

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

FARMACOTERAPIA PARA A MANUTENÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA
DA POPULAÇÃO IDOSA COM DEPRESSÃO

Júlia Cristina Pereira dos Santos

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Tania Marcourakis

São Paulo

2020

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	3
LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	25
7. BIBLIOGRAFIA.....	26
8. ANEXOS.....	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Sintomas de depressão no idoso. Retirada de FLORINDO et al. (2002)	6
TABELA 2. Listagem de causas e consequências da depressão. Retirada de SOARES et al. (2011)	8

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Taxa de diagnóstico de depressão no mundo. Retirada de DEWEY. (2013)	7
FIGURA 2. Evolução da população brasileira por faixa etária em diferentes anos. Retirada de WONG et al. (2006)	9
FIGURA 3. Hipótese das monoaminas. Retirada de TORRES et al. (2003)	11
FIGURA 4. Hipótese das neurotrofinas. Retirada de BERTON et al. (2006)	13
FIGURA 5. Inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Retirada de ROMEIRO et al. (2003) ...	17
FIGURA 6. Antidepressivos tricíclicos (ADT). Retirada de ROMEIRO et al. (2003)	18
FIGURA 7. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Retirada de ROMEIRO et al. (2003)	20
FIGURA 8. Estrutura química da vilazodona HCL. Retirada de CRUZ (2012)	22
FIGURA 9. Mecanismo de ação VIIBRYD®. Retirada de SARTINI et al. (2019)	22

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	<i>Organização Mundial de Saúde</i>
AD	<i>Antidepressivo</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
CID	<i>Classificação Internacional das Doenças</i>
IBGE	<i>Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística</i>
NE	<i>Norepinefrina</i>
5-HT	<i>Serotonina</i>
DA	<i>Dopamina</i>
ACh	<i>Acetilcolina</i>
NT	<i>Neurotransmissores</i>
AMPc	<i>3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico</i>
MAO	<i>Monoaminoxidase</i>
IMAO	<i>Inibidores da MAO</i>
SNC	<i>Sistema Nervoso Central</i>
ODV	<i>O-Desmetilvenlafaxina</i>
TDM	<i>Transtorno Depressivo Maior</i>
BDNF	<i>Fator neurotrófico derivado do cérebro</i>
ADT	<i>Antidepressivo Tricíclicos</i>
IRSA	<i>Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas α-2</i>
ISRS	<i>Inibidores seletivos de recaptura de serotonina</i>
ISRSN	<i>Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE</i>
ISRD	<i>Inibidores seletivos de recaptura de dopamina</i>
MPI	<i>Medicamento Potencialmente Inapropriado</i>

RESUMO

DOS SANTOS, J.C.P. **Farmacoterapia para a manutenção da qualidade de vida da população idosa com depressão**. 2020. no. 31f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: depressão; idosos; tratamento; farmacoterapia.

INTRODUÇÃO: De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é um transtorno mental caracterizado pela incapacidade de realizar atividades diárias por pelo menos duas semanas. No Brasil, estima-se que 5,8% da população nacional seja afetada pela depressão, sendo o transtorno psiquiátrico mais comum na população idosa. O tratamento de depressão no idoso visa melhorar a qualidade de vida do paciente e as estratégias utilizadas são psicoterapia e intervenção farmacológica. Dentre as opções no mercado, opta-se pelos inibidores da recaptação de serotonina (ISRS) como primeira opção, além de medidas não farmacológicas, como prática de atividade física. Por fim, novos fármacos estão sendo avaliados para o tratamento de transtorno depressivo maior em adultos, como o VIIBRYD® (cloridrato de vilazodona). **OBJETIVO:** Fazer o levantamento dos principais medicamentos farmacológicos utilizados para o tratamento da depressão em idosos. Além disso, abordar as características de terapias não farmacológicas para auxílio na melhora da qualidade de vida e sua eficácia. Por fim, contextualizar o avanço da pesquisa de novos fármacos nesse ramo. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Essa revisão bibliográfica será baseada em artigos científicos publicados com auxílio das palavras chaves “*depressão*”, “*idosos*”, “*tratamento*”, “*farmacoterapia*” em banco de dados científicos PubMed e Science Direct, disponíveis para estudantes da Universidade de São Paulo (USP). **RESULTADOS:** A partir da revisão realizada, foram observados os ADs presentes no mercado, seus mecanismos de ação, efeitos colaterais e indicação para uso na população idosa. Além disso, observou-se novas opções de fármacos no mercado e medidas não farmacológicas que auxiliam no tratamento da depressão. **CONCLUSÃO:** Com esse estudo, destaca-se a importância de analisar o histórico do paciente para prescrever determinado AD. Sabe-se que a classe dos ISRS é a mais indicada para o tratamento de depressão para a população idosa devido ao seu perfil de segurança e tolerabilidade. Em conjunto com medidas farmacológicas, a atividade física auxilia o tratamento, melhorando a autoestima e funções cognitivas.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Depressão

O envelhecimento populacional, consequência natural da transição de um país subdesenvolvido para desenvolvido, leva ao aumento de doenças psiquiátricas em idosos, em particular a depressão (MANN, 2001).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é um transtorno mental caracterizado por tristeza frequente e pela diminuição de interesse em atividades que costumam ser prazerosas, acompanhada da incapacidade de realizar atividades diárias, durante pelo menos duas semanas. É uma doença de difícil diagnóstico pelo fato de que não existem testes laboratoriais específicos, mas apresenta determinados sintomas, por exemplo, perda de energia, mudanças no apetite, aumento ou redução do sono, perda de concentração, indecisão, sensação de culpa e pensamentos de suicídio ou de causar danos a si mesmo, como apresentados na Tabela 1 (FLORINDO et al., 2002). Sabe-se que o risco de suicídio nos pacientes idosos deprimidos é duas vezes maior do que nos não deprimidos (Pearson & Brown, 2000).

Tabela 1- Sintomas de depressão no idoso. Retirada de FLORINDO et al. (2002).

Sintomas do estado de humor	Sintomas Neurovegetativos	Sintomas Cognitivos	Sintomas Psicóticos
Deprimido/disfórico Irritabilidade Tristeza Desânimo Sentimento de abandono Sentimento de inutilidade Diminuição da autoestima Retraimento social/solidão Anedonia e desinteresse Ideias autodepreciativas Ideias de morte Tentativas de suicídio	Inapetência Emagrecimento Distúrbio do sono Perda da energia Lentificação psicomotora Inquietação psicomotora Hipocondria Dores inespecíficas	Dificuldade de: -Concentração -Memória Lentificação do raciocínio	Ideias paranoides Delírios de ruína Delírios de morte Alucinações mandatórias de suicídio

A OMS estima que mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofrem de depressão no mundo, com um aumento de 18,4% na prevalência da doença em 10 anos (WHO, 2017), sendo que 9,5% das mulheres e 5,8% dos homens passarão por um episódio depressivo em um período de 12 meses,

mostrando uma tendência ascendente nos próximos 20 anos (WHO, 2001). Além disso, cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio/ano por conta da depressão, sendo a segunda principal causa de morte entre pessoas com idades entre 15 e 29 anos. Estima-se que a depressão será a doença mais incapacitante do mundo até 2020, limitando o funcionamento físico, pessoal e social.

O Brasil é o país que mais apresenta casos de depressão na América Latina, sendo que 5,8% da população (11,5 milhões de pessoas) sofre com esse problema de saúde (WHO, 2017). Dados epidemiológicos (Figura 1) indicam que o país mais deprimido do mundo é o Afeganistão, onde 1 a cada 5 pessoas sofrem desse transtorno, enquanto o Japão é o menos deprimido, com uma taxa de diagnóstico menor que 2,5% (DEWEY, 2013).

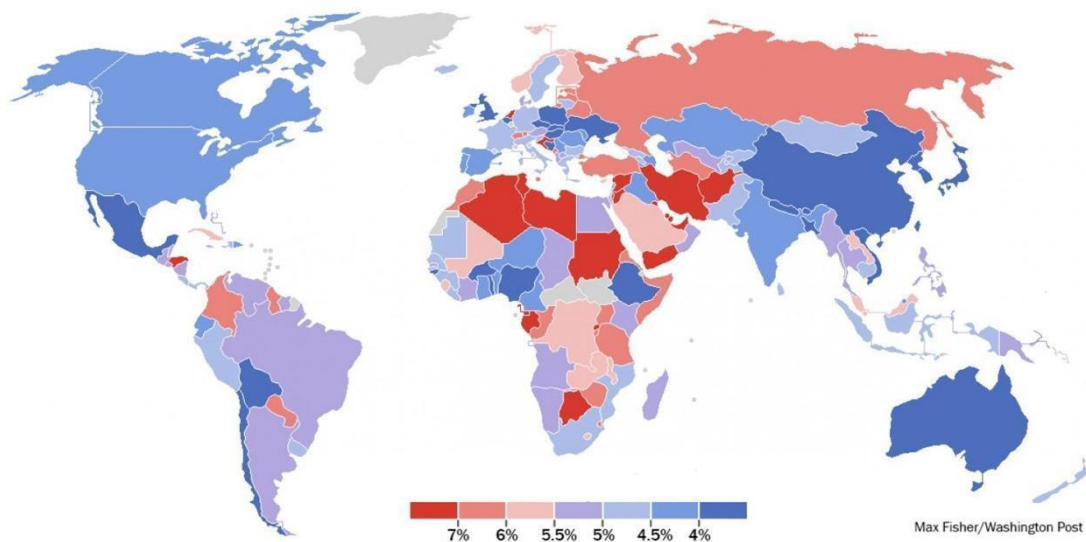


Figura 1- Taxa de diagnóstico de depressão no mundo. Retirada de DEWEY. (2013).

Uma pesquisa descritiva realizada no município de São Paulo analisou matérias jornalísticas em publicações online entre os anos de 1999 a 2008 e criou uma listagem das principais causas e consequências de depressão apresentadas nos estudos. Esses dados estão apresentados na Tabela 2 (SOARES et al., 2011). A causa é multifatorial e varia de pessoa a pessoa, desde sua criação na infância, solidão, abandono e doenças incapacitantes.

Tabela 2- Listagem de causas e consequências da depressão. Retirada de SOARES et al. (2011).

	Causas	Consequências
Patologias e condições físicas	Câncer, tensão pré-menstrual, doenças pulmonares, menopausa, apneia do sono, aborto espontâneo, obesidade, falha em regulação hormonal, derrame	Dor de garganta, disfunção erétil, tensão pré-menstrual, diminuição de imunidade em idosos, hipertensão, problemas de percepção em idosos, infarto, derrame, maior mortalidade, mortalidade
Comportamentos	Impaciência, insegurança, introversão, baixa autoestima, timidez excessiva	Mulheres demoram mais a largar o cigarro, ganho de peso
Substâncias químicas	Pílula antibarriga, remédio antifumo, calmante, óxido nítrico, maconha, cocaína, substância cerebral, antraz	
Questões sociais/perdas	Crise financeira dos EUA, primeiro ano de viuvez, pais que perdem os filhos, guerra do golfo	
Genética	Genes	Hereditariedade

1.2 Classificação Atual dos Estados Depressivos

Os estados depressivos são classificados de acordo com a Classificação Internacional das Doenças (CID). Em sua décima revisão, a CID-10 apresentou os transtornos de humor divididos em casos, os quais estão representados abaixo (DEL PORTO, 1999):

- F30- Episódio maníaco (episódio *único* de mania)
- F31- Transtorno afetivo bipolar: classificado de acordo com o tipo de episódio atual (hipomaníaco, maníaco ou depressivo).
- F32- Episódio depressivo (usado para episódio depressivo *único*): classificado como leve, moderado (ambos com presença ou ausência de sintomas somáticos) ou grave (presença ou ausência de sintomas psicóticos).
- F33- Transtorno depressivo recorrente.
- F34- Transtorno persistentes do humor.

Há também a classificação elaborada pela Associação Psiquiátrica Americana, a DSM-IV, na qual os transtornos depressivos são divididos em três categorias (DEL PORTO, 1999):

- 296.xx- Transtorno depressivo maior (episódio único ou recorrente).
- 300.4- Transtorno com distímia de início precoce ou tardio e presença ou ausência de características atípicas.
- 311- Transtorno depressivo sem outra especificação.

Essas duas classificações existentes (CID e DSM-IV) são utilizadas para diagnóstico da depressão.

1.2 População Idosa no Brasil

De acordo com o Estatuto do Idoso, considera-se pessoa idosa aquela que tem 60 anos ou mais. Conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2017, o Brasil possuía em seu território cerca de 30,2 milhões de idosos, sendo a quantidade de mulher mais expressiva, com 19,6 milhões (56% dos idosos) e 13,3 milhões de homens (44% do grupo). A análise de anos anteriores, como 1991, quando havia cerca de 10,7 milhões de pessoas com 60 anos ou mais, e 2005, com 33,9 idosos para cada grupo de 100 jovens (GARRIDO, 2002), percebe-se que a tendência é o crescimento dessa população. Estima-se que em 2025 haverá cerca de 32 milhões de idosos em nosso país (TAMAI, 1999) e que em 2042, atinja 57 milhões de idosos, representando 24,5% da população brasileira (IBGE, 2018). Esse crescimento pode ser observado na Figura 2, o que é relevante para o Brasil, pois em 2050, o número de idosos será maior que o número de crianças no país (WONG, et al., 2006).

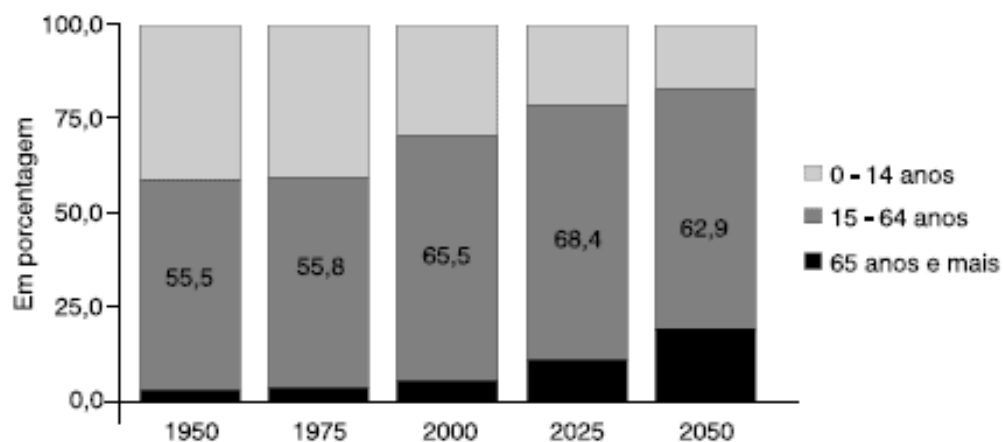


Figura 2- Evolução da população brasileira por faixa etária em diferentes anos. Retirada de WONG et al. (2006).

1.4 A depressão no Idoso

Em 1979, a OMS informou que um a cada 10 idosos sofria de depressão (MORAES, 2008) (CARVALHO et al., 1996). De acordo com o IBGE, em 2013, um total de 11,1% dos brasileiros entre 60 e 64 anos foram diagnosticados com o

quadro de depressão, sendo a maior parcela da população com a doença. Em relação a regiões do Brasil, a Sul e Sudeste apresentaram um maior número de pessoas diagnosticadas, com 12,6% e 8,4%, respectivamente, seguida de Centro Oeste (7,2%), Nordeste (5%) e Norte (3,1%).

Uma explicação para o resultado de que os idosos se enquadram na população com maior índice da depressão como comorbidade, especialmente de casos graves, é a presença de outras doenças crônicas, como início de Alzheimer e Parkinson, onde os primeiros sintomas são quadros depressivos. A depressão no idoso envolve aspectos clínicos, etiopatogênicos e de tratamento. Normalmente, quando se desenvolve tardiamente, associa-se a doenças clínicas gerais (FLORINDO et al., 2002).

Outro ponto crucial para análise da depressão em idosos é o fator farmacológico, visto que essa população faz o maior uso de medicamentos concomitantes, assim é importante avaliar o efeito das interações medicamentosas e seus desfechos para o paciente.

1.5 Fisiopatologia da Depressão

A fisiopatologia da depressão é uma área que vem sendo estudada com frequência desde os últimos 30 anos. O mecanismo ainda não é elucidado por completo, mas existem hipóteses neuroquímicas para a depressão.

1.5.1 Sistemas Monoaminérgicos

Os sistemas monoaminérgicos são constituídos por neurônios que contêm a norepinefrina (NE), dopamina (DA) e serotonina (5-HT), os quais estão envolvidos na modulação e regulação das atividades psicomotora, sono, apetite, entre outros, em associação com a acetilcolina (ACh). Em 1965, surgiu a hipótese catecolaminérgica, a qual propôs a depleção de NE no sistema simpático como fator patogênico nos transtornos depressivos (SCHILDKRAUT, 1965). A partir da década de 70, essa hipótese passa a incluir a serotonina, a qual possui efeito modulador sobre NE e DA, contribuindo para o avanço das hipóteses anteriores que falavam sobre a falta ou excesso de apenas um NT. Entretanto, uma crítica a essa hipótese é o fato de que, apesar dos antidepressivos (AD) aumentarem as concentrações de

NE e 5-HT, seu efeito terapêutico é exercido de 2 a 3 semanas depois do início do tratamento.

1.5.2 Dessensibilização de Receptores

A hipótese da dessensibilização de receptores está diretamente relacionada com o atraso do efeito terapêutico por conta de alterações no número e sensibilidade dos receptores monoaminérgicos (LAFER et al., 1999). Quando uma pessoa apresenta o quadro de depressão, conseqüentemente a quantidade de neurotransmissores (NT) está baixa. Portanto, há um aumento no número de receptores. Com o tratamento agudo da doença, há um aumento dos NT e de AMPc na fenda sináptica. Como resposta ao tratamento crônico, ocorre aumento dos NT e uma diminuição dos receptores. Sendo assim, pesquisadores propunham que a depressão poderia ser explicada por uma supersensitividade de receptores β -adrenérgicos (CHARNEY et al., 1981) e que esse fato é um marcador de uso crônico.

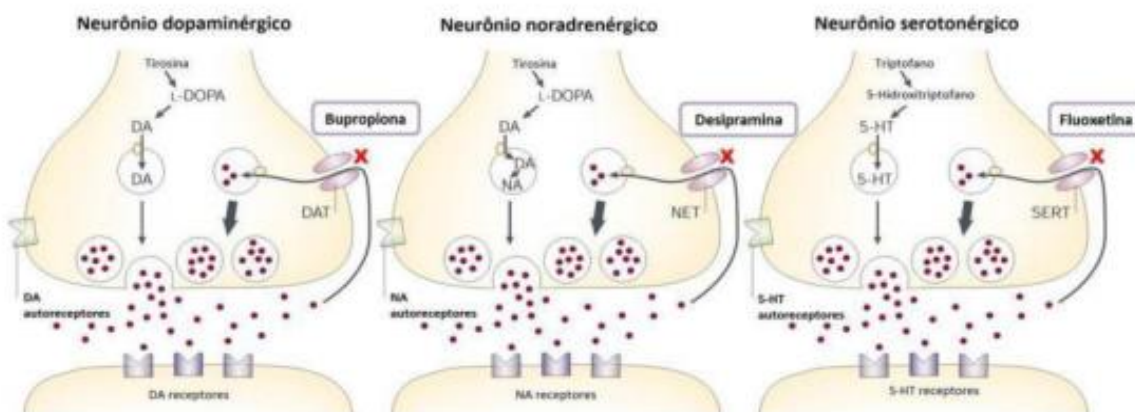


Figura 3- Hipótese das monoaminas. A concentração das monoaminas na fenda sináptica está diminuída. Como os sítios de recepção estão bloqueados, há maior disponibilidade dos NTs monoaminérgicos, o que ativa seus receptores pós-sinápticos, revertendo o quadro depressivo. Retirada de TORRES et al. (2003).

1.5.3 Sistema de NTs e Vias de Sinalização

Na depressão há uma redução no sistema de monoaminas e tal doença está relacionada a danos na via de sinalização da neuroplasticidade, com diminuição da quantidade e do tamanho de células nervosas no hipocampo (MANJI et al., 2001).

A frequência da doença e a falta de um AD pode contribuir para a diminuição do volume hipocampal, causando problemas de memória nos pacientes. Além disso, observou-se que a redução de fatores de crescimento, como BDNF (pertencente à família de neurotrofinas), pode estar envolvida na gênese da depressão. (DRZYZGA et al., 2009).

Os fatores neurotróficos medeiam funções celulares pela ativação de receptores, como de genes envolvidos na regulação da neuroplasticidade, a qual possibilita a adaptação e resposta do cérebro aos estímulos (SCHMIDT et al., 2008). O BDNF participa da regulação da atividade da plasticidade por meio de mudanças nos neurônios. Por exemplo, o estresse crônico diminui a expressão do BDNF e esse fato leva a gravidade do quadro depressivo (DRZYZGA et al., 2009). Conseqüentemente, diminui a neurogênese, a formação dendrítica e aumenta a vulnerabilidade celular. Essa alteração pode ser corrigida com uso de AD, o qual pode aumentar os fatores neurotróficos.

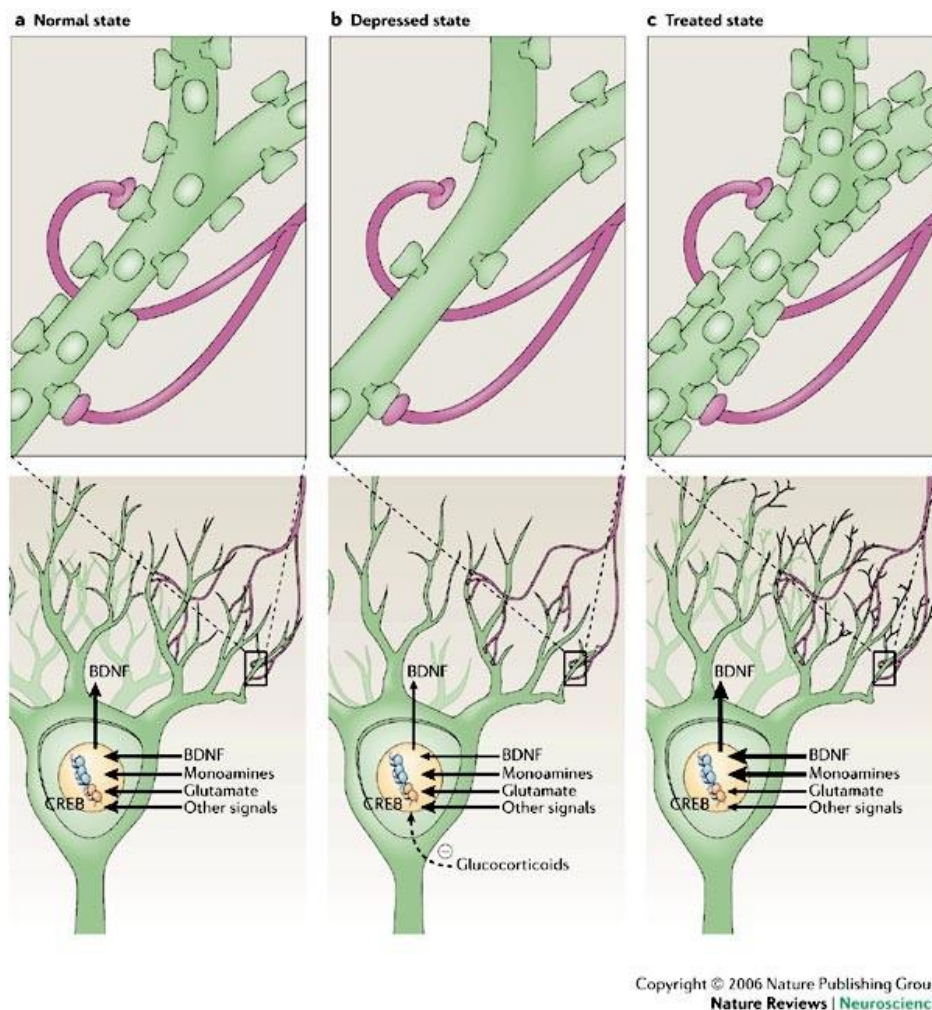


Figura 4- Hipótese das neurotrofinas. **a-** Inervação por neurônios glutamatérgicos, monoaminérgicos e regulação por BDNF. **b-** O estresse reduz a arborização dendrítica dos neurônios, diminuição de BDNF. **c-** AD aumenta a arborização dendrítica e expressão de BDNF. Retirada de BERTON et al. (2006).

1.6 Farmacoterapia para Depressão

A farmacoterapia é definida como o uso de determinados medicamentos para prevenir e tratar uma doença específica. O tratamento farmacológico é caracterizado pelo conjunto de medicamento, sua respectiva dose e o tempo no qual o paciente fará o uso. Essas três características garantem o sucesso do tratamento. Sendo assim, são individualizadas e essenciais para garantir a eficácia e segurança do processo como um todo. No caso especificamente de idosos, há uma lista de medicamentos potencialmente inadequados para uso nessa população. De acordo com os critérios de Beers®, utilizados para adultos acima de

65 anos e com o intuito de servir como uma ferramenta que auxilia na seleção do medicamento (custo, efeitos adversos), é possível observar quais são os medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos, divididos em critérios: MPI para a maioria das situações, MPI na presença de determinada condição clínica ou comorbidade, MPI que devem ser utilizados com cautela, interações medicamentosas entre MPI que devem ser evitadas e MPI que requerem ajuste por função renal (PANEL, 2019). Tais medicamentos potenciais são classificados dessa forma por iniciarem reações adversas, portanto, os riscos são maiores do que os benefícios. (QUINALHA et al., 2010).

No caso do tratamento de depressão, utilizam-se antidepressivos, os quais estão classificados em: Inibidores da MAO (IMAO), Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs), Inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas α -2 (IRSA), Inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE (ISRSN) e Inibidores seletivos de recaptura de dopamina (ISRD). O tratamento da depressão do idoso tem como objetivos principais reduzir o sofrimento psíquico, diminuir o risco de suicídio, melhorar o estado de vida do paciente, e conseqüentemente, sua qualidade de vida. (STELLA, 2002). Atualmente, as estratégias utilizadas com essa finalidade envolvem principalmente psicoterapia e intervenção farmacológica (MELLO et al., 2011). No mercado, existem disponíveis 22 substâncias ativas que atuam com função antidepressiva, entretanto, somente 30 a 35% dos pacientes depressivos respondem ao tratamento com psicofármacos.

Quando há opção de medidas não farmacológicas, a mais citada e recomendada é a atividade física (FLORINDO et al., 2002). Segundo Cooper (1982), o exercício físico, em particular o chamado aeróbio, propicia alívio do estresse, devido ao aumento da taxa de um conjunto de hormônios denominados endorfinas que agem sobre o sistema nervoso, reduzindo o impacto estressor do ambiente, prevenindo transtornos depressivos. Além disso, existem novos tratamentos para a depressão e avanço na pesquisa dentro dessa área nos últimos anos.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivo fazer o levantamento dos principais medicamentos farmacológicos utilizados para o tratamento da depressão em idosos. Além disso, abordar as características de terapias não farmacológicas para auxílio na melhora da qualidade de vida e sua eficácia. Por fim, contextualizar o avanço da pesquisa de novos fármacos nesse ramo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da busca por artigos científicos publicados e identificados segundo a combinação de palavras-chaves “*depression*”, “*antidepressants*”, “*elderly*”, “*treatment*” e “*pharmacotherapy*” ou seus correspondentes em português “depressão”, “antidepressivos”, “idosos” e “farmacoterapia”. As bases de dado escolhidas foram PubMed®, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), SciFinder, Web of Science e UpToDate®, disponíveis para estudantes da Universidade de São Paulo (USP) e acessíveis por meio do Sistema Integrado de Biblioteca USP (SIBi).

3.2. Critérios de inclusão

Os artigos indexados no período de janeiro de 1980 a janeiro de 2020 foram pré-selecionados primeiramente a partir do título, seguido pela leitura do resumo (*abstract*) para garantir que a informação procurada se encontrava no mesmo de acordo com os critérios do tema retratado, relevância e confiabilidade. Os estudos incluídos foram de língua portuguesa, inglesa e espanhola no formato de estudos experimentais, protocolos, estudos farmacoepidemiológicos, ensaios clínicos e revisões bibliográficas.

3.3. Critérios de exclusão

Os artigos que foram excluídos das referências não apresentavam título relacionado com o objetivo de busca e com o tema proposto, não tinham resumo (*abstract*) nas bases de dados consultadas ou, além disso, artigos que não estavam

correlacionados com o objetivo desta revisão bibliográfica, como estudos específicos de depressão em adolescentes e uso de antidepressivos (AD) *off-label*.

3.4. Coleta e análise dos dados

A pesquisa bibliográfica resultou em um número total de artigos indexados em mais de uma base científica e publicados no período especificados. Do total encontrado, os primeiros foram pré-selecionados a partir do título. Desses, apenas uma porcentagem foi selecionada a partir da leitura do resumo (*abstract*) disponível nas bases de dados. Foram excluídos 5 artigos por conta da língua de publicação (alemão e francês).

4. RESULTADOS

4.1 Tratamento Farmacológico

4.1.1 Inibidores da MAO (IMAO)

A enzima monoaminoxidase (MAO) e seus subtipos (A e B) estão diretamente relacionadas no metabolismo dos NTs serotonina, noradrenalina e dopamina. Quando há inibição da MAO, há aumento desses NTs no sistema nervoso central (SNC) e no sistema simpático. Em casos de inibição não seletiva, ocorre a sensibilização de receptores α_2 ou β -adrenérgico e de serotonina.

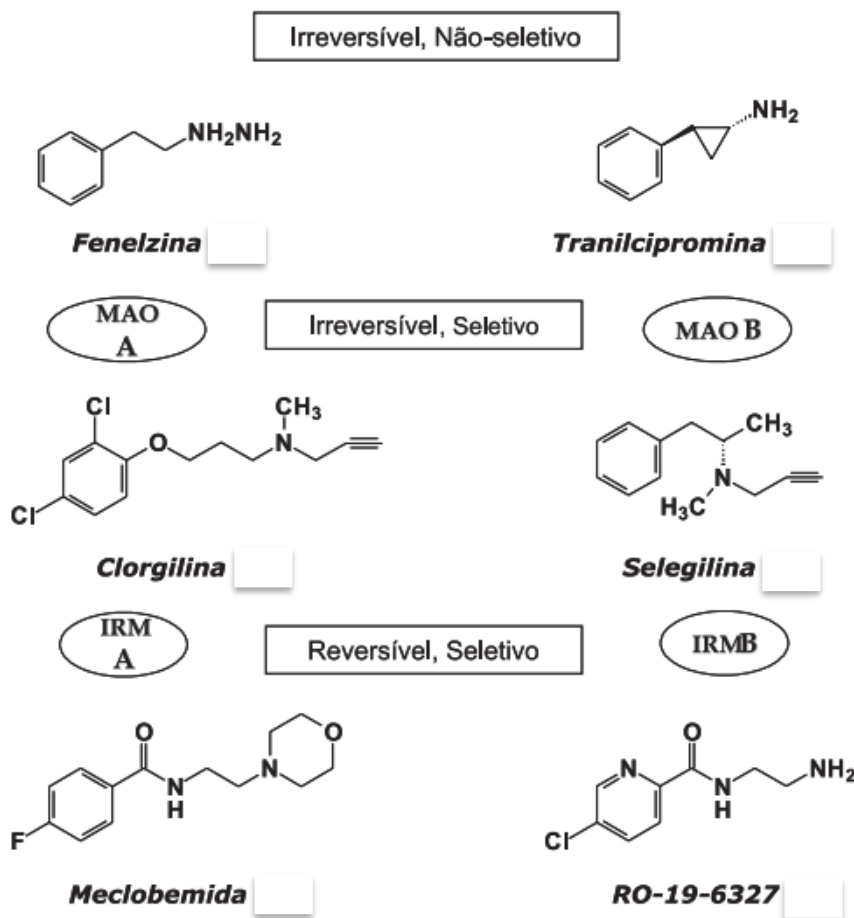


Figura 5- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Retirada de ROMEIRO et al. (2003).

Em relação a farmacocinética, os IMAOs são absorvidos pelo trato gastrointestinal, sofrendo biotransformação. O início de ação acontece entre 7 a 10 dias, mas o efeito terapêutico pode ser atingido de 4 a 8 semanas.

Os efeitos colaterais mais frequentes são hipotensão ortostática grave, como vertigens e tonturas. Além disso, o recomendado é adotar uma dieta sem tiramina, aminoácido precursor das catecolaminas, com intuito de evitar uma crise hipertensiva fatal. Devido aos efeitos colaterais severos citados anteriormente, essa classe é raramente utilizada para o tratamento da depressão em idosos.

4.1.2 Inibidores não seletivos de recaptura de monoaminas (ADTs)

Os ADTs apresentam como mecanismo de ação o bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente NE e 5-HT. Mesmo que o mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, estudos indicam que os ADTs, por meio do

bloqueio da recaptura, promovem aumento na eficiência de transmissão monoaminérgica por aumentarem a concentração de norepinefrina e serotonina na fenda sináptica (STAHL et al., 1997) Outras ações do ADT incluem efeito anticolinérgico periférico e central (afinidade por receptores muscarínicos), efeito sedativo (afinidade por receptores histamina H1) e hipotensão ortostática (bloqueio α -adrenérgico). Devido sua ação anticolinérgica, podem causar efeitos cognitivos, como perda da memória, sendo que, em casos de superdosagem, podem causar *delirium* em idosos (OXMAN, 1996). Os fármacos que pertencem a essa classe, cujo mecanismo de ação se dá pela inibição mista de recaptura de 5-HT/NE, são: imipramina, desipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina, doxepina e maprotilina, sendo que a nortriptilina é um dos antidepressivos mais estudados para idosos. A seguir estão representadas as estruturas químicas desses fármacos (Figura 6).

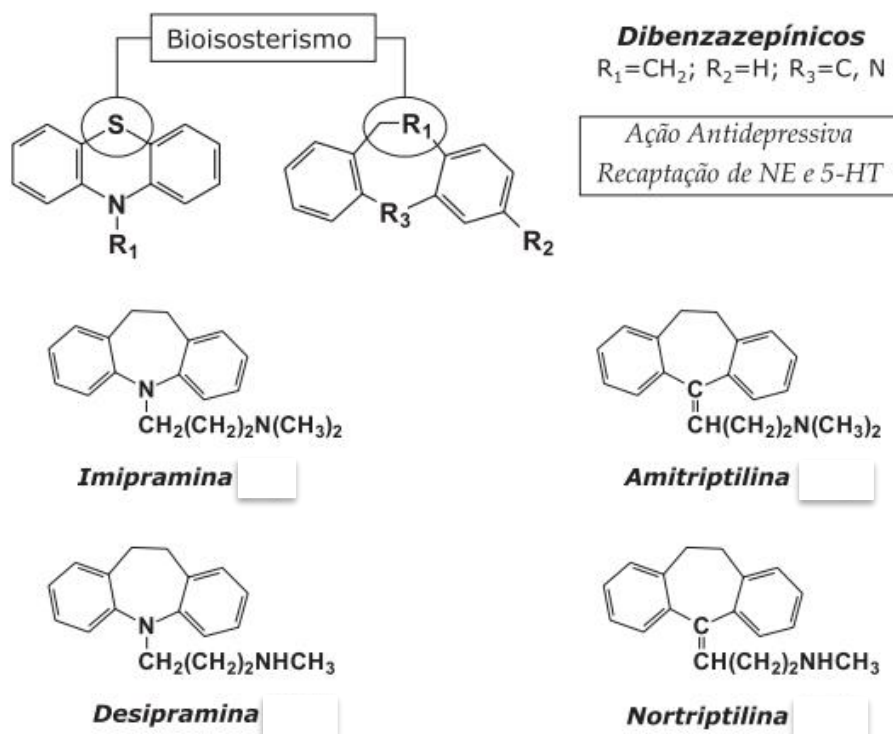


Figura 6- Antidepressivos tricíclicos (ADT). Retirada de ROMEIRO et al. (2003).

Os efeitos colaterais mais frequentes são boca seca, visão turva, obstipação (íleo paralítico em idoso) e retenção urinária devido ao bloqueio muscarínico. Dentro do item cardiovascular, pode causar hipotensão postural, sendo que os idosos

devem ser monitorados por conta de quedas. O eletrocardiograma deve ser solicitado caso tenha suspeita cardíaca em pacientes acima de 50 anos. Caso seja confirmada, os ADTs são contraindicados.

A eficácia dos ADTs em idosos é bem estabelecida (SCHNEIDER et al., 1995), principalmente em pacientes com mais de 80 anos (KATZ et al., 1990). Devido a ação anticolinérgica, interfere na memória de curta duração, prejudicando o desempenho cognitivo. Sendo assim, o uso em idosos deve ser monitorado, dando preferência para o uso da nortriptilina e desipramina devido à rápida metabolização.

4.1.3 Inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS)

Os ISRS surgiram com o intuito de diminuir os problemas de tolerabilidade e segurança dos ADTs, mantendo a eficácia. Sua função principal é inibir de forma seletiva a recaptura da serotonina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica. Apresentam potencial de inibir isoenzimas metabolizadoras de medicamentos do citocromo P450 (CYP). Nessa classe, estão presentes os fármacos: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Sertralina e paroxetina são os mais potentes inibidores de recaptura (GOODNICK et al. 1998). Os ISRSs possuem diferentes características tanto farmacodinâmicas quanto farmacocinéticas, pois apresentam diferentes estruturas químicas, sustentando as diferenças clínicas.

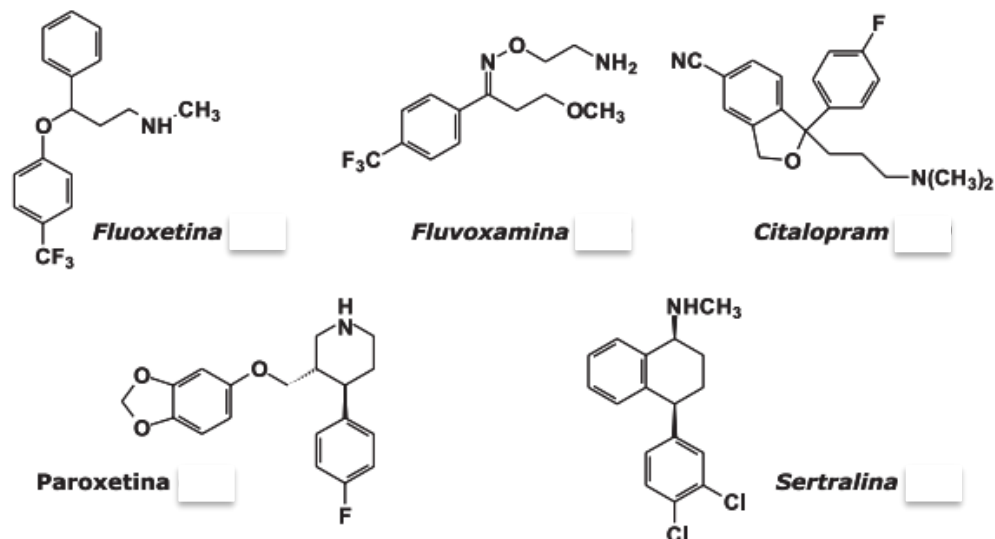


Figura 7- Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Retirada de ROMEIRO et al. (2003).

Em relação aos efeitos colaterais, apresentam um perfil mais tolerável. Os principais efeitos incluem náuseas, vômitos, insônia, alterações do sono, fadiga, efeitos neurológicos, perda ou ganho de peso e reações dermatológicas. A classe possui potencial para interações medicamentosas, principalmente devido ao seu potencial de inibição de isoenzimas citocromo P450.

No caso de idosos, estudos foram realizados com a participação de 1.437 idosos que apresentavam doenças físicas e faziam uso de medicações concomitantes e apresentou boa tolerabilidade e eficácia (GEORGOTAS et al., 1987). Nos Estados Unidos foi realizado um estudo com conclusão de que 78% dos ADs prescritos para a população idosa são ISRS. (DRAPER et al, 2008).

4.1.4 Inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas α -2 (IRSA)

A nefazodona tem como mecanismo de ação inibir a captação neuronal de noradrenalina e serotonina. Em idosos, deve-se monitorar a ação anticolinérgica, pois são mais propensos a quedas por hipotensão postural sintomática e ao prejuízo cognitivo (BEZCHLIBNYK et al., 2019).

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

Nessa classe, o fármaco em questão é a venlafaxina, a qual apresenta um metabólito ativo (O-desmetilvenlafaxina). Ambos são inibidores seletivos da

recaptação de serotonina e noradrenalina com utilização perante falha terapêutica dos ISRS. Um ponto importante é que a inibição da serotonina é superior à de recaptura da noradrenalina. O mecanismo de ação ocorre por meio da dessensibilização de receptores β -adrenérgicos por meio de dose única, diferentemente da dessensibilização que é provocada através de doses repetidas por outros AD. O seu uso em pacientes com doenças cardiovasculares e com hipertensão deve ser estudado, visto que a hipertensão é resultante da inibição da recaptação de noradrenalina. Em um estudo realizado com a população idosa com depressão em 18 hospitais europeus (DIERICK et al., 1996), a venlafaxina foi eficaz e bem tolerada (SCALCO, 2002).

4.1.6 Inibidores seletivos de recaptura de DA (ISRD)

O fármaco que faz parte dessa classe é a bupropiona, o qual aumenta a liberação da noradrenalina (FEIGHNER et al., 1999) e tem grande relevância farmacológica na inibição da captação neuronal da noradrenalina e dopamina. Em geral, é um fármaco que apresenta uma maior tolerabilidade devido a interações com receptores. Sendo assim, dentre os antidepressivos das gerações atuais, tem o menor potencial para induzir efeitos colaterais e menor índice de descontinuação do tratamento. Em relação a efeitos colaterais, está relacionado com o surgimento de convulsões se administrado em doses elevadas, não sendo recomendado para pacientes com histórico de tumores cerebrais e traumatismos cranianos (MORENO, et al. 1999). Para pacientes geriátricos acima de 60 anos, não há proibição quanto ao uso, porém é necessário o acompanhamento pela possibilidade de causar alterações renais e hepáticas.

4.2 Novas Opções no Mercado

Em janeiro de 2011 foi aprovado um novo tratamento para depressão pelo FDA e em 2017 pela ANVISA: VIIBRYD® (cloridrato de vilazodona), disponível nas dosagens 10 mg, 20 mg e 40 mg. Indicado para transtorno depressivo maior (TDM) em adultos e seu mecanismo de ação se dá pelo aumento da transmissão de 5-HT, visto que a vilazodona é inibidor potente e seletivo da recaptação da serotonina

(ISRS) e um agonista parcial dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. (ANVISA, 2017).

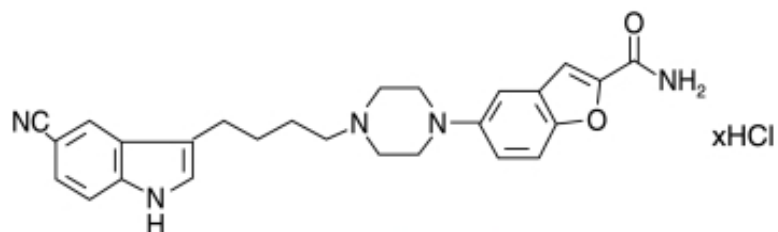


Figura 8- Estrutura química da vilazodona HCL. Retirada de CRUZ (2012).

O mecanismo de ação é realizado pela ligação de alta afinidade da vilazodona com o sítio de recaptação de serotonina, sem que aconteça ligação ao sítio de recaptação de noradrenalina ou dopamina. Sendo assim, com inibição seletiva e potente da recaptura de serotonina, há aumento da atividade serotoninérgica no SNC. Além disso, liga-se com alta afinidade aos receptores de 5-HT_{1A}. Entretanto, para esse caso, o resultado dessa ação e o papel no efeito antidepressivo ainda é desconhecido.

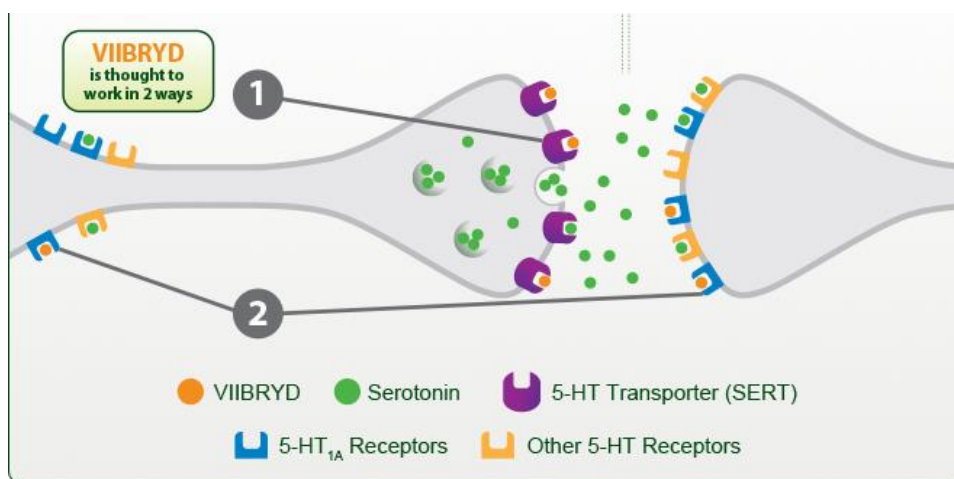


Figura 9- Mecanismo de ação VIIBRYD®. Retirada de SARTINI et al. (2019).

Caso seja administrada com um inibidor da MAO pode gerar uma interação medicamentosa devido ao mecanismo de ação da vilazodona e o potencial de toxicidade da serotonina. Recomenda-se cautela quando é co-administrada com

outros medicamentos serotoninérgicos, como ISRS. Os efeitos adversos mais comuns nos ensaios clínicos foram diarreia, náusea, insônia e êmese.

Outros estudos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança da terapia com vilazodona por mais de 8 semanas, visto que pacientes com TDM requerem mais meses de tratamento farmacológico (CRUZ, 2012).

4.3 Tratamento Não Farmacológico e Qualidade de Vida

Combinada com a farmacologia, a medida não farmacológica é uma opção considerada eficaz no tratamento da depressão, como a atividade física (FRAZER et al., 2005). A atividade física pode ser definida como qualquer movimento corporal produzido que resulte em um gasto energético maior do que o repouso, o que proporciona benefícios na melhora do condicionamento físico, prevenção ou redução da tensão arterial, melhor percepção de bem-estar, aumento da força, coordenação e equilíbrio, redução da intensidade dos pensamentos negativos (FOUNTOULAKIS et al., 2003).

De acordo com a literatura consultada, uma vertente indica que a prática de atividade física resulta diretamente na diminuição dos sintomas depressivos. Observou-se que os idosos que diminuíram as atividades físicas praticadas após 8 anos tiveram um aumento nos sintomas da depressão, enquanto os indivíduos que continuaram essa prática ou aumentaram a intensidade não apresentaram esse efeito. (LAMPINEM et al., 2000). Foi verificado em 27 idosos, com média de 70 anos, que 45 minutos de atividade física aeróbia diminuíram a tensão e a depressão (MIRANDA et al., 1996).

Para a população acima de 65 anos, o recomendado pelo Colégio Americano de Medicina Desportiva é atividade aeróbia de intensidade de 40 a 60% da frequência cardíaca de reserva, com duração de 20 minutos e três vezes por semana (MAZZEO et al., 1998). Além disso, para diminuição dos sintomas da depressão, as atividades físicas longas e menos intensas são preferíveis por interromper o pensamento depressivo (MEYER & BROOCKS, 2000).

Existem mecanismos pelos quais a atividade física pode reduzir a incidência da depressão: o primeiro deles pontua o aumento de monoaminas endorfinas nos pós exercício. Além disso, o exercício aumenta os níveis do BDNF no cérebro,

estimulando a neurogênese e melhorando o desempenho cognitivo (GONÇALVES et al., 2006). Um segundo mecanismo comenta sobre a aptidão funcional melhorada e aumento da autoestima. Dessa forma, os idosos fisicamente ativos interagem mais entre si e com outras pessoas (STRAWBRIDGE et al., 2002). Admite-se, portanto, que atividade física regular diminua o sofrimento psíquico como consequência da depressão (MATHER et al., 2002)

Uma campanha com muita força e apoio, compartilhada por pessoas do mundo inteiro e realizada anualmente é o setembro amarelo, a qual tem como objetivo principal a conscientização sobre a prevenção do suicídio. De acordo com a OMS, a prevenção é fundamental para reverter os casos de tentativas de suicídio. Entre os tipos de prevenção, o primeiro tópico é a educação, pois precisamos abrir espaços para diálogos, compartilhar informações e parar de tratar o assunto como se fosse um tabu.

O laboratório farmacêutico Libbs desenvolveu uma campanha nomeada Próximo Passo, onde adultos experimentaram a dança para o tratamento de depressão, gerando bem-estar e uma nova experiência de vida. Os relatos dos participantes foram registrados, mostrando como é possível superar a doença através do movimento corporal.

5. DISCUSSÃO

Um questionamento importante e de alto impacto é qual a melhor classe de antidepressivo para a população idosa. Para isso, precisa-se analisar as características dos medicamentos e compará-los entre si, como tolerabilidade, eficácia, eventos adversos mais comuns e mecanismo de ação. (FORLENZA, 2000).

Em uma pesquisa realizada através da análise de 22 estudos randomizados, duplo-cegos e com público alvo pacientes acima de 60 anos, a diferença entre ADT e ISRS em relação à tolerabilidade e eficácia não foram encontradas (MITTMANN et al, 1997). Por outro lado, um estudo descritivo e prospectivo, realizado durante a prática clínica do setor de psiquiatria de um hospital universitário, concluiu que pacientes que receberam ADT ou inibidores da MAO apresentaram uma menor taxa de recorrência do que os que receberam ISRS.

Em geral, quando se opta por esse método de tratamento, os ISRS são a primeira opção devido a seu perfil seguro de efeitos colaterais, principalmente citalopram e sertralina, os quais apresentam melhorias farmacocinéticas (meia-vida curta, menor interações medicamentosas) e passaram por mais e estudos em idosos (SCALCO, 2002). Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) não são primeira escolha devido aos efeitos adversos desencadeados como hipotensão postural e estados confusionais (SOARES et al., 2011). Outro ponto importante e crucial é a interação medicamentosa, pois os fármacos antidepressivos interferem na atividade das enzimas do citocromo P450 (CYPs) e, na população idosa, é comum o uso de medicamentos concomitantes. Logo, a prescrição de medicamentos que potencializam efeitos anticolinérgicos deve ser evitada. No caso dos ISRS, os fármacos que menos interferem com a CYP-P450 são sertralina, citalopram e escitalopram. Conseqüentemente, interagem menos com outros fármacos (Buckley et al., 2007). O escitalopram não é recomendado para idosos que tiveram quedas ou fraturas, pois pode provocar ataxia e prejuízos a funções psicomotoras. (PANEL, 2019).

6. CONCLUSÃO

Com a análise desses estudos, por mais que algumas fontes da literatura apontam que não há evidências suficientes até o momento para informar qual antidepressivo é superior, em geral, os ISRS são os que apresentam menor índice de efeitos adversos na população idosa devido a sua maior segurança e tolerabilidade, sendo que o citalopram e a sertralina têm menor potencial para interações medicamentosas. É imprescindível que os médicos conheçam o histórico do paciente com suas possíveis complicações, além de fazer avaliação dos possíveis efeitos adversos e interações medicamentosas para escolher a melhor opção para seu paciente (SCALCO, 2002).

Existe um amplo espectro de antidepressivos que podem ser prescritos e utilizados para o tratamento da depressão em idosos, diferindo nos mecanismos de ações e efeitos adversos. No mercado, há uma nova droga promissora: a vilazodona, a qual atua por dois mecanismos diferentes para fazer ação, mas ainda

assim, existe a necessidade de desenvolvimento de novos antidepressivos com intuito de amenizar os efeitos colaterais e aumentar a eficácia. (GIRON et al., 2005).

Associado à farmacoterapia, a atividade física contribui para melhora da condição clínica do idoso durante a depressão, elevando sua autoestima e estimulando funções cognitivas.

A depressão é uma doença que afeta a população mundial e precisamos debater mais sobre esse tema de extrema relevância e contribuir com a disseminação das informações pela população, mostrando apoio, incentivando o tratamento, mostrando as opções disponíveis. Todos devem falar sobre a depressão.

7. BIBLIOGRAFIA

ANVISA. **Depressão ganha tratamento novo no Brasil**. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/depressao-ganha-tratamento-novo-no-brasil/219201/pop_up?inheritRedirect=false. Acesso em: 4 jun. 2020.

BERTON, O.; NESTLER, E. J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 2, p. 137–151, 2006.

BEZCHLIBNYK-BUTLER, KZ; Jeffries JJ; **Clinical handbook of psychotropic drugs**. 23. ed. Seattle: Hogrefe, p. 1-454. 2019.

BUCKLEY, R. M.; LACHMAN, V. D. Depression in older patients: Recognition and treatment. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**, v. 20, n. 8, p. 34–41, 2007.

CHARNEY, D. S. Receptor Sensitivity and the Mechanism of Action of Antidepressant Treatment. **Archives of General Psychiatry**, v. 38, n. 10, p. 1160, 1981.

CRUZ, M.P. Vilazodone HCl (Viibryd): A Serotonin Partial Agonist and Reuptake Inhibitor for the Treatment of Major Depressive Disorder. **P&T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v.37, n.1, p. 28–3, 2012.

DEL PORTO, J. A. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 06–11, 1999.

DIERICK, M. An Open-Label Evaluation of the Long-Term Safety of Oral Venlafaxine in Depressed Elderly Patients. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 8, n. 3, p. 169–178, 1996.

DRAPER, B.; BERMAN, K. Tolerability of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. **Drugs & Aging**, v. 25, n. 6, p. 501–519, 2008.

DRYZYGA, Ł. R.; MARCINOWSKA, A.; OBUCHOWICZ, E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: A review of clinical and experimental studies. **Brain Research Bulletin**, v. 79, n. 5, p. 248–257, 2009.

FDA. **Viibryd (vilazodone Hydrochloride)**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022567s000lbl.pdf. Acesso em: 3 abr. 2020.

FEIGHNER, JP. Mechanism of Action of Antidepressant Medications. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n.4, p.4-11. 1999.

FLORINDO, Stella. *et al.* Depressão no Idoso: Diagnóstico, Tratamento e Benefícios da Atividade Física. **Motriz: Revista de Educação Física**, Rio Claro, v. 8, n. 3, p. 91-98, ago.2002.

FORLENZA, O.V. Transtornos Depressivos em Idosos. **Neuropsiquiatria Geriátrica**, p. 299-308, 2000.

FOUNTOULAKIS, K. N.; O'HARA, R.; IACOVIDES, A.; CAMILLERI, C. P.; KAPRINIS, S.; KAPRINIS, G.; YESAVAGE, J. Unipolar late-onset depression: a comprehensive review. **Annals of General Hospital Psychiatry**, v. 2, n. 1, p. 11, 2003.

FRAZER, C. J.; CHRISTENSEN, H.; GRIFFITHS, K. M. Effectiveness of treatments for depression in older people. **Medical Journal of Australia**, v. 182, n. 12, p. 627–632, 2005.

GARCIA, Aline et al. A depressão e o processo de envelhecimento. **Ciênc. Cogn**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 111-121, mar. 2006.

GARRIDO, R.; MENEZES, P. R. O Brasil está envelhecendo: boas e más notícias por uma perspectiva epidemiológica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, p. 3–6, 2002.

GEORGOTAS, A; MCCUE R.E; FRIEDMAN E; COOPER, T.B. A placebo-controlled comparison of the effect of nortriptyline and phenelzine on orthostatic hypotension in elderly depressed patients. **J Clin Psychopharmacol.**, v.7, n.6, p.413-6, 1987.

GIRON, M. S. T.; FASTBOM, J.; WINBLAD, B. Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 201–217, 2005.

GONÇALVES, M.P.; TOMAZ, C.; SANGOI, C. Considerações sobre envelhecimento, memória e atividade física. **R. bras. Ci e Mov**, v.14, n.1, p. 101-108, 2006.

GOODNICK, P. J.; GOLDSTEIN, B. J. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders — I. Basic pharmacology. **Journal of Psychopharmacology**, v. 12, n. 4, p. 5-S20, 1998.

KATZ, I.R.; SIMPSON, G.M; GURLIK, S.M; PARMELLE, P.A; MUHLY, C.M. Pharmacological treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. **J Clin Psychiatry**, v.51, p.41-7, 1990.

KUMAR, V.; SMITH, R. C.; REED, K.; LEELAVATHI, D. E. Plasma levels and effects of nortriptyline in geriatric depressed patients. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 75, n. 1, p. 20–28, 1987.

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 12–17, 1999.

LAMPINEN, P.; HEIKKINEN, R.-L.; RUOPPILA, I. Changes in Intensity of Physical Exercise as Predictors of Depressive Symptoms among Older Adults: An Eight-Year Follow-Up. **Preventive Medicine**, v. 30, n. 5, p. 371–380, 2000.

LIMA, A. M. P.; RAMOS, J. L. S.; BEZERRA, I. M. P.; ROCHA, R. P. B.; BATISTA, H. M. T.; PINHEIRO, W. R. Depressão em idosos: uma revisão sistemática da literatura. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 6, n. 2, 2016.

MANJI, H. K.; DREVETS, W. C.; CHARNEY, D. S. The cellular neurobiology of depression. **Nature Medicine**, v. 7, n. 5, p. 541–547, 2001.

MANN, A. Depression in the elderly: findings from a community survey. **Maturitas**, v. 38, n. 1, p. 53–58, 2001.

MATHER, A. S.; RODRIGUEZ, C.; GUTHRIE, M. F.; MCHARG, A. M.; REID, I. C.; MCMURDO, M. E. T. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 180, n. 5, p. 411–415, 2002.

MAZZEO, R.; CAVANAG P.; EVANS, W.; FIATARONE, M.; HAGBERG, J.; MC AULEY, E. Exercise and physical activity for older adults. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 30, n. 6, p. 992–1008, 1998.

MELLO, E.; TEIXEIRA, M.B. Depressão em Idosos. **Revista Saúde**, v. 5, n. 1, p. 42-53, 2001.

MEYER, T.; BROOCKS, A. Therapeutic Impact of Exercise on Psychiatric Diseases. **Sports Medicine**, v. 30, n. 4, p. 269–279, 2000.

MIRANDA, M. L. D. J.; GODELI, M. R. C. S.; OKUMA, S. S. The effects of aerobic exercise with music upon mood states in the elderly. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 10, n. 2, p. 172, 1996.

MITTMANN, N.; HERRMANN, N.; EINARSON, T. R.; BUSTO, U. E.; LANCTÔT, K. L.; LIU, B. A.; SHULMAN, K. I.; SILVER, I. L.; NARANJO, C. A.; SHEAR, N. H. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 46, n. 3, p. 191–217, 1997.

MITTMANN, N.; HERRMANN, N.; SHULMAN, K. I.; SILVER, I. L.; BUSTO, U. E.; BORDEN, E. K.; NARANJO, C. A.; SHEAR, N. H. The Effectiveness of Antidepressants in Elderly Depressed Outpatients. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. 10, p. 690–697, 1999.

OPAS BRASIL. **Depressão: o que você precisa saber**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5372:depressao-o-que-voce-precisa-saber&Itemid=822. Acesso em: 15 mai. 2020.

OXMAN, T.E. Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. **J Clin Psychiatry**, v.57, n. 5, p. 38-44, 1996.

PANEL, U.E. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 4, p. 674–694, 29 jan. 2019.

PEARSON, J. L.; BROWN, G. K. Suicide prevention in late life: directions of suicide for science and practice. **Clinical Psychology Review**, v. 20, n. 6, p. 685–705, 2000.
QUINALHA, J. V.; CORRER, C. J. Instrumentos para avaliação da farmacoterapia do idoso: uma revisão. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 13, n. 3, p. 487–499, 2010.

SARTINI, I.; GBYLIK-SIKORSKA, M.; ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, B.; GAJDA, A.; LISOWSKI, A.; KOWALSKI, C. J.; POSYNIAK, A.; POAPOLATHEP, A.; GIORGI, M. Effect of feeding on the pharmacokinetics of vilazodone in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 125, p. 309–314, 2019.

SCALCO, M. Z. Tratamento de idosos com depressão utilizando tricíclicos, IMAO, ISRS e outros antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. 1, p. 55–63, 2002.

SCHILDKRAUT, J. J. THE CATECHOLAMINE HYPOTHESIS OF AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW OF SUPPORTING EVIDENCE. **American Journal of Psychiatry**, v. 122, n. 5, p. 509–522, 1965.

SCHMIDT, H. D.; BANASR, M.; DUMAN, R. S. Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**, v. 5, n. 3, p. 151–156, 2008.

SCHNEIDER, L. S.; OLIN, J. T. Efficacy of Acute Treatment for Geriatric Depression. **International Psychogeriatrics**, v. 7, n. S1, p. 7–25, 1995.

SOARES, G.B.; CAPONI, S. Depression in focus: a study of the media discourse in the process of medicalization of life. **Interface – Comunicação, Saúde, Educação**, v.15, n.37, p.437-446, 2011.

STAHL, Stephen M.; **Psychopharmacology of Antidepressants**. 1. ed. Londres: Martin Dunitz, 1997. p. 1-114.

STELLA, F; GOBBI, S.; CORAZZA, D.I.; COSTA, J.L.R. Depressão no idoso: Diagnóstico, Tratamento e Benefícios da Atividade Física. **Revista Motriz**, v.8, n.3, p. 91-98.

STRAWBRIDGE, W. J. Physical Activity Reduces the Risk of Subsequent Depression for Older Adults. **American Journal of Epidemiology**, v. 156, n. 4, p. 328–334, 2002.

TAMAI, S; EM FORLENZA, O.V; ALMEIDA, O.P. Epidemiologia do Envelhecimento no Brasil. **Lemos Editorial**. 2ª edição, p. 11- 24, 1999.

THE WASHINGTON POST. **A stunning map of depression rates around the world.** Disponível em: <https://www.washingtonpost.com/news/worldviews/wp/2013/11/07/a-stunning-map-of-depression-rates-around-the-world/>. Acesso em: 8 mai. 2020.

TORRES, G. E.; GAINETDINOV, R. R.; CARON, M. G. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 1, p. 13–25, 2003.

WONG, L. L. R.; CARVALHO, J. A. O rápido processo de envelhecimento populacional do Brasil: sérios desafios para as políticas públicas. **Revista Brasileira de Estudos de População**, v. 23, n. 1, p. 5–26, 2006.

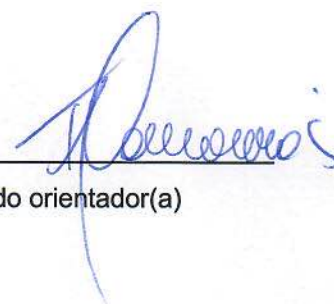
8. ANEXOS

Não existem aspectos éticos envolvidos neste trabalho, visto que para sua realização não foram utilizadas cobaias (animais e/ou humanas), organismos geneticamente modificados, ou experimentos com resíduos químicos e/ou biológicos de qualquer espécie. Sendo assim, não é necessário incluir aprovação pelo comitê de ética.

JULIA CRISTINA
DOS SANTOS

Digitally signed by JULIA CRISTINA DOS SANTOS
DN: c=US, o=JNJ, ou=Subscribers,
0.9.2342.19200300.100.1.1=442131, cn=JULIA
CRISTINA DOS SANTOS
Reason: I attest to the accuracy and integrity of this
document
Date: 2020.06.24 17:14:21 -03'00'

Data e assinatura do aluno(a)

24/06/2020 

Data e assinatura do orientador(a)