution of psychotropic drugs in the treatment of depression. The literature review was adopted. Publications in the Portuguese and English languages of the last 10 years were selected, as well as those published outside this period that covered the theme. The survey was carried out in the following databases: PubMed, SciELO, Science Direct, MedLine, Google Scholar and websites such as the World Health Organization and the Pan American Health

Organization. It was concluded that the use of psychotropic drugs in the treatment of depression is extremely important. However, its treatment must be carried out consciously so that there is no major damage to health. The search for the discovery of new antipsychotics is necessary to reduce adverse effects. SSRIs are the drugs that fall into this class of the most prescribed for the treatment of depression, because they are safer and have fewer adverse reactions.

**KEYWORDS:** Psychopharmacology, mechanism of action, mental disorders, primary health care.

### 1. INTRODUÇÃO

Os psicofármacos são medicamentos designados para tratamento de transtornos mentais, onde são divididos em classes, sendo eles os antidepressivos, antiepiléticos, ansiolíticos, antipsicóticos e estabilizadores do humor. Os principais fatores envolvidos com uso dos psicofármacos são ansiedade, depressão, insônia, psicose maníacas, esquizofrenia e outros sintomas<sup>1</sup>.

O aumento do uso desses medicamentos está relacionado ao crescente número de diagnóstico dos transtornos depressivos<sup>2</sup>. Estima-se que uma significativa parcela dos medicamentos prescritos no Brasil pertença à classe dos psicofármacos<sup>3</sup>.

A depressão é um transtorno mental que atinge mais de 300 milhões de pessoas no mundo, provocando grandes danos à saúde e sofrimentos ao indivíduo afetado, como disfunção no trabalho, na escola e no meio familiar. No Brasil a depressão afeta mais de 11 milhões de brasileiros. Nos piores estágios os transtornos depressivos podem levar ao suicídio. Consequentemente o suicídio é a causa determinante de morte entre pessoas de 15 a 29 anos, e atinge aproximadamente 800 mil pessoas por ano<sup>4,5</sup>.

O Manual de Diagnóstico estatístico (DSM) versão V (2013)<sup>6</sup> classifica a depressão conforme a sua apresentação, tais como transtorno disruptivo da regulação do humor, depressivo maior, (distímia), disfórico pré-menstrual, depressivo induzido por

substâncias/medicamentos, depressivo devido a outra condição médica, depressivo especificado e não especificado.

Os transtornos mentais afetam o indivíduo como um todo; seus pensamentos, emoções, humor e habilidade de se relacionar com a sociedade. Em todo o mundo, estima-se que cerca de 25% dos usuários dos serviços de saúde tem algum transtorno mental, comportamental ou neurológico. Não obstante, grande parte desses indivíduos não são tratados ou diagnosticados para esse transtorno<sup>7</sup>.

A história da psicofarmacologia moderna se inicia na década de 40, quando foram introduzidos os primeiros fármacos com o propósito específico de tratar os transtornos psiquiátricos. Em 1949 surge o primeiro relato de tratamento da mania e doença bipolar com o Carbonato de Lítio, realizado por Cade, seguido pela descrição dos efeitos antipsicóticos da Clorpromazina por Derlay e Deniker, em 1952. Os primeiros ansiolíticos foram o meprobamato (1954) e o clordiazepóxido (1957), seguido por uma ampla gama de benzodiazepínicos<sup>8</sup>.

Os Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) passaram a ser usados como antidepressivos nos anos de 1956 a 1958. Portanto no final da década dos anos 50 surgiram os ansiolíticos, antipsicóticos e os Benzodiazepínicos (BZDs) que também são usados no tratamento de ansiedade e depressão. Somente mais tarde no ano de 1988 surgiu o prozac (Fluoxetina), da classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), quando os resultados no tratamento da depressão tiveram grande relevância para sociedade. O fato é que o uso dos ISRS, e o aumento de sua disponibilidade na fenda sináptica trouxeram grande alívio aos sintomas depressivos<sup>9</sup>.

Pode-se dizer que a psicofarmacologia emergiu empiricamente, pois a origem de alguns antidepressivos como, por exemplo, os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) surgiram a partir da observação de que a iproniazida, usada no tratamento da tuberculose, era capaz de produzir elevação de humor e euforia<sup>8</sup>.

Nessa perspectiva o presente estudo objetivou realizar uma revisão bibliográfica de literatura sobre a evolução dos psicofármacos no tratamento da depressão.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica que irá sintetizar conhecimentos de várias publicações referente ao tema proposto, que será útil aos profissionais da área da saúde em geral.

A pesquisa foi realizada em bancos dados, tais como PubMed, SciELO, Science Direct, MedLine, Google Acadêmico e websites como Organização Mundial de Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde onde foram selecionadas publicações nos idiomas português e inglês dos últimos 10 anos, bem como aqueles publicados fora desse período que contemplaram a discussão envolvendo a temática.

Os principais termos pesquisados para a realização deste trabalho, mediante consulta ao DECs (Descritores de Assunto em Ciência da Saúde), incluem “Psicofarmacologia”, “mecanismo de ação”, “transtornos mentais” e “Atenção primária à Saúde”.

Após levantamento dos dados bibliográficos, utilizou-se do critério de inclusão, selecionando os trabalhos que apresentassem estudos referentes ao tema, considerando os fatores clínicos, psicológicos e farmacológicos, essenciais para o desenvolvimento. E os critérios de exclusão foram: artigos repetidos em mais de um banco de dados relatos de casos informais, os capítulos de livros, os editoriais, os textos não científicos, e os artigos científicos sem disponibilidade gratuita.

## 3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

O surgimento dos antipsicóticos, cuja função é o tratamento de transtornos mentais, revolucionou a história da psiquiatria evoluindo ao patamar de medicina moderna. O lítio fora o primeiro psicofármaco desenvolvido na década de 40, seguido da clorpromazina em 1950 e da imipramina, um ADT, denominado de antipsicótico típico, cujo mecanismo se baseia no antagonismo de receptores dopaminérgicos do tipo D<sub>2</sub>. Entre as décadas de 1960-1990 surgiram os antipsicóticos atípicos, caracterizados pelo antagonismo em receptores serotoninérgicos do tipo 5HT<sub>2A</sub>, além de atuar em D<sub>2</sub><sup>10,11</sup>.

O lítio como fármaco estabilizador do humor iniciou a era da psicofarmacologia, utilizado tanto na prevenção quanto no tratamento de episódios de mania ou hipomania, transtornos de bipolaridade e outros transtornos do humor, além de potencializar a ação dos antidepressivos, efeito este evidenciado em pacientes que não respondem ou respondem parcialmente ao tratamento com esses fármacos. Possui estreita faixa terapêutica e ação farmacológica de sete a quatorze dias, o que predispõe á intoxicações, sendo necessárias dosagens séricas recorrentes. A nível neural o lítio modula a atividade dos neurotransmissores excitatórios dopamina e glutamato, inibindo-os, e eleva a neurotransmissão mediada pelo GABA. Já a nível intracelular estimula a formação de fatores neuroprotetores e neurotróficos, como a proteína de ligação CREB, proteína bcl-2 e BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro)<sup>12,13</sup>.

Sua administração deve ser evitada em pacientes com alternâncias bruscas de humor (cicladores rápidos), que apresentam quatro ou mais fases em um ano, pois nestes casos a ação esperada não é produzida, no entanto, o seu uso prolongado também pode suscitar no quadro em questão. A carbamazepina e o ácido valpróico é uma alternativa para pacientes que não respondem ao tratamento com lítio, uma vez que a eficácia da carbamazepina é semelhante ao lítio<sup>14</sup>.

A primeira classe de antidepressivos utilizados para o tratamento da depressão foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), que atuam bloqueando essa enzima, que se encontra nas mitocôndrias dos

tecidos neuronais, intestinais e hepáticos, a qual impede a degradação dos neurotransmissores como a dopamina, noradrenalina e serotonina elevando a presença destes nas sinapses. A iproniazida foi o primeiro representante da classe, comumente utilizada como recurso terapêutico para a tuberculose, entretanto o declínio do seu uso foi necessário mediante o aparecimento de toxicidade hepática e crises hipertensivas. O período de latência encontra-se entre 10-15 dias e dentre os IMAOs destacam-se a fenelzina, a isocarboxazida, a tranilcipromina e a selegilina, que em comparação com a iproniazida apresentam menores efeitos colaterais e maior ação farmacológica. Quanto a sua classificação pode ser tanto pelo arranjo químico quanto pela seletividade das suas isoformas (MAO-A, MAO-B ou os dois). Os efeitos colaterais advindos da administração dos IMAOs incluem o ganho de peso, hipotensão postural, constipação intestinal, taquicardia, arritmias, efeitos extrapiramidais, entre outros agravos, além das interações medicamentosas e alimentares. Em consequência dos efeitos colaterais os pacientes acabam abandonando o tratamento ou adaptando-o a seu modo<sup>15,16</sup>.

Fonteles *et al.* (2009)<sup>17</sup> consideram que os psicofármacos representam uma grande parte dos medicamentos utilizados pelos brasileiros e são os mais envolvidos nas ocorrências de reações adversas, os fármacos antidepressivos, neurolépticos e antiepilépticos são os principais causadores de reações adversas, podendo causar hospitalização, risco de vida, invalidez do paciente e até mesmo a morte, quando ocorre reação adversa representa que o fármaco está causando um desequilíbrio no organismo do paciente, mas não é intencional, portanto esses fármacos podem ser normalmente utilizados para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica.

Ibanez *et al.* (2014)<sup>18</sup> afirmam que o tratamento com os psicofármacos são eficazes para redução dos sintomas depressivos e dos riscos de recaídas recorrentes, mas no processo de adaptação com o fármaco o paciente tende a abandonar o tratamento, porque desconhece os aspectos envolvidos com as ações terapêuticas, porque ocorrem muitas reações

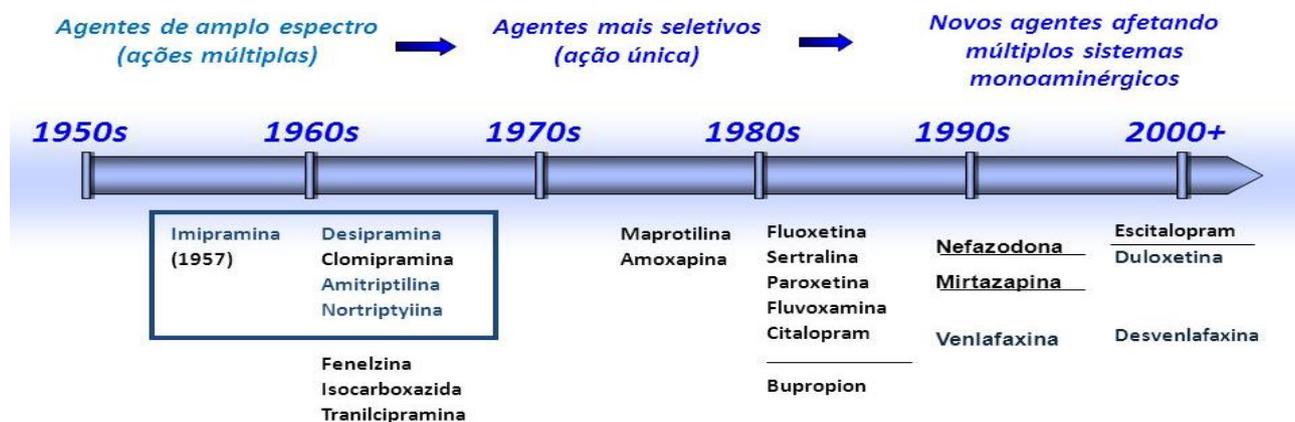
adversas, portanto, o paciente precisa ser orientado e acompanhado pela equipe de saúde para ter maior adesão ao tratamento.

De acordo com Xavier *et al.* (2014)<sup>19</sup> o uso dos psicofármacos trouxe dignidade para vida dos pacientes com transtornos mentais, possibilitando a execução de tarefa simples do dia a dia, porém, o usuário deve ter orientações sobre sua doença e sobre o psicofármaco utilizado, a conduta em relação ao tratamento farmacológico pode ser analisada como uma terapia aprendida, associada a vivência do paciente com o fármaco. É importante salientar que esse papel de trazer essa informação cabe ao profissional de saúde, essa terapia medicamentosa visa a redução dos sintomas da doença e não a solução dos problemas, mas diante de pesquisas realizadas e depoimentos de pacientes entende-se que o tratamento medicamentoso se faz necessário e eficaz.

No final da década de 50 foram desenvolvidos os antidepressivos tricíclicos (ADTs), especificamente a imipramina, a qual se diferenciava dos IMAO através de um aprimoramento do anel fenotiazina, retirada do enxofre e ligação de uma ponte de etileno. O uso de imipramina pode ocasionar agranulocitose, leucopenia, icterícia, hepatite, xerostomia, e alguns eventos cardiovasculares.

Atualmente encontram-se disponíveis os seguintes ADTs: nortriptilina, amitriptilina, clomipramina, doxepina e trimipamina (SOUZA, 2017). Os efeitos advindos dessa classe se dão mediante inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina, bloqueio de receptores ionotrópico do tipo NMDA e alfa2-adrenérgicos<sup>16</sup>.

Ferrazza *et al.* (2010)<sup>20</sup> afirma que com a evolução do psicofármacos nos anos 50 foram incluídas novas abordagens terapêuticas, portanto esses fármacos passaram a tratar outros transtornos mentais deixando de ser de uso específicos para o tratamento da loucura. Consequentemente nos dias atuais houve aumento na prescrição de psicofármacos devido ao crescente número de diagnóstico, alguns desses fármacos em doses elevadas são letais além de terem grandes interações medicamentosas e muitas reações adversas.



**Figura 1.** Processo de evolução dos psicofármacos antidepressivos. **Fonte:** Andress J.M. Am J Med. 1994;97 (6A):245-325, Slattery DA, *et al.* Fundom Clin Pharmacol. 2004. 18(1):1-21.<sup>21</sup>.

Na Figura 1 está representado o processo de evolução dos psicofármacos. Observa-se que a cada década novas classes terapêuticas surgiram, sendo as mesmas cada vez mais eficazes no controle e tratamento da depressão.

Os ISRSs, considerados fármacos de primeira geração, são inibidores específicos que atuam na recaptção do neurotransmissor serotonina a nível pré-sináptico, aumentando ou prolongando sua ação. Prescritos em casos de depressão leve, moderada ou grave, ansiedade, fibromialgia, diabetes e outras doenças neurológicas. O primeiro fármaco da classe surgiu na década de 80, a fluoxetina, seguida pela paroxetina, fluvoxamina, sertralina, escitalopram e citalopram<sup>22,23</sup>.

Em comparação com os ADTs apresenta diferença na estrutura química, menos efeitos colaterais, aumento na tolerabilidade e segurança do paciente<sup>24</sup>

Segundo Syska (2019)<sup>25</sup> os psicofármacos de primeira linha mais utilizados para o tratamento da depressão são os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidores de recaptção de dopamina e norepinefrina (ISRN), os antidepressivos serotoninérgicos noradrenérgicos e seletivos (NaSSA); Modulador estimulador de serotonina (SMSs) ou um agonista do receptor de melatonina (M1 / M2) e um antagonista do receptor 5-HT 2C, esses fármacos tem maior eficácia e segurança e similaridade entre eles, mas a estrutura química são diferentes na conexão com receptor e na farmacocinética, e os testes farmacogenéticos para melhoria da dose para o tratamento da depressão usando novas drogas é debatido. Especialistas afirmam que de 30 -40% dos pacientes não respondem ao tratamento por isso os casos de reincidência são altos, portanto deve-se aprimorar intervalos terapêuticos para medicamentos antidepressivos mais antigos e atuais.

Mandrioli (2018)<sup>26</sup> também ressalta que na luta contra a depressão os fármacos mais atuais são aliados para um tratamento seguro e eficaz, com a criação dos ISRS novas geração surgiram, e são selecionados por seus principais mecanismo de atividade, esses fármacos são os ISRSs, IRSNs, ISRDs, NaSSAs, SMSs, os ISRSs são fármacos que ainda fazem parte da nova geração de antidepressivos (NGAs) mais utilizados e conhecidos, porém os outros grupos estão sendo utilizados em ambientes terapêuticos atuais obtendo resultados clínicos comparáveis e com perfis de tolerabilidade e segurança que geralmente oferecem vantagens significativas sobre os ISRSs.

Neves e Moutinho (2015)<sup>27</sup>, afirma que a terapia farmacológica é efetiva para o tratamento da depressão, e com a evolução dos psicofármacos o processo dessa terapia tendem a ser mais segura porque os fármacos possuem um mecanismo de ação com estruturas diferentes, podendo assim ser adaptado a necessidade de cada paciente. O mercado dispõe de diversos psicofármacos que podem agir em neurotransmissores específicos, promovendo assim uma melhora

significativa e até mesmo a reabilitação do paciente.

Após vários estudos a Agência Americana de Segurança Alimentar e do Medicamento, a *Food and Drug Administration* (FDA)<sup>28</sup> confirmou em março de 2019, a aprovação da esketamina intranasal para o tratamento da depressão resistente ao tratamento (TRD) em adultos, os estudos comprovaram que a esketamina intranasal é benéfica contra recaídas, sendo considerada uma nova opção de tratamento para pessoas com TRD. O principal benefício da esketamina é o rápido início da atividade antidepressiva e sua reposta terapêutica é de 24 horas, mas os efeitos do tratamento prolongado ainda não estão esclarecidos, portanto as principais preocupações estão relacionadas aos fatores de segurança da terapia prolongada, sendo assim seu uso deve ser cuidadosamente monitorado<sup>29</sup>.

A esketamina é um anestésico potente que pode ser usado em pacientes resistentes ao tratamento da depressão. Em busca de evolução, foi realizado um estudo com o cloridrato de esketamina, em ensaio clínico aleatório com 67 pessoas, 33 receberam placebo e 34 receberam esketamina em doses diferentes com administração variada de 28 a 84 mg, 2 vezes ao dia, por um semana. Com o termino do estudo foi observado melhoras significativas dos sintomas com os pacientes tratados com esketamina, a partir da avaliação da Escala de Classificação de Depressão de Montgomery-Asberg após 1 semana, os pacientes que receberam o medicamento tiveram seus sintomas reduzidos por 9 semanas em relação aos que receberam placebo<sup>30</sup>.

A FDA (2019)<sup>28</sup> estabelece que que a esketamina deve estar disponível somente em clínicas ou consultórios médicos certificados, o paciente deverá ser instruído e supervisionado pelo prestador de serviços de saúde durante e após o uso do spray e não poderá levá-lo para casa. O médico examinará o paciente e determinará quando ele está pronto para sair. O Spravato (esketamina) vem com vários avisos aos pacientes sendo eles: risco de sedação; dificuldades com atenção, julgamento e pensamento (dissociação); consumo excessivo e uso indevido; e pensamentos e comportamentos suicidas após a administração da medicação. De acordo com a estratégia avaliação e mitigação de riscos (REMS) exige que tanto o profissional de saúde que prescreve o medicamento quanto o paciente assinem um Formulário de Inscrição do Paciente que indique todos os riscos envolvidos e o paciente deve receber um Guia do Paciente que descreva todos os riscos ao fazer uso do Spravato.

Atualmente os métodos alternativos complementam o tratamento farmacológico, e algumas dessas terapias utilizadas são as chamadas Práticas Integrativas Complementares (PIC), como a terapia de Lian Gong com 18 terapias (LG18T) e a acupuntura, essas duas terapias fazem parte da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) como também o yoga, o Reiki e a meditação são excelentes formas de tratamento e fazem parte da

terapia complementar<sup>31</sup>.

A prática de atividades físicas é uma terapia que pode ser usada em associação aos fármacos para o tratamento dos transtornos depressivos<sup>32</sup>. Bem como a psicoterapia cognitivo-comportamental, que tem sido um método bem-sucedido para prevenção e reincidência da psicopatologia, conseqüentemente o tratamento com essas terapias integrativas agrega uma boa recuperação ao paciente.

O'Connor (2017)<sup>33</sup> ressalta que para acontecer um tratamento adequado deve-se respeitar as etapas estruturais de cuidados primários incluindo triagem, análise dos sintomas, diagnóstico e acompanhamento em todas as fases do transtorno depressivos, sendo ele leve, moderado ou grave para estabelecer o método correto a ser aplicado divididos em tratamento farmacológico, psicoterapia, atividade física ou práticas integrativas.

O tratamento farmacológico deve sempre estar conjugados com as terapias complementares para proporcionar melhor qualidade de vida e uma recuperação mais segura ao paciente<sup>34</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Com base nas informações apresentadas, fica evidente que o conteúdo exposto serve de embasamento teórico para profissionais da área da saúde, com informações prévias e atuais sobre a evolução dos psicofármacos. Entretanto observou-se uma escassez literária sobre o tema em questão, o que ressalta a importância da realização de mais trabalhos científicos sobre o tema proposto.

Verifica-se que a evolução dos psicofármacos foi de grande valia para o tratamento dos transtornos depressivos, a busca por fármacos mais seguros trouxe significativa melhora e qualidade de vida aos usuários desses medicamentos. Todavia seu tratamento deve ser realizado de forma consciente para que não haja danos maiores a saúde. A busca para descoberta de novos antipsicóticos é necessária para reduzir os efeitos adversos.

Pode-se observar que nas últimas décadas a psiquiatria vem se consolidando cada vez mais como uma especialidade médica, e a utilização de medicamentos se faz necessária. Nota-se um grande avanço da psicofarmacologia no decorrer dos anos, através de uma busca incessante por fármacos eficazes e principalmente com menores reações adversas.

O entendimento sobre o uso dos psicofármacos para o tratamento de pacientes com transtornos depressivos, parte do princípio que o indivíduo necessita de um tratamento contínuo e o fármaco atende à essas necessidades, os ISRS são os fármacos mais utilizados no tratamento da depressão pois oferece maior segurança e menos efeitos colaterais e são mais seguros quando comparados a outras classes como os antidepressivos tricíclicos.

Tendo em vista as muitas mudanças na evolução dos psicofármacos, suas indicações, reações adversas e efeitos colaterais espera-se que os nossos achados

possam contribuir para as políticas de educação permanente dos profissionais que prestam cuidados específicos na área de saúde mental.

#### 5. REFERÊNCIAS

- [1] Cancellata DBC. Análise do uso do psicofármacos na atenção primária: uma revisão de literatura. [Monografia] Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais. 2012.
- [2] Machado LV, Ferreira RR. A indústria farmacêutica e psicanálise diante da “epidemia de depressão”: respostas possíveis, *Psicologia em Estudo*, Maringá. 2014; 19(1):135-144.
- [3] Lucchetti G, Granero AL, Pires SL *et al.* Fatores associados ao uso de psicofármacos em idosos asilados. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2010; 32(2):38-43.
- [4] Organização Pan Americana de Saúde (OPAS). Folha informativa Depressão. Atualizada em [março de 2018]. OPAS /OMS Brasil. Acesso: 14 de set. 2019. [https://sss.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095](https://sss.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095).
- [5] Organização Mundial de Saúde (OMS). Com depressão no topo da lista da causa de problemas saúde OMS, campanha Vamos conversar. [março 2017]. Disponível:> Acesso: 23 de set. 2019.
- [6] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
- [7] Alcántara GC. Evolução dos padrões de consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos em uma coorte de funcionários de uma universidade: Estudo pró-Saúde. [dissertação] Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. 2017.
- [8] Scavone C, Gorenstein C. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 1999; 21(1):64-73.
- [9] Siqueira LCS. A cultura da Medicalização na Infância, Rio Grande do Sul- Universidade Regional do Noroeste – UNIJUI. 2015.
- [10] Majerus B. Making Sense of the ‘Chemical Revolution’. Patients’ Voices on the Introduction of Neuroleptics in the 1950s. *Medical History*. 2015; 60(01):54-66.
- [11] Danilov DS. Sovremennyy vzglyad na istoriyu atipichnykh antipsikhoticheskikh sredstv. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii*. 2018; octo 6-9; Barcelona. ECNP. 2018.
- [12] Malhi GS, Tanious M, Coulston CM *et al.* Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013. 27(2):135-53.
- [13] Zung S, Michelon L, Cordeiro Q. O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2010; 55(1):30-7.
- [14] Cordioli AV. Psicofármacos nos Transtornos Mentais, Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. 2011.
- [15] Catherine JH, Ronald SD, Philip JC. Como funcionam os antidepressivos? Novas perspectivas para refinar futuras abordagens de tratamento. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(5):409-418.
- [16] Chockalingam R, Gott BM, Consay CR. Tricyclic Antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors: Are They Too Old for a New Look? *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2018.

- [17] Fonteles MMF, Francelino EV, Santos LKX, *et al.* Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. *Rev. psiquiatr. Clín.* 2009; 36(09):130-137.
- [18] Ibanez G, Mercedes BPC, Vedana KGG, *et al.* Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. *Revista Brasileira de Enfermagem.* 2014; 67(04):556-562.
- [19] Xavier MS, Terra MG, Silva CT, *et al.* O significado da utilização de psicofármacos para indivíduos com transtorno mental em acompanhamento ambulatorial. *Escola Anna Nery Revista de Enfermagem.* 2014; 18(2):323-329.
- [20] Ferrazza DA, Luzio CA, Rocha LC, *et al.* A banalização da prescrição de psicofármacos em um ambulatório de saúde mental. *Paidéia (Ribeirão Preto).* 2010. 20(47): 381-390.
- [21] Andress J.M. *Am J Med.* 1994,97 (6A):245-325, Slattey DA, *et al.* *Fundom Clin Pharmacol.* 2004; 18(1):1-21.
- [22] Bittencourt SC, Caponi S, Maluf S. Medicamentos antidepressivos: Inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. *Mana.* 2013. 19(2):219-247.
- [23] Souza JC. Depressão, a medicalização, o mercado de antidepressivos e a busca de uma nova ação terapêutica. [Monografia], Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos. Rio de Janeiro. 2017.
- [24] Beck AT, Alford BA. Depressão: causas e tratamento. 2ª ed. São Paulo: Artmed. 2011.
- [25] Syska E. 2019 Considerações farmacocinéticas para os antidepressivos de ponta atuais, *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 Oct; 15(10):831-847.
- [26] Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. 2018 Antidepressivos não-SSRI de nova geração: monitoramento de medicamentos terapêuticos e interações farmacológicas. Parte 1: SNRIs, SMSs, SARIs, *Curr Med Chem.* 2018; 25(7):772-792.
- [27] Neves ALA e Moutinho C. Tratamento Farmacológico da Depressão, Universidade Fernando Pessoa Faculdade de Ciências da Saúde. 2015.
- [28] FDA. Food and Drug Administration O FDA aprova um novo medicamento na forma de spray nasal para depressão resistente ao tratamento; disponível apenas em clínicas ou consultórios médicos certificados. <https://sss.fda.gov/ness-events/press-announcements/fda-approves-nes-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>. 2019.
- [29] Kryst J, Kasalec P, Pilc A, Eficácia e segurança da esketamina intranasal no tratamento do transtorno depressivo maior. 2019. 30(2):1-12.
- [30] Ella J, Daly, Jaskaran BS, Maggie F *et al.* Eficácia e segurança da esketamina intranasal adjuvante à terapia antidepressiva oral na depressão resistente ao tratamento - Um ensaio clínico randomizado. *Jama Psychiatry.* 2018. 75(2):139–148.
- [31] Randos R, Ferreira K, Costa C, Roquete FF, *et al.* Periferização das práticas integrativas e complementares na atenção primária à saúde: desafios da implantação do Lian Gong como prática de promoção à saúde. *Rev Bras. Promoção à Saúde.* 2016; 29(2):111-117.
- [32] Reis JSMS, Barata JLRT. Atividade Física: um complemento a considerar no tratamento da depressão, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2012.
- [33] O'Connor BC, Eric L, Stephanie R, *et al.* Usual Care for Adolescent Depression From Symptom Identification Through Treatment Initiation. *Scholle SH. JAMA Pediatr.* Abr 2016; 170(4):373-80.
- [34] O'Connor B.C. *et al.* Usual Care for Adolescent Depression From Symptom Identification Through Treatment Initiation. *Scholle SH. JAMA Pediatr.* Abr 2016; 170(4):373-80.