

Ana Carolina Cerqueira Fernandes

Tratamento Farmacológico da Depressão

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Carolina Cerqueira Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2009009525, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

(Ana Carolina Cerqueira Fernandes)

Agradecimentos

Ao longo do nosso percurso académico surgem pessoas que nos marcam, que nos ensinam e fazem crescer e sobretudo nos fazem compreender a importância de sermos excelentes profissionais. A todas essas pessoas, um muito obrigada pois sem elas eu não teria chegado aqui.

Quero, no entanto, agradecer especialmente às que mais se destacaram:

À Professora Doutora Maria Dulce Ferreira Cotrim, o meu sincero agradecimento por todo o interesse, prontidão e orientação na elaboração deste trabalho;

Às minhas colegas de casa, Catarina, Rita e Andrea, minha segunda família, muito obrigada por todo o apoio e amizade;

Soraia, Alexandra, Paula e Mariana, obrigada por toda a ternura, dedicação e perseverança, mesmo nos momentos mais difíceis;

Aos meus pais, obrigada por me tornarem a pessoa que sou hoje. Obrigada pelo vosso amor e encorajamento, sem vós nada disto seria possível!

Índice

Lista de Abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	5
1. INTRODUÇÃO: DEPRESSÃO.....	6
1.1. Depressão Major	7
1.2. Distímia.....	7
2. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA DEPRESSÃO: A HIPÓTESE AMINA.....	7
3. DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO	8
4. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO	9
4.1. Antidepressivos.....	9
4.1.1. Inibidores da Monoaminoxidase (MAO).....	9
4.1.2. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e afins	10
4.1.3. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRI)	11
4.1.4. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (SNRI) ...	11
4.1.5. Agonistas dos Receptores da Melatonina.....	12
4.1.6. Inibidores da Recaptação Neuronal da Dopamina	12
4.2. Tratamento farmacológico da depressão	13
4.2.1. Fase Aguda.....	13
4.2.2. Fase de Continuação	14
4.2.3. Fase de Manutenção	14
4.3. Terapêuticas de Combinação	15
4.3.1. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e Inibidores da MAO	16
4.3.2. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e SSRI's	Erro! Marcador não definido.
4.3.3. SSRI's e Bupropiom	16
4.3.4. SSRI's/ SNRI's e Mirtazapina	17
5. NOVAS ESTRATÉGIAS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	17
5.1. Cetamina	17
5.2. Magnésio.....	18
6. O PAPEL DO FARMACÊUTICO.....	19
6.1. A minha experiência com os doentes depressivos.....	19
Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas	24

Lista de Abreviaturas

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition

SNC – Sistema Nervoso Central

MAO – Monoamina oxidase

ICD-10 – International Classification Of Diseases, 10th Edition

ADT – Antidepressivos Tricíclicos

SSRI – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

SNRI – Inibidores Seletivos da Recaptação da Noradrenalina

HTA – Hipertensão Arterial

NMDA – N-metil-D-aspartato

Resumo

A depressão é uma doença que afeta milhares de pessoas, sendo a principal causa de incapacidade em todo o mundo. Na fase aguda da doença é muito comum serem prescritos antidepressivos, medicamentos que aumentam os neurotransmissores nas fendas sinápticas, nomeadamente a serotonina e a noradrenalina. Existem diversas classes de antidepressivos, pelo que a sua escolha deve ser feita tendo em conta o perfil do doente, tanto a nível fisiológico como a nível socioeconómico. Contudo, os tratamentos existentes apresentam muitas falhas sendo necessária a pesquisa de terapias mais eficazes e com um início de ação mais rápido.

O farmacêutico tem um papel muito importante nesta doença, detendo a responsabilidade de promover a adesão à terapêutica e detetar eventuais problemas relacionados com o tratamento. Pelo que este trabalho tem como objetivo perceber quais são as terapêuticas farmacológicas existentes e de que modo o farmacêutico pode auxiliar os doentes depressivos.

Palavras-chave: Depressão major, tratamento farmacológico, antidepressivos, farmacêutico.

Abstract

Depression is a mental disorder that affects thousands of people, being the main reason of disability worldwide. In the disease's acute phase is very common to prescribe antidepressants, drugs that increase the neurotransmitters in the synapses, like serotonin and norepinephrine. There are many groups of antidepressants. Therefore, the choice of the antidepressant must take into account the person's physiological and socioeconomic profile. However, the existing treatments have many flaws being necessary the research for more effective therapies with a faster action.

The pharmacist has a very important role in this disease, holding the responsibility to encourage adherence to therapy and detect any problems with the treatment.

This article aims to explain and interpret the existing pharmacological therapies and how the pharmacist can help the depressive patients.

Keywords: Major depression, pharmacological treatment, antidepressants, pharmacist.

I. INTRODUÇÃO: DEPRESSÃO

A depressão é uma doença muito comum em todo o mundo afetando cerca de 350 milhões de pessoas. É a principal causa de incapacidade e a segunda causa de perda de anos de vida saudáveis, sendo os custos pessoais e sociais, desta doença, muito elevados. (Portal da Saúde, 2006). Em 2006, um em cada cinco portugueses frequentadores dos cuidados de saúde primários encontrava-se deprimido no momento da consulta. De facto, esta doença é reconhecida como um problema primordial de saúde pública, conforme o Plano Nacional de Saúde 2000-2010.

Segundo a Organização Mundial de Saúde a depressão é um distúrbio mental caracterizado por uma tristeza mais marcada (ou prolongada), perda de interesse e prazer pelas atividades diárias, sentimentos de culpa, baixa autoestima, distúrbios do sono e apetite, cansaço e baixa capacidade de concentração, o que leva a uma diminuição da felicidade e qualidade de vida do indivíduo e dos que o rodeiam. Para além disso, a depressão é um grande contributo para o desenvolvimento de outras doenças, como a doença cardiovascular, cancro, diabetes e demência (Lang e Borgwardt, 2013). No seu estado mais grave pode até desencadear o suicídio, estimando-se assim uma perda de 850 mil vidas por ano, em que 1200 mortes são portuguesas (Portal da Saúde, 2006).

Esta doença geralmente inicia-se numa faixa etária mais jovem e prevalentemente no género feminino, mas pode afetar todo o tipo de indivíduos, desde a infância até à terceira idade.

Os principais fatores de risco são história familiar de depressão, sexo feminino (em especial na adolescência, pós-parto, menopausa e pós-menopausa), perda de alguém próximo, doenças crónicas, tendência para pânico e ansiedade, profissões geradoras de stress, dependência de drogas e/ ou álcool e idade avançada (Portal da Saúde, 2006).

De acordo com a quarta edição, da American Psychiatric Association do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, são possíveis vários diagnósticos depressivos. A depressão major e a distimia são consideradas síndromes depressivas puras, enquanto o distúrbio bipolar e o distúrbio ciclotímico indicam depressão em associação com mania (Katzung, 2007).

1.1. Depressão Major

Este tipo de depressão é caracterizado por uma alteração persistente do humor, consistindo na forma mais grave de depressão. Normalmente consiste em um ou mais episódios depressivos que se distinguem a partir do funcionamento normal da pessoa. É a causa mais frequente de suicídio, sendo este encarado como um alívio para uma vida repleta de tristeza e sem perspectivas de melhoria (Guimarães, Moura e Silva, 2006).

1.2. Distímia

É muito semelhante à depressão major em muitos aspetos. As diferenças estão na menor intensidade dos sintomas e na sua maior durabilidade, podendo persistir por pelo menos dois anos.

É muito difícil distinguir entre estes dois tipos de depressão, uma vez que as duas partilham os mesmos sintomas e as diferenças não são muito fáceis de avaliar retrospectivamente. No fundo, a distímia é uma forma de depressão crónica com sintomas menos intensos, podendo assim ter maior resistência ao tratamento antidepressivo (Guimarães, Moura e Silva, 2006).

2. MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA DEPRESSÃO: A HIPÓTESE AMINA

O mecanismo patogénico da depressão foi encontrado quase por acaso na década de 50, após a introdução da reserpina, um agente anti-hipertensivo, onde se verificou que os doentes tratados com este fármaco desenvolviam depressão. Após vários estudos concluiu-se que o seu mecanismo de ação consistia em inibir o armazenamento neuronal da serotonina e noradrenalina, ambos neurotransmissores amínicos (Katzung, 2007). Consequentemente, deduziu-se que a deficiência da transmissão destes neurotransmissores no SNC poderia causar depressão (Bruton, Lazo e Parker, 2006). Foi a partir desta descoberta que a depressão passou a ser encarada como uma doença e não como um defeito caraterológico (Guimarães, Moura e Silva, 2006), fornecendo a base daquilo que passou a ser conhecido como a hipótese amina da depressão.

Mas um grande enigma na aplicação dessa hipótese permanecia. Embora as ações farmacológicas dos antidepressivos existentes sejam imediatas, os efeitos clínicos necessitam de várias semanas para se manifestar. A explicação para esta observação tinha base nas

respostas compensatórias lentas ao bloqueio inicial da recaptção de aminas ou da inibição da MAO (Katzung, 2007). A plausibilidade desta hipótese biológica gerou um grande interesse pelos estudos genéticos, bioquímicos e clínicos para compreender melhor esta doença. No entanto, apesar dos esforços ainda não se conseguiu comprovar, em seres humanos, as alterações metabólicas previstas por esta hipótese. Além disso, os estudos genéticos demonstraram que a hereditariedade era responsável por apenas uma parte da fisiopatologia das doenças mentais, deixando espaço para outras hipóteses, como as ambientais e psicológicas (Bruton, Lazo e Parker, 2006).

A hipótese amina forneceu assim os principais modelos experimentais para a descoberta de novos fármacos antidepressivos. Em consequência, todos os antidepressivos atualmente disponíveis, à exceção da bupropiona, são classificados de acordo com as suas ações sobre o metabolismo, a recaptção ou o antagonismo seletivo dos receptores de serotonina e noradrenalina ou ambas (Katzung, 2007).

3. DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO

Segundo a Norma 034/2012 da Direção Geral de Saúde o diagnóstico da depressão deve ser feito de acordo com os critérios da *ICD-10* e/ ou *DSM-IV*. Paralelamente fazem-se uma série de avaliações que vão ajudar a perceber melhor como a pessoa se encontra no momento e qual o tratamento a seguir.

Primeiramente, determina-se o início e a evolução das alterações psicopatológicas, bem como a gravidade e o impacto funcional da doença, classificando-se o quadro clínico em ligeiro, moderado ou grave. Nesta avaliação inclui-se a identificação da existência de fatores de stress como perdas significativas, conflitos, dificuldades económicas, entre outros, que possam ter desencadeado ou agravado a depressão, e qual a sua duração provável. Também é importante identificar a existência de episódios depressivos anteriores e quais as respostas a tratamentos prévios.

A avaliação de comorbilidades clínicas (doença cardiovascular; hipertensão arterial; patologias tiroideia, neurológica e/ ou metabólica) é muito importante pois podem estar na base da doença e vai servir de critério para a escolha do antidepressivo mais adequado. Adicionalmente, o uso de outros medicamentos e abuso ou dependência de álcool, ou outras substâncias psicotóxicas que podem induzir sintomas depressivos, também deve ser identificado.

Por fim, o risco de suicídio deve ser avaliado com perguntas específicas acerca de pensamentos, intenções, planos e métodos. Do mesmo modo, devem ser avaliados os riscos de negligência pessoal ou de pessoa dependente e de hetero-agressividade. Se estes riscos forem elevados o internamento do doente é a hipótese mais viável.

4. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Existem vários tratamentos para depressão que se podem optar consoante a gravidade ou duração da doença. As opções de tratamento na fase aguda incluem a psicoterapia, a farmacoterapia, a combinação da psicoterapia e da farmacoterapia e a terapia electroconvulsiva. Dentro destas, a escolha vai ser feita de acordo com o perfil do doente e do que lhe é mais apropriado (Plesničar, 2014).

4.1. Antidepressivos

Os antidepressivos são os medicamentos usados no combate à depressão podendo ser usados isoladamente ou em associação, de modo a obter uma recuperação mais rápida e eficaz.

Existem vários antidepressivos, embora com estruturas químicas e mecanismos de ação diferentes. No entanto, todos têm em comum o aumento dos neurotransmissores na fenda sináptica, particularmente o aumento da noradrenalina e da serotonina. Com este aumento, os receptores pós-sinápticos (que se encontram aumentados durante a depressão) sofrem uma diminuição e dessensibilização (down-regulation). Contudo, convém notar que, enquanto o aumento dos níveis dos neurotransmissores é imediato, a diminuição dos seus receptores só se manifesta após 2 a 3 semanas, podendo ser esta a razão pela qual existe um atraso entre o início da terapêutica e os efeitos antidepressivos observados.

4.1.1. Inibidores da Monoaminoxidase (MAO)

Os inibidores da MAO são uma classe de antidepressivos antiga e eficaz mas que, devido ao seu perfil de segurança não são usados como tratamento de 1ª linha (Mitsch, 2013). Destacam-se alguns efeitos indesejáveis associados a este grupo, como os distúrbios do sono, agitação, xerostomia, cefaleias, entre outros.

O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio de uma importante via de degradação intraneuronal dos neurotransmissores amínicos, provocando o aumento destes na fenda sináptica. Têm, também, ações simpaticomiméticas e de bloqueio de receptores adrenérgicos que podem contribuir para a ação antidepressiva. Os inibidores da MAO não seletivos (tipo A e B) e os inibidores que inibem reversivelmente a MAO-A são os que de facto têm ação antidepressiva.

Todos os inibidores da MAO têm a capacidade de inibir diversos fermentos, especialmente os fermentos microssómicos hepáticos, que são necessários à metabolização de substâncias exógenas e fármacos (Guimarães, Moura e Silva, 2006). Deste modo, estes medicamentos, com a exceção dos inibidores específicos reversíveis de tipo A, são incompatíveis com alguns fármacos e alimentos, como por exemplo os opiáceos.

Em Portugal estão comercializados a moclobemida (*Aurorix*[®], *Zorix*[®]) e o pirlindol (*Implementor*[®]).

4.1.2. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e afins

Estes antidepressivos são assim chamados devido à sua estrutura química (constituídos por três anéis) e são inibidores da recaptção da noradrenalina e da serotonina, partilhando a maior parte deles as mesmas propriedades farmacológicas e clínicas. Foram os primeiros antidepressivos eficazes a serem amplamente utilizados no tratamento da depressão major no início da década de 60.

Este grupo tem como reações adversas a sedação (variando consoante o princípio ativo); efeitos anticolinérgicos como a retenção urinária, quadros confusionais, aumento da pressão intraocular, mucosas secas, obstipação; hipotensão ortostática; alterações do ritmo cardíaco e agravamento da diabetes pré-existente. A sua utilização nos idosos e crianças está contraindicada mas se necessário, podem ser utilizados nestes mas com precaução, requerendo muitas vezes reduções significativas da dose devido à manifestação de reações paradoxais. Doses superiores a 100mg por dia estão associadas a um aumento do risco de morte súbita cardíaca (Figueira e col., 2012).

Deste grupo fazem parte os seguintes antidepressivos: amitriptilina (*ADT*[®]), clomipramina (*Anafranil*[®]), dosulepina (*Protiadene*[®]), imipramina (*Tofrani*[®]), maprotilina (*Ludiomi*[®]), mianserina (*Tolvon*[®]), mirtazapina (*Remeron Soltab*[®]), nortriptilina (*Nortero*[®]), reboxetina (*Edronax*[®]), trazodona (*Triticum*[®]) e trimipramina (*Surmontil*[®]).

4.1.3. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (SSRI)

Fluoxetina (*Prozac*[®]), sertralina (*Zoloft*[®]), paroxetina (*Stiliden*[®], *Dropax*[®], *Seroxat*[®], *Denerva*[®], *Paxetil*[®]), fluvoxamina (*Dumyrox*[®]), citalopram e escitalopram (*Cipralext*[®]) são os antidepressivos pertencentes a este grupo. Após a introdução da fluoxetina nos anos 80, este grupo começou rapidamente a substituir os antidepressivos tricíclicos como tratamento de 1ª linha na depressão, isto porque eram mais seguros e melhor tolerados (Thase, 2013). Eles bloqueiam imediatamente o transporte neuronal da serotonina aumentando a disponibilidade sináptica deste neurotransmissor. A sua eficácia é semelhante à dos outros antidepressivos, mas devido à sua seletividade para com este receptor têm uma vantagem sobre eles, apresentando menos efeitos adversos associados.

No entanto, os efeitos secundários deste grupo existem. Os mais frequentes são as cefaleias, a disfunção sexual e sintomas gastrointestinais, por isso deve-se adicionar um fármaco gastroprotetor nos idosos que sejam medicados com anti-inflamatórios não esteróides (Figueira *e col.*, 2012). Nos idosos também podem causar hiponatremia, a qual raramente se manifesta nos jovens adultos (Ellison, Kyomen e Harper, 2012). Acredita-se que a combinação entre um SSRI e um inibidor da MAO é perigosa pois pode ocorrer uma interação farmacológica que leva ao aumento acentuado de serotonina nas sinapses. Este aumento pode provocar uma Síndrome de Serotonina, que consiste em rigidez muscular, hipertermia, alterações drásticas no estado mental e sinais vitais. Os antidepressivos deste grupo que apresentam um maior número de interações medicamentosas são a fluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina, sendo que este último está associado a um maior número de sintomas de descontinuação (Figueira *e col.*, 2012).

4.1.4. Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (SNRI)

Os antidepressivos pertencentes a este grupo, como o nome indica, bloqueiam a recaptação pré-sináptica da serotonina, da noradrenalina e, em menor escala, da dopamina.

Dos SNRI fazem parte a venlafaxina (*Efexor XR*[®]), o milnacipram (*Ixel*[®]) e a duloxetina (*Cymbalta*[®]). Os efeitos secundários são muito idênticos aos dos SSRI, particularmente as náuseas, os vômitos, a disfunção sexual e os sintomas relacionados com a descontinuação (que à semelhança dos SSRI atenuam-se com a continuação do tratamento). Porém, este grupo está mais associado a efeitos adversos dependentes da ativação noradrenérgica, como o aumento da frequência cardíaca, dilatação pupilar, sudorese excessiva, obstipação e boca seca. O aumento da tensão arterial também é um dos riscos

deste grupo, sendo mais intenso na venlafaxina em doses diárias superiores a 150mg (Figueira *e col.*, 2012).

4.1.5. Agonistas dos Receptores da Melatonina

A maioria dos doentes depressivos apresenta alterações no ritmo circadiano com dificuldade em dormir, cansaço e fadiga durante o dia. Assim sendo, uma das opções que se pensou para o tratamento da depressão consistia em tentar normalizar este ritmo circadiano (Guardiola-Lemaitre *e col.*, 2014).

Para além de ser um agonista dos receptores da melatonina, a agomelatina (*Valdoxan*[®]) é, também, um antagonista da serotonina, o que faz deste antidepressivo o único, até ao momento, a normalizar os ritmos circadianos (Guardiola-Lemaitre *e col.*, 2014). Estudos demonstraram a sua eficácia no tratamento da depressão major, comparando-a com outros antidepressivos como a fluoxetina, escitalopram e venlafaxina (Ivanov e Samushiya, 2014).

Uma das questões que se colocava era se o seu uso crónico levaria a uma dessensibilização dos receptores melatonérgicos, ao que os vários estudos realizados demonstraram que não.

Os efeitos secundários consistem em cefaleias, tonturas, sonolência, enxaqueca, náuseas, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, entre outros. Este efeito sobre as enzimas hepáticas levou ao desenvolvimento de um plano de gestão de riscos de modo a assegurar a utilização segura da agomelatina. Para além da disponibilização de material educativo aos profissionais de saúde, este plano também consiste numa monitorização da função hepática e de como se deve proceder no caso de sintomas de problemas hepáticos.

Para além de estar contra-indicada nestes doentes, a agomelatina também está desaconselhada em doentes que estejam a tomar medicamentos que interfiram com a sua metabolização, como a ciprofloxacina e a fluvoxamina.

4.1.6. Inibidores da Recaptação Neuronal da Dopamina

O bupropiom (*Elontril*[®], *Wellbutrin XR*[®], *Zyban*[®]) é o exemplo desta classe. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da recaptação da dopamina, embora também tenha alguma ação sobre a recaptação da noradrenalina e da serotonina. Os efeitos secundários mais comuns são as cefaleias, sonolência, insónia, agitação, diarreia, náuseas, entre outros (Ellison, Kyomen e Harper, 2012).

Para além do tratamento da depressão major também é utilizada na cessação tabágica, devido à sua ação no SNC.

4.2. Tratamento farmacológico da depressão

O tratamento farmacológico da depressão deve consistir em três fases:

- Fase Aguda,
- Fase de Continuação,
- Fase de Manutenção.

4.2.1. Fase Aguda

A primeira fase tem a duração de aproximadamente 6 a 12 semanas e é nesta onde se inicia a prescrição dos antidepressivos. Partindo do princípio que todos os antidepressivos têm efeitos semelhantes, a escolha do antidepressivo ideal deve ter em conta a sua tolerabilidade, segurança, menor custo, história individual do doente, comorbilidades e antecedentes de resposta a tratamentos já realizados. Por esta razão há algumas exceções. A idade é um fator muito importante porque é nas faixas etárias superiores que se manifestam grande parte das comorbilidades. Deste modo, estabeleceu-se que em doentes com idade igual ou superior a 55 anos os antidepressivos tricíclicos estão desaconselhados (devido às suas propriedades anticolinérgicas que vão agravar a pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado e interferir na retenção urinária) assim como o bupropiom e os SNRI (venlafaxina, duloxetina e milnaciprano) no caso de existência de hipertensão não controlada. Nos doentes coronários os antidepressivos de 1ª escolha, segundo a *American Heart Association*, são a sertralina e o citalopram. Na dor crónica, onde as vias fisiopatológicas são as mesmas da depressão (há também um défice de neurotransmissão serotoninérgica, dopaminérgica e noradrenérgica), os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, ou os SNRI, como a venlafaxina e a duloxetina são uma mais-valia em ambas as condições. No caso de depressão associada à insónia e à ansiedade, podem associar-se benzodiazepinas para controlo temporário destas condições. Em alternativa pode-se usar um antidepressivo sedativo como a trazodona e/ou um antidepressivo regulador dos ritmos circadianos, a agomelatina. Na gravidez, embora o uso de antidepressivos não seja aconselhado devido ao risco de malformações congénitas, sabe-se que os os mais seguros são a fluoxetina e a sertralina (Vasilakis-Scaramozza, 2013).

Aquando da prescrição do antidepressivo é importante transmitir alguns esclarecimentos que podem ter impacto na adesão à terapêutica. Os efeitos secundários aparecem na fase inicial do tratamento, antes de o doente sentir qualquer efeito terapêutico e, por isso, deve-se alertar para o não abandono do mesmo. Por vezes o tratamento implica um ajuste na dose ou até a prescrição de outro fármaco para maximizar a resposta terapêutica e minimizar os efeitos adversos.

No decorrer desta fase deve existir uma monitorização clínica regular para avaliar a resposta à farmacoterapia, ocorrência de efeitos adversos e segurança do doente. Ao fim de 8 semanas (no máximo) faz-se uma avaliação da efetividade terapêutica. Se ao fim deste tempo o doente não tiver reduzido pelo menos 50% dos sintomas, uma mudança para outro antidepressivo com mecanismo de ação diferente deve ser considerada ou, uma reavaliação do diagnóstico.

Quando é necessário substituir o antidepressivo deve optar-se por fazer uma titulação cruzada, ou seja, diminuir lentamente o antidepressivo atual enquanto se introduz lentamente o substituto. Aqui também alguns alertas devem ser dados. Quando se interrompe ou se reduz a dose de um antidepressivo podem ocorrer alguns sintomas que geralmente são ligeiros e autolimitados (aproximadamente 1 semana). Contudo se esta mudança for súbita, estes sintomas podem ser graves e o doente deve ir imediatamente ao médico. Nesta situação reintroduz-se o antidepressivo original na dose eficaz e vai-se reduzindo gradualmente, monitorizando sempre os sintomas. No caso de depressão resistente pode optar-se pela associação de antidepressivos.

4.2.2. Fase de Continuação

A Fase de Continuação tem o objetivo de manter o doente assintomático por mais 4 a 9 meses de modo a que se considere o episódio depressivo totalmente resolvido e prevenindo recaídas. Esta fase não deve ser menor que 6 meses na maioria dos casos, mas em doentes com história de dois episódios anteriores não deve ser menor que 2 anos. É importante salientar que geralmente a dose usada nesta fase é a mesma da anterior.

4.2.3. Fase de Manutenção

Por fim, a Fase de Manutenção tem o propósito de prevenir a ocorrência de um novo episódio depressivo e tem um período alargado no tempo. Também aqui a dose se mantém.

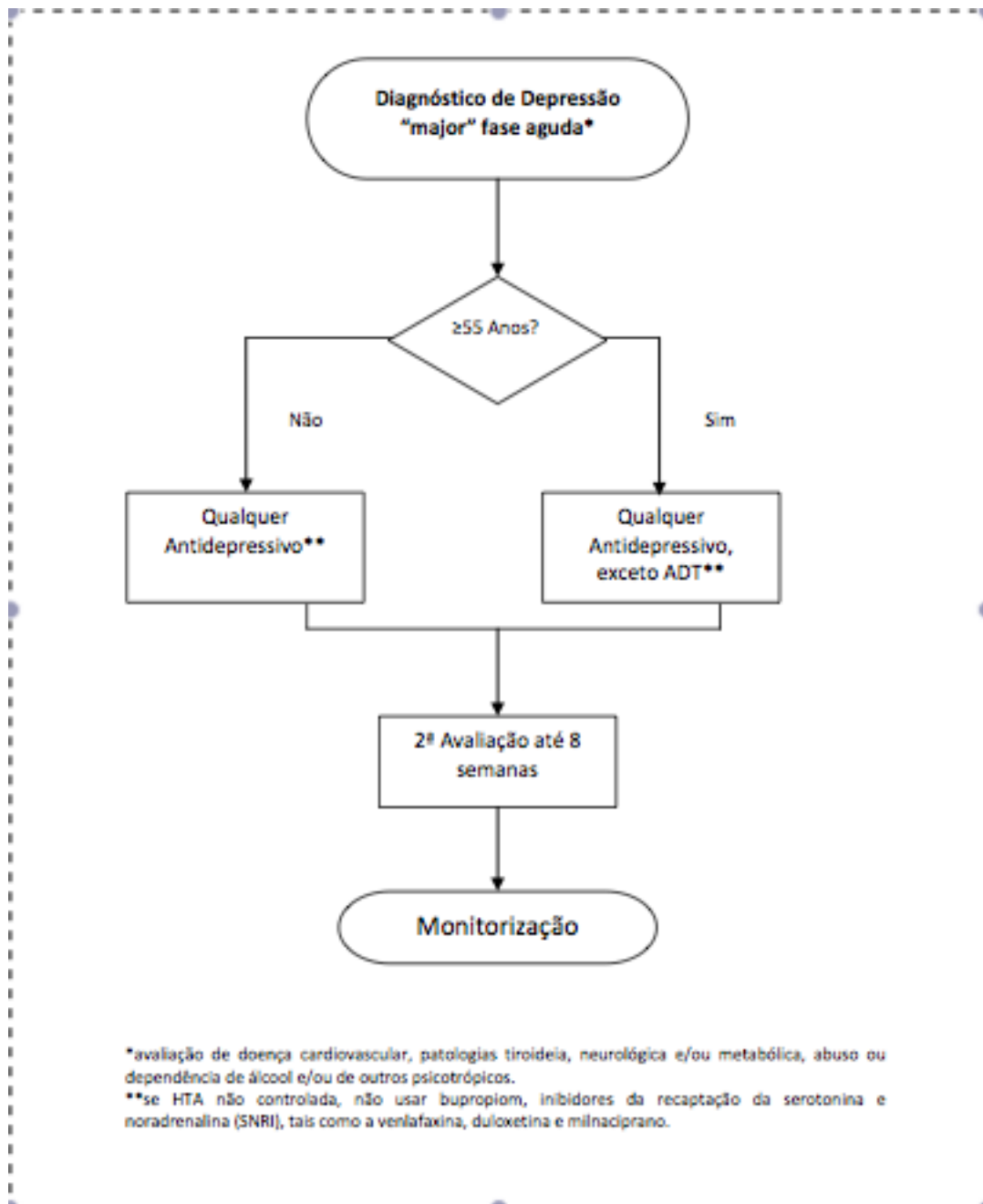


Figura I – Árvore de decisão na terapêutica da depressão major no adulto (Adaptado de Figueira e col., 2012).

4.3. Terapêuticas de Combinação

Embora exista uma grande variedade de antidepressivos, por vezes o uso destes no singular não é eficaz. A verdade é que muitos doentes desenvolvem resistência ao tratamento (quando o tratamento com dois antidepressivos diferentes não mostra evidências de remissão da depressão (Li e col., 2013)), e a combinação de antidepressivos, de estrutura e mecanismo de ação diferentes, parece ser uma solução para este problema (Richelson, 2013).

Atualmente não existe nenhum fundamento suficientemente forte que suporte esta prática. Porém, os cada vez mais seguros perfis de segurança dos antidepressivos mais recentes, permitem que esta estratégia terapêutica seja cada vez mais procurada. As combinações mais usadas são geralmente seguras e são uma maneira de minimizar os sintomas de descontinuação que muitas vezes se verificam quando se faz a mudança de um antidepressivo para outro (Thase, 2013).

4.3.1. Antidepressivos Tricíclicos (ADT) e Inibidores da MAO

Ao contrário do que se pensava há vinte anos atrás, os prescritores mais experientes olham para esta combinação como sendo segura e uma mais valia para aqueles doentes com estados depressivos mais avançados. No entanto, esta estratégia nunca foi muito bem estudada e os estudos que existem não nos dão segurança para afirmar que este tratamento é mais eficaz que a monoterapia (Thase, 2013).

4.3.2. SSRI's e Antidepressivos Tricíclicos (ADT)

Como já referido, após a sua introdução, os SSRI's rapidamente substituíram os antidepressivos tricíclicos como tratamento de 1ª linha na depressão. No entanto, muitos doentes medicados com SSRI's desenvolveram a chamada “depressão resistente aos SSRI's”. O tratamento para este tipo de depressão pode passar pela combinação entre um SSRI e um ADT. Outra possibilidade é a substituição do SSRI pelo ADT, contudo muitos doentes sofrem de sintomas de descontinuação aquando da suspensão da toma do SSRI. Estudos realizados confirmam que esta combinação é mais segura que a combinação entre ADT e Inibidores das MAO (Thase, 2013) e é a que oferece maior probabilidade de remissão (Figueira *e col.*, 2012).

4.3.3. SSRI's e Bupropiom

No final dos anos 90, esta combinação veio substituir a anterior por diversas razões, destacando-se o melhor perfil de segurança e menos efeitos secundários a nível sexual (Thase, 2013). Ainda não se fizeram ensaios clínicos suficientes que ajudassem a suportar esta estratégia, no entanto há muitos médicos que optam por esta terapêutica.

4.3.4. SSRI's/ SNRI's e Mirtazapina

Desde a introdução da mirtazapina nos anos 90 que esta combinação têm sido bastante prescrita pelos médicos pois acreditava-se que tinha efeitos sinérgicos e aditivos (Thase, 2013). Não existe muita documentação que suporte esta terapêutica, mas, a mirtazapina é muitas vezes prescrita em associação com um SSRI ou a venlafaxina (Figueira e *col.*, 2012).

De facto, as evidências existentes ainda não são suficientes para comprovar e suportar as terapêuticas acima mencionadas, mas há certamente a necessidade de encontrar tratamentos alternativos para os doentes que não respondem aos de 1ª e 2ª linha. Por esta razão, devia ser feita mais investigação nesse sentido (Thase, 2013).

5. NOVAS ESTRATÉGIAS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Até ao momento, a terapia farmacológica da depressão tem-se focado muito nos antidepressivos anteriormente referidos. Mas, como já é sabido, estes tratamentos têm limitações muito significativas, salientando-se o longo período entre o início do tratamento e a observação da remissão dos sintomas (Zarate, Duman e Liu, 2013), que levam muitas vezes à não adesão à terapêutica. Embora o mecanismo patogénico da depressão ainda não seja totalmente conhecido (Richelson, 2013), existe a necessidade de encontrar tratamentos com mecanismos de ação diferentes dos existentes (Preskorn, 2012), mais eficazes e com um início de ação mais rápido.

5.1. Cetamina

A cetamina é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que reduz a transdução do sinal glutamérgico no cérebro (Artigas, 2011).

Atualmente, a mistura racémica de cetamina é usada como anestésico tendo um início de ação rápido e um tempo de semi-vida curto. É intensamente metabolizada no fígado e tem um grande efeito de primeira passagem, o que faz com que a administração por via oral seja impossível. Existe, portanto, para administração intra-muscular e intra-venosa.

Estudos recentes têm demonstrado que a cetamina (em doses sub-anestésicas) tem propriedades antidepressivas, levando a pensar se o mecanismo patológico da depressão não

passaria por anormalidades na transmissão glutamérgica nas sinapses (Salvadore e Singh, 2013). No espaço de algumas horas, a cetamina produz respostas antidepressivas, mesmo em doentes com depressão resistente, e pode ter uma duração de quatro a sete dias. A rapidez de atuação desta substância e o facto de ter propriedades antidepressivas através de um mecanismo diferente dos outros antidepressivos conhecidos, fizeram desta descoberta uma das mais importantes no campo da depressão dos últimos 50 anos (Zarate, Duman e Liu, 2013).

Contudo ainda existem algumas limitações, das quais se destacam as vias de administração muito invasivas e ausência de conhecimento da dose efetiva. Alguns dos seus efeitos secundários levam os doentes a abandonar a terapêutica (como por exemplo o aumento da tensão arterial, perda de memória, “falta de controlo”) (Salvadore e Singh, 2013) e nem todos os doentes respondem ao tratamento (Rush, 2013). A grande preocupação é saber que tipo de doentes podem ser tratados com cetamina e como manter a resposta antidepressiva após a administração de uma dose (Jr, Charney e Mathew, 2012). Como os casos de resistência aos tratamentos existentes são cada vez mais, a cetamina devia ser exaustivamente estudada de modo a saber quais os doentes que iriam responder a este tratamento de forma eficaz e com poucos efeitos secundários (Rush, 2013).

A descoberta da cetamina veio demonstrar que ainda existem muitos mecanismos que não conhecemos e que deviam ser investigados, mas principalmente, veio dar uma nova esperança aos doentes com depressão resistente.

5.2. Magnésio

Estudos recentes demonstraram que o magnésio pode ter um papel importante na depressão. A redução dos níveis de magnésio induzem um aumento da atividade dos NMDA e, conseqüentemente, a sintomas depressivos e de ansiedade, distúrbios do sono, níveis elevados de cortisol e de marcadores da inflamação (Zarate, Duman e Liu, 2013).

Deste modo, uma estratégia para o tratamento da depressão seria aumentar os níveis de magnésio no cérebro (Zarate, Duman e Liu, 2013). No entanto, a administração oral de magnésio não surte nenhum efeito pois este não chega a este órgão. Um grupo de investigadores (Liu e col.) identificou um tipo de magnésio que é biodisponível e que consegue elevar os níveis de concentração de magnésio a nível cerebral. Até ao momento esta equipa conseguiu demonstrar que este composto tem interferência nas funções cognitivas e na ansiedade (Zarate, Duman e Liu, 2013) fazendo dele uma das grandes apostas futuras no tratamento da depressão. No entanto, ainda muito tem que ser estudado para

que este composto seja usado em humanos, tanto a nível de biodisponibilidade e eficácia como a nível de efeitos secundários.

6. O PAPEL DO FARMACÊUTICO

As doenças mentais, nas quais se inclui a depressão, são das doenças mais difíceis de gerir. É necessária uma monitorização da terapêutica com o propósito de melhorar as condições de vida do doente, controlando a adesão e reduzindo os efeitos secundários (Salazar-Ospina *e col.*, 2014).

O farmacêutico é uma peça essencial na gestão desta doença visto que é um dos profissionais de saúde a quem as pessoas mais recorrem, devido à manutenção de uma relação de proximidade e confiança com o doente. Para além de avaliar a prescrição, identificando possíveis interações com medicação concomitante ou com outras patologias (Khan, 2009), o farmacêutico deve informar os doentes (verbalmente e por escrito) sobre a doença e o uso correto da medicação, bem como supervisionar a efetividade e a segurança do tratamento. Uma informação correta sobre o tratamento é muito importante já que muitas vezes, por falta de conhecimento, os doentes abandonam a terapêutica (Costa, 2010). Alguns estudos comprovam que a intervenção do farmacêutico no seguimento da doença pode reduzir o risco de suicídio e minimizar as recaídas. Isto só pode ser conseguido ao identificar, prevenir e solucionar problemas relacionados com a terapêutica (Salazar-Ospina *e col.*, 2014).

No entanto, esta prática apresenta algumas falhas, principalmente na farmácia comunitária. A principal barreira é a falta de informação sobre a pessoa e o tratamento, mas o próprio farmacêutico também está pouco educado para as doenças mentais. A falta de tempo para um atendimento personalizado e a falta de privacidade da farmácia também são alguns dos problemas que o farmacêutico tem de enfrentar (Liekens *e col.*, 2012). O farmacêutico deveria receber formação focada nas capacidades de comunicação para poder saber interagir de uma forma adequada com esta população em específico (Liekens *e col.*, 2012).

6.1.A minha experiência com os doentes depressivos

Uma das minhas preocupações no decorrer do meu estágio em Farmácia Comunitária foi acompanhar os doentes depressivos, aconselhando-os sobre os efeitos

secundários próprios da medicação e fazendo-lhes perguntas sobre o seu bem-estar e eficácia da terapêutica.

Esta foi uma tarefa muito complicada porque a maioria das pessoas com quem eu contactava não se mostrava disponível para receber este tipo de atenção. A verdade é que a generalidade da população portuguesa ainda encara a depressão com vergonha e por isso é-lhes difícil admitir que sofre desta doença. Assim, embora o meu objetivo fosse a monitorização da terapêutica, observei que muitos doentes se sentiam pouco à vontade, pois encaravam esta ação como uma invasão da sua privacidade.

Claro que nem todos os abordados reagiram da mesma forma. Os mais idosos mostraram-se bastante disponíveis para colaborar. Esta é uma faixa etária especialmente problemática devido às suas comorbilidades e polimedicação, aumentando a necessidade de monitorização da terapêutica. É de facto uma área bastante complexa que necessita de muito estudo e pesquisa e também de um certo à vontade na abordagem ao doente. No entanto, constatei que uma simples conversa com o doente idoso poderia fazer toda a diferença no seu dia, confirmando o que eu já suspeitava: muitas das depressões nos idosos originam-se na falta de atenção e o abandono. O farmacêutico pode ter um pequeno papel aqui, não só monitorizando a terapêutica como dando um pouco de atenção a estes doentes, levando até a uma melhor adesão à terapêutica.

A grande maioria das prescrições que chegaram à farmácia eram respeitantes a pessoas do sexo feminino e incluíam antidepressivos inseridos nos grupos dos SSRI (fluoxetina e escitalopram) e SNRI (venlafaxina), mas também algumas trazodonas. Achei este último ponto um pouco inquietante visto que grande percentagem destes doentes encontra-se acima dos 55 anos e a prescrição de antidepressivos tricíclicos é desaconselhada. No entanto, apercebi-me que os distúrbios do sono são uma grande preocupação para estes, podendo ser esta uma explicação para a decisão na escolha destes antidepressivos.

Muitos dos doentes já se encontravam a fazer esta medicação cronicamente, referindo que sem ela “já não conseguiam viver”. A maioria já tinha passado pelo chamado desmame do antidepressivo (redução gradual da dose até que a suspensão completa possa ser realizada com segurança) mas sentia sempre a necessidade de recomeçar a toma. Muitas vezes isto acontece porque o desmame não é bem feito, ou seja, os doentes interrompem abruptamente o antidepressivo ao mínimo sinal de melhoria, levando a um síndrome de abstinência que só melhora com a reintrodução deste medicamento.

Tive a oportunidade de vivenciar um caso de abstinência de venlafaxina em que a senhora não tomava o medicamento há cerca de três dias porque se encontrava em férias e se tinha esquecido do medicamento em casa, encontrando-se num grande estado de confusão e de tristeza. Isto demonstrou-me que a abstinência é um problema real e que os antidepressivos podem causar habituação. No entanto, nestes casos o farmacêutico praticamente nada pode fazer. Restou-me reforçar a importância da toma do antidepressivo e disse que seria importante andar sempre com um blister na carteira de modo a evitar futuras situações destas. Esta necessidade é muitas vezes psicológica pois sentem que sem o antidepressivo nunca irão melhorar, levantando aqui a questão do placebo. Contudo, os estudos realizados até à data demonstram que a eficácia dos antidepressivos ainda se sobrepõe à toma do placebo correspondente (Naudet *e col.*, 2013).

O desconhecimento sobre a terapêutica antidepressiva ainda é muito grande, principalmente no que diz respeito aos efeitos secundários. Quando questionados sobre estes referiam principalmente a xerostomia e a obstipação. Todavia, estes também podem ser derivados da idade pelo que a minha intervenção nestes casos passava por uma terapia não farmacológica, aconselhando, no entanto, que esta informação fosse divulgada ao médico. Verifiquei também, que todas as pessoas que tomavam agomelatina desconheciam que esta poderia levar a lesões hepáticas, não fazendo ideia que precisavam de fazer uma monitorização clínica das transaminases.

Outro caso que surgiu foi o de uma senhora que ia iniciar a terapêutica com escitalopram. Em conversa referiu que já tinha tomado fluoxetina mas como ao fim de uma semana não sentiu melhorias, muito pelo contrário, abandonou a terapêutica e procurou um médico diferente para resolver o seu problema. Referi que é normal não sentir melhorias ao fim de tão pouco tempo porque o medicamento precisa de um determinado período de tempo até fazer efeito. Também expliquei que os efeitos secundários associados à terapêutica fazem-se sentir nos primeiros dias mas com o passar do tempo tendem a atenuar e até mesmo a desaparecer. Neste caso a minha maior preocupação foi de promover a adesão à terapêutica. No fim, solicitei que se dirigisse à farmácia para poder acompanhar o caso e tentar perceber se a terapêutica estava a ser bem sucedida, mas nunca o fez.

Contactei, também, com uma senhora de 43 anos, doente oncológica medicada com sertralina. Os doentes oncológicos são um grupo muito difícil de seguir e tratar. Uma das razões para este problema é o difícil diagnóstico depressivo, visto que muitos dos sintomas presentes nos doentes com cancro são comuns à depressão, como a falta de apetite,

distúrbios do sono e baixos níveis de energia. Para além disso, os doentes oncológicos são portadores de sentimentos de tristeza próprios da sua doença, mas que não significa que tenham necessariamente depressão, sendo importante o seguimento psicoterapêutico destes doentes e da sua família (Laoutidis e Mathiak, 2013) Este é, também, um grupo que devido ao tratamento usado para o cancro estão mais sujeitos a interações medicamentosas. Não existem estudos suficientes que comprovem a melhor terapia para estes doentes, deste modo a prescrição do antidepressivo ideal torna-se muito difícil (Laoutidis e Mathiak, 2013). Como é claro, a monitorização da terapêutica torna-se ainda mais importante pois são doentes fragilizados que podem ter recaídas muito mais facilmente. Esta senhora em concreto, quando questionada sobre a eficácia do antidepressivo, referiu que se sentia muitas vezes triste e sem forças para continuar pelo que a percepção que tinha era de que o medicamento não estava a fazer o efeito desejado. Como é claro, aconselhei a falar com o seu médico sobre esta problemática pois poderia ser necessário optar por outra terapêutica.

Em suma, o farmacêutico pode ter um papel muito importante no seguimento destes doentes principalmente no incentivo da adesão ao tratamento. É de facto, o profissional que o doente contacta antes e depois de fazer a medicação, tendo assim uma responsabilidade acrescida na monitorização da terapêutica.

Conclusão

A depressão é uma patologia muito controversa e sobre a qual ainda se sabe pouco, visto não ter somente uma vertente fisiológica mas também mental, apresentando variações inter-individuais notáveis.

Nos últimos anos têm havido alguns progressos no desenvolvimento de novos antidepressivos com vista a melhor tolerabilidade do doente ao tratamento. No entanto, a eficácia destes manteve-se praticamente a mesma.

De facto, os antidepressivos utilizados atualmente têm ainda muitas limitações pelo que a comunidade científica se tem focado muito na procura de novas moléculas com mecanismos de ação diferentes e com inícios de ação mais rápidos.

Devido ao prolongado tempo de latência e às inúmeras reações adversas destes tratamentos, o farmacêutico tem um papel importantíssimo no que toca ao controlo destes doentes, explicando-lhes como se processa o tratamento e incentivando a adesão à terapêutica.

Referências Bibliográficas

ARTIGAS, FRANCESC- **Glutamatergic antidepressants? The intriguing antidepressant properties of ketamine.** Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition). ISSN 21735050. 4:4 (2011) 183–186. doi: 10.1016/j.rpsmen.2011.07.002.

BRUTON, LAURENCE L.; LAZO, JOHN S.; PARKER, KEITH L. (EDS.) - **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11ª Edição ed. [S.l.] : The McGraw-Hill Companies, 2006. 1822 p. ISBN 85-7726-001-1.

COSTA, EDUARDO - **Depressão : Consumo de Antidepressivos em Portugal e na Europa.** (2010).

ELLISON, JAMES M.; KYOMEN, HELEN H.; HARPER, DAVID G. - **Depression in later life: an overview with treatment recommendations.** The Psychiatric clinics of North America. ISSN 1558-3147. 35:1 (2012) 203–29. doi: 10.1016/j.psc.2012.01.003.

FIGUEIRA, LUÍS CÂMARA PESTANA *e col.* - **Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto,** Norma 034/2012 da Direcção Geral de Saúde (2012).

GUARDIOLA-LEMAITRE, B. *e col.* - **Agomelatine: Mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties.** British journal of pharmacology. ISSN 1476-5381. 2014) 1–48. doi: 10.1111/bph.12720.

GUIMARÃES, SERAFIM; MOURA, DANIEL; SILVA, PATRÍCIO SOARES DA - **"Terapêutica Medicamentosa E Suas Bases Farmacológicas".** 5ª. ed. [S.l.] : Porto Editora, 2006. ISBN 972-0-06029-8.

IVANOV, STANISLAV V; SAMUSHIYA, MARINA A - **Agomelatine in the treatment of depressive disorders in clinical practice: multicenter observational CHRONOS study.** Neuropsychiatric disease and treatment. ISSN 1176-6328. 10:(2014) 631–9. doi: 10.2147/NDT.S58994.

JR, CA ZARATE; CHARNEY, DS; MATHEW, SJ - **Ketamine for depression: where do we go from here?** Biological psychiatry. ISSN 00063223. 72:7 (2012) 537–547. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.05.003.

KATZUNG, BERTRAM G. - **"Farmacologia Básica e Clínica".** 10ª Edição ed. [S.l.] : The McGraw-Hill Companies, 2007. 1046 p. ISBN 978-8586804-86-1.

KHAN, TM - **Quality use of antidepressants: How pharmacists can play their part.** International Journal of Medicine and Medical Sciences. 1:10 (2009) 1–3.

LANG, UE; BORGWARDT, STEFAN - **Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies.** Cellular Physiology and Biochemistry. ISSN 1421-9778. 31:6 (2013) 761–77. doi: 10.1159/000350094.

LAOUTIDIS, ZG; MATHIAK, KLAUS - **Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.** BMC psychiatry. ISSN 1471-244X. 13:1 (2013) 140. doi: 10.1186/1471-244X-13-140.

LI, XIAOYI; XING, BAOPING; YU, ENYAN - **The Combined Treatment of Venlafaxine and Quetiapine for Treatment-Resistant Depression: A Clinical Study.** The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. (2013) 157-160.

LIEKENS, SOPHIE *e col.* - **Pharmaceutical care for people with depression: Belgian pharmacists' attitudes and perceived barriers.** International journal of clinical pharmacy. ISSN 2210-7711. 34:3 (2012) 452–9. doi: 10.1007/s11096-012-9628-0.

MITSCHE, AMANDA L. - **Antidepressant adverse drug reactions in older adults: implications for RNs and APNs.** Geriatric nursing (New York, N.Y.). ISSN 1528-3984. 34:1 (2013) 53–61. doi: 10.1016/j.gerinurse.2012.08.004.

NAUDET, FLORIAN *e col.* - **Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis.** BMC medicine. ISSN 1741-7015. 11:(2013) 230. doi: 10.1186/1741-7015-11-230.

PLEŠNIČAR, BLANKA KORES - **Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. Patient preference and adherence.** ISSN 1177-889X. 8:(2014) 603–612. doi: 10.2147/PPA.S42789.

PRESKORN, SH - **Ketamine: The hopes and the hurdles.** Biological psychiatry. ISSN 1873-2402. 72:7 (2012) 522–3. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.021.

RICHELSON, ELLIOTT - **Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder.** The international journal of neuropsychopharmacology. ISSN 1469-5111. (2013) 1–10. doi: 10.1017/S1461145712001605.

RUSH, AJ - **Ketamine for treatment-resistant depression: ready or not for clinical use?** American Journal of Psychiatry. October (2013) 1079-1081.

SALAZAR-OSPINA, ANDREA *e col.* - **Effectiveness of the Dader Method for pharmaceutical care in patients with bipolar I disorder: EMDADER-TAB: study protocol for a randomized controlled trial.** Trials. ISSN 1745-6215. 15:1 (2014) 174. doi: 10.1186/1745-6215-15-174.

SALVADORE, GIACOMO; SINGH, JB - **Ketamine as a fast acting antidepressant: current knowledge and open questions.** CNS neuroscience & therapeutics. ISSN 1755-5949. 19:6 (2013) 428–36. doi: 10.1111/cns.12103.

THASE, ME - **Antidepressant combinations: cutting edge psychopharmacology or passing fad?** Current psychiatry reports. ISSN 1535-1645. 15:10 (2013) 403. doi: 10.1007/s11920-013-0403-2.

VASILAKIS - SCARAMOZZA, C. - **Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies.** Pharmacotherapy. ISSN 1875-9114. 33:7 (2013) 693–700. doi: 10.1002/phar.1211.

ZARATE, CARLOS; DUMAN, RS; LIU, GUOSONG - **New paradigms for treatment-resistant depression.** Annals of the New York Academy of Sciences. ISSN 1749-6632. 1292:(2013) 21–31. doi: 10.1111/nyas.12223.