



## Abordagem da depressão maior em idosos: medidas não medicamentosas e medicamentosas

Lenita Wannmacher\*

### Resumo

Em idosos, a depressão maior unipolar, em diferentes graus, se associa ao próprio processo de envelhecimento (déficits físicos e cognitivos relacionados à idade) e a comorbidades, uso continuado de alguns medicamentos, adversidades emocionais e mudanças de estilo de vida. Por outro lado, a depressão piora a comorbidade, diminui a qualidade de vida e aumenta a mortalidade. A doença não costuma ser corretamente diagnosticada em nível de atenção primária. Mesmo quando reconhecida, os pacientes não recebem manejo adequado. Assim, é importante comparar intervenções medicamentosas e não medicamentosas sobre eficácia, tolerabilidade e aceitabilidade no manejo agudo dessa condição e sobre as taxas de recidiva. Embora os antidepressivos sejam o esteio maior da doença, sua eficácia é por vezes insuficiente, e os efeitos adversos estão presentes, podendo causar suspensão do tratamento. A associação de medidas medicamentosas e psicológicas pode ser mais eficaz do que cada terapia em separado. Devido à fragilidade dos idosos, as decisões de tratamento devem basear-se em segurança, aceitabilidade pelo paciente e custo.

### Introdução

Os distúrbios depressivos caracterizam-se por tristeza persistente, falta de interesse e reduzida energia, que afetam o funcionamento cotidiano. Tais manifestações ocorrem em depressão maior, distímia e tipos não especificados de depressão, distúrbios que se distinguem em termos de intensidade, duração e modo de apresentação. A depressão maior de leve a moderada caracteriza-se por episódios de sintomas depressivos e alguma incapacidade funcional. A considerada grave acompanha-se de agitação e retardo psicomotor, além de marcados sintomas somáticos.<sup>1</sup>

Revisão sistemática<sup>2</sup> de estudos realizados em pessoas com 55 anos ou mais mostrou que, em média, a prevalência de depressão é de 14,4% no âmbito hospitalar, 10,4% na comunidade e 7,7% em pacientes da atenção primária. Os fatores de risco associados incluíram gênero feminino, história de doenças cerebrovasculares, distúrbio de ansiedade generalizada, solidão e atendimento institucional de longo prazo. As diferenças metodológicas não permitiram verificar a prevalência de depressão concomitante com déficit cognitivo.

Coorte<sup>3</sup> de três anos de duração (n=3.214 pacientes não demenciados com mais 75 anos ou mais) mostrou incidência de depressão de 36,8 e 46 por 1.000 pessoas-anos em homens e mulheres, respectivamente (diferença de sexo:  $P=0,069$ ), a qual aumentou signifi-

cativamente com idade (85 anos ou mais), incapacidade de locomoção, diminuição de visão, prejuízo cognitivo leve, percepção subjetiva de perda de memória e tabagismo atual.

Nesse texto, será tratada a abordagem terapêutica da depressão maior unipolar, sem melancolia, deixando-se de lado a distímia e o distúrbio bipolar.

A depressão maior em idosos pode diferir da que se apresenta em adultos mais jovens, em termos de etiologia, manifestações, tratamento e desfechos. Pode provir de inúmeras condições ou se associar a elas, tais como: processos crônicos relacionados à idade (cardiovasculares, inflamatórios, endócrinos, autoimunes); uso continuado de alguns medicamentos (anti-hipertensivos, antineoplásicos, propranolol, corticosteroides); adversidades psicológicas (empobrecimento, isolamento social, abandono ou falta de solicitude de familiares, famílias pouco estruturadas, incapacidade funcional, vulnerabilidade social); mudanças de estilo de vida (diminuição de atividades diárias, dependência de outras pessoas no exercício de atividades cotidianas, moradia em casas geriátricas); e déficits cognitivos. Fatores hereditários também contribuem. Nessas pessoas, a depressão piora a comorbidade, diminui a qualidade de vida e aumenta a mortalidade.<sup>4</sup>

A depressão que necessita intervenção é encontrada em 10% das pessoas acima de 60 anos. Em mais da metade dessas pessoas, os sintomas são recorrentes. Em idosos que vivem em instituições geriátricas, a depressão

\* Lenita Wannmacher é Médica pela UFRGS, Mestre em Medicina: Área de Concentração em Nefrologia pela UFRGS. Foi professora de Farmacologia Clínica na UFRGS e na Faculdade de Medicina da UPF, Passo Fundo, RS. Currículo completo disponível em: <<http://lattes.cnpq.br/0585576657219394>>.

é encontrada em mais de 40% dos residentes. Em muitos casos, os cuidadores não reconhecem a depressão.

O manejo dessa condição pode ser feito com antidepressivos e medidas não medicamentosas.

Ampla revisão sistemática<sup>5</sup> avaliou a eficácia e a segurança das seguintes intervenções: antidepressivos tricíclicos (ADTs), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), venlafaxina, prescrição contínua de antidepressivos, aumento de efeito antidepressivo com lítio ou pindolol, eletroconvulsoterapia (ECT), exercício e erva-de-são-joão. A prescrição de qualquer antidepressivo testado, mesmo de ADTs em baixas doses, mostrou-se superior ao placebo no manejo da depressão de leve a moderada ou grave. A comparação entre diferentes grupos de antidepressivos mostrou benefício definido e nenhuma diferença significativa entre eles. Os IMAOs foram benéficos em quadros atípicos de depressão. A ECT foi eficaz em depressão grave. A erva-de-são-joão foi mais eficaz do que placebo e provavelmente efetiva em depressão leve a moderada. O uso continuado de antidepressivos reduziu o risco de recidiva após a recuperação do quadro agudo. Aumento de efeito antidepressivo com lítio ou pindolol e exercício não mostraram benefício definido.

Portanto, em quadros agudos, o tratamento se faz com **medicamentos**, selecionando-se aqueles com menor potencial de efeitos adversos e de interações medicamentosas. Embora com eficácia similar, variam seus perfis de efeitos adversos. Nos tratamentos de manutenção, todos os medicamentos se mostram benéficos, reduzindo as taxas de recidiva, se utilizados por períodos adequados.

Outra ampla revisão sistemática<sup>1</sup> mostrou que **terapia cognitivo-comportamental** e **psicoterapia interpessoal** como tratamento inicial melhoram os sintomas em depressão leve a moderada. A combinação de tratamento psicológico com antidepressivos pode ser mais eficaz do que cada terapia em separado. Não se sabe se a **terapia de solução de problemas**, bem como a terapia cognitivo-comportamental e programas de prevenção de recidivas são eficazes em reduzir o risco de recidiva após a recuperação. Sistemas de cuidado podem melhorar a eficácia do tratamento para depressão.

Revisão sistemática<sup>6</sup> de 37 estudos (n=7.024) avaliou o papel de intervenções psicológicas para tratar depressão em nível de atenção primária. Terapia cognitivo-comportamental presencial, remota ou com mínimo contato, aconselhamento e psicoeducação presencial e auto-ajuda guiada foram superiores a placebo ou cuidado usual, o que não ocorreu com terapia de solução de problemas e terapia interpessoal.

Meta-análise<sup>7</sup> de 35 estudos (3.721 pacientes) que compararam antidepressivos *versus* psicoterapias avaliou a existência de viés potencial entre eles, uma vez que os primeiros são duplo-cegos e controlados por placebo, ao contrário dos segundos que não são cegos para a condição experimental, o que em princípio favoreceria as intervenções psicológicas. No entanto, não se encontrou diferença entre psicoterapia e farmacoterapia, nos estudos controlados por placebo. Nos que não incluíram o placebo (pacientes e clínicos não desconheciam a intervenção), houve pequena, mas significativa, diferença que mostrou maior efeito da farmacoterapia.

A classificação de efeito de diferentes terapias está resumida no Quadro I.

O tratamento de depressão maior deve ser feito no âmbito da atenção primária, já que é doença prevalente e com apresentação diversificada, frequentemente motivando consultas a clínico ou médico de família. Esses profissionais devem estar atentos aos sintomas e sinais da doença, pois não costuma ser corretamente diagnosticada.<sup>8</sup>

Mesmo quando reconhecida, os pacientes não recebem manejo adequado.<sup>9</sup>

## Medidas medicamentosas

Intervenções psicológicas e farmacológicas são eficazes no tratamento da depressão maior, mas os antidepressivos permanecem como o maior esteio no manejo sintomático da depressão. Entretanto, devido à fragilidade dos idosos, os resultados da farmacoterapia devem ser bem balanceados com relação à sua segurança. A necessidade de uso prolongado, as comuns comorbidades nessa faixa etária e a frequente polifarmácia acentuam potenciais efeitos adversos e interações perigosas. Associados ao processo físico do envelhecimento apresentam-se os problemas sociais – como a institucionalização – que concorrem para as dificuldades no manejo adequado dos medicamentos. Tal potencial de risco, aliado a não resposta em alguns pacientes, propicia o uso conjunto da farmacoterapia com medidas não medicamentosas, essas, em geral, não se acompanhando de eventos adversos de monta.

O enfoque biológico considera que monoaminas endógenas – serotonina, norepinefrina e dopamina – existam em menor quantidade nas sinapses de neurônios cerebrais em quadros de depressão. Por isso os fármacos elencados como antidepressivos direcionam-se fundamentalmente a essa causação. Antidepressivos menos seletivos interagem com outros receptores, o que explica alguns dos efeitos adversos. Agomelatina é agonista em receptores de melatonina e antagoniza serotonina ao se acoplar a receptores

Quadro I. Categorização de diferentes medidas terapêuticas em depressão maior em idosos<sup>6,7</sup>

| Opção terapêutica                                                            | Benefício definido | Benefício provável | Benefício desconhecido |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Antidepressivos tricíclicos (ADT) mesmo em baixas doses                      | X                  |                    |                        |
| Inibidores seletivos da captação de serotonina (ISRS)                        | X                  |                    |                        |
| Inibidores da monoamina oxidase (IMAO) em falha de tratamento com outros ADs | X                  |                    |                        |
| Venlafaxina                                                                  | X                  |                    |                        |
| Prescrição continuada de ADs para reduzir taxas de recidivas                 | X                  |                    |                        |
| Prescrição de lítio para aumentar a eficácia de ADs em depressão resistente  |                    |                    | X                      |
| Eletroconvulsoterapia em depressão aguda grave                               | X                  |                    |                        |
| Erva-de-são-joão ( <i>Hypericum perforatum</i> )                             |                    | X                  |                        |
| Exercício                                                                    |                    |                    | X                      |
| Terapia cognitivo comportamental                                             | X                  |                    |                        |
| Aconselhamento/psicoeducação presencial e auto-ajuda guiada                  | X                  |                    |                        |
| Terapia de solução de problemas e terapia interpessoal                       |                    |                    | X                      |
| Mudanças de estilo de vida                                                   |                    |                    | X                      |

ADs – antidepressivos

5-HT<sub>2c</sub>. Uso repetido desses agentes leva a adaptações nucleares e celulares, incluindo acúmulo intraneuronal de AMP cíclico e fatores regulatórios nucleares.

Inibidores seletivos da monoamina oxidase A (IMAO-A) inibem a enzima responsável pela degradação metabólica de noradrenalina, serotonina e dopamina em sistema nervoso central e periferia. Os reversíveis (moclobemida) são em geral mais bem tolerados e causam poucas interações alimentares, porém são em geral menos eficazes. Os irreversíveis são mais eficazes, mas induzem mais efeitos adversos, uma vez que a inibição não é seletiva.

As classes de antidepressivos mais frequentemente prescritos e seus principais representantes podem ser vistos no Quadro II.

Com a evolução das pesquisas e o crescimento do elenco de antidepressivos, é comum o surgimento de “famílias” desses fármacos, acarretando a existência de *me toos*, sem diferença de eficácia e segurança e com preços de mercados mais altos, por serem mais novos no mercado. Já a aborda-

gem de inibição concomitante de mais neurotransmissores envolvidos na depressão gerou novos antidepressivos com diferenças mais marcantes, principalmente em relação à segurança. Porém, demonstram similar eficácia.

Antidepressivos em monoterapia e combinados não mostraram diferenças em termos de resposta a tratamento, taxas de recidiva e abandono de tratamento. Ambas as modalidades produziram relevante redução de sintomas em tratamento agudo de pacientes com depressão resistente.<sup>10</sup>

Mostram-se aqui várias comparações relativas a eficácia e segurança entre classes terapêuticas e representantes usados em depressão de idosos,

Revisão Cochrane<sup>11</sup> de 17 estudos realizados em idosos e em pacientes com doenças físicas graves analisou a eficácia de **antidepressivos tricíclicos** (n=245) *versus* placebo (n=223), **inibidores seletivos da recaptação de serotonina** (n=365) *versus* placebo (n=372) e **inibidores da monoamino oxidase** (n=58) *versus* placebo (n=63),

Quadro II. Classes de antidepressivos e seus principais representantes

|                                                                  |                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antidepressivos tricíclicos                                      | imipramina, desipramina, trimipramina, clomipramina, norclomipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, doxepina, amoxapina, dotiepin ou dosulepina |
| Antidepressivos atípicos                                         | mianserina, trazodona, nefazodona, bupropiona, maprotilina, viloxazina, mirtazapina                                                                            |
| Inibidores seletivos da recaptação de serotonina                 | fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram, norcitalopram, tianeptina, trazodona, mianserina                                    |
| Inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina              | reboxetina, lofepramina, viloxazina                                                                                                                            |
| Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina           | milnaciprana, duloxetina                                                                                                                                       |
| Inibidores da recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina | venlafaxina, desvenlafaxina                                                                                                                                    |

todos em doses convencionais e administrados por pelo menos seis semanas. Todas as três classes se mostraram significativamente superiores ao placebo (OR: 0,32, 0,51 e 0,17, respectivamente).

Em revisão Cochrane<sup>12</sup> de 32 ensaios clínicos (2000 pacientes institucionalizados ou vivendo em comunidade), **antidepressivos tricíclicos clássicos** (ATC) e **antidepressivos relacionados aos ATC** (ATCr) foram comparados a **inibidores seletivos da recaptação de serotonina** (ISRS), não mostrando diferença de eficácia entre si. Entretanto, ATC clássicos e ATC relacionados mostraram diferente perfil de efeitos adversos e se associaram a diferentes taxas de desistência de tratamento quando comparados com ISRS. ADT clássicos foram menos favoráveis do que ISRS em termos de número de pacientes que desistiram do tratamento por qualquer razão (RR=1,23) e devido a efeitos adversos gastrointestinais e neuropsiquiátricos (RR=1,36).

Outra revisão Cochrane<sup>13</sup> de 98 estudos comparou a eficácia de **ISRS** (n=5044) com a de outros antidepressivos (n=4510). Os ISRS se mostraram significativamente superiores aos antidepressivos alternativos ( $P < 0,001$ ), mas foram similares aos antidepressivos tricíclicos.

Referências atuais relativas ao efeito de **inibidores da monoamino oxidase** (MAO) sobre depressão são poucas. Os inibidores da MAO-A atuam sobre os níveis de múltiplas monoaminas. Em um estudo,<sup>14</sup> **moclobemida**, inibidor reversível, foi administrada em doses repetidas por seis semanas a 13 pacientes com depressão maior e dez controles. Nos primeiros, a MAO-A diminuiu significativamente em todas as regiões cerebrais em comparação com os controles ( $P < 0,001$ ). Estimou-se a ocupação cerebral de moclobemida como sendo de 74%, ao passo que a de erva-de-são-joão, também testada, foi menos de 5%, mostrando que o extrato da planta não pode ser considerado como inibidor de MAO-A. A magnitude do bloqueio de MAO-A excedeu a elevação da enzima durante a doença em 30%.

Em pequeno ensaio clínico randomizado, em paralelo e controlado por placebo, **moclobemida** (450 mg/dia) foi comparada com imipramina (150 mg/dia) em depressão breve recorrente (DBR), distúrbio depressivo sem comprovado tratamento farmacológico ou psicológico. Nenhum dos fármacos evidenciou eficácia em comparação ao placebo em redução de gravidade, duração ou frequência dos episódios depressivos.<sup>15</sup>

**Selegilina** oral, inibidor seletivo de MAO-B, em altas doses, mostrou-se eficaz em depressão maior, mas perdeu a seletividade e apresentou potencial para interações com alimentos e outros fármacos, à custa da preservação de tiramina. Por isso desenvolveu-se uma formulação

transdérmica (STS), com ocupação cerebral sustentada, inibição central de MAO A e B, mas com mínimos efeitos de MAO-A nos sistemas gastrointestinal e hepático, reduzindo as interações com alimentos ricos em tiramina.<sup>16</sup>

Ensaio randomizado,<sup>17</sup> duplo-cego e controlado por placebo avaliou o efeito de **STS** (sistema transdérmico de selegilina), na dose de 6 mg/24h, sobre a taxa de recidiva em 322 pacientes com depressão maior em remissão. O tratamento ativo foi significativamente superior ao placebo (HR=0,48). Os preditores de recidivas foram idade, distúrbio alimentar prévio e ideação suicida.

O uso de **lítio** em tratamento de depressão unipolar proveio de sua eficácia em doença bipolar e em depressão resistente. Porém há considerável incerteza sobre sua eficácia em depressão unipolar recorrente. Revisão Cochrane<sup>18</sup> de oito ensaios (n=475), em dois dos quais havia participantes com doença unipolar ou bipolar, verificou não haver diferença estatisticamente significativa entre lítio e outros antidepressivos na recidiva de depressão unipolar.

Também se fazem comparações entre diferentes representantes.

#### *Antidepressivos tricíclicos (ADTs)*

Revisão Cochrane<sup>19</sup> de 194 estudos mostrou que amitriptilina superou os controles, sendo similar aos ADT e aos ISRS como comparadores, com igual nível de suspensão de tratamento em pacientes hospitalizados, mas maior em pacientes ambulatoriais. Seus efeitos adversos foram maiores.

#### *Antidepressivos atípicos*

Revisão Cochrane<sup>20</sup> de 29 ECR (n=4974) comparou eficácia e aceitalidade de **mirtazapina** (antidepressivo tetracíclico) com as de outros antidepressivos na fase aguda do tratamento ambulatorial de depressão maior em adultos. Não houve diferença significativa de eficácia com ADTs, mas mirtazapina superou os ISRS e a venlafaxina. Mirtazapina teve mais rápido início de ação do que ISRS. A desistência de tratamento não diferiu entre os agentes comparados, embora o perfil de efeitos adversos de mirtazapina seja caracterizado por sedação e aumento do apetite.

#### *Inibidores seletivos da recaptação de serotonina*

Revisão Cochrane<sup>21</sup> de 171 estudos (n=24.868 participantes) comparou os efeitos de **fluoxetina** com classes e representantes de antidepressivos em pacientes com depressão maior unipolar. Foi mais eficaz do que ADTs considerados como grupo, mas menos eficaz do que dotiepinina ou dosulepina, sertralina, mirtazapina e venlafaxina. Foi

mais eficaz do que milnaciprana. Fluoxetina foi mais bem tolerada do que o grupo ADT, amitriptilina e reboxetina. O significado clínico desses resultados é incerto devido à variabilidade dos estudos.

A comparação de **fluvoxamina** com ADTs, heterocíclicos, ISRS, ISNS e outros novos agentes (54 estudos com 5122 pacientes) evidenciou similar eficácia e tolerabilidade na fase aguda de tratamento. A maior diferença ocorreu com relação aos efeitos indesejáveis gastrointestinais (vômito e náusea) durante o tratamento com fluvoxamina, o que desfavorece seu uso.<sup>22</sup>

Revisão Cochrane<sup>23</sup> de 59 estudos comparou os efeitos de **sertralina** com os de outros antidepressivos. Na fase aguda do tratamento, sertralina superou fluoxetina em eficácia e amitriptilina, imipramina, paroxetina e mirtazapina em aceitabilidade e tolerabilidade. No entanto, mirtazapina foi superior em eficácia e bupropiona teve maior aceitabilidade. O efeito adverso mais notado foi diarreia.

Revisão sistemática Cochrane<sup>24</sup> de 115 ECR (26134 participantes) comparou **paroxetina** com outros ISRS (21 estudos), ADTs (54 estudos) e novos antidepressivos (40 estudos). Na resposta rápida a tratamento, paroxetina foi mais eficaz do que **reboxetina** e menos eficaz do que **mirtazapina**. Paroxetina foi menos eficaz do que **citalopram** em melhorar a resposta com tratamento de seis a doze semanas. Paroxetina associou-se a menores taxas de efeitos adversos do que amitriptilina e imipramina. Embora esses achados tenham atingido significância estatística, os autores apontam vieses dos estudos e rotulam os resultados como de moderada qualidade de evidência.

Diretrizes clínicas têm enfatizado o uso de ISRS mais recentes em comparação com os de primeira geração, com base em algumas diferenças. Por isso, revisão Cochrane<sup>25</sup> (37 ECR) comparou **citalopram** – um dos primeiros ISRS a serem disponibilizados no mercado – com ADTs, ADs heterocíclicos, ISRS (**escitalopram**) e outros antidepressivos (mirtazapina, venlafaxina e reboxetina) no tratamento da fase aguda de um episódio de depressão maior. Citalopram mostrou-se significativamente menos eficaz do que **escitalopram**, mas mais eficaz do que **paroxetina** e **reboxetina** em alcançar a resposta aguda. Sua aceitabilidade foi maior do que a dos ADTs (menor suspensão de tratamento) e demonstrou menos efeitos adversos do que reboxetina e venlafaxina.

Revisão Cochrane<sup>26</sup> de 22 ECR (n=4.000) comparou **escitalopram** a outros antidepressivos (citalopram, bupropiona, venlafaxina e duloxetina) no tratamento da fase aguda da depressão maior. Mostrou maior eficácia do que **citalopram** (6 estudos; n=2.000), em atingir resposta aguda (OR=0,67, IC95%: 0,50 – 0,87) e remissão do qua-

dro (OR=0,53; IC95%: 0,30 – 0,93). Menos pacientes em tratamento com citalopram descontinuaram o tratamento em comparação com **duloxetina** (OR=0,62; IC95%: 0,38–0,99). Citalopram mostrou-se mais eficaz do que **fluoxetina**.

### *Inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina*

Atualmente, segundo meta-análise de 16 ECR com 2.277 participantes, não há evidência conclusiva de que **milnaciprana** (inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina) seja superior, inferior ou equivalente a outros antidepressivos em termos de eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade na fase aguda de tratamento de depressão maior. Porém há fraca evidência de que milnaciprana supere ADTs em suspensão de tratamento e incidência de efeitos adversos como sedação, xerostomia e constipação.<sup>27</sup>

Revisão sistemática Cochrane (16 ECR; 5.735 participantes) comparou **duloxetina** com paroxetina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina e desvenlafaxina e quetiapina (antipsicótico e antidepressivo). Não houve diferença de eficácia entre os ADs comparados. Entretanto, duloxetina determinou mais suspensão de tratamento do que **escitalopram** e **venlafaxina** e maior ocorrência de efeitos adversos do que **paroxetina**. Assim, duloxetina não oferece vantagens no que tange à eficácia em comparação com outros ADs.<sup>28</sup>

## **Medidas não medicamentosas**

A atividade física, por conhecidas razões, tende a diminuir com a idade avançada.

Estudo observacional e transversal<sup>29</sup> estimou a prática do **exercício físico** em pacientes com idade média de 55,3 anos, diagnosticados com ansiedade e/ou depressão em centros de atenção primária e em uso de antidepressivos ou ansiolíticos. O exercício foi prescrito por profissionais durante o atendimento, e a adesão ao mesmo foi da ordem de 60%. A prática do exercício foi similar à da população em geral. A prescrição por profissionais da saúde se mostrou insuficiente.

Meta-análise Cochrane<sup>30</sup> de 39 estudos (n=2.326) objetivou determinar a eficácia do **exercício** no controle da depressão em adultos comparativamente a não tratamento ou outra intervenção. O exercício mostrou-se moderadamente mais eficaz do que a intervenção controle para reduzir os sintomas de depressão. Quando comparado a terapias psicológicas e farmacológicas, o exercício não foi mais eficaz, embora as conclusões provenham de poucos ensaios com problemas metodológicos.

Em ensaio clínico randomizado (*OPERA Trial*),<sup>31</sup> 1.054 residentes com mais de 65 anos de 78 casas geriátricas do

Reino Unido foram treinados (**sessões de exercício em grupo**) por seus cuidadores, com supervisão de fisioterapeutas, sem demonstração de efeito sobre os sintomas depressivos.

Estudo farmacoeconômico<sup>32</sup> concluiu que a intervenção controle foi mais eficaz e menos onerosa do que o exercício. Logo, os resultados não fundamentam um programa de exercícios para reduzir a depressão em residentes de casas geriátricas.

As causas do insucesso foram atribuídas a: ampla variação na atividade física basal das instituições, baixa adesão ao exercício (50%), maior preocupação do *staff* em proteger os residentes de eventual risco do que em estimular a atividade física, a maioria dos exercícios foi executada em posição sentada devido à fragilidade dos residentes. Assim, o exercício não foi suficientemente intenso para impactar nos sintomas depressivos.<sup>33</sup>

Um problema em prescrever exercício em pacientes idosos com depressão advém, afora eventual incapacidade de ordem física, em sua resistência à atividade física. Isso foi evidenciado em 376 pacientes com idade média de 76 anos, submetidos a intervenção de atividade física moderada e compatível com seu perfil. A intervenção melhorou a função física, mas a depressão foi um preditor negativo das melhoras obtidas com o exercício. Isso demonstra que é necessária forte motivação para que idosos deprimidos vençam a resistência ao exercício.<sup>34</sup>

Revisão sistemática e meta-análise<sup>35</sup> de sete ensaios clínicos randomizados sobre o papel do **exercício** na depressão de idosos mostrou que essa prática se associou a menor gravidade de depressão (diferença média padronizada = -0,34; IC95%: -0,52 a 0,17), verificada clinicamente ou por *checklist* de sintomas. Os resultados permaneceram significativos em análises de sensibilidade.

Ensaio clínico<sup>36</sup> controlado e em paralelo avaliou a eficácia de um programa de exercício realizado no domicílio como coadjuvante do cuidado usual em 200 adultos com 50 anos ou mais e quadro clínico de depressão. Os pacientes foram randomicamente alocados para controle usual somente (controle) e cuidado usual mais exercício domiciliar por 12 semanas (intervenção). A remissão da depressão foi similar nos dois grupos (50% *versus* 63%, respectivamente) ao fim de 12 semanas, o mesmo ocorrendo em seguimento de 52 semanas (67% *vs.* 68%). Essa modalidade de exercício não se mostrou eficaz em incrementar o cuidado usual de pacientes idosos, provavelmente devido a falta de supervisão e insuficiente adesão à prática da atividade física.

Verificou-se complexa inter-relação entre **síndrome metabólica** (SM) e depressão. A prevalência de SM na depressão varia entre 25 a 41%, e depressão aumenta o risco de SM de 1,7 a 2,8 vezes.<sup>37,38</sup>

A predisposição de SM em pacientes com depressão pode dever-se a efeitos adversos dos medicamentos usados, vida sedentária, hábitos alimentares incorretos, aumento de abuso com drogas e limitado acesso a cuidados com a saúde. Há mecanismos biológicos subjacentes, não claramente estabelecidos. Por isso, ensaio clínico randomizado (n=80)<sup>39</sup> foi desenhado para testar a eficácia antidepressiva de **mudanças de estilo de vida** instituídas por seis meses. Nesse estudo, as recomendações foram restrição do sono (ir para a cama só depois de 23 horas), caminhada, exposição à luz solar e dieta mediterrânea (peixe ao menos três vezes por semana, frutas, cereais, nozes, vegetais, evitar doces e bebidas açucaradas). Escalas de depressão identificaram melhora dos sintomas depressivos no grupo intervenção, mas, devido à pequena amostragem, nem todos os itens atingiram significância estatística. Mais pesquisas nesse campo se fazem necessárias para confirmar ou descartar esses resultados.

**Intervenções psicológicas** breves (16 a 20 sessões) incluem terapia cognitiva, aconselhamento, tratamento de resolução de problemas e terapia interpessoal.

A eficácia de abordagens psicológicas e intervenções educacionais foi avaliada na prevenção de novos episódios de depressão a partir de revisão sistemática<sup>40</sup> de 156 estudos de pequena duração (somente 34 deles excederam 12 meses). Os resultados foram variáveis. A maioria dos estudos assinalou eficácia, de pequeno a médio porte.

Ensaio clínico randomizado (*CoBalt Trial*)<sup>41</sup> avaliou a eficácia de **terapia cognitivo-comportamental** (TCC) como adjuvante de cuidado usual (incluindo antidepressivos) em 234 pacientes com depressão resistente, vistos no âmbito da atenção primária e comparados com aqueles que só recebiam cuidado usual (n=235). O desfecho primário foi redução de ao menos 50% nos sintomas depressivos em seis meses, em relação à linha de base. Após seis meses, 46% dos participantes no grupo intervenção atingiram os critérios de resposta comparativamente a 22% dos alocados no grupo de cuidado usual (OR: 3,26; IC95%: 2,10-5,06; *P* < 0,001), demonstrando que a associação das duas estratégias constituiu medida eficaz.

A partir dos dados obtidos com o estudo *CoBalt*, uma análise de custo-consequência e outra de custo-utilidade compararam os custos do cuidado de saúde e do cuidado usual medidos por QALYs. Entre os pacientes não responsivos a antidepressivos, o incremento do cuidado usual com TCC foi eficaz em reduzir os sintomas depressivos, efeito que foi mantido por 12 meses. A intervenção foi custo-efetiva. Pesquisa adicional poderá avaliar a eficácia de longo prazo.<sup>42</sup>

Revisão Cochrane<sup>43</sup> de 25 ensaios clínicos randomizados (n=955) avaliou a eficácia e a aceitabilidade de terapias comportamentais *versus* outras terapias psicológicas no tratamento da depressão aguda em adultos. Os estudos tinham amostras pequenas e eram sujeitos a vieses. Comparando com todas as outras terapias psicológicas em conjunto, as terapias comportamentais não diferiram significativamente na taxa de resposta ou de aceitabilidade. Em comparação com terapia cognitivo-comportamental (TCC), evidência de baixa qualidade mostrou melhor resposta com TCC. Terapias comportamentais mostraram melhor resposta do que terapias psicodinâmicas. Estudos com maiores amostras e melhor desenho experimental são requeridos para justificar uma escolha mais fidedigna de uma dada terapia.

Em âmbito de atenção primária, a eficácia da **terapia de solução de problemas** foi randomicamente comparada com instruções dietéticas na melhora de sintomas depressivos e na prevenção de novos episódios de depressão, em 247 participantes, por dois anos. Os dois grupos não diferiram significativamente na duração dos episódios depressivos (9% e 13,8/%, respectivamente em negros e brancos), mas a incidência de depressão foi menor do que a relatada (20-25%) em pessoas que receberam cuidados usuais. A diminuição média de sintomas depressivos foi de quatro pontos, sendo sustentada por dois anos. Ambas as estratégias protegeram os pacientes da recorrência da depressão em dois anos.<sup>44</sup>

O ensaio clínico randomizado PROSPECT (*Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial*)<sup>45</sup> considerou várias intervenções em conjunto (psicoterapia, aumento da dose de antidepressivo se necessário, monitoramento de sintomas e efeitos adversos de fármacos e adesão a tratamento), administradas por dois anos a 599 pacientes idosos com depressão maior e menor em comparação a 627 participantes sem depressão. Estudo de seguimento por 98 meses desse *trial* verificou que 405 pacientes morreram. Pacientes com depressão maior morreram significativamente mais do que os sem depressão (HR=1,90; IC95%: 1,57- 2,31). Pacientes com depressão maior em cuidados usuais tenderam a morrer mais do que os sem depressão. Entretanto, pacientes sob práticas de intervenção não diferiram no risco de morrer em relação àqueles sem depressão (HR=1,09; IC95%: 0,83-1,44) e apresentaram 24% menos risco de morrer do que os deprimidos em cuidados usuais (HR=0,76; IC95%: 0,57-1,00; P=0,05). Em depressão menor, não houve efeito significativo em mortalidade.

Ensaio clínico randomizado (n=755)<sup>46</sup> avaliou os efeitos de 10 sessões de **acupuntura** e de nove sessões de **aconselhamento** em comparação com cuidados usuais

em pacientes com depressão atendidos em serviços de atenção primária. As respostas relativas à melhora dos sintomas foram avaliadas pelos escores de Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9, em inglês) aos três meses com análises secundárias aos 12 meses. Comparativamente ao cuidado usual, houve redução estatisticamente significativa nos escores de depressão do PHQ-9 após três meses para acupuntura e aconselhamento. Não houve diferença significativa entre os resultados de acupuntura e aconselhamento quando comparados entre si.

Outra modalidade de tratamento é o extrato da **erva-de-são-joão** (*Hypericum perforatum*). Revisão Cochrane<sup>47</sup> de 29 estudos comparou erva-de-são-joão com placebo e antidepressivos usuais. O extrato se mostrou superior ao placebo em depressão leve e moderada e similar aos antidepressivos, porém com menos efeitos adversos do que esses. No entanto, atribui-se a ele potencial de relevantes interações com outros fármacos.

Um estudo<sup>48</sup> mostrou que 28% dos pacientes que usam o extrato também empregam outros fármacos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina, benzodiazepinas, varfarina, digoxina, contraceptivos orais) com potencial de interação perigosa.

A **eletroconvulsoterapia** (ECT) é uma intervenção para pacientes hospitalizados com depressão maior grave. Já há alternativas a ela, como a infusão intravenosa de quetamina (antagonista do receptor N-metil-d-aspartato), que demonstra mais rápidos efeitos antidepressivos do que ECT, sendo igualmente eficaz na melhora dos sintomas depressivos.<sup>49</sup>

A ECT era vista com restrições no tratamento agudo de depressão em pacientes idosos, devido ao aumento de risco de perda cognitiva transitória. Essa perda foi associada com mudanças na substância branca e atrofia do lobo temporal médio. Em estudo feito com 81 idosos, imagens de ressonância magnética mostraram que a continuidade da ECT melhorou o distúrbio cognitivo, significando que a terapia não deve ser suspensa em pacientes com perda cognitiva transitória durante o procedimento.<sup>50</sup>

Em idosos, a ECT deve ser indicada quando há risco iminente de suicídio, necessidade de prevenir deterioração da saúde (recusa de alimentos e líquidos), depressão psicótica, inadequada resposta a dois tipos de medicamento e intolerância à terapia medicamentosa.

#### Recomendações e precauções contemporâneas relacionadas ao manejo da depressão maior em idosos

- O manejo da depressão maior unipolar pode ser feito com antidepressivos e medidas não medicamentosas, que em associação se mostram mais eficazes que as intervenções isoladas.

- Em quadros agudos, o tratamento se faz com antidepressivos, selecionando-se aqueles com menor potencial de efeitos adversos e de interações perigosas.
- Em depressão grave, que exige internação hospitalar, antidepressivos e eletroconvulsoterapia se mostram benéficos, sendo que essa última não aumenta o risco de perda cognitiva permanente.
- As evidências sobre as intervenções não medicamentosas são parcas e conflitantes, devido a limitações metodológicas e variabilidade dos estudos. Ampla revisão considera benéficas a terapia cognitivo-comportamental e a psicoterapia interpessoal.
- Os antidepressivos mais novos não se mostraram significativamente mais eficazes, e muitos deles apresentam mais efeitos adversos do que os mais antigos de mesma classe.

## Referências bibliográficas

1. Price P, Butler R, Hatcher S, Von Korff M. Depression in adults: psychological treatments and care pathways. *Clinical Evidence (Online)* 2007; Aug 15: 1016.
2. Polyakova M, Sonnabend N, Sander C, Mergl R, Schroeter ML, Schroeder J, Schönknecht P. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. *J Affect Disord* 2014; 152-154:28-38.
3. Weyerer S, Eifflaender-Gorfer S, Wiese B, Lupp M, Pentzek M, Bickel H, Bachmann C, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG. Incidence and predictors of depression in non-demented primary care attenders aged 75 years and older: results from a 3-year follow-up study. *Age Ageing* 2013; 42(2): 173-180.
4. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365 (9475): 1961-1970.
5. Cipriani A, Barbui C, Butler R, Hatcher S, Geddes J. Depression in adults: drug and physical treatments. *BMJ Clin Evid* 2011; 1003.
6. Linde K, Rücker G, Sigtermann K, Jamil S, Meissner K, Schneider A, Kriston L. Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2015; 16: 103.
7. Cuijpers P, Karyotaki E, Andersson G, Li J, Mergl R, Hegerl U. The effects of blinding on the outcomes of psychotherapy and pharmacotherapy for adult depression: A meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2015 Jul 10. [Epub ahead of print]
8. Fernández A, Pinto-Meza A, Bellón JA, Roura-Poch P, Haro JM, Autonell J, Palao DJ, Peñarrubia MT, Fernández R, Blanco E, Luciano JV, Serrano-Blanco A. Is major depression adequately diagnosed and treated by general practitioners? Results from an epidemiological study. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32 (2): 201-209.
9. World Health Organization. A public health approach to mental health. In: \_\_\_\_\_. *The World Health Report 2001 – Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva: WHO, 2001.
10. Bares M, Novak T, Kopecek M, Stopkova P, Cermak J, Kozeny J, Höschl C. Antidepressant monotherapy compared with combinations of antidepressants in the treatment of resistant depressive patients: a randomized, open-label study. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2013; 17 (1): 35-43.
11. Kenneth W, Mottram PG, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014 Issue 11, Art. No. CD000561.
12. Mottram PG, Kenneth W, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 11, Art. No. CD003491
13. Geddes John, Freemantle Nick, Mason James, Eccles Martin, Boynton J. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD001851.
14. Sacher J, Houle S, Parkes J, Rusjan P, Sagrati S, Wilson AA, Meyer JH. Monoamine oxidase A inhibitor occupancy during treatment of major depressive episodes with moclobemide or St. John's wort: an [11C]-harmine PET study. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36(6): 375-382.
15. Baldwin DS, Green M, Montgomery SA. Lack of efficacy of moclobemide or imipramine in the treatment of recurrent brief depression: results from an exploratory randomized, double-blind, placebo-controlled treatment study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29(6): 339-343.
16. Patkar AA, Pae CU, Masand PS. Transdermal selegiline: the new generation of monoamine oxidase inhibitors. *CNS Spectr* 2006; 11(5): 363-375.
17. Jang S, Jung S, Pae C, Kimberly BP, Craig Nelson J, Patkar AA. Predictors of relapse in patients with major depressive disorder in a 52-week, fixed dose, double blind, randomized trial of selegiline transdermal system (STS). *J Affect Disord* 2013; 151(3): 854-859.
18. Cipriani A, Smith KA, Burgess SSA, Carney SM, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD003492.

19. Guaiana G, Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, Art. No. CD004186.
20. Watanabe Norio, Omori Ichiro M, Nakagawa Atsuo, Cipriani Andrea, Barbui Corrado, Churchill Rachel, Furukawa Toshi A. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006528.
21. Magni LR, Purgato M, Gastaldon C, Papola D, Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD004185.
22. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Fluvoxamine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006114.
23. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006117.
24. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespici C, Magni LR, Rizzo C, Furukawa TA, Watanabe N, Cipriani A, Barbui C. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006531.
25. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, Churchill R, Watanabe N, Barbui C. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006534.
26. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006532.
27. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006529.
28. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespici C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD006533.
29. Iglesias Martínez B, Olaya Velázquez I, Gómez Castro MJ. Prevalence of performing and prescribing physical exercise in patients diagnosed with anxiety and depression. *Aten Primaria* 2015; 47 (7): 428-437.
30. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, Lawlor DA, Rimer J, Waugh FR, McMurdo M, Mead GE. Exercise for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 12, 2014 Art. No. CD004366.
31. Underwood M, Lamb SE, Eldridge S, Sheehan B, Slowther A, Spencer A, Thorogood M, Atherton N, Bremner SA, Devine A, Diaz-Ordaz K, Ellard DR, Potter R, Spanjers K, Taylor SJ. Exercise for depression in older care home residents. A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 41-49.
32. Underwood M, Lamb SE, Eldridge S, Sheehan B, Slowther A, Spencer A, Thorogood M, Atherton N, Bremner SA, Devine A, Diaz-Ordaz K, Ellard DR, Potter R, Spanjers K, Taylor SJ. Exercise for depression in care home residents: a randomised controlled trial with cost-effectiveness analysis (OPERA). *Health Technol Assess* 2013; 17 (18): 1-281.
33. Ellard DR, Thorogood M, Underwood M, Seale C, Taylor SJC. Whole home exercise intervention for depression in older care home residents (the OPERA study): a process evaluation. *BMC Medicine* 2014; 12: 1-11.
34. Porter KN, Fischer JG, Johnson MA. Improved physical function and physical activity in older adults following a community-based intervention: Relationships with a history of depression. *Maturitas* 2011; 70 (3): 290-294.
35. Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2012; 201(3): 180-185.
36. Pfaff JJ, Alfonso H, Newton RU, Sim M, Flicker L, Almeida OP. ACTIVEDEP: a randomised, controlled trial of a home-based exercise intervention to alleviate depression in middle-aged and older adults. *Br J Sports Med* 2014; 48 (3): 226-232.
37. Suttajit S, Pilakanta S. Prevalence of metabolic syndrome and its association with depression in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 941-946.
38. Grover S, Nebhinani N, Chakrabarti S, Avasthi A, Kulhara P. Metabolic syndrome in drug-naïve patients with depressive disorders. *Indian J Psychol Med* 2013; 35: 167-173.
39. Garcia-Toro M, Gili M, Ibarra O, Monzón S, Vives M, Garcia-Campayo J, Gomez-Juanes R, Iguel Roca M. Metabolic syndrome improvement in depression six months after prescribing simple hygienic-dietary recommendations. *BMC Research Notes* 2014; 7: 339.

40. Bellón JA, Moreno-Peral P, Motrico E, Rodríguez-Morejón A, Fernández A, Serrano-Blanco A, Zabaleta-Del-Olmo E, Conejo-Cerón S. Effectiveness of psychological and/or educational interventions to prevent the onset of episodes of depression: A systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Prev Med* 2015; 76 (Suppl):S22-32.
41. Wiles N, Thomas L, Abel A, Ridgway N, Turner N, Campbell J, Garland A, Hollinghurst S, Jerrom B, Kessler D, Kuyken W, Morrison J, Turner K, Williams C, Peters T, Lewis G. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381 (9864): 375-384.
42. Wiles N, Thomas L, Abel A, Barnes M, Carroll F, Ridgway N, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBaT randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2014; 18 (31): 1-167, vii-viii.
43. Shinohara K, Honyashiki M, Imai H, Hunot V, Caldwell DM, Davies P, Moore THM, Furukawa TA, Churchill R. Behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, 2014, Issue 12, Art. No. CD008696.
44. Reynolds CF 3rd, Thomas SB, Morse JQ, Anderson SJ, Albert S, Dew MA, Begley A, Karp JF, Gildengers A, Butters MA, Stack JA, Kasckow J, Miller MD, Quinn SC. Early intervention to preempt major depression among older black and white adults. *Psychiatr Serv* 2014; 65(6): 765-773.
45. Gallo JJ, Morales KH, Bogner HR, Raue PJ, Zee J, Bruce ML, Reynolds CF 3rd. Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *BMJ* 2013; 346: f2570.
46. MacPherson H, Richmond S, Bland M, Brealey S, Gabe R, Hopton A, Keding A, Lansdown H, Perren S, Sculpher M, Spackman E, Torgerson D, Watt I. Acupuncture and counseling for depression in primary care: a randomised controlled trial. *PLoS Med* 2013; 10(9): e1001518.
47. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, 2015, Issue 7, Art. No. CD000448.
48. Davis SA, Feldman SR, Taylor SL. Use of St. John's Wort in potentially dangerous combinations. *J Altern Complement Med* 2014; 20 (7): 578-579.
49. Ghasemi M, Kazemi MH, Yoosefi A, Ghasemi A, Paragomi P, Amini H, Afzali MH. Rapid antidepressant effects of repeated doses of ketamine compared with electroconvulsive therapy in hospitalized patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2014; 215(2): 355-361.
50. Oudega ML, van Exel E, Wattjes MP, Comijs HC, Scheltens P, Barkhof F, Eikelenboom P, de Craen AJ, Beekman AT, Stek ML. White matter hyperintensities and cognitive impairment during electroconvulsive therapy in severely depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22(2): 157-166.

© 2016 Organização Pan-americana da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial. Este Boletim é direcionado a gestores, profissionais e usuários do Sistema Único de Saúde - SUS, com linguagem simplificada e fácil compreensão. As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

*Elaboração, distribuição e informações:*

Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil  
Setor de Embaixadas Norte, lote 19.  
CEP: 70.800-400 – Brasília, DF – Brasil.  
E-mail: comunicacaoopasbrasil@paho.org  
Internet: www.paho.org/br

ISBN: 978-85-7967-108-1 Coleção completa.

*Coordenação editorial:*

Felipe Dias Carvalho e Lenita Wannmacher.

*Revisão técnica:*

Lenita Wannmacher e Helaine Carneiro Capucho

*Projeto gráfico, revisão textual e diagramação:*

All Type Assessoria Editorial Ltda.



**Organização  
Pan-Americana  
da Saúde**



**Organização  
Mundial da Saúde**  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS  
Américas