

DESENVOLVIMENTO DE ANTIDEPRESSIVOS: CONDOTA FARMACOLÓGICA BASEADA EM NEUROQUÍMICA

Laura Menegato Brito¹
Danielle Paranhos Martins²
Tháisa Assis Muniz³

Gabriela Aragão Motta⁴
Fernando Lonardelli Saraiva Ramalho⁵

RESUMO: O desenvolvimento de antidepressivos é uma área de pesquisa fundamental na farmacologia, buscando aliviar os sintomas debilitantes dos transtornos depressivos. Essa abordagem se baseia na compreensão da neuroquímica cerebral, com foco nos neurotransmissores e nos sistemas de sinalização neuronal associados ao humor e ao bem-estar emocional. Ao longo das últimas décadas, avanços significativos foram feitos na identificação de alvos farmacológicos e no desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e toleráveis para o tratamento da depressão. **Objetivo:** Examinar criticamente estudos recentes sobre o desenvolvimento de antidepressivos, com ênfase na conduta farmacológica baseada em neuroquímica. **Pretende-se** analisar os avanços mais recentes, identificar lacunas na pesquisa atual e fornecer insights para direções futuras na área. **Metodologia:** A metodologia adotada seguiu as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Foram pesquisadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os descritores "antidepressivos", "neuroquímica", "desenvolvimento", "tratamento" e "depressão". Os critérios de inclusão foram: estudos publicados nos últimos 10 anos, focados no desenvolvimento de antidepressivos e na neuroquímica subjacente, disponíveis em texto completo e escritos em inglês ou português. Os critérios de exclusão foram: estudos não relacionados ao tema, estudos duplicados e estudos sem relevância para o objetivo da revisão. **Resultados:** Os resultados destacaram avanços recentes na compreensão dos mecanismos neuroquímicos da depressão e no desenvolvimento de novos antidepressivos, incluindo moduladores de sistemas de neurotransmissores alternativos e agentes que visam vias de sinalização intracelular. A revisão também identificou lacunas na pesquisa, como a necessidade de estudos mais amplos sobre a eficácia e segurança de novos medicamentos, bem como a exploração de abordagens terapêuticas mais personalizadas. **Conclusão:** O desenvolvimento de antidepressivos baseado em neuroquímica continua a ser um campo em constante evolução, com o potencial de transformar significativamente o tratamento da depressão. A integração de conhecimentos avançados em neurociência e farmacologia é essencial para impulsionar progressos futuros e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados por transtornos depressivos.

3262

Palavras-chave: Antidepressivos. Neuroquímica. Desenvolvimento. Tratamento. Depressão.

¹ Médica- FAMINAS-BH

² Acadêmica de Medicina- Faculdade de Ciências Médicas de Três Rios (FCM-TR)

³ Médica- Faculdade Dinâmica do vale do piranga, FADIP.

⁴ Acadêmica de Medicina- Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, FCMMG.

⁵ Acadêmico de Medicina- Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

INTRODUÇÃO

Na busca por compreender e tratar os transtornos depressivos, a neuroquímica desempenha um papel fundamental. No âmago dessa investigação estão os neurotransmissores, substâncias químicas que desempenham um papel crucial na comunicação entre as células nervosas do cérebro. Entre os neurotransmissores mais estudados nesse contexto estão a serotonina, a noradrenalina e a dopamina. A serotonina, por exemplo, está associada à regulação do humor, do sono e do apetite, enquanto a noradrenalina desempenha um papel importante na resposta ao estresse e no estado de alerta. A dopamina, por sua vez, está envolvida em funções relacionadas à motivação e ao prazer. Esses neurotransmissores, juntamente com outros, formam um intrincado sistema de sinalização neuronal que influencia diretamente o nosso estado emocional e mental.

A compreensão dos mecanismos de ação dos antidepressivos é outro aspecto crucial. Esses medicamentos visam modular a disponibilidade e a atividade dos neurotransmissores no cérebro, geralmente através da inibição da recaptação dessas substâncias ou da modulação de receptores específicos. Por exemplo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) atuam bloqueando a recaptação de serotonina, aumentando assim a concentração desse neurotransmissor na fenda sináptica e melhorando a comunicação entre as células nervosas. Esses mecanismos de ação são fundamentais para entender como os antidepressivos funcionam e para orientar o desenvolvimento de novos medicamentos com maior eficácia e menor incidência de efeitos colaterais.

Além das abordagens convencionais que se concentram nos neurotransmissores monoaminérgicos, a pesquisa contemporânea em desenvolvimento de antidepressivos explora novas direções terapêuticas. Isso inclui a investigação de moduladores de sistemas neuroquímicos menos explorados, como os neuropeptídeos e o sistema de ocitocina. A diversificação das abordagens terapêuticas não apenas amplia o escopo de intervenções disponíveis, mas também permite uma compreensão mais holística da complexidade dos transtornos depressivos, reconhecendo que diferentes pacientes podem responder de maneiras diversas a diferentes mecanismos de ação.

A personalização do tratamento é uma tendência crescente na medicina, e não é diferente no contexto do tratamento da depressão. A busca por abordagens mais eficazes e toleráveis inclui a consideração de fatores individuais, como histórico genético, perfil neuroquímico e experiências passadas do paciente com tratamentos antidepressivos. Essa abordagem

personalizada promete otimizar os resultados terapêuticos, reduzindo a necessidade de tentativa e erro na escolha do medicamento adequado.

Apesar dos avanços, o desenvolvimento de antidepressivos ainda enfrenta desafios significativos. A variabilidade na resposta individual aos medicamentos, a complexidade dos mecanismos subjacentes à depressão e a necessidade de minimizar os efeitos colaterais continuam a ser obstáculos a serem superados. No entanto, esses desafios também representam oportunidades para a inovação e aprimoramento contínuo das estratégias terapêuticas disponíveis. A pesquisa contínua e a colaboração entre neurocientistas, farmacologistas e clínicos são fundamentais para avançar no desenvolvimento de antidepressivos mais eficazes e acessíveis, promovendo assim uma melhor qualidade de vida para indivíduos afetados por transtornos depressivos.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar criticamente estudos recentes sobre o desenvolvimento de antidepressivos, com foco na conduta farmacológica baseada em neuroquímica. Pretendemos examinar os avanços mais recentes na compreensão dos mecanismos neuroquímicos da depressão, identificar novas abordagens terapêuticas inovadoras e avaliar a eficácia e segurança dos antidepressivos existentes. Além disso, buscamos identificar lacunas na pesquisa atual e fornecer insights para direções futuras na área, visando contribuir para o aprimoramento dos tratamentos disponíveis para transtornos depressivos.

3264

METODOLOGIA

Para conduzir esta revisão sistemática de literatura, adotamos as diretrizes do checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Inicialmente, realizamos uma busca abrangente em três bases de dados principais: PubMed, Scielo e Web of Science. Os descritores utilizados foram "antidepressivos", "neuroquímica", "desenvolvimento", "tratamento" e "depressão". Esta busca resultou em uma ampla seleção de artigos relevantes para a revisão.

Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos foram os seguintes: Estudos publicados nos últimos 10 anos para garantir a atualidade das informações; Artigos focados no desenvolvimento de antidepressivos, com ênfase na abordagem neuroquímica; Disponibilidade do texto completo para uma análise detalhada; Estudos escritos em inglês ou português para

garantir a compreensão adequada do conteúdo; Artigos que apresentassem resultados de pesquisas originais, revisões sistemáticas ou meta-análises, excluindo assim relatos de casos e resumos de conferências.

Os critérios de exclusão adotados foram os seguintes: Estudos não relacionados ao tema da revisão, como aqueles focados em outros transtornos mentais ou em áreas não diretamente ligadas ao desenvolvimento de antidepressivos; Artigos duplicados que apareceram em mais de uma base de dados ou fonte de informação; Estudos sem relevância para o objetivo principal da revisão, incluindo trabalhos que não abordavam diretamente questões relacionadas à neuroquímica e ao desenvolvimento de antidepressivos; Artigos disponíveis apenas em formatos não acessíveis ou de difícil obtenção, como resumos sem texto completo; Publicações em idiomas diferentes de inglês ou português, devido à limitação linguística da equipe de pesquisa.

A aplicação desses critérios resultou na seleção de 13 artigos que foram analisados em detalhes para extrair informações relevantes sobre o tema da revisão. Essa metodologia rigorosa garantiu a inclusão de estudos pertinentes e a exclusão de trabalhos que não atendiam aos critérios estabelecidos, fornecendo assim uma base sólida para a análise e síntese dos resultados nesta revisão sistemática de literatura.

RESULTADOS

Os neurotransmissores desempenham um papel fundamental na regulação do humor e das emoções. No contexto da depressão, a serotonina, a noradrenalina e a dopamina emergem como os principais protagonistas. A serotonina, conhecida como o neurotransmissor do "bem-estar", está associada à modulação do humor, do sono e do apetite. Sua deficiência tem sido consistentemente relacionada aos sintomas depressivos, sendo alvo primário dos antidepressivos. Já a noradrenalina desempenha um papel crucial na resposta ao estresse e na regulação do estado de alerta. A dopamina, por sua vez, está envolvida em processos relacionados à motivação, recompensa e prazer. A disfunção desses neurotransmissores pode levar a um desequilíbrio neuroquímico, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção dos sintomas depressivos.

Além disso, é importante ressaltar que esses neurotransmissores não atuam isoladamente, mas em um sistema complexo de comunicação neuronal. A interação entre eles, juntamente com outros neurotransmissores e sistemas de sinalização, influencia diretamente o estado emocional e mental de uma pessoa. Portanto, compreender o papel específico de cada

neurotransmissor e sua interação dentro desse sistema é crucial para desenvolver estratégias terapêuticas eficazes no tratamento da depressão. Nesse sentido, os antidepressivos buscam restaurar o equilíbrio neuroquímico, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores ou potencializando sua atividade, com o objetivo de aliviar os sintomas depressivos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os antidepressivos atuam por meio de diversos mecanismos para aliviar os sintomas depressivos e promover o bem-estar emocional. Um dos principais mecanismos de ação é a inibição da recaptação dos neurotransmissores, impedindo que sejam reabsorvidos pelas células nervosas após a sua liberação, o que resulta em um aumento da concentração dessas substâncias na fenda sináptica. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), por exemplo, aumentam a disponibilidade de serotonina no cérebro, melhorando o humor e reduzindo os sintomas depressivos. Além disso, alguns antidepressivos também atuam como moduladores de receptores específicos, alterando a sensibilidade das células nervosas aos neurotransmissores. Este é o caso dos antidepressivos tricíclicos, que bloqueiam os receptores de serotonina e noradrenalina, aumentando sua atividade. Esses diferentes mecanismos de ação permitem que os antidepressivos exerçam seus efeitos terapêuticos de maneira diversificada, adaptando-se às necessidades individuais de cada paciente.

3266

No campo do desenvolvimento de antidepressivos, a busca por abordagens terapêuticas inovadoras está em constante evolução. Além dos medicamentos tradicionais que visam os neurotransmissores, novas direções de pesquisa exploram moduladores de sistemas neuroquímicos menos estudados. Entre essas abordagens, destaca-se a investigação de neuropeptídeos e o sistema de ocitocina. Neuropeptídeos são moléculas que desempenham um papel importante na comunicação neuronal e têm sido implicados em diversos processos fisiológicos e comportamentais, incluindo o humor e as emoções. Estudos recentes sugerem que moduladores desses sistemas podem apresentar potencial terapêutico no tratamento da depressão, oferecendo novas opções de intervenção para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

Outra abordagem inovadora é o uso de agentes que visam o sistema de ocitocina. A ocitocina é um neuropeptídeo conhecido por seu papel na regulação do vínculo social, confiança e empatia. Pesquisas emergentes sugerem que a modulação desse sistema pode ter efeitos antidepressivos, influenciando positivamente o estado emocional e o bem-estar mental. Essas abordagens terapêuticas inovadoras representam uma mudança de paradigma no tratamento da

depressão, oferecendo novas perspectivas e esperança para indivíduos que lutam contra essa condição debilitante.

Uma tendência crescente no campo do tratamento da depressão é a busca por abordagens personalizadas que levam em consideração as características individuais de cada paciente. Compreende-se que a depressão é uma condição complexa e multifacetada, com uma variedade de fatores que contribuem para seu desenvolvimento e curso clínico. Nesse contexto, a personalização do tratamento torna-se essencial para otimizar os resultados terapêuticos. Isso envolve a consideração de fatores como histórico genético, perfil neuroquímico e experiências passadas do paciente com tratamentos antidepressivos.

Por meio da personalização do tratamento, é possível adaptar as intervenções terapêuticas de acordo com as necessidades individuais de cada paciente, maximizando a eficácia do tratamento e minimizando os efeitos colaterais. Isso pode incluir a seleção de medicamentos com base no perfil neuroquímico do paciente, a combinação de diferentes modalidades de tratamento, como terapia cognitivo-comportamental e medicamentos, e o ajuste das doses de acordo com a resposta do paciente. Ao adotar uma abordagem personalizada, os profissionais de saúde podem oferecer um cuidado mais eficaz e centrado no paciente, promovendo melhores resultados e uma melhor qualidade de vida para aqueles que sofrem de depressão.

3267

A identificação de biomarcadores específicos associados à depressão é uma área de pesquisa em ascensão, oferecendo insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes à doença e possibilitando uma abordagem mais precisa no diagnóstico e tratamento. Os biomarcadores podem ser moléculas, genes, proteínas ou características fisiológicas que indicam a presença ou a gravidade da doença. No contexto da depressão, os biomarcadores podem fornecer informações sobre a resposta ao tratamento, a progressão da doença e o risco de recorrência. Por exemplo, estudos sugerem que níveis reduzidos de certos neurotransmissores, como serotonina e noradrenalina, podem servir como biomarcadores de depressão. Além disso, a identificação de biomarcadores genéticos associados à depressão, como polimorfismos de genes específicos, pode ajudar a prever a resposta a diferentes tipos de tratamento antidepressivo.

Outro aspecto importante é a busca por biomarcadores de neuroimagem, como alterações na estrutura e função do cérebro, que podem estar relacionadas à depressão. A ressonância magnética funcional (RMf) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) são técnicas de neuroimagem utilizadas para identificar padrões de atividade cerebral associados à depressão. A identificação desses biomarcadores pode ajudar a direcionar o tratamento para os pacientes que

mais se beneficiariam de determinadas terapias, bem como monitorar a progressão da doença ao longo do tempo. Embora ainda haja muito a ser explorado nesta área, os biomarcadores representam uma promissora ferramenta para personalizar o tratamento da depressão, melhorando assim os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

Os antidepressivos, embora sejam eficazes no tratamento da depressão, podem estar associados a uma variedade de efeitos colaterais, que podem variar em gravidade e impacto. Entre os efeitos colaterais comuns estão náuseas, sonolência, boca seca, alterações de peso e libido. Esses efeitos adversos podem ser temporários e diminuir ao longo do tempo, à medida que o corpo se adapta ao medicamento, ou podem persistir e afetar adversamente a qualidade de vida do paciente. Além disso, alguns antidepressivos estão associados a efeitos colaterais mais graves, como aumento do risco de suicídio em certos grupos populacionais, principalmente em adolescentes e adultos jovens.

É importante ressaltar que a incidência e a gravidade dos efeitos colaterais podem variar de acordo com o tipo de antidepressivo e a resposta individual do paciente ao medicamento. Portanto, é essencial monitorar de perto os pacientes que estão em tratamento antidepressivo, observando qualquer efeito colateral e ajustando a terapia conforme necessário. Além disso, é fundamental fornecer suporte e orientação adequados aos pacientes para ajudá-los a lidar com os efeitos colaterais, garantindo assim uma experiência de tratamento mais positiva e eficaz.

3268

Apesar dos avanços no desenvolvimento de antidepressivos, alguns pacientes podem não responder adequadamente ao tratamento convencional, apresentando o que é conhecido como resistência ao tratamento. Isso pode ocorrer por uma variedade de razões, incluindo fatores genéticos, biológicos e psicossociais. Em alguns casos, a resistência ao tratamento pode ser atribuída à falta de adesão ao medicamento, interações medicamentosas ou comorbidades médicas não tratadas. No entanto, em muitos casos, a resistência ao tratamento permanece inexplicada, representando um desafio significativo para os profissionais de saúde.

Para os pacientes que não respondem ao tratamento convencional, é importante explorar opções terapêuticas alternativas, como a cetamina e outros agentes inovadores. A cetamina, por exemplo, tem mostrado resultados promissores no tratamento da depressão resistente ao tratamento, oferecendo uma nova esperança para pacientes que não se beneficiaram de outras terapias. Além disso, abordagens não farmacológicas, como a psicoterapia e a estimulação cerebral, também podem ser consideradas para pacientes com resistência ao tratamento. Em última análise, abordar a resistência ao tratamento requer uma abordagem multidisciplinar e

individualizada, visando identificar e abordar as causas subjacentes da falta de resposta ao tratamento antidepressivo.

Ao lado dos tratamentos farmacológicos, intervenções não farmacológicas desempenham um papel significativo no manejo da depressão. Terapias cognitivo-comportamentais (TCC), por exemplo, têm sido amplamente estudadas e reconhecidas como eficazes na redução dos sintomas depressivos e na prevenção de recorrências. A TCC ajuda os pacientes a identificar e modificar padrões de pensamento negativos e comportamentos disfuncionais, promovendo uma mudança positiva na forma como percebem e lidam com os desafios da vida. Além disso, a prática regular de exercícios físicos tem se mostrado uma intervenção não farmacológica eficaz no tratamento da depressão. O exercício aumenta a produção de endorfinas, neurotransmissores que promovem o bem-estar emocional, além de melhorar a qualidade do sono e reduzir o estresse, contribuindo assim para o alívio dos sintomas depressivos.

Outras intervenções não farmacológicas incluem a terapia de estimulação cerebral, como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a estimulação cerebral profunda (ECP). Essas técnicas modulam a atividade cerebral, visando áreas específicas associadas à regulação do humor. Embora ainda estejam em estágios iniciais de pesquisa, essas intervenções mostraram promessa no tratamento da depressão resistente ao tratamento e podem oferecer uma alternativa para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Em conjunto, as intervenções não farmacológicas desempenham um papel complementar no tratamento da depressão, oferecendo opções terapêuticas adicionais que podem ser adaptadas às necessidades individuais de cada paciente.

3269

Um tópico de pesquisa emergente no campo da depressão é o papel da neuroinflamação na fisiopatologia da doença. Estudos recentes sugerem que a inflamação cerebral pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e na progressão dos sintomas depressivos. A ativação do sistema imunológico e a liberação de citocinas inflamatórias podem levar à inflamação crônica do cérebro, afetando a função neuronal e contribuindo para os sintomas depressivos. Marcadores de inflamação, como níveis elevados de proteína C reativa (PCR) e outras citocinas pró-inflamatórias, têm sido associados a uma maior gravidade da depressão e a uma menor resposta ao tratamento antidepressivo.

A compreensão do papel da neuroinflamação na depressão oferece novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados. Estratégias terapêuticas que visam reduzir a inflamação cerebral, como agentes anti-inflamatórios e moduladores do sistema

imunológico, estão sendo investigadas como potenciais opções de tratamento para a depressão. Além disso, intervenções que visam promover um estilo de vida saudável, incluindo dieta equilibrada, exercício físico regular e gestão do estresse, podem ajudar a reduzir a inflamação sistêmica e, por conseguinte, melhorar os sintomas depressivos. Em suma, o estudo da neuroinflamação na depressão representa uma área promissora de pesquisa, com o potencial de identificar novos alvos terapêuticos e melhorar os resultados clínicos para os pacientes.

O avanço tecnológico tem impulsionado a pesquisa e o desenvolvimento de novas abordagens no tratamento da depressão. A neuroimagem, por exemplo, tem permitido uma compreensão mais detalhada das alterações estruturais e funcionais do cérebro associadas à depressão. Técnicas como ressonância magnética funcional (RMf) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) têm sido utilizadas para mapear padrões de atividade cerebral e identificar áreas específicas envolvidas na fisiopatologia da depressão. Essas informações são fundamentais para identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver tratamentos mais direcionados e eficazes.

Além disso, a inteligência artificial (IA) está emergindo como uma ferramenta poderosa no campo da saúde mental. Algoritmos de IA podem analisar grandes conjuntos de dados clínicos e genéticos para identificar padrões e prever a resposta ao tratamento antidepressivo. Isso possibilita uma abordagem mais personalizada no tratamento da depressão, permitindo aos profissionais de saúde adaptar as intervenções terapêuticas de acordo com as características individuais de cada paciente. Outras tecnologias inovadoras, como a estimulação cerebral profunda (ECP) e a terapia com realidade virtual, também estão sendo exploradas como opções de tratamento para a depressão. Em conjunto, essas novas tecnologias e abordagens representam uma promissora fronteira no tratamento da depressão, oferecendo esperança para uma melhor qualidade de vida para aqueles que sofrem dessa condição.

3270

CONCLUSÃO

Após uma análise abrangente sobre o desenvolvimento de antidepressivos com base em neuroquímica, é evidente que houve significativos avanços na compreensão e no tratamento da depressão. Os estudos destacaram a importância dos neurotransmissores-chave, como serotonina, noradrenalina e dopamina, no funcionamento do cérebro e na regulação do humor. Além disso, foram explorados novos mecanismos de ação dos antidepressivos, incluindo a modulação de receptores específicos e a investigação de abordagens terapêuticas inovadoras,

como neuropeptídeos e o sistema de ocitocina. Essas descobertas proporcionaram uma base sólida para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para a depressão.

Outro aspecto relevante abordado foi a identificação de biomarcadores associados à depressão, como marcadores genéticos e neuroinflamação, que oferecem insights valiosos sobre os mecanismos subjacentes à doença e podem orientar o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados. Além disso, foram discutidos os efeitos colaterais dos antidepressivos e a questão da resistência ao tratamento, ressaltando a importância de abordagens terapêuticas alternativas e personalizadas para pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais.

As intervenções não farmacológicas, como terapia cognitivo-comportamental, exercício físico e estimulação cerebral, foram destacadas como componentes importantes no manejo da depressão, oferecendo opções terapêuticas adicionais que podem ser adaptadas às necessidades individuais de cada paciente. Além disso, as novas tecnologias e abordagens, incluindo a neuroimagem e a inteligência artificial, foram apontadas como promissoras no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para a depressão.

Em suma, os estudos revisados proporcionaram uma visão abrangente sobre o estado atual do desenvolvimento de antidepressivos com base em neuroquímica. Embora haja desafios persistentes, como efeitos colaterais dos medicamentos e resistência ao tratamento, os avanços na compreensão da fisiopatologia da depressão e no desenvolvimento de novas terapias oferecem esperança para uma melhor qualidade de vida para os pacientes que sofrem dessa condição debilitante.

3271

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porto CM, de Paula Santana da Silva T, Sougey EB. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo [published correction appears in *Trials*. 2019 Nov 13;20(1):628]. *Trials*. 2019;20(1):583. Published 2019 Oct 11. doi:10.1186/s13063-019-3699-3
2. Arriaga F. Sono, depressão e tratamentos antidepressivos (1a. parte) [Sleep, depression, and antidepressive treatments (1)]. *Acta Med Port*. 1995;8(2):113-117.
3. Silva M, Sampaio D. Antidepressivos e suicídio nos adolescentes [Antidepressants and suicide in adolescents]. *Acta Med Port*. 2011;24(4):603-612.

4. Coutinho D, Vieira DN, Teixeira HM. Condução sob influência de benzodiazepinas e antidepressivos: prescrição médica e abuso [Driving under the influence of benzodiazepines and antidepressants: prescription and abuse]. *Acta Med Port.* 2011;24(3):431-438.
5. Arantes-Gonçalves F, Coelho R. Depressão e tratamento. Apoptose, neuroplasticidade e antidepressivos [Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants]. *Acta Med Port.* 2006;19(1):9-20.
6. Arriaga F. Sono, depressão e tratamentos antidepressivos (2a. parte) [Sleep, depression and antidepressive treatments (2)]. *Acta Med Port.* 1995;8(3):181-186.
7. Tamada RS, Lafer B; Grupo de Doenças Afetivas. Indução de mania durante o tratamento com antidepressivos no transtorno bipolar [Manic episodes during antidepressant treatment in bipolar disorder]. *Braz J Psychiatry.* 2003;25(3):171-176. doi:10.1590/s1516-44462003000300010
8. Ribeiro AG, Cruz LP, Marchi KC, Tirapelli CR, Miasso AI. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina [Antidepressants: use, adherence and awareness among medical students]. *Cien Saude Colet.* 2014;19(6):1825-1833. doi:10.1590/1413-81232014196.06332013
9. Pizzol TDS, Moraes CG, Diello MV, Campos PM, Pletsch JT, Giugliani C. Uso de medicamentos antidepressivos na amamentação: avaliação da conformidade das bulas com fontes bibliográficas baseadas em evidências científicas [Use of antidepressants during breastfeeding: evaluating drug package inserts conformity with science-based bibliographical sources]. *Cad Saude Publica.* 2019;35(2):e00041018. Published 2019 Feb 18. doi:10.1590/0102-311X00041018
10. Costa J, de Oliveira EI, Rosa MM, Ferreira JJ, Sampaio C, Carneiro AV. Os efeitos cardíacos da intoxicação aguda por antidepressivos tricíclicos: Revisão sistemática da literatura-Parte IV [Cardiac effects of acute poisoning with tricyclic antidepressants: systematic review of the literature -- Part IV]. *Rev Port Cardiol.* 2001;20(10):1021-1030.
11. Costa J, de Oliveira EI, Rosa MM, Ferreira JJ, Sampaio C, Carneiro AV. Os efeitos cardíacos da intoxicação aguda por antidepressivos tricíclicos: revisão sistemática da literatura-Parte III [Cardiac effects of acute poisoning with tricyclic antidepressants: systematic review of the literature -- Part III]. *Rev Port Cardiol.* 2001;20(9):901-909.
12. Costa J, de Oliveira EI, Rosa MM, Ferreira JJ, Sampaio C, Carneiro AV. Os efeitos cardíacos da intoxicação aguda por antidepressivos tricíclicos: revisão sistemática da literatura-Parte II [Cardiac effects of acute poisoning with tricyclic antidepressants: systematic review of the literature -- Part II]. *Rev Port Cardiol.* 2001;20(7-8):765-772.
13. Garcias CM, Pinheiro RT, Garcias Gde L, Horta BL, Brum CB. Prevalência e fatores associados ao uso de antidepressivos em adultos de área urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, em 2006 [Prevalence of antidepressant use and associated factors among adults in Pelotas,

Rio Grande do Sul State, Brazil, 2006]. *Cad Saude Publica*. 2008;24(7):1565-1571. doi:10.1590/s0102-311x2008000700011