



Pós Graduação em Lato-Sensu em  
Especialização de Farmacologia  
(UFMG)

**DEPRESSÃO, O MAL DO SÉCULO XXI: POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS E  
TRATAMENTOS**

Lucélia Grace Gonçalves Pereira

**BELO HORIZONTE**

**2015**



LUCÉLIA GRACE GONÇALVES PEREIRA

**DEPRESSÃO, O MAL DO SÉCULO XXI: POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS E  
TRATAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de  
Especialização em Farmacologia da  
Universidade Federal de Minas  
(UFMG).

**Orientador:** Dr. Luciano Rezende Vilela

**Belo Horizonte**

**2015**

043 Pereira, Lucélia Grace Gonçalves.

Depressão, o mal do século XXI: possíveis diagnósticos e tratamentos  
[manuscrito] / Lucélia Grace Gonçalves Pereira. – 2015.

28 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Luciano Rezende Vilela.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em  
Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

1. Depressão - Teses. 2. Serotonina - Teses. 3. Antidepressivos - Teses. 4.  
Farmacologia - Teses. I. Vilela, Luciano Rezende. II. Universidade Federal de  
Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

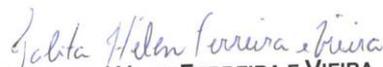
CDU: 615

# "DEPRESSÃO, O MAL DO SÉCULO XXI: POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS"

## LUCÉLIA GRACE GONÇALVES PEREIRA

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 30 de junho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

  
**PROFA. DANIELE CRISTINA DE AGUIAR**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

  
**DRA. TALITA HÉLEN FERREIRA E VIEIRA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

  
**MA. THÉRCIA GUEDES VIANA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

  
**LUCIANO REZENDE VILELA**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia  
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG  
Belo Horizonte, 30 de junho de 2015

## **DEPRESSÃO, O MAL DO SÉCULO XXI: POSSÍVEIS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTOS**

GRACE, Lucélia; VILELA, Luciano.

### **Resumo**

A depressão é considerada o mal do século XXI, podendo acometer vários indivíduos de diferentes classes sociais. Embora sua causa seja desconhecida, sugere-se que a mesma é uma consequência de uma deficiência na sinalização de aminas biogênicas cerebrais; particularmente de serotonina, noradrenalina e / ou dopamina, pois os fármacos utilizados como antidepressivos disponíveis atuam aumentando a sinalização desses neurotransmissores. Adicionalmente essas aminas são responsáveis por produzir uma sensação de conforto, prazer e bem-estar.

O indivíduo deprimido apresenta uma série de sintomas como desânimo, tristeza, autoflagelação, perda do interesse sexual, falta de energia para realização de atividades simples. Com o devido diagnóstico é realizado o tratamento medicamentoso e psicoterápico; dependendo do grau e do tipo de depressão.

O presente estudo tem como objetivo discutir sobre a depressão ser considerada o mal do século XXI, citando os possíveis critérios diagnósticos e os tratamentos disponíveis.

**Palavras Chave:** Depressão; Serotonina; Antidepressivos.

## Abstract

---

GRACE, Lucélia; VILELA, Luciano.

Depression is considered the 21<sup>st</sup> century evil, which affect several individuals independent from social classes. Although its cause is unknown, there is a proposal that it may be a result of a lower disponibility of brain biogenic amines; particularly serotonin, norepinephrine and / or dopamine, since antidepressant drugs facilitates the sinalization of these neurotransmitters. Additionally, these amines are also responsible to promote good feelings, pleasure and well being.

Depressed individuals shows several symptoms such as poor self steam, sadness, self-harm, loss of interest in sex, lack of energy to perform simple activities. After the proper diagnosis is established the adequate medication and psychotherapy; depending on the degree and type of depression.

This study aims to discuss the reason that depression is considered evil of the century as a disease, metioning the possible diagnostic criteria and the available treatments.

.

Keywords: Depression; serotonin; antidepressants.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	06
2. DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO.....	08
3. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	11
4. OBJETIVO.....	17
5. MÉTODO.....	17
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
7. CONCLUSÃO.....	20
8. REFERÊNCIAS.....	21

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. DEPRESSÃO - O MAL DO SÉCULO XXI

A depressão de acordo com a Organização Mundial da Saúde é uma doença psiquiátrica crônica que anualmente afeta milhões de indivíduos no mundo. Caracterizada principalmente por uma tristeza profunda, recorrente e aparentemente infundável (FIOCRUZ, 2015).

Essa doença é uma das reações de um indivíduo em lidar com perdas, seja de emprego ou de um contexto social estruturante, que podem induzir a fragmentação da identidade psíquica. Os sintomas principais da depressão são: a tristeza exacerbada, o desânimo, o desinteresse pela vida e pelo trabalho, a irritabilidade, a inapetência e a insônia. O sentimento de vazio, a falta de sentido na vida e de esgotamento caracterizam os casos mais graves, acarretando em ideias e tentativas de suicídio. Outro aspecto importante da depressão é o silêncio, a dificuldade de falar que pode ser uma característica relevante do deprimido (JARDIM, 2011).

A mudança do século XX - XXI foi dedicada principalmente à pesquisa genética como fonte de explicação dos bens e dos males humanos. Neste período os transtornos depressivos elevaram-se para todas as idades, sendo explicado pelos epidemiologistas como um efeito do tempo histórico. A incerteza de emprego entre os jovens universitários e a tendência de retardar o casamento durante os anos de 1990 são considerados possíveis fatores determinantes de casos depressivos e suicídio dos mesmos (BLAZER, 2000). Outro consenso é que, apesar da disponibilidade de tratamentos considerados eficazes, como antidepressivos, psicoterapias e eletroconvulsoterapia, os indivíduos com depressão ficam incapacitados e as taxas de suicídio que ocorrem em 15%, podem eventualmente aumentar. Dados epidemiológicos apontam que apesar dos transtornos depressivos serem mais incidentes e prevalentes em mulheres, mais homens morrem por suicídio (AKISKAL, 2000).

Os adultos estão diante de um maior risco de depressão devido a uma série de fatores: crescente urbanização, isolamento social, mudanças nos lugares de trabalho, no emprego e na carreira profissional, crescentes laicização e

mobilidade geográfica (BLAZER, 2000). Além disso, a depressão pode desestabilizar o sistema imunológico, sendo que a mesma exacerba a produção de citocinas pró-inflamatórias e a defesa do hospedeiro contra microrganismos patogênicos. Diversos estudos encontraram evidências de que o indivíduo deprimido apresenta níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 2, interleucina 6 e interferon-alfa (SEIDEL et al., 1995; VISMARI, ALVES, & PALERMO-NETO, 2008). Ocorre também a supressão das células T auxiliares comprometendo de forma direta e/ou indireta a imunidade do hospedeiro em relação aos patógenos (MILLER, 2010).

## 1.2 FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

Inicialmente, as bases biológicas dos transtornos depressivos são explicadas por meio da teoria monoaminérgica da depressão. Essa proposição propõe que a depressão seja consequência de uma menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, particularmente de serotonina, noradrenalina e / ou dopamina. Tal hipótese foi reforçada pelo conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, os quais promovem o aumento da disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica, seja pela inibição do processo de receptação, ou através da inibição da enzima responsável pela degradação da monoamino oxidase (MAO). No entanto, a eficácia desses medicamentos não atinge 100% dos indivíduos que possuem depressão e também não são eficazes agudamente, o que sugere que apenas a deficiência na sinalização de monoaminas não seja suficiente para explicar as causas da depressão. Assim, além da suposição monoaminérgica de depressão e de outros desdobramentos (cascatas de sinalização intracelular, modulação da expressão dos genes, participação de fatores neurotróficos, tais como o BDNF), estão sendo atualmente argumentadas, outras teorias; entre estas, recebe ênfase aquela que destaca a participação dos sistemas endócrino e imune (CALIL, GUERRA, 2004; CASTRÉN, VOIKAR, RANTAMAKI, 2007).

Especificamente a hipótese imunológica propõe que a elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias resultaria nos sintomas relacionados a depressão. Nesse sentido, as citocinas pró-inflamatórias atuariam como neuromoduladores, intervindo nos aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e com-

portamentais dos transtornos depressivos (YIRMIYA et al., 2000; SCHIEPERS, WICHERS, MAES, 2005; LEONARD 2000- 2005- 2001- 2007). O estímulo introdutivo para o estudo das relações entre o sistema imune e o sistema nervoso central (SNC) deriva de trabalhos clínicos que demonstraram que estados físicos e psicológicos de humanos, tais como temporada que antecede as provas, problemas em família, luto e desemprego, estão minuciosamente relacionados à atividade de neutrófilos e macrófagos, e, entre outros, à redução na atividade de células natural killer (NK) e na resposta de linfócitos a mitógenos (DANTZER, KELLEY, KW, 1989 ; MILLER, 1998). O suporte neuroendócrino estudado na depressão é o hipotálamo-hipófise-adrenais (HHA) e sua conexão com estruturas do sistema límbico, como o hipocampo. Evidências sugerem um perfil imunológico diferente de acordo com o tipo de depressão. A compreensão dos aspectos neuroimunes de depressão pode contribuir para uma melhor compreensão das bases biológicas desta desordem e, portanto, a uma nova perspectiva na busca por uma terapia mais eficaz (VISMARI et al., 2008).

## **2. DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO**

O fenômeno da depressão tem sido relevante na atualidade devido a sua elevada incidência mundial. De acordo com o Relatório sobre a Saúde no Mundo da Organização Mundial de Saúde (2011), a depressão é o principal motivo de incapacitação na população, situando-se em quarto lugar entre as dez principais causas da carga mundial de doenças.

O Ministério da Saúde avalia que, em um dado momento da vida, entre 13% e 20% da população apresenta algum sintoma depressivo; além disso, o custo vinculado por prejuízo ao trabalho é imensurável (WANNMACHER, 2004). Deste fato resulta um número significativo de pesquisas e estudos acerca da depressão, de modo a poder coadjuvar para o conhecimento de suas causas, formas de tratamento e prevenção (DUARTE & REGO, 2007; RAMIRES, PASSARINI, FLORES & SANTOS, 2009; VIVAN & ARGIMON, 2009).

O diagnóstico da depressão é complexo, pois enfatiza uma série de sintomas que podem estar associados a outras doenças. Além disso, o número e a gravidade dos sintomas da depressão determinam três níveis de episódios depressivos: leve, moderado e grave. Como pode ser verificado na tabela abaixo:

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

<b>Sintomas fundamentais</b>
1. Humor deprimido
2. Perda de interesse
3. Fadigabilidade
<b>Sintomas acessórios</b>
1. Concentração e atenção reduzidas
2. Auto-estima e auto-confiança reduzidas
3. Idéias de culpa e inutilidade
4. Visões desoladas e pessimistas do futuro
5. Sono perturbado
6. Apetite diminuído
<i>*Episódio leve: 2 fundamentais + 2 sintomas acessórios</i>
<i>Episódio moderado: 2 fundamentais + 3 a 4 sintomas acessórios</i>
<i>Episódio grave: 3 sintomas fundamentais + &gt; 4 acessórios</i>

Fonte: (Adaptado de Fleck et al., 2009).

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), outro instrumento de referência para diagnósticos enfatiza nove critérios para identificar a depressão, sendo eles:

- estado deprimido;
- anedonia;
- sensação de culpa ou inutilidade excessivas;
- dificuldade de concentração;
- fadiga;
- distúrbios do sono;
- agitação ou lentificação psicomotora;
- aumento ou redução significativa de peso;
- ideias recorrentes de morte e suicídio.

De acordo com o número de sintomas, o quadro pode ser classificado em três grupos: "**depressão menor**" (com a apresentação de dois a quatro

sintomas por duas ou mais semanas, incluindo estado deprimido ou anedonia); "**distímia**" (de três a quatro sintomas, incluindo estado deprimido, durante dois anos, no mínimo) e "**depressão maior**" (com cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais, incluindo estado deprimido ou anedonia).

Esta complexidade do diagnóstico faz com que as diversas manifestações da depressão frequentemente se confundam com expressões de depressão não clínicas ou mesmo com estados regulares de tristeza (PARKER & BROTHIE, 2009). Mesmo os critérios acima argumentados, constantes no DSM-IV, há imprecisões. Como destacam Parker e Brothie (2009), esse modelo se caracteriza por ser dimensional, onde o estado clínico é determinado pela gravidade de sintomas; sendo necessário "a imposição de um ponto de corte" que é intrinsecamente impreciso gerando um risco de obter um diagnóstico de 'falso-positivo' ou 'falso-negativo'. Isto torna ainda mais premente a necessidade de não confundir o diagnóstico da depressão com a manifestação de tristeza, que acompanham o ser humano em diversos momentos de sua existência.

A depressão clínica é um transtorno psicopatológico que precisa ser diagnosticado e tratado adequadamente, devido a sua gravidade, recorrência e alto custo para o indivíduo e para a sociedade, além de poder proceder aos encaminhamentos adequados e necessários para seu tratamento (STEFANIS& STEFANIS2005). Dessa forma é correto utilizar a expressão "transtorno depressivo" para diferenciar a depressão clínica do sentimento normal e transitório de tristeza, bem como utilizar apropriadamente a prescrição medicamentosa (WANNMACHER, 2004).

É possível verificar, no entanto, que os critérios diagnósticos do DSM-IV para a depressão são fundamentados no nível de desenvolvimento adulto, porém são utilizados para identificar tal doença em qualquer faixa etária. Sendo que mais estudos precisam ser realizados com o objetivo de confirmar a influência das diferenças de desenvolvimento na fenomenologia das depressões, para que se possam produzir novos instrumentos diagnósticos ou modificar os existentes (WEISS, B., & GARBER, J. 2003).

### **3. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO**

#### *3.1. ANTIDEPRESSIVOS*

O uso de antidepressivos em pacientes deprimidos iniciou-se no final dos anos 50, sendo que novos tratamentos foram produzidos para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na depressão (DEITOS et al., 1999). Somente duas classes de antidepressivos eram conhecidas até a década de 80, os tricíclicos e os inibidores de monoaminoxidase. Contudo apesar de eficazes, essas drogas são inespecíficas e acarretam diversos efeitos colaterais (MORENO, MORENO, & SOARES, 1999). Nas últimas décadas, outras classes de antidepressivos foram desenvolvidas, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, sendo a fluoxetina a droga mais prescrita para o tratamento da depressão, devido a sua eficácia, segurança e tolerabilidade (LEITE et al., 2007; EGELAND et al., 2010).

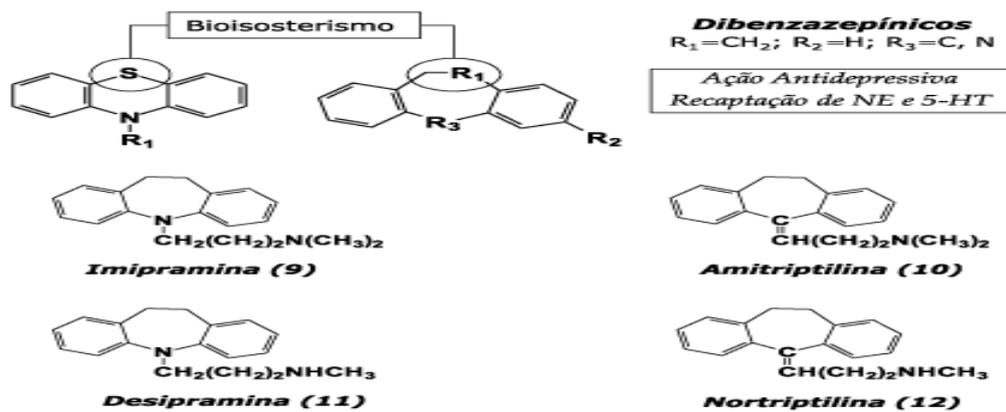
O tratamento com antidepressivos de classes diferentes possuem em comum a capacidade de elevar a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores, através da ação em diversos receptores e enzimas específicos. Apesar de essencial, este efeito não explica a delonga para se obter resposta clínica (de 2 a 4 semanas em média), sugerindo que a resolução dos sintomas da depressão requeira mudanças adaptativas a longo prazo. Uma das hipóteses propostas para explicar tal delonga é da dessensibilização dos receptores pré-sinápticos (STAHL, 1997).

##### *3.1.1 CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS*

Os antidepressivos podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou com propriedades farmacológicas. A estrutura cíclica (anéis benzênicos) caracteriza os antidepressivos heterocíclicos (tricíclicos e tetracíclicos). Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) se dividem em dois grandes grupos: as aminas terciárias (imipramina, amitriptilina, trimipramina e doxepina) e as ami-

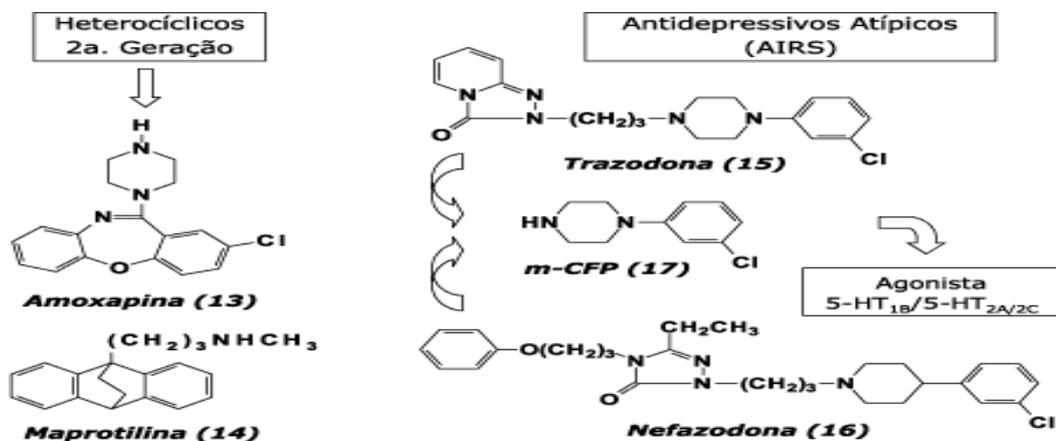
nas secundárias (desmetilimipramina, nortriptilina e protriptilina). Maprotilina e amoxapina são antidepressivos tetracíclicos. As características farmacológicas da maprotilina se assemelham aos antidepressivos tricíclicos (ADTs) como pode ser visto na figura 2:

Figura1 : Agentes antidepressivos tricíclicos (ATCS).



Fonte: ROMEIRO et al.,2003.

Figura 2: Antidepressivos heterocíclicos e atípicos (AIRS).



Fonte: ROMEIRO et al.,2003.

Atualmente os antidepressivos, são classificados em função da ação farmacológica, mais proficiente na prática clínica, porque os antidepressivos de nova geração não compartilham estruturas comuns. Podemos dividi-los de acordo com o mecanismo de ação proposto, elevando a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (particularmente de neurônios noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos). A tabela 2 demonstra a classificação dos medicamentos antidepressivos (MORENO, MORENO, & SOARES,1999).

**Tabela 2- Classificação dos Antidepressivos**

**Inibidores da monoaminooxidase (MAO)**

- Não seletivos e Irreversíveis
  - iproniazida
  - isocarboxazida
  - tranilcipromina
  - fenzina
- Seletivos e Irreversíveis
  - clorgilina (MAO-A)
- Seletivos e Reversíveis
  - brofaromina
  - moclobemida
  - toloxatona
  - berloxafona

**Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs)**

- Inibição mista de recaptura de 5-HT/NE
  - imipramina
  - desipramina
  - clomipramina
  - amitriptilina
  - nortriptilina
  - doxepina
  - maprotilina

**Inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS)**

- fluoxetina
- paroxetina
- sertralina
- citalopram
- fluvoxamina

**Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN)**

- venlafaxina
- duloxetina

**Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2 (RSA)**

- nefazodona
- trazodona

**Estimulantes da recaptura de 5-HT (ERS)**

- tianeptina

**Inibidores seletivos de recaptura de NE (ISRN)**

- reboxetina
- vioxazina

**Inibidores seletivos de recaptura de DA (ISRD)**

- amineptina
- bupropion
- minaprina

**Antagonistas de alfa-2 adrenorreceptores**

- mianserina
- mirtazapina

5-HT: serotonina; NE: noradrenalina; DA: dopamina

Fonte: (Adaptado de Moreno et al.,1999).

### 3.2. ELETROCONVULSOTERAPIA

A eletroconvulsoterapia (ECT) é o único tratamento do século XIX que é empregado na atualidade para casos graves de depressão. Desde a sua introdução, a ECT passou por múltiplos aperfeiçoamentos técnicos. Entre estes, inclui-se o relaxamento muscular (com succinilcolina), anestesia de curta ação, pré-oxigenação, uso de estímulo elétrico mais efetivo, posicionamento unilateral dos eletrodos e monitoramento mais completo da convulsão (MOSER et al., 2005).

Em relação ao emprego da ECT em idosos com depressão, a meta-análise de Van der Wurff et al. (2005), evidenciou que são raros os ensaios clínicos randomizados sobre o tema. Sendo esses ensaios inexistentes em idosos com comorbidades como demência, doença cerebrovascular e doença de Parkinson. Possíveis efeitos adversos relacionados à ECT não podem ser examinados nesses pacientes de forma adequada. Esta revisão sistemática de eficácia e segurança da ECT em idosos encontrou apenas três ensaios clínicos randomizados (FRASER et al., 1980; O'LEARY et al., 1994) sobre o tema, sendo que apenas um destes estudos (FRASER et al., 1980) apresentou resultados passíveis de avaliação. Este estudo, que comparou a ECT bilateral com a unilateral em idosos com depressão, enfatizou de forma pouco convincente uma superioridade da ECT unilateral na melhora sintomática desta população.

O número de sessões necessárias para obter um tratamento efetivo, em pacientes com quadros depressivos, em geral, requer de seis a 12 sessões, enquanto que aqueles com mania ou esquizofrenia podem necessitar de um número elevado de sessões (SHAPIRA, 1998; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2001; CONSENSUS CONFERENCE, 1985). Uma vez atingida remissão completa, alguns estudos mais antigos sugerem que não haja mais benefício em submeter o paciente a sessões adicionais (BARTON et al., 1973; CLARKE et al., 1989). No entanto, não há consenso quanto a um número máximo de cursos da ECT que um paciente possa realizar, e até o momento não há consenso sobre a indicação de terapia de manutenção. Apesar da prática largamente empregada da ECT de manutenção, sua eficácia e segurança em longo prazo nunca foram rigorosamente testadas. Apenas alguns pequenos

estudos já sugeriram que a ECT como terapia de manutenção reduz as taxas de recaída e recorrência em transtornos do humor (DECINA et al.,1987; THORNTON et al.,1990). O estudo controlado e randomizado de Chanpattana et al. (2000), demonstrou que, em pacientes com esquizofrenia refratária e responsivos a um ciclo de ECT associado a um neuroléptico, a continuação deste tratamento combinado por 6 meses foi mais efetiva na prevenção de recaída do que a continuação do tratamento com a ECT ou com o neuroléptico isoladamente.

Existe um estudo bem detalhado, coordenado por Charles Kellner et al. (2005) que tem por objetivo comparar a ECT e a combinação de lítio e nortriptilina como terapia de manutenção em pacientes com depressão maior grave que já responderam à ECT. De fato, no tratamento de transtornos de humor, a ECT é altamente efetiva, porém depois de um certo período após o procedimento as recaídas do deprimido são frequentes. Sendo necessários mais estudos para verificar a necessidade de tratamento para pacientes com depressão grave e sua comprovada efetividade.

### *3.3. PSICOTERAPIA*

As psicoterapias apresentam resultados satisfatórios na modificação do comportamento de indivíduos deprimidos. A redução dos sintomas, aumento no repertório social e alteração na quantidade e qualidade das atividades e das interações sociais têm sido frequentemente associados a essas intervenções psicoterapêuticas (DOUGHER, 1994; DOUGHER, 2000; LEWINSOHN, BIGLAN & ZEISS, 1976). Na terapia comportamental o tratamento é realizado através uma análise funcional, ou seja, a descrição das atividades relacionadas ao cotidiano do indivíduo deprimido. Por meio dessa análise são verificados as ações e sentimentos, sendo avaliado o principal fator que desencadeou a doença. A identificação desses comportamentos permite que o terapeuta treine um repertório comportamental favorável para que o indivíduo possa obter reforçadores positivos no contexto em que está inserido (ABREU & SANTOS, 2008; JACOBSON & GORTNER, 2000).

Segundo Abreu (2006), para entender as alterações comportamentais que o paciente com depressão apresenta é necessário avaliar as variáveis relacionadas à instalação e manutenção dos sentimentos de disforia ao longo de sua existência. Desse modo, enfatiza-se os eventos antecedentes e consequentes aos comportamentos depressivos de interesse.

No caso do tratamento da depressão, inicialmente o terapeuta observa e registra as queixas do cliente relacionadas ao problema. Essas queixas seriam os comportamentos clinicamente relevantes. Em seguida, o terapeuta, por meio das cinco regras supracitadas, treina, pela modelagem e modelação, as habilidades sociais, manejo da raiva, enfrentamento de situações de estresse e exposições a situações sociais. Por fim, o terapeuta observa e registra as mudanças comportamentais promovidas com a intervenção (KOHLENBERG & TSAI, 2001; VANDENBERGHE, 2009). Com essa estrutura de intervenção, observou-se resultados significativos no tratamento da depressão em pacientes. Ocorre alterações relacionadas à melhora do indivíduo no quesito dos relacionamentos sociais, redução do número de queixas no cotidiano, retorno às atividades que foram deixadas de serem praticadas devido a depressão, aumento de relatos de prática de atividades descritas como prazerosas, planos sobre o futuro, aceitação de mudanças de planos e adequação de estratégias para realização dos planos estão entre os resultados obtidos com essa intervenção (GARCÍA, AGUAYO & MONTERO, 2006). Posteriormente dependendo da necessidade de tratamento do indivíduo por meio da análise funcional o terapeuta deve demonstrar ao mesmo como seus comportamentos depressivos estão sendo consequenciados; descrevendo as consequências a curto, médio e longo prazo para uma efetiva erradicação da doença (DUNNER, 2004; MARTELL, ADDIS & JACOBSON, 2001). Estudos de revisão mostraram que os pacientes tratados com terapia cognitivo comportamental apresentaram resposta de melhora em relação à remissão dos sintomas significativamente mais duradoura do que os pacientes tratados somente com medicações (BOCKTING et al., 2008; GREENBERG & FISHER, 1997), sendo a psicoterapia uma importante aliada ao tratamento da depressão.

## **OBJETIVO**

O objetivo dessa revisão bibliográfica é discutir sobre a depressão ser considerada o mal do século XXI, citando os possíveis critérios diagnósticos e os tratamentos disponíveis.

## **MÉTODO**

Foi realizada uma busca de artigos científicos nos quais descreveram como surgiu a depressão e o termo “mal do século” que caracteriza enfaticamente essa doença. Além de verificar os medicamentos e terapias utilizados para o tratamento da mesma nos indivíduos. Foram pesquisados 21 artigos, nos quais 17 atenderam os critérios de inclusão que selecionava os tratamentos pertinentes e a fisiopatologia da depressão. Já os critérios de exclusão foram os artigos com data inferior ao ano 2000 e aqueles que enfatizavam possíveis novos tratamentos que ainda estão sendo pesquisados. As bases de dados pesquisadas foram Lilacs, Cochrane, Pubmed, Scielo. Além do que foram consultados alguns livros de Farmacologia. Sendo que os descritores desta revisão são depressão, serotonina e antidepressivos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A tristeza ou vazio é um dos sentimentos típicos da depressão. Embora, muitos pacientes referem-se, particularmente, a falta de prazer nas atividades em geral e a diminuição do interesse pelo ambiente no qual está inserido. Regularmente, associa-se à sensação de cansaço exagerado ou perda de energia, acarretando em sonolência (DEL PORTO, 1999).

A depressão é considerada a doença do século XXI, devido ao elevado número de casos estudados, o que tem beneficiado o diagnóstico inicial e mais seguro, quando comparado há décadas passadas (BARBIERO, 2008).

Pöldinger (1967) propõe um método de “escolha correta” do medicamento depressivo: quando a tensão e ansiedade fossem elevadas, deveria utilizar substâncias ansiolíticas e antidepressivas com propriedades sedativas, como a

amitriptilina, isolada ou associada ao clordiazepóxido. À medida que os dois pólos se mesclam, são propostos antidepressivos intermediários – trimipramina, por exemplo–, e quando a porção melancólica predominasse, entrariam em cena os antidepressivos ativadores: IMAO, imipramina, nortriptilina.

Kielholz (2004) avança a hipótese de que haveria diferenças no resultado final do tratamento com antidepressivos: um grupo agiria sobre a diminuição do aspecto psicomotor, como a imipramina, os IMAO e a desipramina. Outros teriam seus efeitos mais pronunciados nos casos de depressões agitadas, nas quais um determinado grau de sedação seria importante, no caso da trimipramina e da amitriptilina.

Thase (2008) publicou um artigo acerca da escolha de um antidepressivo, questionando se os Inibidores de Recaptação de Serotonina e de Noradrenalina (IRSN) são mais eficazes que os Inibidores Seletivos de Recaptação de serotonina (ISRS). A controvérsia existe e as opiniões são as mais variadas e desconhecidas possíveis. Sendo que essa revisão não é conclusiva, ou seja, não há “evidência” que permita afirmar ser um IRSN mais eficaz que um ISRS ou que quaisquer dos dois tenham maior efeito que a bupropiona, amirtazapina ou a moclobemida quando utilizados em deprimidos.

Kristinan & Nestler (2008) concluem que o diagnóstico da depressão continua subjetivo, uma vez que a fisiopatologia é fragmentada e, principalmente, idiopática.

Os antidepressivos atuam em regiões distintas do sistema nervoso central e são capazes de alterar comportamentos relacionados com anedonia e passividade (CRYAN & LUCKI, 2000). Mesmo não sendo totalmente esclarecido o mecanismo de ação dos antidepressivos na regulação do sistema imunológico, sabe-se que o sistema nervoso está presente nos órgãos linfóides (responsáveis pela produção, maturação e ativação das células imunológicas) e compartilha com as células do sistema imunológico a produção de neurotransmissores, neuro-hormônios, hormônios, citocinas e de seus receptores. Por isso, é esperado que as drogas que atuam no sistema nervoso possam modular (ativar ou suprimir) o sistema imunológico (MRAVEC et al., 2006).

Diante disso dentre os métodos alternativos no tratamento da depressão o de primeira escolha se refere aos antidepressivos como a fluoxetina, que é um inibidor seletivo da captação da serotonina. Não inibe a captação de outros

neurotransmissores, não tendo afinidade pelos receptores adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos, H<sub>1</sub>-histamínicos, serotoninérgicos ou dopaminérgicos (PEDROSO,CELICH, 2006).

O cloridrato de fluoxetina tornou-se um dos antidepressivos mais utilizados no tratamento da depressão devido a sua importância farmacológica e terapêutica, além de relativa ausência de reações adversas graves; e baixo potencial de abuso. As reações adversas mais comuns relacionadas à fluoxetina, mesmo em doses terapêuticas, são: náusea, sudorese, cefaléia, diarreia, sonolência e insônia (SUAREZ; SARTORI; BATISTA et al.,2009).

Outro tipo de tratamento da depressão seria a eletroconvulsoterapia, na qual a maioria dos estudos com ECT envolve pacientes graves e resistentes a tratamento farmacológico (UER GROUP, 2003; PAGNIN et al., 2004; KHO et al.,2003). Há evidência de que, quando ECT é usada como quarto passo num estudo sequencial de tratamentos antidepressivos, 82% obtiveram resposta clinicamente significativa (BIRKENHAGER et al.,2006).

Assim, com o uso do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) é possível classificar um caso de depressão se presentes cinco sintomas de nove por mais de duas semanas. No mesmo sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em parceria com a indústria farmacêutica, divulgou a importância das psicopatologias e a formação deficiente dos médicos nessa área para, em seguida, engendrar programas de formação rápida e capacitar os médicos a detectar os deprimidos (PIGNARRE, 2012).

O Ministério da Saúde divulga que atualmente no Brasil são aproximadamente 10 milhões de quadros depressivos registrados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Neste quadro, a questão latente é como a depressão se tornou uma das síndromes ou doenças mais diagnosticadas das últimas décadas. Para Pignarre (2012), algumas justificativas comumente encontradas para responder a esse questionamento são insuficientes, como, por exemplo, a tese sociológica de que vivemos em uma sociedade produtora de infelicidades, ou seja, numa sociedade “depressogênica”.

Existem algumas evidências de que a associação de medicação antidepressiva com psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC) ou psicoterapia interpessoal possa melhorar o desfecho de pacientes resistentes que procuram serviços psiquiátricos (THASE, 1997; GUTHRIE et al.,1999). Após uma respos-

ta insatisfatória ao antidepressivo (ISRS), pacientes alocados para receber diferentes estratégias antidepressivas tiveram desfechos semelhantes aos que receberam TCC, sendo que a TCC foi melhor tolerada que a troca por medicação antidepressiva. A potencialização do efeito antidepressivo com TCC teve início de efeito mais tardio que os antidepressivos (WARAICH et al., 2004; MUELLER et al., 1999; KESSLER et al., 2003).

Por fim, espera-se que este estudo possa servir como “retrato” da necessidade de realização de novas pesquisas empíricas e de novas reflexões teóricas. Considerando a alta incidência dos transtornos do espectro depressivo na população em geral combatendo o “mal do século XXI” e buscando cada vez mais tratamentos eficazes para essa doença.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que nesta revisão bibliográfica, devido a própria sociedade ser depressogênica e atualmente existir um número elevado de casos depressivos estudados, a depressão é considerada o mal do século XXI. Além do seu difícil diagnóstico, a mesma pode ser equivocada com outras doenças e ter recorrência em um indivíduo. Sendo necessário mais estudos sobre a doença para ampliar o conhecimento sobre a neurobiologia e a terapêutica da Depressão.

## REFERÊNCIAS

1. ABREU, P. R. Terapia analítico-comportamental da depressão: Uma antiga ou uma nova ciência aplicada? *Revista de Psiquiatria Clínica*, 33(6), p.322-328,2006.
2. ABREU, P. R.; & SANTOS, C. Behavioral models of depression: A critique of the emphasis on positive reinforcement. *International Journal of Behavioral and Consultation Therapy*, 4, p.130-145, 2008.
3. AKISKAL, H. Mood disorders: introduction and overview. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 1284-1298, 2000.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2001.
5. BARBIERO J, DELAZZERI KAO, GRANDO MLB, NAKAMURA W, BARRETTA IP. A depressão como mal do século XXI. *Webartigos [periódico na internet]*, 2008.
6. BARTON LL; MEHTA S; SNAITH RP. The prophylactic value of ECT in depressive illness. *Acta Psychiatr Scand*. 1973;49:386-92.
7. BATISTA, B. S. C. A. L.; NUNES G. H. P., MOREIRA A. F. Aspecto dual da maconha na ansiedade e no humor. *Revista da Biologia*, p. 36–42, 2014.
8. BIO, S. D.; SOUZA L. E.; MORENO A. R. Remissão sintomática e qualidade de vida em pacientes com depressão maior tratados com antidepressivo: um estudo prospectivo. *Aletheia*, v.34, p.151-162, 2011.
9. BIRKENHAGER TK, VAN DEN BROEK WW, MOLEMAN P, BRUIJN JA. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1266-71.
10. BLAZER, G. B. Mood disorders: epidemiology. In: SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p.1298-1308, 2000.

11. BOCKTING, C.; TEN DOESSCHATE, M. C.; SPIJKER, J.; SPINHOVEN, P., KOETER; M. W., & SCHENE, A. H. Continuation and maintenance use of antidepressants in recurrent depression. *Psychother Psychosom*, 77(1), p.17-26, 2008.
12. BURGESE, F. D.; BASSITT P. D. Variation of plasma cortisol levels in patients with depression after treatment with bilateral electroconvulsive therapy. *Trends Psychiatry Psychother*, p.1-10, 2015.
13. CALIL, H.M. GUERRA A.BG. Depressão: uma doença mental? *Ciência Hoje* .34(301): p.28-37, 2004.
14. CARDOSO, D. R. L. Psicoterapias comportamentais no tratamento da depressão. *Rev. Psicol. Argum.*, v. 29, nº 67, p. 479-489, 2011.
15. CASTRO, C. E.; AGUIAR C.C.T.; BLAY S.L. A diferenciação entre os quadros depressivos com comprometimento cognitivo e demência nos idosos. *Revista Debates em psiquiatria*, p.18-21, 2011.
16. CHANPATTANA W; CHAKRABHAND ML; BUPPANHARUN W; SACKEIM HA. Effects of stimulus intensity on the efficacy of bilateral ECT in schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, p.222-8, 2000.
17. CLARKE, TB; COFFEY, CE; HOFFMAN GW JR, WEINER RD. Continuation therapy for depression using outpatient electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*.1989;5:330-7.
18. CONSENSUS CONFERENCE: electroconvulsive therapy. *JAMA*. 1985;254: p.2103-8.
19. CRYAN, J. F., & LUCKI, I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine 2C receptors<sup>1</sup>. *E-The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295, 1120-1126. Retrieved from <http://jpet.aspetjournals.org/content/295/3/1120.long> ,2000.
20. DECINA P; GUTHRIE EB; SACKHEIM HA ; KAHN D; MALITZ S. Continuation ECT in the management of relapses of major affective episodes. *Acta Psychiatr Scand*. 1987; 75:559-62.
21. DEITOS, F., COPETTE, F. R., PASQUALOTTO, A. C., SEGAT, F. M., SANTOS, R. P., & GUILLANDE, S. Antidepressivos e seus efeitos colaterais, quais são e como reconhecê-los. *E-Revista Brasileira de Clínica Terapêutica*, 25, p.63-70,1999.

22. DEL PORTO JA. Conceito e Diagnóstico. Rev Bras de Psiquiatr; 21(1):1-5,1999.
23. DOUGHER, M. J. Clinical behavior analysis. Reno: Context Press, 2000.
24. DOUGHER, M. J. Introduction. The Behavior Analyst, 17, p.287-288,
25. DUARTE, M. B. & REGO, M. A. V. Comorbidade entre depressão
26. DUARTE, M. B. & REGO, M. A. V. Comorbidade entre depressão e doenças clínicas em um ambulatório de geriatria. Cadernos de Saúde Pública (Rio de Janeiro), 23(3), p.691-700, 2007.
27. DUNNER, D. L. Methods and acute-phase outcomes. In S. D. Hollon (Org.). Behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the treatment of major depression. In Symposium conducted at the annual meeting of the American Psychiatry Association, New York, p. 143-148, 2004.
28. EGELAND, M.; WARNER-SCHMIDT, J.; GREENGARD, P., & SVENNINGSSON, P. Neurogenic effects of fluoxetine are attenuated in p11 (S100A10) knockout mice. Biological Psychiatry, 67, p.1048-1056, 2010.
29. Farmacologia Básica e Clínica Bertram G. KATZUNG 10º edição.
30. FERNANDES, V.E. et al. Efeitos Comportamentais e Imunológicos da Fluoxetina em Ratos Submetidos ao Nado Forçado. Psicologia: Teoria e Pesquisa Vol. 28, nº. 4, p. 409-415, 2012.
31. FLECK, P.M. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. Rev. Bras. Psiquiatr. vol.31,p.7-17, 2009.
32. FRASER, RM; GLASS IB. Unilateral and bilateral ECT in elderly patients. A comparative study. Acta Psychiatr Scand. 1980; 62(1):13-31.
33. GARCÍA, R. F.; AGUAYO, L. V.; & MONTERO, M. C. Application of functional analytic psychotherapy: Clinical analysis of a patient with depressive disorder. The Behavior Analyst Today, 7(1), p.1-18, 2006.
34. Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Tradução da 10. ed. original, Carla de Melo Vorsatz. et al. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
35. GREENBERG, R. P.; & FISHER, S. Mood mending medicines: Probing drug, psychotherapy and placebo solutions. In S. Fisher, & R. P. Greenberg (Org.). From placebo to panacea: Putting psychiatric drugs to the test (pp. 115-172). New York: John Wiley & Sons,1997.

36. GUTHRIE E, MOOREY J, MARGISON F, BARKER H, PALMER S, MCGRATH G, TOMENSON B, CREED F. Cost-effectiveness of brief psychodynamic interpersonal therapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56(6):519-26.
37. IOC/FIOCRUZ. Fiocruz, IBRO e Sociedade Max- Plank promovem curso sobre depressão no IOC. Disponível em <http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/depressao-e-tema-de-curso-no-ioc>. Acesso em 2015.
38. JACOBSON, N. S.; & GORTNER, E. Can depression be de-medicalized in the 21st century: Scientific revolutions, counter-revolutions and magnetic field of normal science. *Behavior Research and Therapy*, 38(2), p.103-117, 2000.
39. JARDIM, S. Depressão e trabalho: ruptura de laço social. *Rev. bras. Saúde ocup*; p. 84-92, 2011.
40. KELLNER C; HUSAIN M; RUMMANS T; PETRIDES G. Continuation electroconvulsive therapy vs medication to prevent relapses in patients with major depressive disorder. Disponível em: URL: <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00000375?order=2>. Acessado em 2005.
41. KESSLER RC, BERGLUND P, DEMLER O, JIN R, KORETZ D, MERIKANGAS KR, RUSH AJ, WALTERS EE, WANG PS; NATIONAL COMORBIDITY SURVEY REPLICATION. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003; 289 (23):3095-105.
42. KHO KH, VAN VREESWIJK MF, SIMPSON S, ZWINDERMAN AH. A metaanalysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J Ect*. 2003; 19(3):139-47.
43. KIELHOLZ, P. (ED) – Masked Depression – An International Symposium – 1973, Hans Huber Publishers, Bern.
44. KOHLENBERG, R. J.; & TSAI, M. Psicoterapia analítica funcional: Criando relações terapêuticas intensas e curativas. Santo André: ESEtec, 2001.
45. KRISTNAN, V. & NESTLER, E.J. – The molecular neurobiology of depression – *Nature*, 455(16): 894-902, 2008.

46. LEITE, C. E.; NUNES, F. B.; PIRES, M. G. S.; LUNARDELLI, A., LHULLIER, F. R.; MARTINS, M. R., & OLIVEIRA, J. R. Influência do uso continuado de fluoxetina nas dosagens séricas de prolactina em mulheres. E- Revista Brasileira de Análises Clínicas, 39, p.283-285,2007.
47. LEONARD BE. Psychopathology of depression. *Drugs Today (Barc)*.;43(10):p.705-16, 2007.
48. LEONARD BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*.; 20 (Suppl 3):S302-6,2005.
49. LEONARD BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.; 25(4):p.767-80, 2001.
50. LEWINSOHN, P. M.; BIGLAN, A.; & ZEISS, A. S. Behavioral treatment of depression, In Davidson, P. O. (Org.). *The behavioral management of anxiety, depression and pain*. New York: Brunner/Mazel, 1976.
51. MACHADO, V. L.; FERREIRA R. R. A Indústria Farmacêutica e Psicanálise diante da “Epidemia de Depressão”: respostas possíveis. *Psicologia em Estudo*, v. 19, n. 1, p. 135-144, 2014.
52. MARTELL, C. R.; ADDIS, M. E.; & JACOBSON, N. S. *Depression in context: Strategies for guided action*. New York: W. W. Norton, 2001.
53. MILLER, A. H. Depression and immunity: A role for T cells? *Brain, Behavior and Immunity*. 24, p.1-8, 2009.
54. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Depressão é parceira indesejável de 10% dos idosos. Recuperado em 20 de fevereiro de 2013 de [http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=19108](http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=19108).
55. MORENO, A. R.; MORENO H. D.; SOARES M.B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev. Bras. Psiquiatr*; vol.21, p. 24-40,1999.
56. MOSER, M.C.; LOBATO I. M.; ABREU P. B. Evidências da eficácia da eletroconvulsoterapia na prática psiquiátrica. *Rev. Psiquiatria*, vol.27, nº.3, p. 302- 310, 2005.
57. MRAVEC, B., GIDRON, Y., KUKANOVA, B., BIZIK, J., KISS, A., & HULLIN, I. Neural-endocrine-immune complex in the central modulation of tumorigenesis: Facts, assumptions, and hypotheses. *Journal of Neuroimmunology*, 180, 104–116. doi:10.1016/j.jneuroim.2006.07.003,2006.

58. MUELLER TI, LEON AC, KELLER MB, SOLOMON DA, ENDICOTT J, CORYELL W, WARSHAW M, MASER JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (7):1000-6.
59. O'LEARY, DA; GILL, D; GREGORY, S; SHAWCROSS, CR. The effectiveness of real versus simulated electroconvulsive therapy in depressed elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994;9:567-71.
60. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Relatório sobre a saúde no mundo. 2011. Genebra: Organização Mundial de Saúde.
61. PAGNIN D, DE QUEIROZ V, PINI S, CASSANO GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J Ect*. 2004; 20(1):13-20.
62. PEDROSO RA, CELICH KLS. Dor: quinto sinal vital, um desafio para o cuidar em enfermagem. *Texto & Contexto Enferm* 2006;15(2):270-6.
63. PIGNARRE, P. Comment la dépression est devenue une épidémie. Paris: La Découverte 2012.
64. PÖLDINGER, W. – Kompendium der Psychopharmakotherapie– 1967, Hoffman La Roche A. G.
65. RAMIRES, V. R. R., PASSARINI, D. S., FLORES, G. G. & SANTOS, L.G. Fatores de risco e problemas de saúde mental de crianças. *Arquivos Brasileiros de Psicologia (Rio de Janeiro)*, 61(2), p.1-14, 2009.
66. RODDA, J.; WALKER Z.; CARTER J. Depression in older adults. *British medical Journal*, 2011.
67. ROMEIRO, S. A. L.; FRAGA, M. A. C.; BARREIRO, J. E. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. *Quim. Nova*, vol. 26, nº. 3, p.347-358, 2003.
68. SAKAE, M. T.; PADÃO L. D.; JORNADA K. L. Sintomas depressivos em estudantes da área da saúde em uma Universidade no Sul de Santa Catarina – UNISUL. *Revista da AMRIGS*, p.38-43, 2010.
69. SALINAS, L. et al. Ação da fluoxetina sobre a dor aguda em ratos submetidos à constrição do nervo ciático. *Rev. Dor*, vol.13, nº.1, p.59-64, 2012.
70. SANTANA, O. N; GÓIS, T. F. A. Rhabdomyolysis as a manifestation of clomipramine poisoning. *Med J*; p.432-435, 2013.

71. SANTIAGO, A.; HOLANDA F. A.; Fenomenologia da depressão: uma análise da produção acadêmica brasileira. *Rev. Abordagem Gestalt.*, vol.19, nº.1, p.38-50, 2013.
72. SCHIEPERS OJ; WICHERS MC; MAES M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.*; 29(2):p.201-17, 2005.
73. SEIDEL, A., AROLT, V., HUNSTIGER, M., RINK, L., BEHNISCH, A., & KIRCHNER, H. Cytokine production and serum proteins in depression. *Scandinavian Journal of Immunology*, 41, p. 534–538, 1995.
74. SHAPIRA, B; TUBI, N; DREXLER, H; LIDSKY, D; CALEV, A; LERER, B. Cost and benefit in the choice of ECT schedule. Twice versus three times weekly. *Br J Psychiatry*. 1998; 172: 44-8.
75. STAHL, SM. *Psychopharmacology of Antidepressants*. London: Martin Dunitz; 1997.
76. STEFANIS, C. N., & STEFANIS, N. C. Diagnóstico dos transtornos depressivos: uma revisão. Em M. Maj & N. Sartorius (Orgs.), *Transtornos depressivos* p. 13-76, 2005. Porto Alegre: Artes Médicas.
77. SUAREZ WT, SARTORI ER, BATISTA EF, et al. Determinação turbidimétrica em fluxo de cloridrato de fluoxetina em formulações farmacêuticas. *Quím Nova* 2009;32(9): 2396-400.
78. THASE ME, *Psychotherapy of refractory depressions*. *Depress Anxiety*. 1997; 5(4):190-201.
79. THASE, M.E. – Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy – *Psychopharmacol. Bull.* 41(2): p.58-85, 2008.
80. THORNTON, JE; MULSANT, BH; DEALY R; REYNOLDS CF 3RD. A retrospective study of maintenance electroconvulsive therapy in a university based psychiatric practice. *Convuls Ther.* 1990;6:121-9.
81. UER GROUP. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9360):799-808.
82. VAN DER WURFF FB; STEK ML; HOOGENDIJK WL; BEEKMAN AT. *Electroconvulsive therapy for the depressed elderly (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2005.

83. VANDENBERGHE, L. Keeping the focus on clinically relevant behavior: Supervision for functional analytic psychotherapy. *International Journal of Behavioral and Consultation Therapy*, 5(2), p.209-222, 2009.
84. VISMARI L, et al. / *Rev Psiq Clín.*; 35(5):p.196-204,2008.
85. Vismari, L., Alves, G. J., & Palermo-Neto, J. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 35, p.196-204, 2008.
86. VIVAN, A. S., & ARGIMON, I. I. L. Estratégias de enfrentamento, dificuldades funcionais e fatores associados em idosos institucionalizados. *Cadernos de Saúde Pública*, 25(2), p.436-444, 2009.
87. WANNMACHER, L. Depressão Maior: Da descoberta à Solução? *Uso Racional de Medicamentos. Temas Seleccionados (Ministério da Saúde)*, p. 1-6, 2004.
88. WARAICH P, GOLDNER EM, SOMERS JM, HSU L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004; 49(2):124-38.
89. WEISS, B., & GARBER, J. Developmental differences in the phenomenology of depression. *Cambridge Journals Online Development and Psychopathology*, 15, p.403-430, 2003.
90. YIRMIYA R; POLLAK Y; MORAG M; REICHENBERG A; BARAK O; AVITSUR R, et al. Illness, cytokines, and depression. *Ann N Y Acad Sci.*; 917:p.478-87,2000.