

BIP-FARMÁCIA

BOLETIM INFORMATIVO

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL - PET-FARMÁCIA/ UFPB

JULHO-SETEMBRO/2020



DEPRESSÃO: O MAL DO SÉCULO

Você não está sozinha

Nesta edição

Matéria de capa.....	1
Medicamento em foco.....	7
Planta em foco.....	11
Agenda.....	14
Entrevista.....	16
Referências.....	19

Tutora

Profa. Dra. Leônia Maria Batista

Petianos

Alessya Lara D. Formiga

Caio Abreu Monteiro

Caroline Amaral de A. Melo

Fernanda Ellen C. da Silva

Gabrielle Andrade Mota

Larissa Ribeiro da Silva

Letícia Augusta S. da C.

Miranda

Luis Eduardo O. da Silva

Maria Beatriz M. Nunes

Marina Barros de O. Santos

Nathielle Correia Lira

Nicolly Karolyne A. da C.

Bezerril

Paulo Gabriel L. dos S. Lopes

Wênia Lopes Feitosa

Informações

Email: petfarmaufpb@gmail.com

Campus Universitário I- Cidade

Universitária – João Pessoa PB

CEP-58.051-900

Fone: (83) 3216-7307

O ser humano pode apresentar diversas doenças que acometem o sistema nervoso (central e periférico) a exemplo de Alzheimer, Parkinson, epilepsia, esclerose múltipla, derrame e neuroinfecções (WHO, 2016), além de diversas desordens mentais, como a esquizofrenia, deficiência intelectual, transtornos devido ao uso de drogas e depressão (WHO, 2020a).

Os distúrbios neurológicos acometem milhares de pessoas em todo o mundo, e cada vez mais estão presentes na sociedade, devido ao aumento da expectativa de vida da população em geral e com ela as novas demandas sociais e econômicas, se configurando em um problema de saúde pública (WHO, 2020b).



E O QUE CARACTERIZA A DEPRESSÃO?

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO) (2017), a depressão é caracterizada pela presença de tristeza; perda do interesse ou do prazer; distúrbios no sono, no apetite e nos sentimentos; cansaço e baixa concentração.

A depressão pode ser duradoura ou recorrente e impõe inaptidão aos indivíduos, o que diminui seu desempenho no trabalho, na escola ou nas atividades diárias e em sua condição mais severa pode repercutir no suicídio (WHO, 2017).

No Brasil, a Associação Médica Brasileira, publicou as suas diretrizes para o tratamento da depressão desde 2003, diretrizes essas reafirmadas em 2011 e que se encontram em consonância com o que preconizado pela OMS (BRASIL, 2011).



Em sua diretriz, a associação caracteriza a depressão como uma desordem comum, de caráter crônico e recorrente acompanhada de incapacidade e com repercussão na saúde física. Além disso, apresenta como diretrizes que subsidiam a prática clínica o encaminhamento ao psiquiatra por médicos não-especialistas; as indicações para o tratamento antidepressivo; a escolha do medicamento; o manejo dos quadros agudos; a refratariedade inicial ao tratamento; o tratamento de manutenção e os cuidados na retirada do medicamento antidepressivo (FLECK et al., 2003; FLECK et al., 2009).

HISTÓRICO DA DEPRESSÃO



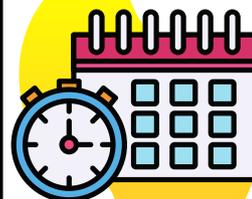
As primeiras descrições sobre depressão datam de mais de 2.500 anos atrás. É relatado que a doença era ocasionada devido à ação de entidades místicas e à punição divina, sendo a descrição de Hipócrates, a primeira a associar a melancolia a uma doença propriamente mental (HORWITZ; WAKEFIELD; LORENZO-LUACES, 2016).



Durante a Idade Média, a Igreja Católica criou a noção de “preguiça” como um pecado e muitos sacerdotes usavam essa definição para diagnosticar e tratar pessoas depressivas, o que ajudou a estabelecer um estigma que perdura até a atualidade (HORWITZ; WAKEFIELD; LORENZO-LUACES, 2016; QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2019).



Ao longo dos anos, existiram diversas definições do que é depressão, sendo muitas delas inconsistentes, subjetivas ou que não abrangiam a complexidade da doença. Esse cenário mudou na década de 1970, quando a terceira versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM - III) apresentou os critérios de Feighner, que instituíram parâmetros diagnósticos claros e concisos (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2019).



A versão mais atual do manual, a DSM - 5, persiste com o conceito de que os transtornos depressivos se relacionam com a demonstração de tristeza, humor irritado ou vazio que podem repercutir em danos físicos e cognitivos que geram incapacidade funcional aos indivíduos. No entanto, trouxe atualizações no que tange a diferença entre a tristeza e o luto em relação a depressão; aos transtornos depressivos em crianças e aos aspectos de duração dos transtornos depressivos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014; QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2019).



Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017, cerca de 322 milhões de pessoas em todo o mundo sofriam da depressão, sendo a maior parte residente nas regiões sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental. Como perfil sociodemográfico de acometimento, a depressão é uma doença prevalente em mulheres com idades entre 60 e 64 anos, de etnia branca e residentes na zona urbana (WHO, 2017).

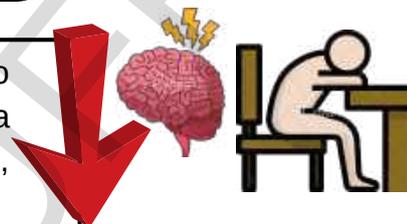


Com relação ao Brasil, os dados mais recentes datam de 2017 e indicam que aproximadamente 12 milhões de indivíduos apresentam a desordem depressiva, destacando-se a região sul do país como a mais afetada. No Nordeste, de acordo com os resultados obtidos pela Pesquisa Nacional em Saúde ocorrida em 2013 (sua última versão), foi observado um total de 1951 casos, dos quais 133 foram registrados no estado da Paraíba (STOPA et al., 2015; WHO, 2017).



ETIOLOGIA DA DEPRESSÃO

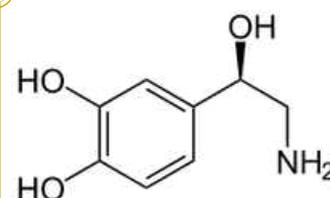
A depressão consiste em um transtorno mental que compromete o estado físico e psíquico do indivíduo, sendo considerada uma doença incapacitante que pode resultar em morte nos casos mais graves (BRASIL, 2014).



Sua etiologia é multifatorial, ou seja, não possui apenas uma causa específica, compreendendo fatores somáticos, genéticos e ambientais. No entanto, desde a metade do século XX, com o descobrimento dos primeiros psicofármacos, a teoria kraepeliana de uma base bioquímica da depressão ganhou destaque dentre as pesquisas sobre doenças mentais (SEZINI; COUTTO GIL, 2014; BRASIL, 2014; FRANCO; DA COSTA; DE SOUZA LEÃO, 2016).



As primeiras hipóteses sobre a depressão envolviam substâncias conhecidas como neurotransmissores, principalmente a dopamina, noradrenalina e serotonina, ganhando destaque devido a resposta dessas substâncias no organismo dos indivíduos. Contudo, outras teorias surgiram envolvendo disfunções cognitivas causadas por uma visão pessimista da pessoa sobre si e sobre o mundo, porém essa hipótese não explica a ação dos psicofármacos nessa doença, por isso, a premissa bioquímica é a mais aceita na comunidade científica (FRANCO; DA COSTA; DE SOUZA LEÃO, 2016).



Catecolamina

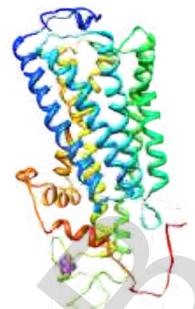
Fonte A

Atualmente, há uma alta incidência de indivíduos com depressão, o que caracteriza essa doença como o mal do século XXI, uma vez que é uma doença que provoca mudanças de apetite, peso, alterações nas atividades psicomotoras, sentimentos de inutilidade, dificuldade de concentração, tristeza exacerbada, desânimo, desinteresse pela vida e pelo trabalho (PEREIRA, 2015; FEKADU; SHIBESHI; EGELDAWORK, 2016).



Existem várias teorias que visam explicar o que desencadeia a depressão, entretanto, a hipótese mais aceita, que serve de base para o desenvolvimento dos medicamentos para essa doença, é a monoaminérgica. Essa teoria foi a primeira a surgir e explica que as manifestações clínicas da depressão estão relacionadas a uma diminuição funcional ou uma deficiência dos neurotransmissores dopamina (DA), noradrenalina (NA) e serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) assim como ao aumento dos níveis de cortisol no organismo ocasionado pelo estresse crônico (FEKADU; SHIBESHI; EGELDAWORK, 2016). Essa disfunção gera diversos sintomas da depressão, por isso, muitos dos antidepressivos atuam sobre esse sistema, potencializando a ação das monoaminas (GOLAN et al, 2018).

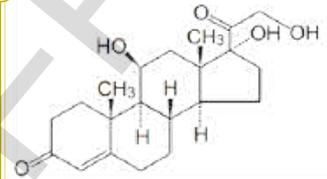
No SNC, os receptores noradrenérgicos pré-sinápticos do tipo α_2 , regulam a liberação de NA por meio do mecanismo de feedback negativo. Na depressão, há uma maior sensibilidade nesses receptores, o que resulta na redução da quantidade de NA liberada. Concomitantemente, os receptores pós-sinápticos 5-HT_{1A}, localizados no hipocampo, apresentam algum grau de dessensibilização, o que diminui a captação de 5-HT (FERRARI; VILLA, 2017).



Receptor α_2 (α_2AR)

Fonte B

No que diz respeito à hipercortisolemia na depressão, atribui-se à hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (FEKADU; SHIBESHI; EGELDAWORK, 2016). Sabe-se que o cortisol desempenha efeitos no SNC, regulando a sobrevivência neuronal, neurogênese, formação de novas memórias e avaliação emocional de situações (FERRARI; VILLA, 2017). Além disso, altera a expressão de genes que regulam sistemas antioxidantes, induzindo comportamentos semelhantes aos depressivos em experimentos animais (FEKADU; SHIBESHI; EGELDAWORK, 2016).



Cortisol

Fonte C

CLASSIFICAÇÃO DA DEPRESSÃO

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) de 2014, os transtornos depressivos se enquadram como transtornos de humor e podem ser classificados em: transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, transtorno depressivo persistente, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno induzido por substâncias, transtorno depressivo ocasionado por outra condição médica, transtorno depressivo especificado e o não especificado. Essa classificação depende da etiologia presumida e da duração dos sintomas característicos como humor triste e irritável associado a alterações somáticas e cognitivas que interferem diretamente na saúde do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A depressão é uma doença caracterizada por uma série de circunstâncias e os quadros clínicos mais recorrentes são o de humor depressivo, como a sensação de tristeza, culpa e autodesvalorização. Alguns indivíduos podem alcançar o estado de apatia, ou seja, insensibilidade emocional ou esmaecimento de todos os sentimentos. Os indivíduos com pensamentos pessimistas acham que são um fardo para a família e/ou amigos e fazem avaliação negativa acerca do futuro e da vida (OPAS/OMS, 2018; DE PAULA, 2019; BRASIL, 2019a).

Outras manifestações clínicas presentes na depressão incluem não apenas mudanças de humor, mas uma gama de alterações psicomotoras e cognitivas. As mais frequentes são a redução do interesse sexual, irritabilidade, dores, sentimento de culpa, crises de choro, melancolia, comportamentos suicidas, baixa autoestima, sintomas físicos difusos como mal-estar, cansaço, retardo motor, falta de energia, falta de memória, de vontade e iniciativa, queixas digestivas, dor no peito, taquicardia, sudorese, apetite desregulado e a instabilidade do sono (MARCONI; 2017; SCHUH, 2017; OPAS/OMS, 2018 BRASIL, 2019a).



As manifestações clínicas podem ser de longo período com duração média de aproximadamente 20 semanas ou recorrente (pode ocorrer mais de um episódio na sua vida). As pessoas que sofrem com essa condição, podem sentir dor física sem ao menos uma causa aparente, em consonância, são substancialmente prejudicadas, uma vez que perdem a capacidade de funcionalidade no âmbito escolar e/ou profissional, concomitantemente, não conseguem lidar com os entraves da vida diária, sendo o suicídio resultado do estado mais grave da depressão (SCHUH, 2017; OPAS/OMS, 2018)



DIAGNÓSTICO

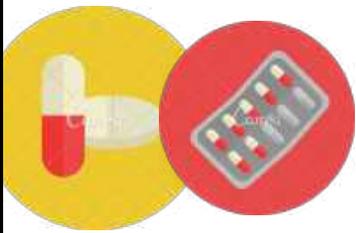


Atualmente não existem exames laboratoriais específicos para diagnosticar o quadro de depressão. O diagnóstico utilizado é o clínico, realizado pelo médico após a coleta completa do histórico do indivíduo por meio de um questionário e execução de exames acerca do estado mental do mesmo. O resultado do diagnóstico pode ser específico para cada subtipo da doença (SCHUH, 2017; BRASIL, 2019a; LEVIS, BENEDETTI, THOMBS, 2019).

Os instrumentos de triagem de auto relato para depressão incluem o Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9), que contém uma escala de depressão com 9 questões. Cada item é pontuado de 0 a 3, fornecendo uma pontuação de gravidade de 0 a 27. Devido a isso, o diagnóstico é relativamente rápido, o que seria uma vantagem em estudos epidemiológicos em comparação a outros atualmente validados no Brasil como, por exemplo, o Beck Depression Inventory (BDI). Esse, por sua vez, possui escalas de avaliação de sintomas com 21 perguntas e fornece uma pontuação de gravidade de 0 a 63 (GUERRA et al., 2018; LEVIS; BENEDETTI; THOMBS, 2019).

Seja qual for o método de avaliação, deve-se levar em consideração se os sintomas são **primários** ou **secundários**, se houve caso de abuso físico e/ou sexual, se o acondicionamento da doença é pós-parto ou se está associada a outra enfermidade, assim como analisar a possibilidade da ocorrência dos seguintes diagnósticos diferenciais: transtornos de ansiedade, quadros de esquizofrenia, demências, alcoolismo, consumo de drogas de abuso, privação de sono, estresse, isolamento, alimentação inadequada, sedentarismo, falta de apoio conjugal e/ou familiar (BRASIL, 2019a; BRASIL, 2019b; NUNES, 2019).

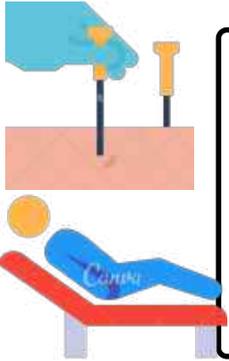




TRATAMENTO



O tratamento dos transtornos depressivos é realizado por meio da associação de medidas **farmacológicas** e **não farmacológicas**. Dentre os tratamentos que não envolvem o uso de medicamentos, têm-se a prática de atividade física que proporciona ao indivíduo um envolvimento psicossocial, bem como a liberação de hormônios, como a endorfina, que diminuem situações de estresse, promovendo bem-estar e bom humor (BRASIL, 2014).



Além disso, outro tratamento que pode ser realizado é a **psicoterapia**, cuja função é desenvolver um atendimento individualizado em que o usuário aprende a superar a escassez do processamento dos circuitos cerebrais, melhorando, assim, a sintomatologia (QUEVEDO; NARDI; SILVA, 2019). Por fim, uma das práticas integrativas utilizadas como tratamento não medicamentoso é a **Medicina Tradicional Chinesa**, que busca favorecer a interação entre corpo e mente atuando no desequilíbrio energético, funcional e orgânico do organismo (BRASIL, 2014).

No que se refere aos métodos farmacológicos, os medicamentos que atuam no tratamento da depressão são chamados de **antidepressivos** e compreendem um vasto grupo de insumos que agem em diferentes alvos moleculares e por isso são classificados em subgrupos denominados de:



Inibidores do armazenamento de serotonina

São responsáveis por aumentar a concentração dos neurotransmissores na fenda sináptica e por diminuir o seu armazenamento. Os representantes dessa classe são as Anfetaminas e o Metilfenidato e eles são indicados como agentes de segunda linha na depressão atípica (GOLAN et al., 2018).

Inibidores da Recaptação

Essa classe pode ser subdividida em **Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)**, cuja função é atuar em dois alvos farmacológicos, de modo a inibir de forma combinada a recaptação de 5HT e NA, podendo ser exemplificada pela Venlafaxina e Desvenlafaxina; e **Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotoninas (ISRS)**, na qual todos os agentes são altamente lipofílicos, sendo representada principalmente pela Fluoxetina e são responsáveis por inibir o transportador de serotonina. Sua popularidade se dá, principalmente, pelo seu baixo custo e amplo espectro. Por fim, outra classe dos inibidores da recaptação é a dos **Antidepressivos Tricíclicos (ATCs)**, como a amitriptilina, que também atuam na recaptação desses neurotransmissores, contudo, possuem baixa tolerabilidade e são indicados apenas quando o indivíduo não responde ao tratamento com IRSN e ISRS (RANG et al., 2016; GOLAN et al., 2018)

Antagonistas dos Receptores 5-HT₂

Os representantes dessa classe atuam como antagonistas do receptor de serotonina, sendo indicados para quadros de transtorno depressivo maior e transtornos de ansiedade (RANG et al., 2016)

Inibidores da monoaminoxidase ou inibidores da degradação de serotonina

Representam a primeira classe dos antidepressivos modernos, no entanto, atualmente são raramente utilizados devido a sua toxicidade e possíveis interações com medicamentos e alimentos. São representados pelos derivados da hidrazina e as não hidrazinas que atuam inibindo a ação das enzimas responsáveis por degradar monoaminas, as MAO-A e MAO-B. São exemplos de inibidores não seletivos a MAO-A e MAO-B, a Iproniazida e Fenelzina. Já os inibidores seletivos da MAO-A são representados por fármacos como Moclobemida e Befloxafona, e a Selegilina em doses baixas atua como inibidor seletivo da MAO-B (RANG et al., 2016).

Antidepressivos atípicos

São fármacos que atingem múltiplos alvos e são considerados um conjunto por não se enquadrarem em nenhuma outra classificação. São representantes da classe a Bupropiona e a Mirtazapina (GOLAN et al, 2018).



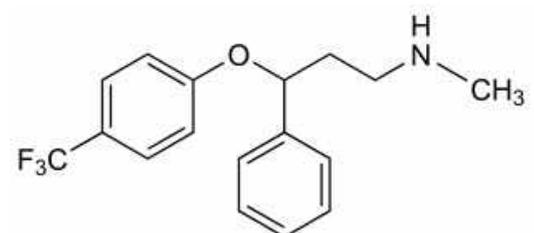
MEDICAMENTO EM FOCO!

Conheça um dos medicamentos mais utilizados no tratamento da depressão



O medicamento Cloridrato de Fluoxetina resultou do aprimoramento do Oxalato de Fluoxetina, produzido na década de 70 pela companhia farmacêutica Eli Lilly. Porém, sua comercialização ocorreu apenas em 1987 e expandiu-se rapidamente no mercado norte-americano com o nome de Prozac® (DE AVILA, 2014).

É um medicamento de ação farmacológica antidepressiva, pertencente à classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (BRASIL, 2016a). Além disso, o Cloridrato de Fluoxetina é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e consta na atual Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2019c).



Fluoxetina

Fonte D

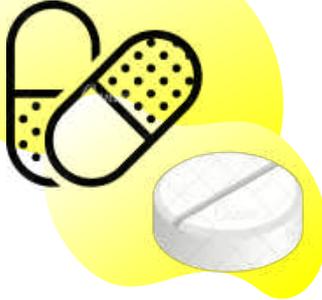
Indicações



O Cloridrato de Fluoxetina é indicado para o tratamento da depressão, estando associada ou não à ansiedade, sendo também indicado para o tratamento da bulimia nervosa, do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e do transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM), abrangendo, em complemento, casos de tensão pré-menstrual (TPM), irritabilidade e disforia (BRASIL, 2016b).



Apresentação

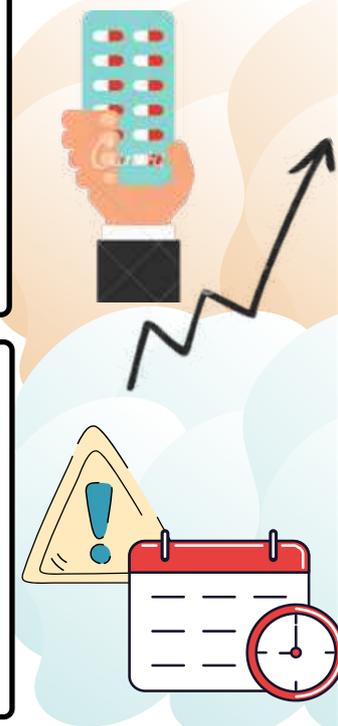


O Cloridrato de Fluoxetina apresenta-se na forma de cápsulas ou comprimidos para a administração oral. Em cada cápsula, há 22,40 mg de Cloridrato de Fluoxetina, equivalente a 20 mg de fluoxetina, sendo distribuído em embalagens que contém 28, 30 e 60 cápsulas (BRASIL, 2016b).

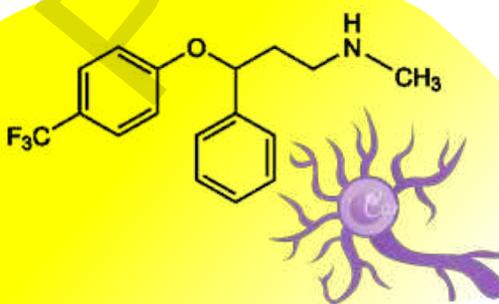
Posologia

A dose inicial de Cloridrato de Fluoxetina recomendada para tratamento da depressão é de 20mg, contudo, a partir das respostas ao tratamento, bem como da tolerabilidade do paciente, podem ocorrer acréscimos de 20mg, respeitando um período de 1-2 semanas, até a obtenção de resultados satisfatórios. Entretanto, a dose máxima permitida é de 80mg (BRASIL, 2016c). Vale salientar que a ingestão pode ser realizada de forma independente das refeições (BRASIL, 2016a).

Inicialmente, apenas para a remissão dos sintomas depressivos, a duração do tratamento consiste em 8-24 semanas, porém o tratamento de manutenção se faz necessário após o controle da sintomatologia dos episódios agudos e este, no entanto, varia a dose de acordo com cada usuário e seu período não pode ser determinado previamente. Além disso, a suspensão do medicamento deve ocorrer prioritariamente de maneira gradativa, havendo a redução na dose após um período de 6-8 semanas da remissão dos sintomas dos usuários (BRASIL, 2016a).

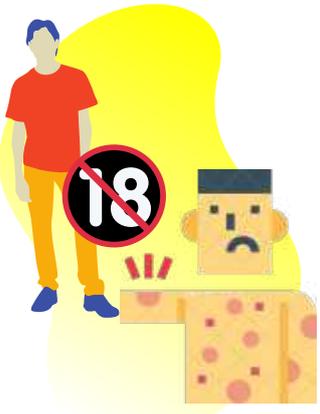


Farmacodinâmica



A propriedade farmacodinâmica de maior relevância do Cloridrato de Fluoxetina está associada à sua seletividade na inibição do transportador de serotonina responsável pela sua recaptação, dispondo de uma afinidade quase inexistente por outros receptores, como os dopaminérgicos e α_1 e α_2 -adrenérgicos (BRASIL, 2016b; BRASIL, 2019d)

Contraindicações

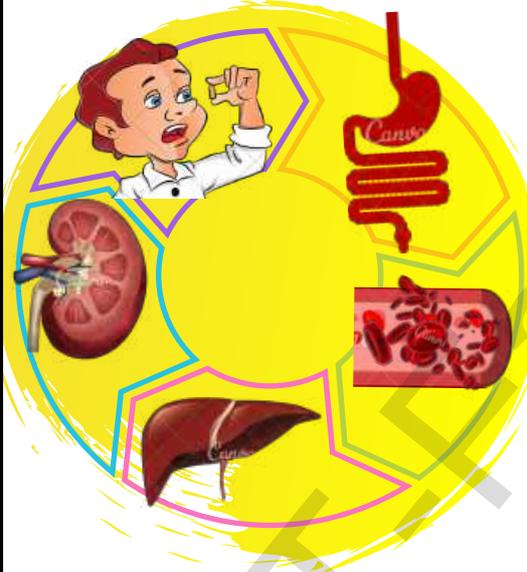


O uso de Cloridrato de Fluoxetina é contraindicado em menores de 18 anos e para indivíduos que possuam hipersensibilidade à fluoxetina ou a outro componente do medicamento. Também não é indicada a utilização concomitante com Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs), sendo recomendado o intervalo de 14 dias ao fim do uso de IMAOs para o início do tratamento com o outro medicamento, e o início da administração de IMAOs deve respeitar o intervalo de no mínimo cinco semanas após o fim do emprego do Cloridrato de Fluoxetina (BRASIL, 2019d).

Em relação à utilização deste medicamento por grávidas, devem ser avaliados os benefícios que justifiquem os riscos potenciais ao feto e aqueles relacionados ao não tratamento da depressão, visto que em alguns estudos foram observados que raramente os recém-nascidos apresentaram taquipneia, irritabilidade, tremores transitórios, dentre outros. Ainda, referente às lactantes, devem ser analisadas as mesmas considerações, pois no leite há a excreção de Cloridrato de Fluoxetina (BRASIL, 2019e).



Farmacocinética



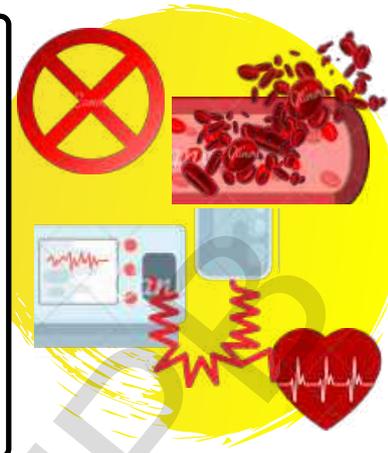
O Cloridrato de Fluoxetina é administrado por via oral, possui uma alta taxa de absorção e sua concentração plasmática máxima transcorre entre o intervalo de 6 a 8 horas após a ingestão. Além disso, esse fármaco se liga fortemente às proteínas plasmáticas e, dessa forma, há uma ampla distribuição corpórea. Já em relação a sua metabolização, a mesma ocorre no fígado, local em que a Fluoxetina é transformada em Norfluoxetina e em outros metabólitos não identificados, sendo excretados na urina. A meia-vida de eliminação da Fluoxetina acontece em 4 ou 6 dias, contudo, a de seu metabólito ativo (Norfluoxetina) varia entre 4 e 16 dias (BRASIL, 2019d).

Interações medicamentosas



A utilização do Cloridrato de Fluoxetina deve ser realizada de maneira cautelosa em casos de administração concomitante com medicamentos metabolizados pelo citocromo P4502D6, uma vez que a Fluoxetina inibe sua isoenzima e assim é necessário que ocorra o controle da dose a ser administrada do medicamento. Ainda, são relatadas modificações na quantidade de fármacos que atuam no sistema nervoso central presentes no sangue, bem como alterações nas concentrações plasmáticas de Fluoxetina são observadas ao haver a ingestão de outros medicamentos que também se liguem firmemente às proteínas plasmáticas (BRASIL, 2019d).

Além disso, merece uma atenção especial a coadministração de Varfarina e Cloridrato de Fluoxetina, visto que pode acarretar mudanças nos efeitos anticoagulantes e possibilitar sangramentos. As interações com anti-inflamatórios não esteroidais também são relatadas e, como efeito, tem-se a maximização do número de episódios de sangramento gastrointestinal. Por fim, não é recomendado que haja a utilização simultânea com a Tioridazina (antipsicótico) ou que a administração proceda antes de 5 semanas após o tratamento com Cloridrato de Fluoxetina, pois devido ao aumento dos níveis de Tioridazina, existe o risco de arritmias ventriculares e morte súbita (BRASIL,2020).



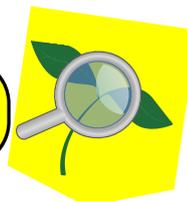
Cuidado farmacêutico



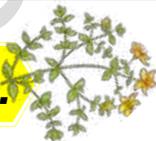
É importante que o farmacêutico atue no acompanhamento da utilização de antidepressivos, pois o simples esclarecimento a respeito da necessidade de espera de um período que varia de 4 a 8 semanas para esses medicamentos desencadearem efeito, já minimiza o abandono do tratamento e maximiza a adesão (BRASIL, 2017).

Paralelamente, apesar dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina serem bastante indicados em decorrência da sua melhor tolerabilidade (BRASIL, 2017), é fundamental que o farmacêutico busque o histórico do usuário, analisando os demais medicamentos utilizados a fim de evitar, no caso dos psicóticos, a síndrome serotoninérgica provocada pela utilização de dois ou mais medicamentos que aumentam a concentração de serotonina e podem causar o óbito do indivíduo (BRASIL, 2014a).

PLANTA EM FOCO



Hypericum perforatum L.



Fonte: SAAD et al. (2018)

Nome científico: *Hypericum perforatum* L. (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016; BRASIL, 2018; SAAD et al., 2018).

Família: Hypericaceae (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016; SAAD et al., 2018)

Nome popular: Erva-de-São-João, Hipérico (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016; BRASIL, 2018; SAAD et al., 2018).

Informações botânicas



A espécie *H. perforatum* é uma herbácea perene, nativa na Europa, Ásia, norte da África e nos Estados Unidos e cresce em abundância em regiões ensolaradas, secas e arenosas. Apresenta-se com um tamanho médio de 50 cm e tamanho máximo de 1 m, e é caracterizada por flores amarelas, de pequeno tamanho e dispostas no formato de pentâmeros, com minúsculos pigmentos escuros. Essa espécie é destaque no gênero *Hypericum*, que possui mais de 450 espécies, devido à sua aparência e suas propriedades químicas (CHIOVATTO et al., 2011; ALVES et al., 2014; BEZERRA et al., 2019).

Indicação

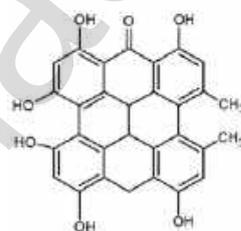
A *H. perforatum* é indicada principalmente para tratar quadros leves a moderados de depressão (WHO, 2002; BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016).



Constituintes químicos

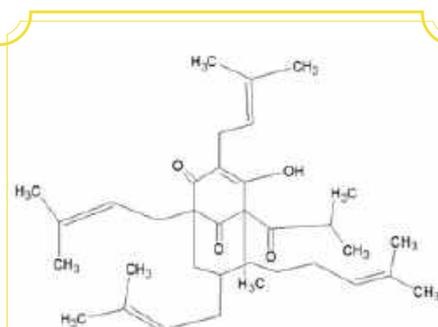


A atividade farmacológica dessa espécie se deve aos seus fitocomplexos, em destaque a Hipericina (atividade antidepressiva), metabólito secundário pertencente à classe das naftodiantronas e a hiperforina, composto da classe dos floroglucinois. Além desses, há outros compostos, como os metabólitos da classe das naftodiantronas (pseudohipericina, isohipericina e protohipericina), flavonoides (hiperosina, rutina e canferol), floroglucinois (adiperforina) e xantonas (CHIOVATTO et al., 2011; RUSSO et al., 2014; BRASIL, 2016; GALEOTTI, 2017; SAAD et al., 2018; BEZERRA et al., 2019;).



Hipericina

Fonte E



Hiperforina

Fonte E

Atividade farmacológica/Mecanismo de ação

A atividade antidepressiva atribuída a *H. perforatum* se deve a um sinergismo de mecanismos de ação distintos, os quais envolvem um aumento nos níveis de vários neurotransmissores, como **serotonina**, **dopamina**, **noradrenalina** e **glutamato** (envolvidos na regulação do humor, motivação e no sistema de recompensa). Tal aumento é realizado por meio da inibição de enzimas envolvidas no processo de receptação dos neurotransmissores, a exemplo da MAO (monoamina oxidase) e COMT (Catecol O-metiltransferase). Além disso, seus fitoconstituintes agem na inibição da recaptação do Ácido gama-aminobutírico, na modulação da síntese de citocinas (inibição da expressão da interleucina-6), atuam no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e alteram a expressão de receptores serotoninérgicos (RUSSO et al., 2014; SAAD et al., 2018; BEZERRA et al., 2019).

Apresentação



Apresentação: Com a finalidade antidepressiva, o *H. perforatum* é utilizado por como **medicamentos fitoterápicos**, mediante prescrição médica (BRASIL, 2016) e, no Brasil, está presente na lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado da RDC 26/2014 (SAAD et al., 2018). As principais formas de apresentação são comprimidos ou cápsulas que contêm o extrato seco ou tintura das partes aéreas da planta, como flores e folhas (BRASIL, 2016; BEZERRA et al., 2019).

Via de administração e posologia

Medicamentos à base de *H. perforatum* devem ser administrados por via oral (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016).



Para adultos, recomenda-se de 0,8 a 1,2 mL da tintura três vezes ao dia, ou 300 mg do extrato seco três vezes ao dia (BRASIL, 2016).

Crianças entre 6 a 12 anos, por sua vez, devem utilizar metade da dose adulta (BRASIL, 2014).



No que se refere à duração do tratamento, este período deve ser definido pelo médico, considerando a resposta terapêutica do usuário (BRASIL, 2014b).

Precauções

Essa planta apresenta efeito fotossensibilizante e, por isso, a exposição aos raios solares, sobretudo sem proteção, deve ser evitada durante a utilização de fitoterápicos à base dessa espécie (BRASIL, 2016; BRASIL, 2014b). Ademais, a administração da *H. perforatum* concomitante a medicamentos de uso contínuo deve ser feita de forma cuidadosa (BRASIL, 2016; BRASIL, 2014b). Por fim, o seu uso durante a gravidez e lactação não é recomendado, tendo em vista a ausência de dados suficientes que comprovem sua segurança durante esses períodos (EMA, 2009; BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016).



Efeitos adversos

A fotossensibilidade é o principal efeito adverso associado à H. perforatum, no entanto, em casos raros, podem ocorrer irritações gastrointestinais, fadiga, reações alérgicas e agitação (WOELK; BURKARD; GRÜNWARD, 1994; BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016).



Toxicidade

A segurança e tolerância da H. Perforatum é garantida mediante sua utilização correta sob supervisão médica (KNÜPPEL; LINDE, 2004; SAAD, et al., 2018).



Interações medicamentosas



Há evidências que a H. perforatum reduz os níveis séricos de fármacos como Ciclosporina (agente imunossupressor), Varfarina (anticoagulantes), Etililestradiol (anticoncepcional) (ERNST, 1999), Teofilina (antiasmático) (NEBEL, et al., 1999), Digoxina (antiarrítmico) (JOHNE, et al., 1999) e inibidores da protease do HIV, como o Inadivir (PISCITELLI, et al., 2000). Também é constatado que a associação da H. perforatum com medicamentos inibidores da MAO ou inibidores da recaptção de serotonina, como a Fluoxetina, pode desencadear a síndrome serotoninérgica (estimulação excessiva de receptores serotoninérgicos) (BRASIL, 2014b; BRASIL, 2016). Ademais, devido a sua ação fotossensibilizante, a H. perforatum não deve ser utilizada concomitantemente a outros medicamentos que apresentem esse efeito, como a Clorpromazina e a Tetraciclina (BRASIL, 2014b).

AGENDA



Congresso Online Internacional – Novas Abordagens em Saúde Mental Infanto-juvenil e Escola
Evento online
Data: 16 e 17 de outubro de 2020

I Congresso Online Internacional Novas Abordagens em Saúde Mental na Atenção Básica
Evento online
Data: 13 e 14 de novembro de 2020

I Congresso Online Internacional – Novas Abordagens em Saúde Mental às Populações Vulneráveis
Evento online
Data: 23 e 24 de outubro de 2020

Curso de Transtorno Ansioso e Depressivo
Evento online
Data: 11 de novembro a 7 de dezembro de 2020



DICA DE LEITURA



Título: O Futuro da Humanidade

Autor: Augusto Cury

O romance escrito pelo psiquiatra Augusto Cury tem como enredo a história de um jovem estudante de medicina, Marco Polo, que apresenta um grande senso de justiça e ética no que diz respeito às atribuições de sua profissão. No entanto, ao longo do seu curso, percebe que os seus professores, bem como os demais estudantes de medicina, não compartilham de seus pensamentos a respeito do cuidado ao paciente com distúrbios psiquiátricos. Dessa forma, Marco luta por um cuidado diferencial ao paciente, baseado não só no tratamento medicamentoso, mas como também no diálogo.



DICAS DE FILMES



Título: A Vida Não É um Sonho

Lançamento: 2000

Duração: 1h 50 min

Diretor: Darren Aronofsky

Gênero: Drama

O longa-metragem, baseado em fatos reais, relata a história do casal repleto de sonhos, Harry Goldfarb e Marion Silver. No entanto, ao embarcarem nessa jornada pela melhora em suas qualidades de vida, o filme demonstra como o vício das drogas prejudica o sucesso e felicidade do casal, bem como os que estão ao seu redor.



Título: Cisne Negro

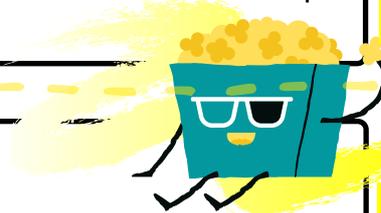
Lançamento: 2011

Duração: 1h 43 min

Diretor: Darren Aronofsky

Gênero: Drama/Suspense

Nina é uma bailarina cuja obsessão pela dança supera todas as facetas de sua vida. Quando o diretor artístico da companhia decide substituir sua prima bailarina para a produção de estreia de "O Lago dos Cisnes", Nina é sua primeira escolha. Sua concorrente é a novata Lily. Embora Nina seja perfeita para o papel do Cisne Branco, Lily personifica o Cisne Negro. A rivalidade entre as duas bailarinas se transforma em uma amizade distorcida e o lado obscuro de Nina começa a vir à tona



ENTREVISTA



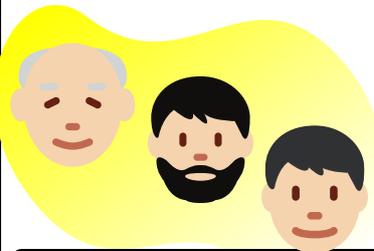
Entrevistado: Prof. Dr. Ernani Vieira de Vasconcelos Filho
Professor do Departamento de Promoção da Saúde do
Centro de Ciências Médicas da UFPB



1-O que entende por depressão? Quais são as principais causas da depressão evidenciadas na sua prática clínica?

Depressão é um estado emocional, marcado especialmente pela perda de prazer em coisas que antes davam prazer (anedonia). É um sentimento de tristeza durante a maior parte do dia, por pelo menos duas semanas.

Existem múltiplas razões pelas quais as pessoas adentram aos transtornos depressivos, porém, percebo que a principal delas é a falta de sentido para as coisas do dia-a-dia. Algumas pessoas não conseguem ver sentido em suas vidas ou nas coisas que fazem e, ao se depararem com obstáculos, como a morte de um ente querido ou diversas frustrações ou estressores, sofrem danos em sua saúde mental. É importante que as pessoas tenham um motivo para viverem e persigam essa motivação, de forma que, caso se deparem com situações difíceis, consigam superá-las mantendo-se saudáveis.



2-Como você tem observado a relação existente entre transtornos depressivos com a faixa-etária do indivíduo e com o sexo?

Em minha experiência clínica, é bastante nítido que os idosos e os jovens na faixa entre os 15 e 30 anos são os grupos mais prevalentes neste tipo de transtorno. Em relação ao gênero, devido às pressões sociais, bem como perdas familiares, as mulheres apresentam esse transtorno de maneira mais frequente em relação aos homens.



3-Quais os sinais e sintomas podem servir de alerta aos familiares e profissionais de saúde para que eles possam encaminhar o usuário para um diagnóstico de depressão mais preciso?

Deve-se observar o comportamento do indivíduo, investigando mudanças em sua forma de agir e lidar com os acontecimentos. Segundo a Diretriz de Saúde Mental-V (DSM-V), existem dois sintomas maiores da depressão, que são a anedonia, que é a perda de prazer em coisas que antes eram agradáveis, e o estado deprimido, em que a pessoa se sente deprimida na maior parte do dia.

Dessa forma, a depender do estado em que a doença se encontra, podem ser observados sintomas como fadiga, sensação de inutilidade ou culpa excessiva, distúrbios do sono, agitação e ideias recorrentes de morte ou suicídio. Este último é bastante preocupante e deve ser observado com cuidado, por isso, é importante o acompanhamento de um profissional habilitado, para que ocorra uma melhor compreensão do estado do paciente e, assim, se possa tomar as medidas necessárias para um tratamento adequado.



4-Quais são as etapas do processo de tratamento para um quadro depressivo? Como a família pode auxiliar no tratamento de um indivíduo com depressão?

Inicialmente, deve-se buscar o profissional da psiquiatria para avaliar qual o tipo de transtorno depressivo que está acometendo o indivíduo e qual a escolha terapêutica mais adequada para aquele usuário. A partir disso, é necessário que ocorra o repasse de informações acerca do tratamento, tanto ao indivíduo quanto aos familiares, para garantir a adesão ao medicamento e a eficácia da terapêutica escolhida. Associado a isso, o usuário deve receber acompanhamento psicoterapêutico para trabalhar as questões que o levaram ao quadro depressivo, ajudando na fase de remissão e manutenção da doença e evitando as recaídas. A mudança de estilo de vida também é importante e a família exerce fundamental importância nesse processo, proporcionando novas experiências positivas ao usuário, como a prática de atividades físicas, eventos ao ar livre, contato com a espiritualidade e práticas holísticas ou religiosas. A família deve ser sempre um pilar de suporte, sem minimizar ou subestimar a doença, sendo importante demonstrar carinho, amor e aceitação, evitando tratar o doente como um fardo ou alguém que “atrapalha”.



5-Dentre os medicamentos disponíveis para o tratamento da depressão, quais os que apresentam melhor resposta terapêutica?

A escolha do medicamento dependerá do tipo de transtorno que o usuário apresenta. Dessa forma, como a maioria dos transtornos depressivos vistos são do tipo moderado ou grave, sem sintomas psicóticos ou melancolia, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são os ideais. Como exemplo dessa classe de medicamentos, tem-se o Cloridrato de Sertralina que, além de possuir poucos efeitos colaterais, apresenta resposta eficaz com uma dose segura e não causa dependência. Há ainda os antidepressivos atípicos, como a Bupropiona que, a depender dos sintomas do indivíduo, pode ser mais adequada e promover uma melhora com mais bem-estar, sem atrapalhar a libido ou outros sintomas.



6-Em relação aos fitoterápicos, qual a sua experiência com esse segmento terapêutico? Você costuma prescrever medicamento fitoterápico?

Em relação aos fitoterápicos, tenho pouca experiência, porém, dentro da fitoterapia, o uso de chás é bastante aconselhado, especialmente aqueles com atividade calmante, como a camomila ou o maracujá, sendo regulamentados pela ANVISA devido suas propriedades.



7-Quais os parâmetros usados para avaliar a melhora clínica do usuário durante o tratamento?

Há diversos instrumentos que podem ser utilizados, como o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE), a escala de depressão de Beck-BDI, dentre outros. Porém, a observação e a escuta persistem sendo as melhores alternativas, pois pode-se realizar uma adequação do tratamento a partir das necessidades relatadas pelo usuário.



8- Em tempo de pandemia, tem aumentado a demanda de usuários com sintomas de depressão?

Bastante. A interação social é de suma importância na qualidade de vida e relações humanas, dessa forma o isolamento social provocado pela pandemia trouxe diversos estressores à saúde mental. O alto número de demissões, a adequação do desenvolvimento de atividades pelo modo remoto, o medo do contágio da doença para si e para os familiares, além de outros fatores, são mudanças que, ao serem inseridas no meio social, reformulam o modo de vida de todos e com isso trazem à tona muitos conflitos e preocupações. Além disso, devido ao maior período de reclusão, as pessoas que antes tinham as distrações do dia a dia, agora focam nas coisas mais presentes e fortes no cotidiano: os problemas.



9- Qual o impacto da depressão na saúde pública?

A depressão é uma doença que pode afetar qualquer faixa-etária, no entanto, existe uma prevalência entre jovens e adultos, sendo umas principais causas de incapacidade e invalidez, a qual afeta a produtividade no trabalho, nos estudos e na relação familiar, o que impacta não só na qualidade vida do doente, mas como também toda a família. Devido à prevalência na faixa-etária de jovens e adultos, essa doença é responsável por inúmeros pedidos de aposentadorias antecipada, o que onera os recursos públicos, afetando toda a sociedade. Além disso, a depressão está relacionada ao desenvolvimento de outras comorbidades, o que acentua os casos de incapacidade dos que são acometidos. Além disso tem-se todo um custo com aquisição de medicamentos e internações hospitalares, o que representa transtornos econômicos para o indivíduo e para o sistema de saúde.

Comissão editorial

Profa. Dra. Leônia Maria Batista
Prof. Dr. Climério Avelino Ribeiro

Diagramação

Caio Abreu Monteiro
Fernanda Ellen C. da Silva
Marina Barros de O. Santos
Nathyelle Correia Lira
Paulo Gabriel L. dos S. Lopes



REFERÊNCIAS

- AL-SNAFI, A. E.; TALAB, T. A.; MAJID, W. J. Medicinal plants with central nervous activity-An overview (Part 1). **IOSR Journal of pharmacy**, v. 9, n. 3, p. 52-102, 2019.
- ALTENHOFEN, S. **Avaliação dos efeitos de fármacos benzodiazepínicos sobre o catabolismo de nucleotídeos, nucleosídeos e acetilcolina em encéfalo de Zebrafish adulto (Danio rerio)**, 2013. 133f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular) - Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2013.
- ALVES, A. C. S. et al. Aspectos botânicos, químicos, farmacológicos e terapêuticos do *Hypericum perforatum* L. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 3, p. 593-606, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.
- BARRETO, M. A. M et al. As consequências da diminuição de dopamina produzida na substância nigra: uma breve reflexão. **Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente**. Aracajú, v. 4, n. 1, p. 83-90, 2015.
- BARRETO, Y. C. et al. Dissecção farmacológica da neurotransmissão monoaminérgica em nauphoetacinerea: serotonina como inibidor da resposta motora. **Anais do 10º Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão - SIEPE**, 2018.
- BASTOS, T. C. N. M. **A Neurobiologia da Depressão**. 2011. 50f. Dissertação (Mestrado em Psiquiatria) - Faculdade de Medicina Universidade do Porto, 2011. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/61071/2/TeseTeresaBastos.pdf>>. Acesso em: 10 jul. 2020.
- BEZERRA, Andrefferson Luan Dantas. **Uso da planta medicinal Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) no tratamento da depressão**. 2019. 35 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité – Paraíba – Brasil, 2019.
- BORODINSKY, Laura N. et al. Dynamic regulation of neurotransmitter specification: relevance to nervous system homeostasis. **Neuropharmacology**, v. 78, p. 75-80, 2014.
- BRASIL. Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Memento Fitoterápico Farmacopeia Brasileira**. 1º ed. Brasília. 2016.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**. 1º Suplemento. Brasília, 2018.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**. 1ª ed. Brasília, 2011.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos (SUMED). **Parecer Público. Bases Técnicas e Científicas da Conclusão da Análise do Registro de Medicamento: Cloridrato de fluoxetina**. Brasília, 2016a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmVisualizarAnalise.asp?pType=base&id=1726763&r1=802853>. Acesso em: 09 jul. 2020.
- BRASIL. **Bulas padrão de medicamentos fitoterápicos ao profissional de saúde de *Hypericum perforatum***. 2014b. Disponível em: < <http://portal.anvisa.gov.br/bulas-padrao-de-medicamentos-fitoterapicos>>. Acesso em.: 15 jun. 2020.
- BRASIL. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CRF-SP). **Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. 1ª ed. São Paulo: CRFSP, 2015.
- BRASIL. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Farmácia Clínica no Mundo. Antidepressivos em Idosos. **Revista do Farmacêutico**, n. 129, fev.-mar.-abr./2017.
- BRASIL. CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Fascículo X: Cuidados Farmacêuticos no Tratamento de Pacientes com Depressão**. São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2014a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2019d. **Bulário eletrônico: Cloridrato de Fluoxetina.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmVisualizarAnalise.asp?pType=bula&id=11761852&r1=802853>. Acesso em: 06 jul. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2019e. **Bulário eletrônico: Cloridrato de Fluoxetina.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/Fila_de_analise/frmVisualizarAnalise.asp?pType=bula&id=11761850&r1=802853>. Acesso em: 09 jul. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2020. **Bulário eletrônico: Cloridrato de Fluoxetina- União Química Farmacêutica Nacional S.A.**

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** 2019a. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **AVC: o que é, causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. 2019b.** Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidente-vascular-cerebral-avc>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** 2019a. Disponível em <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/depressao>> Acesso em: 05 jul. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão pós-parto: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção.** 2019b. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/saude-mental/depressao-pos-parto#:~:text=A%20depress%C3%A3o%20p%C3%B3s%20parto%20%C3%A9,conhecida%20como%20psicose%20p%C3%B3s%20parto.>>. Acesso em: 05 jul. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Epilepsia.** 2015. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2046-epilepsia#:~:text=%C3%89%20uma%20altera%C3%A7%C3%A3o%20tempor%C3%A1ria%20e,expressa%20por%20crises%20epil%C3%A9pticas%20repetidas.>>. Acesso em: 20 ago. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº315, de 30 de março de 2016.** 2016c. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>> Acesso em: 06 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020.** Brasília, 2019c. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf>. Acesso em 09 jul. 2020.

BRASIL. Associação Médica Brasileira (AMB). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Depressão unipolar: diagnóstico.** 2011. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/ans/depressao_unipolar-diagnostico.pdf. Acesso em: 21 de ago. 2020.

CARR, G. V. LUCKI, I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: A review of animal studies. **Psychopharmacology.** v. 213,p. 265–287, 2011.

CHIOVATTO, Renato Davino et al. Fluoxetina ou Hypericum perforatum no tratamento de pacientes portadores de transtorno depressivo maior leve a moderado? Uma revisão. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde,** v. 36, n. 3, 2011.

COLEMAN, J. A.; GREEN, E. M.; GOUAUX, E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. **Nature.** v. 532, p. 334–339, 2016.

COSTA, A. S. V. **Neurotransmissores e Drogas: Alterações e implicações clínicas.** 2015. 57f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, 2015.

- COWEN, P.; BROWNING, M. **What has serotonin to do with depression?** *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. v.14, n.2, p.158–60, 2015
- DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A. **Anatomia humana sistêmica e segmentar**. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2007.
- DAVID, D. J.; GARDIER, A. M. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*, v. 42, n. 3, p. 255-263, 2016.
- DE AVILA, Renato Jose. **"A pílula da felicidade": a demanda e o consumo de Fluoxetina e suas relações com os imperativos do discurso capitalista**. 2014. 75f. Dissertação (Mestrado em Psicologia) - Faculdade de Filosofia e Ciências Humanas. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.
- DE PAULA, L. H. **A influência da depressão dos docentes em sua prática pedagógica no ensino fundamental de duas escolas municipais da cidade de Santos-São Paulo-Brasil**. 2019. 116f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Educação) - Universidad Autónoma de Asunción, Asunción, Paraguay, 2019.
- ERNST, E. Second thoughts about safety of St John's wort. *Lancet*, v. 354, p. 2014-2016, 1999.
- European Medicines Agency. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). 2009. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use_en.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2020.
- FEKADU, N.; SHIBESHI, W.; ENGIDAWORK, E. Transtorno depressivo maior: fisiopatologia e manejo clínico. *Journal of Depression and Anxiety*, v. 6, n. 1, pág. 255-257, 2017.
- FERNANDES, J. S. G.; ANDRADE, M. S. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. *Psicologia, Saúde & Doenças*, v. 18, n. 1, p. 131-140, 2017.
- FERRARI, F.; VILLA, R. F. The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Molecular neurobiology*, v. 54, n. 7, p. 4847-4865, 2017.
- FLECK, M. P. A. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Revista brasileira de psiquiatria = Brazilian journal of psychiatry*, v. 31, supl. 1, p. S7-S17, São Paulo, 2009.
- FLECK, M. P. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 25, n. 2, p. 114-122, 2003.
- FRANCO, Suélen Matozo; DA COSTA, Flávia Zimmerle Nóbrega; DE SOUZA LEÃO, André Luiz Maranhão. Depressão: mal do século ou demanda do século?. *Farol-Revista de Estudos Organizacionais e Sociedade*, v. 3, n. 6, p. 325-373, 2016.
- FREDERICK, A. L.; STANWOOD, G. D. Drugs, biogenic amine targets and the developing brain. *Developmental Neuroscience*, v. 31, n. 1-2, p. 7-22, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786771/>> Acesso em: 10 jul. 2020.
- GALEOTTI, Nicoletta. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of ethnopharmacology*, v. 200, p. 136-146, 2017.
- GOEL, N.; INNALA, L.; VIAU, V. Sex differences in serotonin (5-HT) 1A receptor regulation of HPA axis and dorsal raphe responses to acute restraint. *Psychoneuroendocrinology*. v. 40, n.1; p. 232–241, 2014.
- GOLAN, D. E., et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- GUERRA, T. R. B. et al. Métodos de Rastreamento da Depressão em Pacientes Ambulatoriais com Insuficiência Cardíaca. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 31, n. 4, p. 414-421, 2018.

HAASE, J.; BROWN, E. Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression - A central role for the serotonin transporter? **Pharmacology and Therapeutics**, v.147, p.1–11, 2015.

HORWITZ, A. V.; WAKEFIELD, J. C.; LORENZO-LUACES, L. History of depression. **The Oxford handbook of mood disorders**, p. 11-23, 2016.

JOHNE, A.; BROCKMÖLLER, J.; BAUER, S.; MAURER, A.; LANGHEINRICH, M.; ROOTS, I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 66, n. 4, p. 338-345, 1999.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KHOURI, A. G.; SANTOS, S O. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: uma opção segura no tratamento da depressão em idosos. **Referências em Saúde da Faculdade Estácio de Sá de Goiás-RRS-FESGO**, v. 2, n. 1, p. 126-134, 2019.

KNÜPPEL, L.; LINDE, K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. **Jornal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 11, p. 1470-1479, 2004.

KREBS, C.; WEINBERG, J.; AKESSON, E. **Neurociência Ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

LEVIS, B.; BENEDETTI, A.; THOMBS, B. D. Precisão do Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9) para triagem para detectar depressão maior: meta-análise de dados de participantes individuais. **BMJ**, v. 365, 2019.

MARCONI, E. V. N. Depressão infantil: uma revisão bibliográfica. **Psicologia.pt - O portal dos psicólogos**, 2017.

MARTIN, M. J. **Neuroanatomia Texto e Atlas**. 4 ed. Porto Alegre: Grupo A, 2013.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.

MUNIZ, R. M. C. C. et al. Plantas medicinais da RENISUS de atuação central. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 24, n. 1/3, p. 75-80, 2013.

NEBEL A.; SCHNEIDER, B. J.; BAKER, R. K.; KROLL, D. J. Potential metabolic interaction between St John's wort and theophylline. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p. 502, 1999.

NETTER, F. H. **Atlas de anatomia humana**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

NUNES, C. C. R. R. **Correlatos de ansiedade, depressão e suicidalidade nas minorias sexuais**. 2019. 88f. Dissertação (Mestre em Psicopatologia) - Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2019.

O'MAHONY, S. M. et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behavioural Brain Research**. v. 277, p.32–48, 2015.

OLIVEIRA, J. V. **Amitriptilina: um levantamento bioinformático**. 2018. 32f. Monografia (Graduação em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, 2018.

PEREIRA, L. G. G. **Depressão, o mal do século xxi: possíveis diagnósticos e tratamento**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Farmacologia) - Universidade Federal de Minas, 2015. Disponível em: < https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-A3YF3Z/1/lucelia_tcc.pdf> Acesso em: 21 ago 2020.

PERES, M. F. P. Melatonina, aminoácidos e a fisiopatologia da enxaqueca: a ponta ou o fragmento do iceberg? **Migrãneascefaléias**, v.8, n.1, p.16-19, 2005.

PINHO, D. V. A. **Modulação Purinérgica da Transmissão Noradrenérgica no Córtex Cerebral**, 2010. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade de Aveiro, 2010.

PISCITELLI, S. C.; BURSTEIN, A. H.; CHAITT, D.; ALFARO, R. M.; FALLOON, J. Indinavir concentrations and St John's wort. **Lancet**, v. 355, p. 547- 548, 2000..

QUEVEDO, J.; NARDI, A. E.; SILVA, A. G. **Depressão: teoria e clínica**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. RANG, H. P., et al.

Rang & Dale: **Farmacologia** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

RUSSO, Emilio et al. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug–drug interactions. **Phytotherapy research**, v. 28, n. 5, p. 643-655, 2014.

SAAD, G. A. et al. **Fitoterapia Contemporânea- Tradição e Ciência na Prática Clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SANTOS, I. S. et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 1533-1543, 2013.

SANTOS, J. F. **A influência da serotonina na fisiologia da depressão**. Tese de Doutorado, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Muniz, 2016.

SCHUH, C. U. **Fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes com diagnóstico de depressão**. 2017. 39f. Monografia (Bacharel em nutrição) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

SEZINI, A. M.; COUTTO GIL, C. S. G. Nutrientes e depressão. **Vita et Sanitas**, v. 8, n. 1, p. 39-57, 2014.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 7. ed. Artmed editora, 2017.

STOPA, S. R. et al. Prevalência de alto relato de depressão no Brasil: Resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **VER BRAS EPIDEMIOL**. Brasília, v. 18, p. 170-180, 2015.

TOROTRA, G. J.; NIELSON, M. T. **Princípios de Anatomia Humana**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.

VIEIRA, R. M. et al. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010160832005000700005>. Acesso em: 10 jul. 2020.

WHO (World Health Organization). **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization; 2017.

WILLARD, S. S.; KOOCHKPOUR, S. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. **International Journal of Biological Sciences**, v.9, n. 9, p. 948-959, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805900/>>. Acesso em: 10 jul. 2020

WOELK, H.; BURKARD, G.; GRÜNWALD, J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, v. 7, n. 1, p. 34-38, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OPAS/OMS). Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Saúde Mental. **Folha informativa – transtornos mentais**. 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5652:folha-informativa-transtornos-mentais&Itemid=839> Acesso em: 05 jul. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Monographs on selected medicinal plants**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, v. 2, p. 149-171, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neurologia e Saúde pública**. 2020b. Disponível em: <who.int/mental_health/neurology/en/> Acesso em: 21 ago 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Saúde Mental: transtornos mentais, desordem mental**. 2020a. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/management/en/ Acesso em: 21 ago 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **What are neurological disorders?** 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/>>. Acesso em: 20 ago 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-10 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems**. 10 rev, 2019b. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F30-F39>>. Acesso em: 02 jul 2020..

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics**. 2019a. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>>. Acesso em: 03 jul 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **What are neurological disorders?** 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/>>. Acesso em: 03 jul 2020.

YANO, J. M. et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Cell**, v.161, n.2, p. 264–276, 2015.

FONTE A. IMAGEM. Disponível em: <https://pt.sainte-anastasie.org/articles/neurociencias/catecolaminas-tipos-y-funciones-de-estos-neurotransmisores.html>

FONTE B. IMAGEM. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/pnas/108/49/19796/F1.large.jpg?width=800&height=600&carousel=1>

FONTE C. IMAGEM. Disponível em: KATSU, Y.; IGUCHI, T. Cortisol. In: Handbook of hormones. Academic Press, 2016. p. 533-e95D-2.

FONTE D. IMAGEM. Disponível em: STULZER, H. K; TAGLIARI; M. P. Avaliação da Compatibilidade entre a Fluoxetina e Excipientes usados na fabricação de cápsula pela Farmácia Magistral. **Visão Acadêmica**, v. 7, n. 1, 2006.

FORTE E. IMAGEM. Disponível em: NUNES, A. Utilização da Planta Medicinal Erva-de-São-João (*Hypericu perforatum* L.) no Tratamento da Depressão. **Visão Acadêmica**, v. 19 n. 3, 2018.