



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Farmácia**

Victória Caroline de Souza Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso:

Análise da monoterapia *versus* politerapia no tratamento farmacológico da depressão psicótica.

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Barros

Brasília – DF
2019



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Curso de Farmácia

Victória Caroline de Souza Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso:

Análise da monoterapia *versus* politerapia no tratamento farmacológico da depressão psicótica.

Orientadora: Profª Drª Marília Barros

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Brasília – DF
2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar, a Deus e a Nossa Senhora, que me guiaram durante essa trajetória, me dando sabedoria para lidar com as adversidades com esperança e fé. Eles que me ajudaram a conquistar e realizar esse sonho de ser farmacêutica, me abençoando e me concedendo força e confiança. Obrigada Pai e Mãe, por me ajudarem a trilhar esse caminho.

Em seguida, eu não seria nada sem a minha família, a eles os meus mais sinceros agradecimentos. Obrigada ao meu pai, Ricardo de Oliveira Silva, a minha mãe, Rousimeide Gomes de Souza Silva e a minha irmã, Valentina Caroline de Souza Oliveira, por me apoiarem e incentivarem. Foram vocês que me ensinaram a lutar pelos meus sonhos. Obrigada pelo amor incondicional e por cada renúncia que fizeram pela minha felicidade e conquista.

A todos os meus amigos da graduação, pelos momentos de apoio e por todos os conhecimentos compartilhados. Em especial, a Amanda Maria Costa, Jennifer Jovita, Giulia Oliveira, Luiza Habbib, Gabriella Dias e Palloma Soares, que com suas experiências e amizade me fizeram gostar ainda mais do curso de Farmácia. Obrigada por estarem comigo desde o início e por levarem a nossa amizade para além da graduação. Vocês foram essenciais para a realização desta conquista.

Agradeço aos meus amigos de longa data, Mariana Rezende, Júlia Sória, Flavia Gomes, Breno Araújo, Lucas Felinto, Bruna Tosatte, Amanda Luiza, Maria Roque, Layla Anne e Letícia Gonçalves, vocês foram de grande importância e um escape da pressão que esta juventude nos aflige. Não esquecerei dos momentos de felicidade, tristeza, orações, aventuras e tampouco dos choros e desabafos. Meu muito obrigada.

Agradeço a minha professora orientadora, Dr^a Marília Barros, que com todo apoio e paciência, partilhou desses momentos estressantes, sempre me orientando para que essa conquista fosse alcançada com muito sucesso. Obrigada por

compartilhar todo o conhecimento, pela confiança e por ter me ajudado a crescer pessoal, acadêmica e profissionalmente.

À Universidade de Brasília deixo minha história, minhas memórias e meu júbilo, pois aqui entrei como uma estudante imatura e cheio de sonhos e saio daqui farmacêutica pronto para agir com equidade e decência para a promoção e recuperação da saúde àquele a que a mim solicitar serviço. Obrigada.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	- serotonina
ACh	- acetilcolina
ADT	- antidepressivo tricíclico
BDNF	- fator neurotrófico derivado do cérebro
CID-10	- Classificação Internacional das Doenças 10ª edição
CREB	- fator de transcrição celular
DA	- dopamina
DPM	- depressão psicótica maior
DSM-IV	- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição
DSM-V	- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª edição
DT	- discinesia tardia
ECG	- eletrocardiograma
ECT	- eletroconvulsoterapia
HPA	- eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HVA	- ácido homovanílico
iMAO	- inibidor da monoaminoxidase
ISRN	- antidepressivo inibidor seletivo de recaptção de NA
ISRS	- antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de 5-HT
ISRSN	- antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de 5-HT e NA
NA	- noradrenalina
NMDA-R	- receptor NMDA para glutamato
OD-V	- o-desmetilvenlafaxina
SARA	- sistema ativador reticular ascendente
TDM	- transtorno depressivo maior
TPH1	- triptofano hidroxilase 1
WMH	- pesquisa Mundial de Saúde Mental

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sistemas biológicos envolvidos na fisiopatologia do transtorno depressivo maior.....	5
Figura 2. Média de 12 meses de prevalência da depressão maior.....	8

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Lista de parâmetros empregados nos ensaios clínicos realizados nos últimos vinte anos (1999 – 2019) para avaliar o tratamento mono e politerápico da depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados	21
Tabela 2. Medicamentos avaliados, e o resultado clínico observado, nos ensaios clínicos realizados nos últimos vinte anos (1999 – 2019) para avaliar o tratamento monoterápico da depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados.....	22
Tabela 3. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram antidepressivos para avaliar o tratamento monoterapêutico para a depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados	24
Tabela 4. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram antipsicóticos para avaliar o tratamento monoterapêutico para a depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados.....	28
Tabela 5. Medicamentos avaliados, e o resultado clínico observado, nos ensaios clínicos realizados nos últimos vinte anos (1999 – 2019) para avaliar o tratamento politerápico com antidepressivo e antipsicótico para a depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados	30
Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o antidepressivo sertralina e o antipsicótico olanzapina para avaliar o tratamento politerapêutico para a depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados.....	31
Tabela 7. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o antidepressivo citalopram com diferentes antipsicóticos para avaliar o tratamento politerapêutico para a depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados.	33
Tabela 8. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o antidepressivo venlafaxina com diferentes antipsicóticos para avaliar o tratamento politerapêutico para a depressão psicótica, de acordo com os critérios metodológicos adotados.....	35

RESUMO

O transtorno de depressão psicótica maior (DPM) é caracterizado pela presença de sintomas psicóticos - delírios e/ou alucinações - durante um episódio de depressão maior. De fato, a DPM parece ter diferentes características clínicas, correlatos neurobiológicos, histórico familiar, prognóstico e resposta ao tratamento, comparado aos demais transtornos de humor. Além disso, a ocorrência de sintomas psicóticos no decorrer de um episódio depressivo maior eleva o risco de suicídio consumado ou o nível de ideação suicida. Em pacientes com depressão maior, os sintomas psicóticos podem ser encontrados em 15 a 20% dos casos, e em 24 a 53% em pacientes idosos hospitalizados. Apesar da alta incidência, a DPM é facilmente despercebida e complexa de tratar. O melhor tratamento ainda não está totalmente estabelecido e por isso faz-se necessário avaliar as diferentes condutas farmacoterapêuticas empregadas. O presente estudo fez uma análise geral de 18 ensaios clínicos publicados na literatura nos últimos vinte anos (1999 a 2019), com o intuito de avaliar a monoterapia *versus* a politerapia com antidepressivos e antipsicóticos. Após análise dos ensaios clínicos publicados, ficou evidente que a politerapia foi mais eficaz que o tratamento monoterapêutico. A sertralina, o citalopram e a venlafaxina foram antidepressivos que, combinados com antipsicóticos como a olanpazina, quetiapina e risperidona, apresentaram um alto nível de remissão de diferentes sintomas depressivos e psicóticos e uma menor incidência de recaída. Contudo, é preciso considerar alguns efeitos adversos apresentados, como: ganho de peso, sintomas extrapiramidais leves, e aumento dos níveis de triglicerídios e colesterol. Recomenda-se que em novos ensaios clínicos estabeleça-se qual a melhor combinação de antidepressivo e antipsicótico e o tempo de tratamento mais adequado para diminuir a incidência de recaída. Além disso, para que diferentes estudos possam ser mais facilmente comparados entre si, faz-se necessário uma maior conformidade entre os ensaios clínicos, incluindo os critérios de inclusão e exclusão, os resultados/parâmetros analisados e os níveis de recidiva em pacientes com DPM.

Palavras-chaves: depressão psicótica, antidepressivos, antipsicóticos, tratamento

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. Aspectos gerais dos transtornos de humor.....	1
1.2. Aspectos neuroanatômicos e neuroquímicos dos transtornos de humor	3
1.3. Classificação geral dos transtornos de humor	6
1.4. Transtorno depressivo maior com sintomas psicóticos.....	10
1.5. Terapia medicamentosa da DPM.....	13
1.5.1. Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de 5-HT (ISRS).....	13
1.5.2. Antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de 5-HT/NE (ISRSN)	14
1.5.3. Antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de NA (ISRN).....	14
1.5.4. Antidepressivos tricíclicos (ADT).....	15
1.5.5. Antipsicóticos	16
2. Relevância do estudo	17
3. Objetivo	18
4. Metodologia	18
5. Resultados e Discussão	20
5.1. Análise geral.....	20
5.2. Tratamento farmacológico monoterápico.....	21
5.2.1. Monoterapia com antidepressivos.....	22
5.2.2. Monoterapia com antipsicóticos	27
5.3. Tratamento farmacológico politerápico	29
5.3.1. Politerapia com sertralina e olanzapina	31
5.3.2. Politerapia com citalopram e diferentes antipsicóticos	33
5.3.3. Politerapia com venlafaxina e diferentes antipsicóticos	35
6. Conclusão	37
7. Referências bibliográficas	39

1. Introdução

1.1. Aspectos gerais dos transtornos de humor

Os transtornos de humor são uma síndrome psiquiátrica que parecem estar associadas a alterações celulares e moleculares sutis em uma rede neural complexa. As regiões do cérebro afetadas exibem adaptações dinâmicas a estímulos endócrinos e imunológicos. A heterogeneidade clínica e a etiológica da depressão adiciona um terceiro nível de complexidade, implicando diferentes mecanismos fisiopatológicos em diferentes pacientes com o mesmo diagnóstico (KRISHNAN e cols., 2008). A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes ao transtorno depressivo é essencial visto que um em cada seis indivíduos nos Estados Unidos, por exemplo, desenvolverá sintomas depressivos que requerem tratamento (KRISHNAN e cols., 2015), e a depressão complica significativamente doenças crônicas (EVANS e cols., 2005).

A tristeza constitui-se na resposta humana universal às situações de perda, derrota, desapontamento e outras adversidades. Vale lembrar que essa resposta tem valor adaptativo, do ponto de vista evolutivo, uma vez que, através do retraimento, poupa-se energia e recursos para o futuro. As reações de luto, que se estabelecem em resposta à perda de pessoas queridas, caracterizam-se pelo sentimento de profunda tristeza, exacerbação da atividade simpática e inquietude. As reações de luto normal podem estender-se até por um ou dois anos, devendo ser diferenciadas dos quadros depressivos propriamente ditos (PORTO, 1999).

A avaliação e o diagnóstico da depressão são frequentemente baseados no número de sintomas, sem considerar a natureza específica desses sintomas. Escores altos de depressão podem, portanto, representar muitas combinações diferentes de sintomas. Vários subtipos de depressão foram estabelecidos para explicar sua natureza heterogênea (por exemplo, melancólica ou depressão atípica) (FOSTER e cols., 2017; HARALD e cols., 2012; VAN LOO e cols., 2012).

Uma importante fonte de heterogeneidade na depressão surge da diferença entre sintomas somáticos e cognitivos/afetivos (LUX e cols., 2010; VAN LOO e cols., 2012; WANDERS e cols., 2016). Somáticos são os sintomas que incluem fadiga, problemas de sono, apetite, alteração de peso, retardo psicomotor ou agitação. Os sintomas cognitivos/afetivos incluem falta de interesse, humor triste, sentimentos de inutilidade, pensamentos de morte e dificuldades de concentração (VAN LOO e cols., 2012; LUX e cols., 2010). Estudos de depressão e inflamação sugeriram que a inflamação - um biomarcador associado a muitas doenças físicas - pode estar especificamente relacionada à sintomas somáticos de depressão, mas não com sintomas cognitivos/afetivos (JOKELA e cols., 2016; LAMERS e cols., 2018; WHITE e cols., 2017), o que implica em uma estreita conexão entre a saúde física deficiente e a depressão somática.

Há também evidências de que fatores de risco sociais podem estar associados aos sintomas cognitivos/afetivos, embora os perfis permanecem incertos. Em um estudo longitudinal do luto, associou-se ao aumento dos sintomas cognitivos/afetivos (solidão, tristeza, humor depressivo, diminuição da felicidade e da vida), mas também com perda de apetite (FRIED e cols., 2015). Além disso, diferentes tipos de eventos de vida podem estar associados a diferentes perfis de sintomas (KELLER e cols., 2007).

Embora a característica mais típica dos estados depressivos seja a proeminência dos sentimentos de tristeza ou vazio, nem todos os pacientes relatam a sensação subjetiva de tristeza. Muitos referem, sobretudo, a perda da capacidade de experimentar prazer nas atividades em geral e a redução do interesse pelo ambiente. Frequentemente associa-se à sensação de fadiga ou perda de energia, caracterizada pela queixa de cansaço exagerado (PORTO, 1999). Alguns autores demonstraram ainda a importância de alterações psicomotoras, referindo-se à lentificação ou retardo psicomotor (WIDLÖCHER, 1983; PARKER e cols., 1994).

1.2. Aspectos neuroanatômicos e neuroquímicos dos transtornos de humor

Existe um sistema de estruturas cerebrais, que juntas, podem ser responsáveis pela gênese e regulação das emoções. Isso ficou conhecido como Sistema Límbico, baseado no "limbo do grande lombo" de Broca (1878). Límbico refere-se a uma borda, e neste caso, foi usado para indicar estruturas em torno da borda medial do hemisfério cerebral (PRICE, 2006).

É composto por um circuito límbico-tálamo-cortical, que consiste na amígdala, no tálamo, no córtex pré-frontal, e por um circuito talâmico-estriatal, compreendendo o estriado e o pálido ventral (i.e., núcleos da base). Os componentes do primeiro são os principais circuitos neuroanatômicos que foram propostos em participar da fisiopatologia dos transtornos de humor (SOARES e cols., 1997). Além disso, outras áreas também estão envolvidas, como o hipotálamo, estruturas no tronco cerebral e os tratos da substância branca que conectam essas estruturas entre si e com o córtex cerebral (SALLOWAY e cols., 1994).

Macroscopicamente, são encontradas alterações volumétricas e na atividade de diversas regiões encefálicas que poderão mediar a expressão da doença: o córtex pré-frontal, a amígdala, o giro do cíngulo e o hipocampo, entre outros. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) também encontra-se hiperativo em cerca de metade dos doentes; a alteração associada será uma resistência do receptor de glicocorticóide, e pensa-se que a etiopatogenia da depressão pode ser diferente caso o estresse esteja presente ou não (SERRETTI, 2007).

Além disso, os neurotransmissores monoaminérgicos serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) também já foram implicados nos transtornos de humor. Esses sistemas monoaminérgicos originam em pequenos núcleos no tronco encefálico e projetam difusamente para o córtex e sistema límbico. Junto com a acetilcolina (ACh), eles modulam e integram atividades corticais e subcorticais, e estão

envolvidos na regulação da atividade psicomotora, do apetite, do sono e, provavelmente, do humor (OTTE e cols., 2016).

O papel das monoaminas na depressão ficou bem evidente pela descoberta, na década de 50, do mecanismo de ação das primeiras substâncias antidepressivas - antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da monoaminoxidase (iMAO) - com esses sistemas neurotransmissores (OTTE e cols., 2016). Em 1965, propôs-se a depleção de NA, em nível sináptico, como fator patogénico nos transtornos de humor (GOLDMAN e cols., 2004). A hipótese envolvendo a participação da 5-HT foi subsequentemente proposta (LEMONDE e cols., 2004).

Mas, sabe-se hoje, que as monoaminas não são os únicos neurotransmissores envolvidos nos transtornos de humor, havendo modulação por outras vias (BALESTRI e cols., 2016). A quetamina, um inibidor não-competitivo dos receptores NMDA para glutamato (NMDA-R), produz um efeito antidepressivo rápido, mas transiente, em doses sub-anestésicas, embora com efeitos secundários que a tornam clinicamente inútil (SERRETTI, 2007). Contudo, isso sugere que a manipulação da via glutamatérgica possa também exercer um efeito antidepressivo (SERRETTI, 2007). De fato, a ativação do NMDA-R aumenta intracelularmente a atividade da enzima MAP quinase e do fator de transcrição CREB, promovendo a síntese do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e assim um efeito antidepressivo (SERRETTI, 2007; BALESTRI e cols., 2016). Vale ressaltar que a fosforilação de CREB pode também ser um o ponto de convergência entre as cascatas intracelulares de ativação via NA e 5-HT. O CREB se liga em regiões promotoras que regulam a expressão gênica. Entre os genes com aumento de expressão via CREB, está o da proteína BDNF (SERRETTI, 2007).

Há também alterações periféricas nos níveis de cortisol e mecanismos inflamatórios (Figura 1), os quais afetam a função cerebral em nível celular, principalmente por perturbar a neuroplasticidade e neurogênese (OTTE e cols., 2016).

O stress, via ativação do eixo HPA e liberação de cortisol, diminui a expressão de BDNF e leva à atrofia hipocampal, diminuição do número de espinhas sinápticas e ao aumento da vulnerabilidade dos neurônios (NIITSU e cols., 2013). As citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF α , IL-1b e IL-6), por sua vez, exercem várias ações, como: (1) ativação da microglia, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção; (2) aumento da resistência central aos glicocorticóides, embora não se saiba ainda por que processo provocam alterações nos neurônios monoaminérgicos do tronco cerebral, diminuindo a enervação e neurotransmissão que normalmente efetuam no prosencéfalo (WTCCC, 2007; PSYCHIATRIC GWAS, 2011); e (3) indução de apoptose neuronal e alterações da interação glia-neurônio (PSYCHIATRIC GWAS, 2011). O bloqueio de receptores de IL-1b tem efeito antidepressivo em roedores, diminuindo também os efeitos neurotóxicos do estresse (WTCCC, 2007).

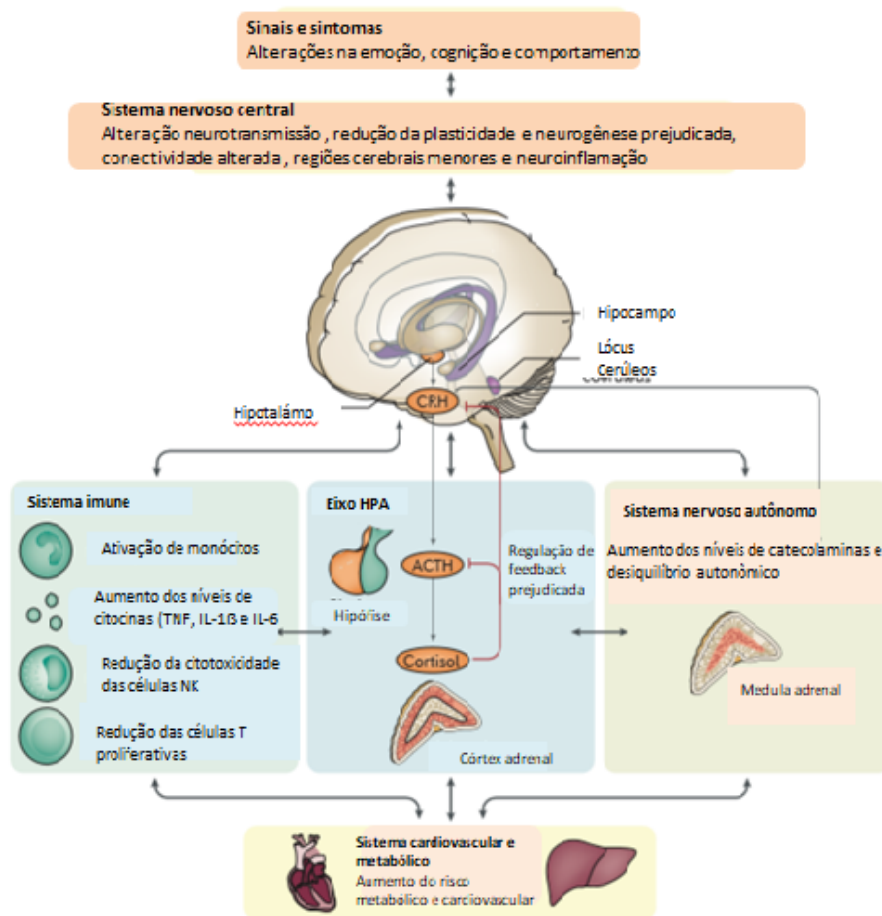


Figura 1. Sistemas biológicos envolvidos na fisiopatologia do transtorno depressivo maior. (Fonte: Adaptada de Otte e cols., Major depressive disorder. Nature Reviews 2: 1-20, 2016)

1.3. Classificação geral dos transtornos de humor

A *Classificação Internacional das Doenças*, da Organização Mundial da Saúde, em sua décima revisão, a CID-10, assim apresenta os transtornos do humor, em suas linhas gerais:

- *Episódio maníaco* (usado para episódio único de mania);
- *Transtorno afetivo bipolar*: pode ser classificado, de acordo com o tipo do episódio atual, em hipomaníaco, maníaco ou depressivo. Os episódios maníacos são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos. O transtorno afetivo bipolar inclui ainda os episódios mistos;
- *Episódio depressivo* (usado para episódio depressivo único): pode ser, quanto à intensidade, classificado como: leve, moderado ou grave. Os episódios leves e

moderados podem ser classificados de acordo com a presença ou ausência de sintomas somáticos. Os episódios depressivos graves são subdivididos de acordo com a presença ou ausência de sintomas psicóticos;

- *Transtorno depressivo recorrente* (tem as mesmas subdivisões descritas para o episódio depressivo).
- *Transtornos persistentes do humor*: ciclotimia e distímia.

A CID-10 inclui ainda “outros” transtornos do humor e “transtornos não identificados” (PORTO, 1999).

Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, da Associação Norte-Americana de Psiquiátrica na sua quarta edição (DSM-IV), um episódio depressivo maior ocorre quando há mais de duas semanas tem-se humor depressivo e/ou perda de interesse, perda de peso ou aumento do apetite, insônia ou hipersonia, lentificação ou agitação psicomotoras, fadiga ou perda de energia, sentimento de desvalorização ou culpa desproporcional, indecisão ou perda de concentração, ideação ou tentativas de suicídio. Este conjunto de sintomas tem que estar presente quase todos os dias e causar mal-estar ou incapacidade funcional significativa (SERRETTI, 2007).

No DSM-IV, classifica-se os transtornos do humor como:

(a) Transtornos depressivos:

- *Transtorno depressivo maior*, que é subdividido em episódio único, ou recorrente;
- *Transtorno distímico*, que pode ser especificado de acordo com o tipo de início (precoce ou tardio), e de acordo com a presença ou ausência de características atípicas;
- *Transtorno depressivo sem outra especificação* (SOE).

(b) Transtornos bipolares:

- *Transtorno bipolar I*: inclui a ocorrência de episódio maníaco único. O DSM IV pede que se especifique o tipo do episódio mais recente: hipomaníaco, maníaco, depressivo, misto, ou inespecificado;
- *Transtorno bipolar II* (hipomania associada a pelo menos um episódio depressivo maior). Especificar se o episódio atual (ou mais recente) é hipomaníaco ou depressivo;
- *Transtorno ciclotímico*;
- *Transtorno bipolar sem outra especificação* (SOE)
- *Transtorno do humor devido a condição médica geral*.

Os instrumentos mais comumente empregados para o rastreamento e diagnóstico baseiam-se atualmente nos critérios do DSM-IV. Os instrumentos baseados no DSM-V (uma quinta edição) ainda não estão amplamente disponíveis; no entanto, houve poucas mudanças nos sintomas e critérios entre o DSM-IV e o DSM-V, de forma que não se esperam alterações significativas nos instrumentos de rastreamento (BMJ, 2018).

O transtorno depressivo maior (TDM), mais especificamente, ocorre cerca de duas vezes mais em mulheres do que em homens (SEEDAT e cols., 2009) e afeta aproximadamente 6% da população adulta em todo o mundo a cada ano (BROMET e cols., 2011). A prevalência de 12 meses de TDM na pesquisa da WMH (Pesquisa Mundial de Saúde Mental) variou de 2,2% no Japão a 10,4% no Brasil (Figura 2). Contudo, a prevalência ao longo da vida, a qual pode ser uma métrica não muito confiável uma vez que sofre um viés de memória e subestimação (PATTEN, 2009; MOFFITT e cols., 2010). indica que cerca de 20% das pessoas preenchem os critérios para TDM em algum momento de sua vida.

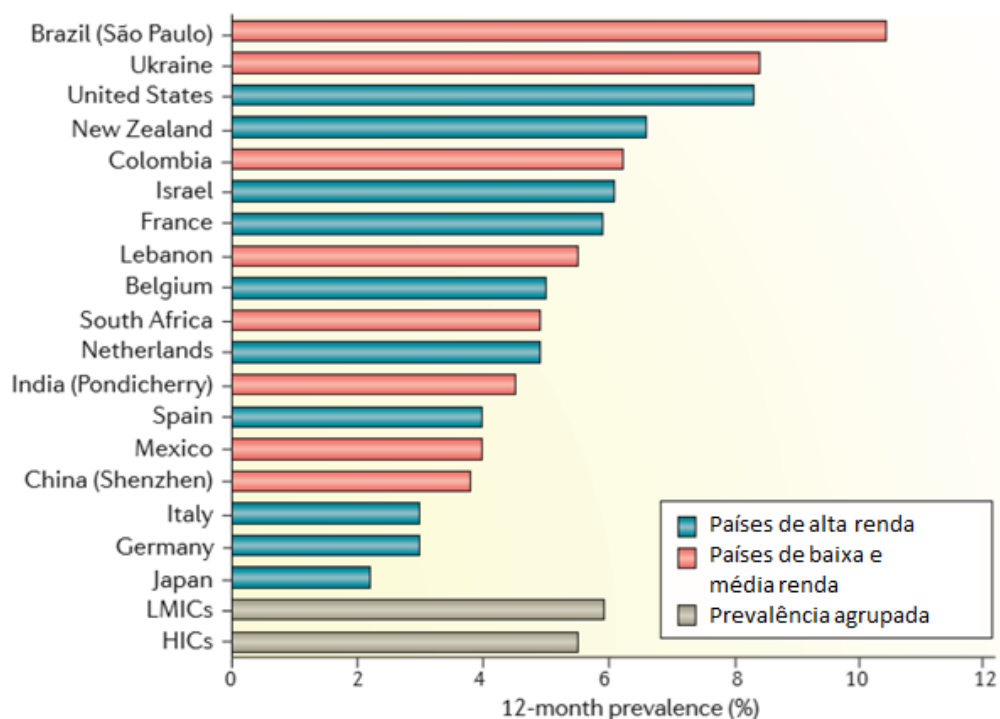


Figura 2. Média de 12 meses de prevalência da depressão maior. (Fonte: Otte e cols., Major depressive disorder. *Nature Reviews* 2: 1 -20, 2016)

Embora as estimativas variem substancialmente entre os países por razões que provavelmente envolvem aspectos metodológicos, a prevalência de TDM foi semelhante em vários países de alta e baixa-média renda, mostrando que esse tipo de depressão não é apenas uma condição de saúde do "mundo moderno". Além disso, a idade mediana de início, gravidade, perfil de sintomas e correlatos sociodemográficos e ambientais (como sexo, educação e eventos de vida) de TDM são, na maioria das vezes, comparáveis entre diferentes países e culturas (KESSLER e cols., 2013; KENDLER e cols., 2015).

Contudo, é evidente a discrepância entre os países em termos dos recursos e tratamentos disponíveis. Em países de alta renda per capita, aproximadamente 50% a 60% de todas as pessoas com TDM grave recebem tratamento adequado (WANG e cols., 2007; TEN HAVE e cols., 2013), enquanto que em países de baixa renda menos de 10% dos pacientes são tratados (WANG e cols., 2007).

Além disso, entre todas as condições médicas, o TDM é o segundo principal contribuinte para a carga de doenças crônicas, conforme medido pelos "anos vividos com deficiência" (VOS e cols., 2015). Além disso, o TDM está associado a um aumento do risco de desenvolver condições como diabetes mellitus, doença cardíaca e acidente vascular cerebral (WHOOLEY e cols., 2013), e o TDM pode levar à morte por suicídio. Estima-se que até 50% dos 800.000 suicídios por ano em todo o mundo ocorrem dentro de um episódio depressivo (WHO, 2016) e que pacientes com TDM têm quase 20 vezes mais probabilidade de morrer por suicídio do que a população em geral (KENDLER e cols., 2015).

1.4. Transtorno depressivo maior com sintomas psicóticos

O transtorno de depressão psicótica maior (DPM) é caracterizado pela presença de sintomas psicóticos - delírios e/ou alucinações - durante um episódio de depressão maior. A DPM apresenta diferentes características clínicas, correlatos neurobiológicos, história familiar, prognóstico e resposta ao tratamento, comparado a depressão não-psicótica (GOURNELLIS e cols., 2017).

Contudo, estudos que compararam as tentativas de suicídio entre pacientes, com ou sem transtorno DPM, relataram resultados conflitantes para alguns dos aspectos citados acima. Alguns autores relataram que a ocorrência de sintomas psicóticos aumenta o risco de tentativa de suicídio (LEE e cols., 2003; PARK e cols., 2014), enquanto que outros estudos não conseguiram mostrar tal efeito (CORYELL e cols., 1984; MAJ e cols., 2007). Uma história de tentativa de suicídio aumenta em 30-40 vezes o risco de uma nova tentativa, comparado com o risco na população em geral (TIDEMALM e cols., 2008; WASSERMAN e cols., 2012). Além disso, a ocorrência de sintomas psicóticos no decorrer de um episódio depressivo maior eleva o risco de suicídio consumado (ROOSE, 1983; SUOMNEN e cols., 2009), ou o nível de ideação suicida (ADEOSUN e cols., 2013; HORI e cols., 1937), embora haja

também alguns relatos negativos (BLACK e cols., 1988; CORYELL e cols., 1982; LYKOURAS e cols., 2002).

Delírios depressivos congruentes com o humor, que ocorrem quando delírios ou alucinações são coerente com os temas depressivos, podem incluir: delírios de culpa, punição merecida, ruína e niilistas (que podem configurar a síndrome de Cotard, quando incluem negação de órgãos e negação da morte). Nesses casos, o paciente interpreta eventos triviais do cotidiano como evidências de defeitos pessoais, ao mesmo tempo que se culpam de forma indevida. Mais comumente, no entanto, o paciente recua no tempo, com a finalidade de se acusar por supostos delitos ou atos culposos do passado. Os temas de ruína, quando delirantes, apresentam-se, de acordo com BLEULER (1985), como: ruína do corpo (delírios hipocondríacos: a pessoa acredita, por exemplo, estar com o fígado “apodrecido”, ou com determinados órgãos “tomados pelo câncer”); ruína espiritual (delírios de culpa, com acusações por faltas ou pecados cometidos); e ruína financeira (delírios que envolvem temas de pobreza e miséria). Quando presentes, esses fenômenos incongruentes com o humor associam-se a um pior prognóstico, se assemelhando a estados “esquizoafetivos” (PORTO, 1999).

Em um estudo realizado com pacientes deprimidos com sintomas psicóticos, SIMPSON e cols. (1999) encontraram algumas alterações anatômicas preditoras de delírios: atrofia diencefálica, lesões no sistema ativador reticular ascendente (SARA) e atrofia frontotemporal esquerda, sugerindo que a atrofia cerebral primária seria importante na vulnerabilidade para a formação do delírio. Alterações anatômicas afetando a formação reticular pontina se mostraram mais prevalentes nos pacientes psicóticos (SCHATZBERG e cols., 1992; SIMPSON e cols., 1999; PEARLSON e cols., 1991).

Estas evidências sugerem uma predisposição genética para alterações que aumentam a vulnerabilidade do paciente à psicose durante a depressão. A atrofia do

tronco cerebral e do SARA podem predispor pacientes com atrofia diencefálica e frontotemporal a um pior processamento de suas experiências pelo sistema límbico, com consequente vulnerabilidade para o desenvolvimento de delírios. Ademais, a desinibição, característica de desordens do lobo frontal, também pode facilitar a expressão dos delírios (ROZENTHAL e cols., 2004).

Estudos epidemiológicos destacam o significado clínico da transtorno DPM, que tem uma prevalência de 0,4% ao longo da vida. O início médio para o surgimento da doença é com 29 anos. Em pacientes com depressão maior, os sintomas psicóticos podem ser encontrados em 15 a 20% dos casos, e em 24 a 53% em pacientes idosos hospitalizados (GOURNELLIS e cols., 2006; OHAYON e cols., 2002). Apesar da alta proporção de DPM, estes são facilmente despercebidas. ROTHSCHILD e cols. (2008) encontraram, por exemplo, uma incidência de 27% de pacientes com um falso diagnóstico inicial. Mais recentemente, em uma amostra de quase 19.000 indivíduos com depressão maior em cinco países europeus, aproximadamente 19% relataram possuir características psicóticas (OHAYON e cols., 2002). Neste último estudo, a depressão maior com características psicóticas afetou 4 em 1000 indivíduos (OHAYON e cols., 2002).

Em estudos mais antigos, antidepressivos tricíclicos (ADT) mostraram ter uma eficácia terapêutica em apenas 32% dos casos (SPIKER e cols., 1985). Além disso, a Associação Norte-Americana de Psiquiatria (APA, 2010), a Rede Canadense de Tratamento do Humor e Ansiedade (CANMAT; KENNEDY e cols., 2009; LAM e cols., 2009), o Projeto de Algoritmo de Medicação do Texas (TMAP; SUEHS e cols., 2008) e a Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (WFSBP; BAUER e cols., 2002) recomendam como diretriz terapêutica a combinação de um antidepressivo com um antipsicótico ou a eletroconvulsoterapia (ECT) como tratamento de primeira linha para DPM (LEADHOLM e cols., 2012).

A ECT é defendida para o tratamento da depressão psicótica como sendo pelo menos tão eficaz quanto o tratamento farmacológico de primeira linha (LEADHOLM e cols., 2012). Contudo, *The National Institute for Health and Clinical Excellence* e o *Dutch National Steering Committee Multidisciplinary Guideline Development Mental Health* colocam a ECT apenas como uma terceira e última opção a ser usada quando outros tratamentos falham, ou se a resposta aguda é necessária devido a comorbidades médicas ou tendências suicidas (LEADHOLM e cols., 2012).

1.5. Terapia medicamentosa da DPM

Para o tratamento agudo da depressão psicótica, a combinação recomendada de medicamentos são:

- (a) *medicamentos mais novos* - como inibidor seletivo da recaptção da serotonina ou inibidor da recaptção da serotonina-norepinefrina + antipsicótico de segunda geração:
- venlafaxina + quetiapina (WIJKSTRA e cols., 2010)
 - sertralina + olanzapina (MEYERS e cols., 2009)
 - fluoxetina + olanzapina (ROTHSCHILD e cols., 2004)
- (b) *medicamentos mais antigos* – como antidepressivos tricíclico + antipsicótico de primeira geração:
- amitriptilina + haloperidol, trimipramina (KÜNZEL e cols., 2009)
 - nortriptilina + perfenazina (MULSANT e cols., 2001)
 - amoxapina, amitriptilina + perfenazina (ANTON e cols., 1990)
 - amitriptilina + perfenazina (SPIKER e cols., 1985)

1.5.1. Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de 5-HT (ISRS)

Os mais utilizados são: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Eles inibem de forma potente e seletiva a recaptção de 5-HT, resultando

em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora todos os ISRS apresentem o mesmo mecanismo de ação, as diferenças entre as estruturas moleculares fazem com que os diferentes compostos apresentem perfis farmacocinéticos diversos (GOODNICK e cols.,1998), incluindo: meia-vida de 10 (fluvoxamina e paroxetina) a 33 h (citalopam) dependendo do fármaco, farmacocinética linear versus não linear, efeito da idade na sua depuração e no seu potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do sistema da citocromo P450 (CYP).

1.5.2. Antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de 5-HT/NE (ISRSN)

Um de seus maiores representantes é a venlafaxina. Esse e seu metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina (ODV) são inibidores seletivos da recaptção de 5-HT e NA, e apresentam fraca atividade como inibidores da recaptção de DA (cl clinicamente significativo apenas com doses elevadas) (HORST e cols., 1998; FEIGHNER , 1999). A venlafaxina é rapidamente absorvida, sua biodisponibilidade é de 45%, e a ingestão com alimentos retarda, porém não compromete sua absorção. A ligação protéica é moderada (cerca de 30% para a venlafaxina e 40% para o ODV). A venlafaxina sofre metabolização hepática, com importante efeito de primeira passagem (MORENO e cols., 1999).

1.5.3. Antidepressivos inibidores seletivos de recaptção de NA (ISRN)

A reboxetina é o primeiro composto comercializado de uma nova classe de antidepressivos – inibidores da recaptção de NA (ISRN), estruturalmente semelhantes à viloxazina (HEALY e cols., 1998). Apresenta atividade seletiva sobre a recaptção de NA. Não possui efeitos significativos sobre receptores colinérgicos, histamínicos, alfa1-adrenérgicos, ou na inibição da enzima monoaminoxidase, e seu efeito antidepressivo foi descrito inicialmente na década de 1980 (HEALY e cols.,1998;

MONTGOMERY, 1997). A reboxetina é absorvida pelo trato gastrintestinal, apresenta alta ligação à alfa-1 glicoproteína plasmática, e sofre metabolização hepática principalmente por hidroxilação e oxidação. Sua meia-vida é de cerca de 12 a 13 h e a eliminação se dá pela urina (76% na forma inalterada e metabólitos) e fezes (7% a 16%) (HEALY e cols., 1998; MUCCI, 1999).

1.5.4. Antidepressivos tricíclicos (ADT)

O mecanismo de ação comum aos ADT é o bloqueio da recaptação de monoaminas, principalmente NA e 5-HT, e em menor proporção a DA. Atualmente considera-se não haver diferenças significativas quanto à seletividade do bloqueio da recaptação pré-sináptica (KESSEL e cols., 1995). A atividade pós-sináptica varia de acordo com o sistema neurotransmissor envolvido e geralmente é responsável pelos efeitos colaterais. Os ADT também bloqueiam receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos de tipo 1, alfa-2 e beta-adrenérgicos, serotonniérgicos diversos e mais raramente dopaminérgicos. Essas ações não se correlacionam necessariamente com o efeito antidepressivo, e sim com os efeitos colaterais. O bloqueio do receptor 5-HT1 contribui para o efeito terapêutico (STAHL, 1997).

Os ADT são completamente absorvidos pelo trato gastrintestinal e em grande parte (55 a 80%) sofrem de efeito de primeira passagem por metabolismo hepático. O pico plasmático é atingido mais rapidamente (1 a 3 h) por amins terciárias (como a amitriptilina) do que com amins secundárias (desipramina e nortriptilina) que levam 4 a 8 h para atingi-lo. São altamente lipofílicos, se ligam a proteínas plasmáticas e sofrem metabolismo primariamente hepático. Muitos ADT apresentam farmacocinética linear, isto é, mudanças na dose levam a alteração proporcional no nível plasmático (MORENO e cols., 1999).

1.5.5. Antipsicóticos

A classe dos antipsicóticos são atualmente agrupados em duas categorias: típicos e atípicos (KING e cols., 2002; LÓPEZ-MUNÓZ e cols., 2004). Esses bloqueiam receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (nos gânglios da base, no hipotálamo, no sistema límbico, no tronco cerebral e no bulbo), e agem centralmente e periféricamente como antagonistas competitivos da DA. O efeito clínico observado para os medicamentos dessa classe parece estar diretamente relacionada à afinidade de ligação aos receptores dopaminérgicos da família D2 (REMINGTON, 2004). Por bloquearem receptores dopaminérgicos estriatais, os antipsicóticos típicos podem induzir efeitos adversos extrapiramidais. Estes incluem a síndrome de Parkinson, reações distônicas agudas, acatisia, acinesia e síndrome neuroléptica maligna (SILVA, 2006).

Em geral, os antipsicóticos são altamente lipossolúveis, tendo uma biodisponibilidade após a administração oral variável mas baixa (25-35%). Apresentam importante ligação às proteínas plasmáticas (92-99%), e tendem a ter grandes volumes de distribuição (geralmente maior que 7 L/kg). A meia-vida plasmática tende a ser curta, variando de 10 a 20 h, mas a duração da ação antipsicótica é muito mais longa. Os metabolitos podem ser encontrados na urina semanas após a última dose do medicamento. Isso sugere que grandes quantidades do medicamento estariam sequestradas nos tecidos (REMINGTON, 2004).

2. Relevância do estudo

A DPM é um distúrbio mental grave com alto risco de recorrência e mortalidade em adultos (GOURNELLIS e LYKOURAS, 2009) e idosos (GOURNELLIS e cols., 2014). Apesar do curso severo da doença, parece haver dificuldades em identificar e diferenciar esse transtorno em termos do seu contexto clínico, possivelmente tendo 27% dos pacientes um falso diagnóstico inicial (ROTHSCHILD e cols., 2008). De fato, a DPM parece ter diferentes características clínicas, correlatos neurobiológicos, histórico familiar, prognóstico e resposta ao tratamento, comparado aos demais transtornos de humor.

Além disso, um tratamento eficaz continua sendo um problema. Na DPM há hoje um consenso de que o foco seria na farmacoterapia combinando o tratamento com antidepressivos e antipsicóticos, ao invés de monoterapia. Contudo, esses medicamentos podem levar de 2 a 3 semanas para exercer o efeito terapêutico. Com isso, tem sido necessário o estabelecimento de hipóteses que explicam essa latência na resposta e que leve em conta os efeitos adaptativos crônicos dos receptores (SERRETTI e cols., 2004).

Diante do exposto se torna indispensável a revisão de estudos já realizados para avaliar a monoterapia *versus* a politerapia, e assim, contribuir para uma melhor conduta farmacoterapêutica e conseqüentemente uma maior qualidade de vida a pacientes com DPM.

3. Objetivo

O presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a eficácia da terapia medicamentosa empregada para o tratamento da depressão psicótica maior. Visou realizar, especificamente, uma revisão narrativa dos ensaios clínicos já publicados nos últimos 20 anos (1999 – 2019), a fim de se comparar a monoterapia com antidepressivos *versus* a politerapia com antidepressivos e antipsicóticos, assim como estabelecer qual combinação seria mais eficaz.

4. Metodologia

A metodologia que foi empregada nesse trabalho foi de uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos publicados em inglês e/ou português nas

seguintes bases de dados disponíveis na internet: *Web of Science* e *PubMed*. Os termos para realização da pesquisa nessas bases de dados foram: *psychotic depression* (depressão psicótica), *delusional depression* (depressão delirante), *depression with psychotic features* (depressão com características psicóticas) e *pharmacological treatment* (tratamento farmacológico). Foram realizadas as seguintes combinações: “*psychotic depression AND pharmacological treatment*”, “*delusional depression AND pharmacological treatment*”, “*depression with psychotic features AND pharmacological treatment*”. Os artigos encontrados foram analisados de modo a confirmar que de fato se enquadram nos termos de pesquisa descritos acima e foram incluídos artigos originais

Em seguida, foram selecionados apenas os artigos que atendessem os seguintes critérios de inclusão:

- a) ter sido publicado entre 1999 a 2019;
- b) ser um ensaio clínico;
- c) ter utilizado um grupo controle ou empregado o sujeito como seu próprio controle;
- e
- d) ter avaliado a eficácia de pelo menos um tratamento farmacológico para DPM;

Para os ensaios selecionados, foram comparados: a resposta clínica de cada tratamento farmacológico, os sintomas neuropsicológicos avaliados no estudo, resultados de exames complementares que porventura foram investigados (exames laboratoriais, ECG, etc.), tamanho amostral, dose administrada e tempo de tratamento.

5. Resultados e Discussão

5.1. Análise geral

A busca inicial realizada nas bases de dados e palavras-chaves indicadas acima resultaram em 179 artigos. Contudo, após análise dos mesmos, adotando os critérios listados acima, foram selecionados 18 ensaios clínicos. Apesar dos trabalhos terem sido publicados nos últimos 20 anos, houve um maior número de trabalho nos anos de 2009 e 2013. Dos selecionados oito foram realizados na América do Norte (Estados Unidos e Canadá), oito na Europa (Holanda, Alemanha, Itália e França), um na Oceania (Austrália) e um na Ásia (Japão).

Todos os tratamentos farmacológicos foram administrados por via oral, por ser uma forma mais conveniente de administração e proporcionar uma maior adesão do paciente à farmacoterapia. O tempo de tratamento empregado nos estudos variaram de 4 a 36 semanas, com um tamanho amostral variando de 20 a 249 participantes. Diversos parâmetros foram avaliados de forma individual, estando os mesmos listados na Tabela 1. Porém o que foi visto de forma comum entre eles, foram os parâmetros de peso corporal, Escala de Impressão Clínica Global (CGI-S) e Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D). Resumidamente, observou-se que os diferentes ensaios clínicos avaliaram aspectos clínicos, neuropsicológicos e/ou farmacoterapêuticos.

Tabela 1. Lista geral de parâmetros empregados nos ensaios clínicos realizados nos últimos vinte anos (1999 – 2019) para avaliar o tratamento mono e politerápico da depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Categoria	Parâmetro avaliado
Clínico	peso corporal
	histórico de queda
	eletrocardiograma (ECG)
	eletroencefalograma (EEG)
	atividade do eixo HPA avaliada pelo teste DEX/CRH*
	exames laboratoriais
	níveis plasmáticos do ácido homovanílico (HVA)
	Escala de Acatisia de Simpson-Angus (SAS)
	Escala Acatisia de Barnes (BAS)
	Escala de Movimento Involuntário Anormal (AIMS)
Critérios de Schooler e Kane para discinesia tardia	
Neuropsicológico	Escala de Síndrome Delirante Simples (SDSS)
	Esquema para Transtornos Afetivos e Esquizofrenia (SADS)
	Escala de Impressão Clínica Global (CGI-S)
	Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D)
	Escala para Avaliação de Sintomas Positivos (SAPS)
	Escala de Avaliação de Doença Cumulativa (CIRS)
	Escala de Avaliação de Demência (DRS)
	Escala Breve de Classificação Psiquiátrica (BPRS)
	Escala de Classificação da Experiência Kendler (KS)
	Escala de Sintomas Positivos e Negativos (PANSS)
Mini-Exame do Estado Mental (MMSE)	
Farmacoterapêutico	efeitos colaterais do medicamento
	concentração plasmática do fármaco por cromatografia líquida
	Escala Udvalg para Kliniske Undersogelser (UKU)
	Modelo Não Lineares de Efeitos Mistos (análise farmacocinética)
	Formulário de Histórico de Tratamento com Antidepressivo (ATHF)

*DEX/CRH = teste de dexametasona com corticotrofina

5.2. Tratamento farmacológico monoterápico

Dezesseis dos ensaios clínicos analisados no presente estudo avaliaram a resposta clínica de um tratamento monoterapêutico para a DPM. Estes foram divididos na Tabela 2 por classe medicamentosa (antidepressivo, antipsicótico) e fármaco.

Tabela 2. Medicamentos avaliados, e o resultado clínico observado, nos ensaios clínicos realizados nos últimos vinte anos (1999 – 2019) para avaliar o tratamento monoterápico da depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Medicamento	Efetividade clínica	Referência
<i>Antidepressivo</i>		
citalopram	não	Arias e cols., 2013
fluvoxamina	não	Serretti e cols., 2000
imipramina	sim	Wijkstra e cols., 2010
	sim	Birkenhager e cols., 2008
nefazodona	sim	Grunze e cols., 2002
nortriptilina	sim	Meyers e cols., 2001
sertralina	não	Flint e cols., 2019
trimipramina	sim	Künzel e cols., 2009
venlafaxina	sim	Wijkstra e cols., 2010
<i>Antipsicótico</i>		
olanzapina	sim	Meyers e cols., 2009
	não	Bingham e cols., 2015
	sim	Blumberger e cols., 2013
	não	Flint e cols., 2014
	sim	Davies e cols., 2015
	sim	Rothschild e cols., 2004
risperidona	não	Goto e cols., 2006
Total de ensaios clínicos		16

5.2.1. Monoterapia com antidepressivos

Na Tabela 3, há uma comparação entre os ensaios clínicos que utilizaram antidepressivos na monoterapia da DPM. O estudo de ARIAS e cols. (2013) investigou o papel dos polimorfismos na resposta com o citalopram em uma amostra de 159 pacientes durante 12 semanas de tratamento usando uma dose que variou de 20 a 40 mg/dia. Nesse estudo, foram analisadas quatro variantes genéticas relacionadas a 5-HT para ver se tinham associação com o resultado do tratamento com o citalopram. As

variantes genéticas testadas foram: triptofano hidroxilase 1 (TPH1) rs1800532, monoamina oxidase (1xVNTR), receptor de serotonina 2A (rs6311) e receptor de serotonina 2C (rs6318). No entanto, considerando um quadro geral de depressão, nenhum efeito foi encontrado para os quatro polimorfismo em termos de melhora nos sintomas e na remissão. Mas, em casos melancólicos e psicóticos, o triptofano hidroxilase 1 (TPH1) estava relacionado a resposta reduzida, indicando a necessidade de se investigar o efeito de variantes genéticas em conjunto com características clínicas.

O ensaio de SERRETTI e cols. (2000) utilizou a fluvoxamina com uma dose de 300 mg/dia, tempo de tratamento de 6 semanas e tamanho amostral de 59 pacientes. A principal característica desse tratamento é que ele demonstrou efeitos gástricos significativos e obteve uma diminuição lenta da ansiedade. Não detectaram diminuição da ilusão e da sintomatologia depressiva.

Os ensaios de WIJKSTRA e cols. (2010) e BIRKENHAGER e cols. (2008) utilizaram a imipramina e ambos tiveram um efeito clínico de acordo com a Escala de Avaliação de Depressão de *Hamilton*, utilizada para definir a remissão da doença antes e depois do tratamento farmacológico, a Impressão Global Clínica (CGI-S), para analisar a gravidade geral dos sintomas, e a Escala de Síndrome Delirante Simples (SDSS), que avalia a presença de uma ilusão.

WIJKSTRA e cols. (2010), usaram uma dose idêntica a utilizada no ensaio de BIRKENHAGER e cols. (2008), com o intuito de atingir níveis plasmáticos de 200 a 300 ng/ml durante 22 semanas, das quais 7 representaram um tratamento agudo com 122 pacientes. A taxa de remissão do tratamento foi de 86,8% e uma tolerabilidade boa. Porém, efeitos adversos foram detectados, como aumento de peso de 4 kg e alguns efeitos sexuais, o que contribuiu para que alguns participantes abandonassem o estudo. A taxa de recaída durante os 4 meses de estudo foi baixa (3,8%) e quase

todos os respondentes ficaram livres de características psicóticas, tanto no final do estudo agudo (94,9%), quanto no final do acompanhamento (96,3%).

Tabela 3. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram antidepressivos para avaliar o tratamento monoterapêutico para a depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Medicamento/ Ensaio Clínico*	Parâmetros				
	via de administração	dose administrada (mg/dia)	duração do tratamento (semanas)	número de participantes	resultado do ensaio
1- citalorпам	oral	20-40	12	159	–
2- fluvoxamina	oral	300	6	59	–
3- imipramina	oral	37,5-375	22	122	+
4- imipramina	oral	37,5-375	6	112	+
5- nefazodona	oral	395	4	20	+
6- nortriptilina	oral	25-50	26	29	+
7- trimipramina	oral	100-400	6	94	+
8- venlafaxina	oral	375	22	122	+
9- sertralina	oral	150	36	126	–

*1 = Arias e cols., 2013; 2 = Serretti e cols., 2000; 3 = Wijkstra e cols., 2010; 4 = Birkenhager e cols., 2008; 5 = Grunze e cols., 2002; 6 = Meyers e cols., 2001; 7 = Künzel e cols., 2009; 8 = Wijkstra e cols., 2010; 9 = Flint e cols., 2019; (+) = com efeito clínico; (–) = sem efeito clínico

BIRKENHAGER e cols. (2008), obtiveram uma resposta maior que 50% no tratamento com a imipramina com 112 pacientes durante 6 semanas utilizando uma dose média de 37,5-375 mg/dia, considerada como ideal. O recomendado é não exceder 200 mg/dia em casos ambulatoriais, porém em casos de internação, se não houver resposta após 2 semanas, pode aumentar para 250-300 mg/dia (MEDSCAPE, 2019).

A imipramina demonstrou um resultado mais satisfatório, mas sem considerar a possibilidade de politerapia, que será discutida mais abaixo. Acredita-se que esse resultado positivo foi devido à dose e/ou a seleção de pacientes com características psicóticas congruentes com o humor. De fato, pacientes com características psicóticas incongruentes com o humor podem ser menos responsivos à monoterapia com antidepressivos, comparado ao tratamento politerápico (antidepressivo + antipsicótico) (BIRKENHAGER e cols., 2008).

O ensaio de GRUNZE e cols. (2002) utilizou como medicamento a nefazodona. A dose média administrada no estudo foi de 395 mg/dia e o recomendado pelo MEDSCAPE (2019) é de uma dose inicial de 100 mg/dia. O tratamento durou 4 semanas e teve um tamanho amostral de 20 pacientes. O uso da nefazodona sugere que a eficácia geral desse medicamento é comparável com o tratamento da combinação de antidepressivo e antipsicóticos. Acredita-se que o que contribuiu para isso é que esse medicamento pode ter um componente antipsicótico intrínseco, devido a sua ação antagonista em receptores 5-HT_{2A}. Porém, o medicamento ainda continua sendo um melhor para depressão e ansiedade, podendo ser necessário em casos mais graves a combinação deste com um antipsicótico. De um modo geral, esse medicamento apresentou uma boa tolerabilidade, apesar dos sintomas de boca seca, visão turva e constipação. Portanto, em formas mais suaves de depressão psicótica, um tratamento inicial de monoterapia com nefazodona pode ser uma opção adequada.

A nortriptilina, por sua vez, demonstrou eficácia em monoterapia no estudo de MEYERS e cols. (2001). Aqui, os autores testaram, durante 26 semanas, o tratamento monoterapêutico com 29 pacientes idosos, dos quais 25% sofreram recaídas. No entanto, essa frequência foi significativamente maior, quando a nortriptilina foi combinada com antipsicótico convencional. Deve-se levar em consideração que esses pacientes que tiveram tratamento continuado com a monoterapia já tinham alcançado uma remissão da DPM com o uso de ECT. A dose utilizada foi de 25 mg/dia por 2 a 3 dias, seguido de 50 mg por 5 dias. A literatura recomenda que em casos geriátricos pode ser administrada uma dose inicial de 30 a 50 mg por dia, podendo aumentar de 75 a 100 mg/dia se for tolerado. Em casos de adulto, essa dose pode começar com 25 mg/dia e não deve ultrapassar 150 mg/dia (MEDSCAPE, 2019).

No estudo de KÜNZEL e cols. (2009) foi utilizado a trimipramina em 94 pacientes por 6 semanas obtendo um resultado promissor com uma dose de 100 a 400 mg/dia. A literatura recomenda uma dose de até 200 mg/dia se necessário, e em casos de internação uma dose de até 300 mg/dia se não houver melhora em 2 a 3 semanas (MEDSCAPE, 2019). O estudo relata que mesmo em doses mais elevadas, a trimipramina foi bem tolerada.

O principal efeito neurobiológico da trimipramina é a inibição do sistema HPA, por isso foi avaliado a atividade do sistema via o teste de Dex/CRH (dexametasona/corticotropina). O teste foi realizado antes de iniciar a medicação e no final do tratamento. Foi encontrada uma taxa de remissão de 54,55% nos pacientes. O aumento das enzimas hepáticas é um efeito colateral observado em alguns pacientes após o uso dessa medicação. Contudo, a trimipramina parece ser potencialmente eficaz em monoterapia para tratar a depressão delirante.

Com o uso de venlafaxina foi obtido um resultado clínico utilizando 375 mg/dia, por 22 semanas, em um grupo de 122 participantes (WIJKSTRA e cols., 2010). O ideal é esse medicamento não exceder 225 mg/dia, mas em casos graves pode chegar a

um dosagem de 375 mg/dia, o que demonstra que a dose utilizada no estudo está no limite do que é recomendado. Esse medicamento apresentou como efeito adverso um aumento de peso significativo e um leve sintoma de mania, porém a tolerabilidade continuou sendo considerada boa e a taxa de remissão foi de 92%.

O ensaio de FLINT e cols. (2019) utilizou a sertralina para o tratamento da depressão psicótica, sendo analisados 126 pacientes durante 36 semanas. O resultado não foi satisfatório considerando a alta incidência de recaída, principalmente nas primeiras 12 semanas de tratamento. Ademais, esse medicamento pode ter contribuído para alterações observadas no peso corporal e nos níveis lipídicos e de glicose sérica. No estudo, a dose de sertralina foi de 150 mg/dia, sendo que o recomendado é de até 200 mg/dia (MEDSCAPE, 2019).

5.2.2. Monoterapia com antipsicóticos

A outra classe medicamentosa que foi empregada como tratamento monoterápico foi a dos antipsicóticos, tendo aqui seis ensaios clínicos com olanzapina e um com risperidona (Tabela 2). A Tabela 4 traz uma comparação dos ensaios clínicos que utilizaram antipsicóticos para avaliar o tratamento monoterapêutico.

Dois estudos com olanzapina não obtiveram efeito. BINGHAM e cols. (2015) analisaram pacientes com mais de 60 anos e obtiveram uma pontuação baixa nos testes de função executiva e possíveis riscos cerebrovasculares prevê uma resposta pior ao tratamento em idosos com depressão psicótica. Já FLINT e cols. (2014) tinham o objetivo de avaliar se a olanzapina interagia com a idade avançada para aumentar o risco de queda. Não houve efeito significativo do tratamento ou interação tratamento *versus* a idade.

De acordo com o MEDSCAPE (2019), a dose ideal de olanzapina é de 5 a 10 mg/dia, não devendo ultrapassar 20 mg/dia. Vale ressaltar que em nenhum dos estudos indicados na Tabela 4 essa dose foi extrapolada. Além disso, o número de

participantes nos ensaios clínicos avaliados variou de 142 a 259, o que demonstra serem estudos grandes. Somente o ensaio de ROTHCHILD e cols. (2004) teve uma duração de oito semanas de tratamento e a monoterapia com olanzapina não demonstrou eficácia significativa para os sintomas gerais.

Tabela 4. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram antipsicóticos para avaliar o tratamento monoterapêutico para a depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Medicamento/ Ensaio clínico*	Parâmetros				
	via de administração	dose administrada (mg/dia)	duração do tratamento (semanas)	número de participantes	resultado do ensaio
1- olanzapina	oral	15-20	12	259	+
2- olanzapina	oral	15-20	12	142	-
3- olanzapina	oral	2,5-5,0	12	259	+
4- olanzapina	oral	20	12	259	-
5- olanzapina	oral	20	12	259	+
6- olanzapina	oral	5-20	8	249	+
7- risperidona	oral	1-4	4	20	-

*1 = Meyers e cols., 2009; 2 = Bingham e cols., 2015; 3 = Blumberger e cols., 2013; 4 = Flint e cols., 2014; 5 = Davies e cols., 2015; 6 = Rothschild e cols., 2004; 7 = Goto e cols., 2006; (+) = com efeito clínico; (-) = sem efeito clínico.

A risperidona sozinha também não demonstrou uma efetividade clínica, permanecendo portanto incerto a possibilidade de ser utilizada sem estar em combinação com um antidepressivo. Ela foi administrada de doses que variaram de 1 a 4 mg/dia, sendo que o recomendado é de 2 mg/dia, podendo atingir até 8 mg/dia. O estudo de GOTO e cols. (2006) teve duração de 4 semanas com 20 participantes.

ABERG-WISTEDT e cols. (1985) relataram que pacientes com depressão psicótica grave apresentam níveis significativamente mais altos de ácido homovanílico

(HVA) no líquido cefalorraquidiano. Foi constatado que pacientes que tiveram uma resposta com risperidona possuíam níveis de HVA maiores do que aqueles que não tiveram resposta utilizando esse medicamento. Além disso, foi detectada uma correlação entre alterações no nível de HVA no plasma e a melhora no escore de Ham-D (GOTO e cols., 2006). Esses resultados sugerem que níveis mais altos de HVA plasmático, antes da administração do medicamento, pode ser um preditor de uma boa resposta ao tratamento com risperidona.

5.3. Tratamento farmacológico politerápico

O presente estudo também analisou ensaios clínicos que utilizaram a combinação de um antidepressivo com um antipsicótico para o tratamento da depressão psicótica maior. A Tabela 5 indica os diferentes antidepressivos empregados nos ensaios clínicos avaliados no presente estudo. Todos os ensaios relataram efetividade clínica positiva, demonstrando que o tratamento politerapêutico pode ser mais indicado que a monoterapia.

Vale destacar que em nenhum ensaio clínico avaliou a classe dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase. Por serem fármacos que induzem vários efeitos colaterais, como variação de pressão arterial e tontura, sua associação com outros medicamentos é muito arriscado (MEDSCAPE, 2019). Além disso, a maioria dos antipsicóticos testados são de segunda geração, conhecidos por causarem menos efeitos extrapiramidais, exceto o haloperidol e a perfenazina que são antipsicóticos convencionais de primeira geração.

Os antidepressivos indicados na Tabela 5 que tiveram quatro ou mais ensaios clínicos realizados em combinação com um antipsicótico foram selecionados para realização de uma análise mais detalhada.

Tabela 5. Medicamentos avaliados, e o resultado clínico observado, nos ensaios clínicos realizados nos últimos vinte anos (1999 – 2019) para avaliar o tratamento politerápico com antidepressivo e antipsicótico para a depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Antidepressivo	Antipsicótico	Efetividade clínica	Referência
sertralina	olanzapina	sim	Meyers e cols., 2009
	olanzapina	sim	Bingham e cols., 2015
	olanzapina	sim	Blumberger e cols., 2013
	olanzapina	sim	Flint e cols., 2014
	olanzapina	sim	Flint e cols., 2019
	olanzapina	sim	Davies e cols., 2015
citalopram	olanzapina	sim	Gabriel, 2013
	olanzapina	sim	König e cols., 2001
	quetiapina	sim	Gabriel, 2013
	quetiapina	sim	Konstantinidis e cols., 2006
	risperidona	sim	Gabriel, 2013
venlafaxina	olanzapina	sim	Gabriel, 2013
	quetiapina	sim	Wijkstra e cols., 2009
	quetiapina	sim	Gabriel, 2013
	risperidona	sim	Gabriel, 2013
amitriptilina	haloperidol	sim	Künzel e cols., 2009
	haloperidol	sim	Grunze e cols., 2002
	risperidona	sim	Goto e cols., 2006
paroxetina	olanzapina	sim	König e cols., 2001
	risperidona	sim	Goto e cols., 2006
clomipramina	risperidona	sim	Goto e cols., 2006
fluoxetina	olanzapina	sim	Rothschild e cols., 2004
fluvoxamina	risperidona	sim	Goto e cols., 2006
nortriptilina	perfenazina	sim	Barnett e cols., 2001

5.3.1. Politerapia com sertralina e olanzapina

Na Tabela 6 é possível observar a comparação entre os diferentes ensaios clínicos que testaram o antidepressivo sertralina junto com o antipsicótico olanzapina.

Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o antidepressivo sertralina e o antipsicótico olanzapina para avaliar o tratamento politerapêutico para a depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Parâmetro	Ensaio clínico*					
	1	2	3	4	5	6
via de administração	oral	oral	oral	oral	oral	oral
dose administrada: <i>sertralina</i> (mg/dia)	150-200	150-200	150-200	150-200	150-200	150-200
dose administrada: <i>olanzapina</i> (mg/dia)	15-20	15-20	15-20	15-20	15-20	15-20
duração do tratamento (semanas)	12	12	12	12	12	36
número de participantes	259	142	259	259	259	126
resultado do ensaio	+	-	+	-	+	+

*1 = Meyers e cols., 2009; 2 = Bingham e cols., 2015; 3 = Blumberger e cols., 2013; 4 = Flint e cols., 2014; 5 = Davies e cols., 2015; 6 = Flint e cols., 2019; (+) = com efeito clínico; (-) = sem efeito clínico.

A dose administrada de sertralina variou de 150 a 200 mg/dia, que se encaixa com a recomendação de não exceder 200 mg/dia (MEDSCAPE, 2019). Os dois ensaios que não detectaram um efeito clínico foram casos em que o objetivo do estudo foi de analisar o número de quedas (FLINT e cols., 2014) ou funções executivas em pacientes geriátricos (BINGHAM e cols., 2015).

MEYERS e cols. (2009) fez um estudo randomizado, duplo-cego, com tamanho amostral grande (259 pacientes) e tempo de tratamento de 12 semanas. Trata-se de

um estudo que aplicou uma abordagem inovadora e rigorosa para definir a remissão da depressão psicótica. Assim, esse estudo se tornou referência para vários outros, inclusive os estudos de BLUMBERGER e cols. (2013), DAVIES e cols. (2015) e FLINT e cols. (2019). O tratamento combinado de sertralina + olanzapina induziu uma maior taxa de remissão do que a monoterapia com olanzapina. Os benefícios da combinação tornaram-se mais aparentes durante as doze semanas do estudo. Segundo MEYERS e cols. (2009), as taxas e a gravidade dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos de tratamento (jovens e idosos). Indivíduos mais velhos não demonstraram pior tolerabilidade, e em ambos as faixas etárias houve ganho de peso e aumento nos níveis de triglicerídeos e colesterol.

No estudo de BLUMBERGER e cols. (2013), houve uma incidência de 5,9% de discinesia tardia (DT). Esse é um efeito adverso debilitante associado ao tratamento com antipsicóticos. O uso de critérios mais sensíveis pode ser desejável se o objetivo é detectar movimentos anormais no início do tratamento, a fim de evitar DT permanente. Nesse caso pode-se diminuir a dose do antipsicótico ou mudar o paciente para um fármaco com menor probabilidade de causar DT.

No estudo de DAVIES e cols. (2015) foi analisado o impacto da co-administração da sertralina na farmacocinética da olanzapina. Foi observado que a sertralina aumentou a eliminação da olanzapina em 25-35%, principalmente em pacientes do sexo masculino. Os ensaios de BINGHAM e cols. (2015), BLUMBERGER e cols. (2013), DAVIES e cols. (2015), FLINT e cols. (2014), FLINT e cols. (2019) são trabalhos que utilizaram como metodologia as características do estudo de MEYERS e cols. (2009) e tinham como objetivo avaliar outros aspectos causados pelo tratamento combinado, como a DT, número de quedas, função executiva e farmacocinética.

5.3.2. Politerapia com citalopram e diferentes antipsicóticos

A Tabela 7 trás uma comparação entre os ensaios clínicos realizados com o antidepressivo citalopram e três diferentes antipsicóticos de segunda geração: olanzapina, quetiapina e risperidona. A dose administrada do citalopram em todos os estudos variou de 20 mg/dia até 60 mg/dia, porém segundo o MEDSCAPE (2019) não é recomendado doses acima de 40 mg /dia, devido ao risco de prolongamento do intervalo QT sem benefício adicional no tratamento da depressão. Assim, na maioria dos ensaios avaliados, a dose máxima recomendada para o citalopram foi ultrapassada (Tabela 7).

Tabela 7. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o antidepressivo citalopram com diferentes antipsicóticos para avaliar o tratamento politerapêutico para a depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Parâmetro	Ensaio clínico*				
	1	2	3	4	5
via de administração	oral	oral	Oral	oral	oral
dose administrada: <i>citalopram</i> (mg/dia)	60	20	60	20-60	60
dose administrada: <i>antipsicóticos</i> (mg/dia)	15 (olanzapina)	5-10 (olanzapina)	300 (quetiapina)	50-750 (quetiapina)	2 (risperidona)
duração do tratamento (semanas)	8	5	8	6	8
número de participantes	51	26	51	25	51
resultado do ensaio	+	+	+	+	+

*1 = Gabriel, 2013; 2 = König e cols., 2001; 3 = Gabriel, 2013; 4 = Konstantinidis e cols., 2006; 5 = Gabriel, 2013; (+) = com efeito clínico.

Os ensaios 1, 3 e 5 (Tabela 7) fazem parte do mesmo estudo realizado por GABRIEL (2013), em que avaliou diferentes combinações de antipsicóticos

(olanzapina, quetiapina e risperidona), durante 8 semanas, em 51 participantes e obtiveram resultados promissórios. Todos os pacientes concluíram o estudo sem desistências, houve uma melhora clínica em todas as medidas dos sintomas depressivos e psicóticos, e todos os grupos de combinações foram bem tolerados. De um modo geral, houve um leve aumento no peso nos três grupos de tratamento, o que foi mais significativo no grupo da olanzapina com ganho de aproximadamente 2 kg. Aqui, o ganho de peso pode ser ainda mais relevante devido ao fato de alguns antidepressivos induzirem o mesmo efeito (GABRIEL e cols., 2013).

Os estudos que utilizaram a olanzapina respeitaram a recomendação de não exceder o limite de 20 mg/dia. No trabalho de GABRIEL (2013) um paciente utilizando olanzapina apresentou “leve tremor nas mãos”. Segundo KÖNIG e cols. (2001) seu estudo utilizando esse medicamento não apresentou nenhum efeitos extrapiramidal ou aumento de peso como efeito adverso, isso pode ter acontecido devido a dose relativamente baixa principalmente do antipsicótico. Esse estudo teve uma duração de 5 semanas e 26 participantes, apresentando uma afetividade boa (69%) e sintomas delirantes diminuíram significativamente.

A olanzapina possui afinidade com receptores 5-HT_{2A} que são maiores que sua afinidade com receptores da dopamina D₂ (GLAZER, 1997). Este perfil diferente de ligação ao receptor comparado a neurolépticos clássicos como o haloperidol, pode ser responsável pelo efeito estabilizador do humor e também pela influência favorável sobre sintomas negativos em esquizofrênicos. Além disso, potencialmente efeitos antimaníacos e antidepressivos são postulados para a olanzapina (WOOD, 1998).

Nos pacientes que utilizaram a combinação do citalopram + risperidona houve um paciente que relatou sintomas extrapiramidais na forma de tremores leves, mesmo não ultrapassando dosagem de risperidona recomendada de mg/dia e 2 mg/dia.

O ensaio de KONSTANTINIDIS e cols. (2006) combinou a quetiapina + citalopram, utilizando uma dose que variou de 50 mg/dia a 750 mg/dia, com número de participante de 25 pessoas e média de idade de 52 anos, realizado em 6 semanas. O resultado do estudo foi positivo apresentando escores no Ham-D reduzida, houve uma melhora significativa dos sintomas psicóticos, sem efeitos adversos graves, porém foi relatado uma mudança média no peso e dois pacientes experimentaram enzimas hepáticas elevadas. Não foram relatados sintomas extrapiramidais entre os pacientes com quetiapina e a combinação politerapêutica foi considerada bem tolerada e eficaz.

5.3.3. Politerapia com venlafaxina e diferentes antipsicóticos

Dentre os ensaios clínicos que empregaram a venlafaxina com antipsicóticos (Tabela 8) estão os estudos de GABRIEL (2013) e WIJKSTRA e cols. (2009). Aqui, a dose utilizada de venlafaxina foi de 300 a 375 mg/dia, porém o ideal é não exceder 225 mg/dia, sendo apenas em casos graves recomendado estender essa dose até 375 mg/dia (MEDSCAPE, 2019).

Tabela 8. Comparação entre os ensaios clínicos que empregaram o antidepressivo venlafaxina com diferentes antipsicóticos para avaliar o tratamento politerapêutico para a depressão psicótica maior, de acordo com os critérios metodológicos adotados no presente trabalho.

Parâmetro	Ensaio clínico*			
	1	2	3	4
via de administração	oral	oral	oral	Oral
dose administrada: <i>venlafaxina</i> (mg/dia)	300	375	300	300
dose administrada: <i>antipsicóticos</i> (mg/dia)	15 (olanzapina)	600 (quetiapina)	300 (quetiapina)	2 (risperidona)
duração do tratamento (semanas)	8	22	8	8
número de participantes	51	122	51	51
resultado do ensaio	+	+	+	+

*1 = Gabriel, 2013; 2 = Wijkstra e cols., 2009; 3 = Gabriel, 2013; 4 = Gabriel, 2013; (+) = com efeito clínico.

GABRIEL e cols. (2013) analisou a venlafaxina em combinação com a olanzapina, quetiapina ou risperidona em 51 pacientes, durante 8 semanas. Os três antipsicóticos foram igualmente eficazes, sem diferenças significativas em termos dos efeitos colaterais relatados ou de tolerabilidade. Assim, apesar da falta de estudos de longo prazo na depressão psicótica, antipsicóticos mais novos podem servir como tratamento adjuvante com antidepressivos (GABRIEL, 2013).

O ensaio clínico de WIJKSTRA (2010), usou uma combinação de doses elevadas de venlafaxina (375 mg/dia) com 600 mg/dia de quetiapina, o que está dentro do recomendado. Utilizando 122 participantes, durante 22 semanas de tratamento (7 de tratamento agudo) se obteve um resultado positivo com essa intervenção farmacológica. A maioria dos participantes ficaram livres dos sintomas psicóticos, desde o início (94,9%) até o final do acompanhamento (96,3%). A taxa de remissão aumentou entre aqueles que completaram o tratamento inteiro (86,8%, 46 de 53 participantes), sugerindo que após as primeiras 7 semanas, uma melhora adicional permanece possível (WIJKSTRA e cols., 2009). A tolerabilidade foi boa, no entanto observou-se um ganho de peso (4 kg) e efeitos adversos sexuais que contribuiu para a desistência de um participante.

6. Conclusão

A DPM é um dos subtipos mais grave de depressão, sendo seu tratamento mais complexo e com potencial de gerar efeitos colaterais, mesmo que mínimos. Assim, é necessário fazer uma análise minuciosa do paciente. Deve-se analisar a idade, o histórico de obesidade, características de delírios e presença de polimorfismos, para que assim seja escolhido o tratamento farmacoterapêutico adequado e evitar, a longo prazo, efeitos prejudiciais à saúde.

Em relação à monoterapia, alguns dos ensaios clínicos revisados no presente estudo até apresentaram baixas taxas de recaídas e altos níveis de remissão. Porém, esses foram os casos em que houve uma seleção de pacientes que apresentavam um grau leve de DPM, além de terem utilizado doses altas do medicamento. Ademais, os ensaios que observaram um efeito clínico positivo para DPM com um tratamento monoterápico usaram um antidepressivo que também apresenta propriedades antipsicóticas intrínsecas, por sua ação antagonista em receptores 5-HT_{2A}. Portanto, é possível que em casos mais graves seja necessário doses maiores do antidepressivo, o que pode aumentar a incidência de efeitos colaterais, ou que se faça uso de uma combinação entre um antidepressivo e um antipsicótico (tratamento politerápico).

De fato, no presente estudo, foi observado que um maior número de ensaios clínicos publicados relataram resultados superiores quando um tratamento combinado desse dois tipos de medicamentos foi empregado, comparado à monoterapia. A sertralina, o citalopram e a venlafaxina foram antidepressivos que, combinados com antipsicóticos como a olanzapina, quetiapina e risperidona, apresentaram um alto nível de remissão de diferentes sintomas depressivos e psicóticos e uma menor incidência de recaída. Isso corrobora com as diretrizes da Associação Norte-Americana de Psiquiatria (2010) para o tratamento da DPM, a qual indica que combinação de um

antipsicótico com um antidepressivo tem um efeito melhor sobre o quadro clínico, comparado a um tratamento de qualquer um desses componentes isoladamente.

Assim, a politerapia apresenta efeitos complementares nos quadros de depressão e psicose, mesmo que essa combinação de medicamentos apresente efeitos adversos. Nesse sentido, vale ressaltar que na maioria dos tratamentos politerápicos revisados no presente estudo, há relato de ganho de peso corpóreo. Pacientes com transtornos mentais graves possuem um risco maior de obesidade, do que a população geral, além de um maior risco cardiometabólicos e morbimortalidade relacionada (DE HERT e cols., 2009; FLEISCHHACKER e cols., 2008). Tais efeitos são fatores importantes na redução da qualidade de vida e morte prematura por distúrbios cardiovasculares em pacientes com doenças mentais graves, comparado a população em geral (DE HERT e cols., 2009). Além do ganho de peso e da obesidade, os antipsicóticos também podem alterar a homeostase do metabolismo de glicose e lipídios (CORRELL e cols., 2009) e gerar sintomas extrapiramidais, o que também foi relatado em alguns dos ensaios clínicos revisados aqui.

Para realização de novos ensaios clínicos, recomenda-se estabelecer qual a melhor combinação de antidepressivo e antipsicótico no tratamento politerápico da DPM e qual o tempo de tratamento mais adequado para diminuir a incidência de recaídas. Além disso, para que diferentes estudos possam ser mais facilmente comparados entre si, faz-se necessário uma maior conformidade entre os ensaios clínicos, incluindo os critérios de inclusão e exclusão, os resultados/parâmetros analisados e os níveis de recidiva em pacientes com DPM.

7. Referências Bibliográficas

Aberg-Wistedt A, Alvariza M, Bertilsson L, Malmgren R, Wachtmeister H. Alaproclate a novel antidepressant? A biochemical and clinical comparison with zimeldine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Vol. 71: 256-258, 1985.

Adeosun II, Jeje O. Symptom profile and severity in a sample of nigerians with psychotic versus nonpsychotic major depression. *Depression Research and Treatment*. Vol. 2013: 1-6, 2013.

American Psychiatric Association (APA). Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Edição 3: 25-41, 2010.

Anton RF Jr, Burch EA Jr. Amoxapine versus amitriptyline combined with perphenazine in the treatment of psychotic depression. *The American Journal of Psychiatry*. Vol. 147: 1203–1208, 1990.

Arias B, Fabbri C, Gressier F, Serretti Um, Mitjans H, gasto C, Catalán R, De Ronchi D, Fañanás L. TPH1, MAOA, serotonin receptor 2A and 2C genes in citalopram response: possible effect in melancholic and psychotic depression. *Neuropsychobiology*. Vol. 67: 41-47, 2013.

Associação Americana de Psiquiatria. Diretrizes Práticas para o Tratamento de Pacientes com Transtorno Depressivo Maior. C.

Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 189: 224–232, 2016.

Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*. Vol. 14: 334–385. 2013.

Bingham KS, Whyte EM, Meyers BS, Mulsant BH, Rothschild AJ, Banerjee S, Flint AJ. Relationship between cerebrovascular risk, cognition, and treatment outcome in late-life psychotic depression. *Journal Geriatr Psychiatry*. Vol. 23: 1270-1275, 2015.

Birkenhager TK, van den Broek WW, Mulder PG, Moleman P, Bruijn JA. Efficacy of imipramine in psychotic versus no psychotic depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Vol. 28: 166-170, 2008.

Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Effect of psychosis on suicide risk in 1,593 patients with unipolar and bipolar affective disorders. *The American Journal of Psychiatry*. Vol. 145: 849–852, 1988.

Blumberger DM, Mulsant BH, Kanellopoulos D, Whyte EM, Rothschild AJ, Flint AJ, Meyers BS. The incidence of tardive dyskinesia in the study of pharmacotherapy for psychotic depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Vol. 33: 391-397, 2013.

Bromet. E, Andrade. LH, Hwang. I, Sampson. NA, Alonso. J, de Girolamo. G, de Graaf. R, Demyttenaere. K, Hu. C, Iwata. N, Karam. AN, Kaur. J, Kostyuchenko. S, Lépine. JP, Levinson. D, Matschinger. H, Mora. ME, Browne. MO, Posada-Villa. J, Viana. MC, Williams. DR, Kessler. RC. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*. Vol. 9: 90, 2011.

Correll. Cu, Manu. P, Olshanskiy. V, Napolitano. B, Kane. JM, Malhota. Ak. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA*. Vol. 16:1765-1773, 2009.

Coryell W, Pfohl B, Zimmerman M (1984). The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. Vol. 172: 521–528, 1984.

Coryell W, Tsuang MT. Primary unipolar depression and the prognostic importance of delusions. *Archives of General Psychiatry*. Vol. 39:1181–1184, 1982.

Davies SJ, Mulsant BH, Flint A, Meyers BS, Rothschild AJ, Whyte EM, Kirshner MM, Sorisio D, Pollock BG, Bies RR. The impact of sertraline co-administration on the pharmacokinetics of olanzapine: a population pharmacokinetic analysis of the STOP-PD. *Clinical Pharmacokinetics*. Vol. 54: 1161-1168, 2015.

De Hert. M, Dekker JM, madeira D, Kahl KG, Holt RI, Möller HJ. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for

the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *European Psychiatry*. Vol. 24:412-424, 2009.

Dutch National Steering Committee Multidisciplinary Guideline Development Mental Health (DNSC). *Multidisciplinary Guideline Depression*. Vol 1: 6-63, 2005.

Evans. DL, Charney. DS, Lewis. L, Golden. RN, Gorman. JM, Krishnan. KR, Nemeroff. CB, Bremner. JD, Carney. RM, Coyne. JC, Delong. MR, Frasure-Smith. N, Glassman. AH, Gold. PW, Grant. I, Gwyther. L, Ironson. G, Johnson. RL, Kanner. AM, Katon. WJ, Kaufmann. PG, Keefe. FJ, Ketter. T, Laughren. TP, Leserman. J, Lyketsos. CG, McDonald. WM, McEwen. BS, Miller. AH, Musselman. D, O'Connor. C, Petitto. JM, Pollock. BG, Robinson. RG, Roose. SP, Rowland. J, Sheline. Y, Sheps. DS, Simon. G, Spiegel. D, Stunkard. A, Sunderland. T, Tibbits. P Jr, Valvo. WJ. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*. Vol. 58: 175–189, 2005.

Feighner JP. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 60: 4-11, 1999.

Fleischhacker. WW, Cetkovich-Bakmas. M, De Hert. M, Hennekens. CH, Lambert. M, Leucht. S, Maj. M, McIntyre. RS, Naber. D, Newcomer. JW, Olfson. M, Osby. U, Sartorius. N, Lieberman. JA. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. *Journal of clinical psychiatry*. Vol. 69: 514-519, 2008.

Flint AJ, Meyers BS, Rothschild AJ, Whyte EM, Alexopoulos GS, Rudorfer MV, Banerjee S, Pollari CD, Wu Y, Voineskos AN, Mulsant BH, Grupo de Estudio STOP-PD II. Effect of Continuing Olanzapine vs Placebo on Relapse Among Patients With Psychotic Depression in Remission: The STOP-PD II Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Vol. 322: 622-631, 2019.

Flint. AJ, Iaboni. A, Mulsant. BH, Rothschild. AJ, Whyte. EM, Meyers. BS, Grupo de Estudio STOP-PD. Effect of sertraline on risk of falling in older adults with psychotic depression on olanzapine: results of a randomized placebo-controlled trial. Vol. 22: 332-336, 2014.

Foster. S, Mohler-Kuo. M. New insights into the correlation structure of DSM-IV depression symptoms in the general population v. subsamples of depressed individuals. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. Vol.27: 288-300, 2017.

Fried. E.I., Bockting. C, Arjadi. R, Borsboom. D., Amsho. M, Cramer, A.O.J, Epskamp. S, Tuerlinckx. F, Carr. D, Stroebe, M. From loss to loneliness: the relationship between bereavement and depressive symptoms. *Journal of Abnormal Psychology*. Vol. 124: 256–265, 2015.

Gabriel. A. Risperidone, quetiapine, and olanzapine adjunctive treatments in major depression with psychotic features: a comparative study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Vol. 9: 485–492, 2013.

Glazer WM. Olanzapine and the new generation of antipsychotic agents: patterns of use. *Journal of clinical psychiatry*. Vol. 10: 18-21, 1997.

Goldman. D, Hu. X, Zhu. R, Lipsky. R, Murphy. D. The serotonin transporter: new alleleles, function and phenotype. *Handbook of Behavior Genetics*. 245-249, 2009.

Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *Journal of Psychopharmacology*. Vol. 12: 55-87, 1998.

Goodnick, PJ e Goldstein, BJ. Affective disorders – I: Basic pharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. Vol. 12: 5-20, 1998.

Goto M, Yoshimura. R, Kakihara. S, Shinkai. K, Yamada. Y, Kaji. K, Ueda. N, Nakamura. J. Risperidone in the treatment of psychotic depression. *Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. Vol. 30: 701–707, 2006.

Gournellis R, Lykouras L. Psychotic (delusional) major depression in the elderly: a review. *Current Psychiatry Reviews*. Vol. 2: 235–244, 2006.

Gournellis. R , Tournikioti. K, Touloumi. G, Thomadakis. C, Michalopoulou. P. G, Christodoulou. C, Papadopoulou. A , Douzenis. A. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Vol. 137: 18-29, 2017.

Grunze. H, Marcuse. Um, Schärer. LO, Nascido.C, Walden J. Nefazodone in Psychotic Unipolar and Bipolar Depression: A Retrospective chart analysis and open prospective study on its efficacy and safety versus combined treatment with. *Neuropsychobiology*. Vol. 46: 31-35, 2002.

Harald. B, Gordon. P. Meta-review of depressive subtyping models. *Journal Affective Disorders*. Vol. 139: 126–140, 2012.

Healy. D, Healy. H. The clinical pharmacologic profile of reboxetine: does it involve the putative neurobiological substrates of well-being? *Journal Affective Disorders*. Vol. 51: 313-322, 1998.

Hori. M, Shiraishi. H, Koizumi J. Delusional depression and suicide. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*. Vol. 47:811–817, 1993.

Horst. WD, Preskorn. SH. Mechanism of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *Journal Affective Disorders*. Vol. 51: 237-54. 1998.

Jokela, M., Virtanen, M., Batty, G.D., Kivimäki, M.. Inflammation and Specific Symptoms of Depression. *JAMA Psychiatry*. Vol. 73: 87–88, 2016.

Keller, M.C., Neale, M.C., Kendler, K.S.. Association of different adverse life events with distinct patterns of depressive symptoms. *American Journal of Psychiatry*. Vol. 164: 1521–1529, 2007.

Kendler, K. S. et al. The similarity of the structure of DSM-IV criteria for major depression in depressed women from China, the United States and Europe. *Psychological Medicine*. Vol. 45: 1945–1954, 2015.

Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 117: 44–53, 2009.

Kessel JB , Simpson GM. Tricyclic and Tetracyclic Drugs. In: Kaplan HI , Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore: Williams e Wilkins. Vol. 20: 96-112, 1995.

Kessler, R.C., Akiskal, H.S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., Hirschfeld, R.M., Jin, R., Merikangas, K.R., Simon, G.E., Wang, P.S.. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *American Journal of Psychiatry*. Vol. 163: 1561–1568, 2006.

Kessler, R.C., Heeringa, S., Lakoma, M.D., Petukhova, M., Rupp, A.E., Schoenbaum, M., Wang, P.S., Zaslavsky, A.M. Individual and societal effects of mental disorders on earnings in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *American Journal of Psychiatry* . Vol. 165, 703–711, 2008.

Kessler, R. C. & Bromet, E. J. The epidemiology of depression across cultures. This paper describes the general worldwide prevalence of MDD and the main contributing risk factors to the occurrence of depression. *Annual Review Public Health*. Vol. 34: 119–138, 2013.

King C, Lakshmi NP, Voruganti NP. What is in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Vol. 27: 168-75, 2002.

König. F, Von Hippel. C, Petersdorff. T, Neuhöffer-Weiss. M, Wolfersdorf. M, Kaschka. WP. First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression. *Neuropsychobiology*. Vol. 43:170-174, 2001.

Konstantinidis A, Hrubos W, Nirnberger G, Windhager E, Lehofer M, Aschauer H, Kasper S. Quetiapine in combination with citalopram in patients with unipolar psychotic depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol. 31: 242-247, 2006.

Krishnan V, Nestler EJ: The molecular neurobiology of depression. *Nature*. Vol. 455:894–902, 2008.

Künzel HE, Ackl N, Hatzinger H, Held K, Holsboer-Trachsler E, Ising H, Kaschka W, Kasper S, Konstantinidis Um, Sonntag Um, Uhr H, Yassouridis Um, Holsboer F, SteigerUma .Outcome in delusional depression comparing trimipramine monotherapy with a combination of amitriptyline and haloperidol – A double-blind multicenter trial. *Journal of Psychiatric Research*. Vol. 43: 702-710, 2009.

Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *Journal Affective Disorders*. Vol. 11726–43, 2009.

Lamers. F, Milaneschi. Y, de Jonge. P., Giltay, E.J, Penninx. B.W.J.H.. Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. *Psychological Medicine*. Vol. 48: 1102–1110, 2018.

Leadholm AK, Rothschild AJ, Nolen WA, Bech P, MunkJorgensen P, Ostergaard SA. The treatment of psychotic depression: is there consensus among guidelines and psychiatrists? *Journal of Affective Disorders*. Vol. 145: 214-220, 2012.

Lee TW, Tsai SJ, Yang CH, Hwang JP. Clinical and phenomenological comparisons of delusional and non-delusional major depression in the Chinese elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. Vol. 18:486–490, 2003.

Lemonde S, Du L, Bakish D, Hrdina P, Albert PR. Association of the C(1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Vol. 7: 501-506, 2004.

López-Muñoz. F, Alamo. C, Rubio G, Cuenca. E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of psychopharmacology. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Vol. 28: 205-208, 2004.

Lux. V, Kendler. K.S. Deconstructing major depression: a validation study of the DSM-IV symptomatic criteria. *Psychological Medicine*. Vol. 40, 1679–1690, 2010.

Lykouras. L, Gournellis. R, Fortos. A, Oulis. P, Christodoulou.GN. Psychotic (delusional) major depression in the elderly and suicidal behaviour. *Journal of Affective Disorders*. Vol. 69: 225–229, 2002.

Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow up study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 68: 1411–1417, 2007.

Medscape, 2019. Based on FDA approved labeling information. <https://reference.medscape.com/drugs/psychiatric>. Acesso em: 25 de outubro de 2019

Meyers. BS, Flint. AJ, Rothschild AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Peasley-Miklus C, Papademetriou E, Leon AC, Heo M, Grupo STOP-PD. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic

depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Archives of General Psychiatry*. Vol. 66: 838-847, 2009.

Meyers. BS, Klimstra. SA, Gabriele. M, Hamilton. M, Kakuma. T, Tirumalasetti. F, Alexopoulos. GS. Continuation treatment of delusional depression in older adults. *Journal Geriatr Psychiatry*. Vol. 9: 415-422, 2001.

Moffitt, T. E. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine*. Vol. 40: 899–909, 2010.

Montgomery SA. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *Journal Psychopharmacology*. Vol. 11: 9-16, 1997.

Mulsant. BH, Sweet.RA, Rosen J. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *The Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 62: 597–604, 2001.

Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Progress Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Vol. 45: 183–194, 2013.

Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *American Journal of Psychiatry*. Vol.159:1855–1861, 2002.

Otte, C. et al. Mineralocorticoid receptor stimulation improves cognitive function and decreases cortisol secretion in depressed patients and healthy individuals. *Neuropsychopharmacology*. Vol. 40: 386–393, 2015.

Park SC, Lee HY, Sakong JK et al. Distinctive clinical correlates of psychotic major depression: the CRESCEND study. *Psychiatry Investigation*. Vol. 11:281–289, 2014.

Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Wilhem K, Hickie I, Brodaty H, Boyce P, etal. Defining melancholia: properties of a refined sign-based measure. *British Journal of Psychiatry*. Vol. 164: 16-26, 1994.

Patten, S. B. Accumulation of major depressive episodes over time in a prospective study indicates that retrospectively assessed lifetime prevalence estimates are too low. *BMC Psychiatry*. Vol. 9: 19, 2009.

Pearlson GD, Rabins PV, Burns A. Centrum semiovale white matter CT changes associated with normal ageing. Alzheimer's disease and late life depression with and without reversible dementia. *Psychological Medicine* Vol. 21:321-328, 1991.

Porto JA., conceito e diagnostico. *Rev Bras Psiquiatr, depressão*.Vol. 21: 6-11, 1999.

Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics*. Vol. 43: 977–983, 2011.

Roose SP, Glassman AH, Walsh BT, Woodring S, VitalHerne J. Depression, delusions, and suicide. *American Journal Psychiatry*. Vol. 140: 1159–1162, 1983.

Rothschild AJ, WinerJ ,Flint AJ ,Mulsant BH,Whyte EM, Heo M, FratoniS, Gabriele M, Kasapinovic S, Meyers BS. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *The Journal of Clinical Psychiatry*. Vol. 69: 1293–1296, 2008.

Rothschild AJ, Williamson DJ ,Tohen MF ,Schatzberg A ,Andersen SW , Van Campen LE , Sanger TM ,Tollefson GD. A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. Vol. 24:365-373, 2004.

Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophrenia Bulletin*. Vol. 39: 787–796, 2013.

Salloway S, Cummings J. Subcortical disease and neuro- psychiatric illness. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neurosciences*. Vol. 6: 93-99, 1994.

Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *American Journal Psychiatry*. Vol. 149:733-745, 1992.

Seedat, S. Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennell BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D. Cross-national associations between gender and mental

disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Archives of General Psychiatry*. Vol. 66: 785–795, 2009.

Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, Pirovano A, Tubazio V, Zanardi R. The C(–1019)G polymorphism of the 5-HT1A gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings. *International Journal of Neuropsychopharmacol*. Vol.7: 453–460, 2004.

Serretti A, Calati R, Mandelli L, De Ronchi D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Current Drug Targets*. Vol. 7: 1659–1669, 2006.

Serretti A, Lattuada E, Zanardi R, Franchini L, Smeraldi E. Patterns of symptom improvement during antidepressant treatment of delusional depression. *Psychiatry Research*. Vol. 94:185-190, 2000.

Simpson S, Balwin RC, Jackson A, Burns A. The differentiation of DSM-III-R psychotic depression in later life from nonpsychotic depression: comparisons of brain changes measured by multispectral analysis of magnetic resonance brain images, neuropsychological findings and clinical features. *Biological Psychiatry*. Vol. 45:193-204, 1999.

Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH. The pharmacological treatment of delusional depression. *American Journal of Psychiatry*. Vol. 142:430–436, 1985.

Ten Have, M., Nuyen, J., Beekman, A. & de Graaf, R. Common mental disorder severity and its association with treatment contact and treatment intensity for mental health problems. *Psychological Medicine*. Vol. 43, 2203–2213, 2013.

Tidemalm D, Langstrom N, Lichtenstein P, Runeson B. Risk of suicide after suicide attempt according to coexisting psychiatric disorder: Swedish cohort study with long term follow-up. *BMJ*. Vol. 337: 22- 25, 2008.

Van Loo, H.M., de Jonge, P., Romeijn, J.-W., Kessler, R.C., Schoevers, R.A. Data driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Medicine*. Vol. 10: 156, 2012.

Vos, T. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013:

a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* Vol. 386: 743–800, 2015.

Wanders, R.B.K., van Loo, H.M., Vermunt, J.K., Meijer, R.R., Hartman, C.A., Schoevers, R.A., Wardenaar, K.J., de Jonge, P.. Casting wider nets for anxiety and depression: disability-driven cross-diagnostic subtypes in a large cohort. *Psychological Medicine*. Vol. 46: 3371–3382, 2016.

Wang, P. S. et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet*. Vol 370: 841–850, 2007.

Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *European Psychiatry*. Vol. 27:129–141, 2012.

White, J., Kivimäki, M., Jokela, M., Batty, G.D. Association of inflammation with specific symptoms of depression in a general population of older people: the English Longitudinal Study of Ageing. *Brain. Behavior. and Immunity*. Vol. 61, 27–30, 2017.

Whooley, M. A. & Wong, J. M. Depression and cardiovascular disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*. Vol. 9: 327–354, 2013.

Wijkstra J, Burger H , van Broek WW , Birkenhäger TK , Janzing JG , Boks MP , Bruijn JA , van der Loos ML , Breteler LM , Verkes RJ , Nolen WA . Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. *Journal Afectar Desordem*. Vol. 123: 238-242, 2010.

Wijkstra. J, Burger H, van den Broek. WW. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Vol. 121: 190–200. 2010.

Wood A. Clinical experience with olanzapine, a new atypical antipsychotic. *International Clinical Psychopharmacology*. Vol. 13: 59–62, 1998.

World Health Organization (WHO). Suicide data, 2018. <http://www.who.int/topics/suicide/en/> 2016. Acesso em: 21 de abril de 2019