

O USO DA DESVENLAFAXINA NA TERAPIA DA DEPRESSÃO MAIOR

THE USE OF DESVENLAFAXINE IN THE THERAPY OF MAJOR DEPRESSION

Marcia Shirley de Oliveira¹, Vera Lucia Matias Gomes Geron².

RESUMO

A depressão configura-se em um transtorno de humor que incapacita os indivíduos de terem uma vida normal. Dentro das síndromes depressivas, a depressão maior é definida como a forma mais comum de manifestação, acometendo a cada ano uma proporção cada vez maior da população. Fato este que leva ao surgimento concomitante de novos antidepressivos como é o caso da desvenlafaxina, medicamento aprovado recentemente contra a depressão maior. Neste contexto, o presente levantamento literário objetiva, por meio de uma revisão bibliográfica, avaliar a importância deste recente medicamento inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina, abordando sua farmacodinâmica, farmacocinética, posologia, possíveis interações medicamentosas e reações adversas desta droga que traz bons sinais como tratamento da depressão maior, devido à simplicidade de sua posologia, as características farmacológicas e baixa capacidade de interações medicamentosas, aspectos que atribuem a desvenlafaxina boa aceitação por parte dos pacientes.

Palavras-chave: Depressão; depressão maior; antidepressivos; desvenlafaxina.

¹ Acadêmica do 9º Período do Curso de Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA), Ariquemes-RO. E-mail: Marciashirleyfelix@hotmail.com.

² Graduada em Ciências Biológicas, graduada em Farmácia e Bioquímica. Especialista em Análises Clínicas. Especialista em Manipulação Farmacêutica, e especialista em Didática do Ensino Superior Pela Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal FACIMED e Mestranda em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará (UFPA).

ABSTRACT

Depression sets in a mood disorder that prevents individuals from having a normal life. Within the depressive syndromes, major depression is defined as the most common form of manifestation, affecting every year an increasing proportion of the population. This fact leads to concomitant emergence of new antidepressants such as the desvenlafaxina, recently approved drug against major depression. In this context, this study aims literary survey, through a literature review to assess the significance of this latest product inhibitor of the reuptake of serotonin and norepinephrine, addressing its pharmacodynamics, pharmacokinetics, dosage, possible drug interactions and adverse reactions of this drug that brings good signs as a treatment for major depression, due to the simplicity of its dosage, pharmacological characteristics and low capacity for drug interactions, aspects that give desvenlafaxine well accepted by patients.

Keywords: Depression, major depression, antidepressants, desvenlafaxine.

1. INTRODUÇÃO

A depressão está presente de modo universal entre as diversas populações mundiais, havendo registros a seu respeito desde épocas remotas [1]. Esta doença se caracteriza como uma perturbação de ordem emocional cujas alterações envolvem as esferas da cognição, fisiologia, comportamentos e a emoção [2].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os transtornos depressivos, nas próximas duas décadas, irão substituir as tradicionais doenças que afetam a população mundial. Sendo que, a depressão maior foi à quarta doença de maior sobrecarga em 1990 e será em 2020

a segunda maior causa, o que mostra o impacto e a gravidade desta patologia sobre a sociedade, considerando ainda a recorrência e a cronicidade de seu curso clínico [3].

Os antidepressivos são a forma terapêutica mais estudada e usada para o tratamento da depressão maior [4]. Este é um dos motivos que justificam o porquê dos antidepressivos estarem entre os remédios mais prescritos desde o século passado, podendo-se dizer inclusive que estamos na plena era dos antidepressivos [5].

A farmacologia da depressão começou na década de cinquenta com o uso dos inibidores da monoamina oxidase e da

imipramina, mas com o decorrer dos anos surgiram outras drogas para o tratamento da depressão como os inibidores específicos da receptação da serotonina, os bloqueadores da recaptação da noradrenalina e serotonina, os antagonistas serotoninérgicos e noradrenérgicos específicos e outros [6].

Dentre os antidepressivos desenvolvidos nos últimos anos se encontra a desvenlafaxina, medicamento aprovado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do transtorno depressivo maior. Esta recente droga é considerada um metabólito aperfeiçoado da venlafaxina, uma vez que não engorda nem interfere na libido dos pacientes [7].

A desvenlafaxina foi produzida através de exaustivas pesquisas que visaram desenvolver uma droga que mantivesse as vantagens farmacológicas dos inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN), porém com menos interações medicamentosas. Consequentemente, a desvenlafaxina tem sua ação antidepressiva antes de passar pelo metabolismo hepático, libertando-a de possíveis conflitos com outras medicações, o que também lhe é devido por sua baixa interação às proteínas. Tais benefícios tornam desta droga uma importante

ferramenta contra a depressão maior sem restringir a ingestão de outras prescrições [8].

No entanto este antidepressivo em específico, por ser recentemente desenvolvido pela indústria farmacêutica, possui poucas produções científicas a seu respeito, principalmente em português, que relatem seus benefícios e principais efeitos no organismo.

Assim sendo, o presente artigo tem como escopo, a compilação de informações científicas que retratem não somente as vantagens farmacológicas da desvenlafaxina para o tratamento da depressão maior, como também objetiva descrever suas peculiaridades farmacodinâmicas, farmacocinéticas e posológicas, além de seus possíveis efeitos colaterais e interações medicamentosas, contribuindo, assim, para a divulgação deste novo fármaco ainda pouco prescrito no Brasil em relação a outros antidepressivos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo configura-se em uma revisão bibliográfica explorativa descritiva transversal, utilizando-se de documentos eletrônicos compilados de sites de pesquisa documentais como: Google Acadêmico,

NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), *Science Direct* e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*).

Ao todo foram utilizados 45 trabalhos científicos, sendo que destes 25 (55,5 %) estão na língua vernácula portuguesa, 1 artigo (2,2%) na língua espanhola e 19 (42,2%) na língua inglesa.

As obras científicas utilizadas foram selecionadas pelo seu grau de importância em agregar informações pertinentes ao conteúdo deste trabalho, além da triagem por data mais recente de publicação entre os anos de 2001 a 2013.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEPRESSÃO

A depressão constitui-se em uma doença psiquiátrica que interfere diretamente de forma negativa nas relações familiares e sociais, pois tal desordem mental altera a maneira como o indivíduo se vê e encara os acontecimentos cotidianos, comprometendo, conseqüentemente o bem-estar físico e o comportamento social do acometido [9].

Tal transtorno é considerado um problema de saúde pública incapacitante e de alta prevalência, sendo das moléstias mentais, a mais freqüente nos serviços de

atenção primária, numa porcentagem entre 10% e 20%, com incidência em qualquer faixa etária [10]. Estima-se que cerca de 5% a 6% da população tem depressão e que a chance de qualquer pessoa apresentar o transtorno depressivo ao longo da vida é de 10 % [11].

As características mais comuns são os sentimentos de tristeza, desânimo em executar as atividades diárias, sensação de desamparo, inutilidade ou culpa excessivos, baixa concentração, recorrentes pensamentos negativos, fadiga e queixas somáticas, podendo ainda haver alterações de sono e apetite, levando a insônia ou sonolência em demasia, e ainda perda ou ganho de peso, conduzindo o indivíduo a um estado de humor irritável ou deprimido que deve durar no mínimo duas semanas [12] [13].

Em geral, as síndromes depressivas estão divididas em transtorno depressivo maior, em distímia ou neurose depressiva, existindo ainda os tipos de depressão não especificados. A distímia provoca um distúrbio de humor mais leve em relação à depressão maior, porém de forma crônica, já a depressão maior pode se apresentar em um único episódio ou recorrentes durante a vida do indivíduo [14] [15].

3.1.1 Depressão Maior

A manifestação da depressão maior ocorre por meio de uma combinação de sintomas que acabam por atrapalhar o indivíduo na sua capacidade de trabalhar, dormir, alimentar-se, estudar, além de tornar a pessoa incapaz de sentir prazer por atividades outrora apreciáveis, ou seja, constitui-se em um episódio incapacitante que pode se tornar frequente ou não durante a vida [9].

Segundo o manual para diagnóstico de doenças mentais da Associação Americana de Psiquiatria há a diferença entre episódio e transtorno. Um episódio de depressão maior ocorre quando o paciente por primeira vez apresenta um quadro de sintomas depressivos, que deve durar mais de duas semanas. Quanto ao transtorno da depressão maior, esta ocorre quando surgem sucessivos destes episódios [16].

3.2 ETIOLOGIA DA DEPRESSÃO

Tanto a patofisiologia quanto a etiologia da depressão não estão bem definidos, mas sabe-se que a manifestação clínica e o curso do processo depressivo dependem de múltiplos fatores etiopatogénicos, como psicológicos, biológicos e sociais que interagem entre si

e definem o grau de vulnerabilidade ou resiliência do indivíduo, bem como a melhora ou não do quadro clínico do mesmo [17].

A Hipótese biológica das monoaminas explica de forma sucinta que a depressão ocorre por causa da redução da função dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina no encéfalo e em menor grau a ação da dopamina, o que simplifica o tratamento da depressão sem ter a necessidade de se saber a origem da patologia [18]. Assim, tanto há drogas como os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e antidepressivos tricíclicos que aumentam o nível de neurotransmissores, como há fármacos que fazem a diminuição destes [9] [12]. Contudo, outros estudos asseveram a possível existência de outros mediadores ligados à depressão [9].

É preciso ressaltar, no entanto, que algumas pesquisas pré-clínicas e clínicas reforçam a hipótese das monoaminas, ao constatarem nos encéfalos de pessoas deprimidas a redução de receptores da serotonina e noradrenalina nas estruturas límbicas e no córtex pré-frontal, além dos níveis maiores que o normal das monoamino-oxidases, justificando o fato de que até hoje as drogas de primeira linha contra a depressão baseiam-se na hipótese monoaminérgica [18].

Atualmente as terapias antidepressivas disponíveis nem sempre recuperam totalmente os pacientes devido aos sintomas residuais da depressão que podem muitas vezes manter um considerável prejuízo funcional, ressaltando a necessidade e a importância de novos antidepressivos [19].

3.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A melhoria dos sintomas depressivos em episódios agudos varia entre 60% e 70% no período de um mês de tratamento contra 30% apresentada pelo placebo em estudos randomizados [20].

De forma geral, os antidepressivos disponíveis possuem eficácia semelhante para a grande parte dos pacientes deprimidos vistos em ambulatório ou em cuidados primários, variando apenas os tipos de efeitos colaterais e interações medicamentosas entre os fármacos [21].

Embora, isso não signifique que todos os indivíduos reajam da mesma maneira aos distintos tipos de antidepressivos. A escolha do fármaco deve basear-se nas características manifestas pelo determinado quadro depressivo, possíveis efeitos secundários, interações medicamentosas, custos, entre outros [20].

O uso de fármacos nas doses e por tempo correto tem por objetivo a recuperação funcional do indivíduo com a remissão dos sintomas, ainda que isso não indique a cura para o transtorno de depressão maior, mas sim a recuperação do estado de humor basal [22].

É preciso dizer ainda que quando há a assertiva da dose eficaz mínima, costuma-se aguardar ao menos uma semana antes de aumentar a dose ou mudar de antidepressivo. E no momento de atingir a dose capaz de levar a remissão completa, esta posologia deve ser mantida por vários meses, ao mínimo seis, a fim de estabilizar a remissão [23].

De modo geral, os antidepressivos são categorizados segundo o mecanismo de ação em inibidores da monoamina oxidase, inibidores da recaptação de monoaminas e outros mecanismos. Quanto à ação dos inibidores da recaptação de monoaminas, estes fazem a competição pelo sítio de ligação das proteínas recaptadoras dos neurotransmissores, podendo ser seletiva para a serotonina e noradrenalina como também não seletiva para ambas ou para a noradrenalina e dopamina [24].

3.4 ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA – NORADRENALINA

Estes fármacos, também chamados de inibidores duais de recaptação, impedem o recolhimento da serotonina e noradrenalina, tais como os antidepressivos tricíclicos, com a vantagem de terem menos efeitos colaterais que estes por não apresentarem afinidade em bloquear outros tipos de receptores [25].

Esta nova classe de antidepressivos inclui a venlafaxina, desmetilvenlafaxina, milnacipram e duloxetine. A desmetilvenlafaxina se trata de um metabólito que acaba por inibir a recaptação da noradrenalina de forma mais eficaz que a venlafaxina, tornando-se um notável medicamento dentro desta categoria de fármacos contra a depressão, que tem como peculiaridade, possuir uma potente inibição do neurotransmissor serotonina e uma inibição mediana da noradrenalina [26].

3.5 DESVENLAFAXINA

O succinato de desvenlafaxina, denominado oficialmente como 1 - [(1RS) - 2 - (dimetilamino) - 1 - (4 - hidroxifenil) etil] ciclohexanolsuccinato de monohidrato, consiste em um fármaco de última geração para o uso clínico no tratamento da depressão. Seu mecanismo consiste em ser

um dual bloqueador seletivo da recaptação dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina. Nos Estados Unidos foi aprovada em 2008 para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) em adultos [27].

A desvenlafaxina representa o principal metabólito ativo da venlafaxina, outro representante dos IRSN, diferenciando-se deste pela ligação a uma molécula do sal succinato monohidratado reproduzido artificialmente, ou seja, este medicamento é ingerido na sua forma ativada farmacologicamente [28] [29].

Tal peculiaridade lhe permite uma ação que dispensa o metabolismo de primeira passagem, no entanto a desvenlafaxina apresenta outras vantagens como antidepressivo, pois possui poucas interações medicamentosas, boa tolerabilidade perante aos pacientes e uma posologia simples que dispensa titulações, constituindo-se, portanto em uma importante opção na terapia antidepressiva [30].

3.6 FARMACODINÂMICA

Os antidepressivos IRSN impedem a recaptação dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina na fenda pré-sináptica num mecanismo que se baseia na

ligação destas drogas as respectivas proteínas transportadoras destas monoaminas. Tal processo se assemelha a atividade dos antidepressivos tricíclicos, no entanto, os IRSNs diferem destes por apresentarem insignificante afinidade por outros receptores como os muscarínicos, colinérgicos, α 1-adrenérgicos e histaminérgicos H1, conseqüentemente, os efeitos adversos advindos com a atividade destes receptores não serão observáveis no uso clínico dos IRSNs [31] [32].

A desvenlafaxina inibe cerca de dez vezes mais a recaptção da serotonina do que a noraepinefrina em ensaios em vitro, além de uma fraca afinidade pelos transportadores da dopamina [32].

O retardamento da recaptura de cada neurotransmissor de volta ao neurônio que a libertou, aumenta a concentração extracelular deste na fenda sináptica potencializa-o quanto ao estímulo de sinalização celular no cérebro [31].

3.7 FARMACOCINÉTICA

A desvenlafaxina em comprimidos é formulada para ter uma liberação controlada, além de possuir uma farmacocinética linear e de fácil previsibilidade observados em estudos de

dose única nas doses de 100 mg e 600 mg ao dia [33] [34].

O tempo de meia-vida terminal médio deste fármaco é em torno de 10 horas, alcançando a concentração plasmática máxima em cerca de 7,5 horas, sendo que em doses únicas diárias, o estado de equilíbrio no plasma são atingias após 4 a 5 dias [35] [30].

A biodisponibilidade da droga ativa após ingestão da formulação oral é cerca de 80%, uma vez que a absorção é minimamente influenciada pelos alimentos. Além de apresentar baixa proporção de ligação com as proteínas plasmáticas, em torno de 30 %, independentemente da concentração da droga, o que resulta em altas concentrações cerebrais [35].

Em torno de 45% da droga é excretada na urina de forma inalterada em 72 horas após a ingestão do fármaco, ao passo que de 19% da desvenlafaxina é eliminada na forma de um metabólito glucuronado num processo de conjugação hepático conhecido como glucoronidação. E em uma proporção inferior a 5%, por meio do metabolismo oxidativo de N-desmetilação, a droga surge na urina como N,O-didesmetilvenlafaxina através da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 [34] [35].

Como consequência dos processos metabólicos e de eliminação, deve-se pensar nas dosagens de dias alternados para pacientes com insuficiência renal grave assim como também se recomenda um ajuste de doses às pessoas com disfunção hepática de moderada a grave [33].

É importante dizer que a desvenlafaxina não se utiliza da isoenzima 2D6 do CYP450, sendo metabolizada apenas pela isoenzima 3A4 de forma mínima, o que constitui em grande vantagem em relação à maioria das outras drogas psiquiátricas, além disso, a desvenlafaxina pouco se liga às proteínas plasmáticas, tampouco inibe ou é substrato da glicoproteína-P transportadora, que está diretamente ligada à metabolização e excreção de drogas, o que leva a crer que este fármaco possui interação medicamentosa farmacocinética irrelevante [30].

3.8 POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial preconizada da desvenlafaxina é de 50 mg/dia, não havendo em geral a necessidade de titulações posteriores na posologia, portanto a dose inicial, normalmente, se

torna a dose alvo, que é a dose biologicamente efetiva [36].

No entanto, com o intuito de atingir a posologia ideal para cada paciente, deve-se considerar um aumento de até 100 mg/dia dentro de 4 à 7 dias após o tratamento [37]. Todavia, em alguns estudos com doses de até 400 mg/dia, não se constatou a superioridade dos benefícios no uso de concentrações maiores que 50 mg/dia, mas sim, o aumento do número de eventos adversos, principalmente as náuseas. Há de se prever, todavia, que na prática clínica exista a necessidade de doses maiores, as quais podem ser mais eficazes na presença de dor, entre 100 mg/dia e 200 mg/dia [38].

É importante dizer ainda que a diminuição da concentração de 50 mg/dia não geram a síndrome de interrupção ao contrário das doses maiores que precisam de uma retirada mais gradativa [38].

Quanto à escolha do horário do dia em que se deve tomar a dose, não há a necessidade de se levar em conta a ingestão concomitante ou não com os alimentos, considerando a baixa interação da desvenlafaxina com os mesmos, porém é recomendável a ingestão íntegra do comprimido, sem mastigá-lo, esmagá-lo ou dissolvê-lo [33].

3.9 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em comparação com indivíduos saudáveis, os pacientes portadores de doenças crônicas, como a depressão maior, possuem maior probabilidade de sofrerem com as interações medicamentosas, uma vez que os antidepressivos são prescritos por meses, se não por anos [39].

É preciso levar em consideração o potencial de interação medicamentosa que os antidepressivos inibidores da isoenzima CYP2D6 possuem nos casos de indivíduos em tratamento de outras comorbidades médicas, uma vez que cerca de 25 % das drogas da prática clínica dependem da referida isoenzima para serem metabolizadas. A mínima influencia da desvenlafaxina sobre a CYP2D6 pode ser uma opção para estes pacientes [40].

Pois a inibição da desvenlafaxina sobre a CYP2D6 torna-se de pequena importância se comparada ao benefício clínico para as pessoas com o fígado saudável, no entanto em indivíduos com comprometimento hepático a desvenlafaxina pode potencializar as interações entre drogas proporcionalmente a concentração prescrita. Apesar disso, é preciso salientar que a desvenlafaxina não inibe os efeitos das enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e

CYP3A4, que juntas metabolizam cerca de três quartos de toda a farmacopéia [37].

Do ponto de vista farmacodinâmico pode haver interações com outras drogas de perfil de ação serotoninérgica, o que pode desencadear uma síndrome da serotonina, devendo-se, portanto evitar o uso concomitante da desvenlafaxina com os antidepressivos inibidores da monoamina oxidase, assim como todas as outras classes de antidepressivos [30].

Pois como a desvenlafaxina é um IRSN, tecnicamente sempre haverá a possibilidade da precipitação de tais episódios, principalmente em aqueles que geneticamente são fracos metabolizadores das drogas, o que gera altos riscos de toxicidade [41].

3.10 EFEITOS COLATERAIS

No que diz respeito aos efeitos colaterais das doses comuns de 50 mg diárias, estas se manifestam já na primeira semana de tratamento, sendo a náusea o efeito adverso mais comumente relatado, inclusive em todas as doses de desvenlafaxina, sendo sua incidência preponderante nos primeiros dias de tratamento, com intensidade considerada de ligeira à moderada na maioria dos casos, desaparecendo com o decorrer do

tratamento sem a necessidade de interferências [42].

DeMaio observou em uma série de experimentos que a desvenlafaxina 50 mg/d possui um favorável perfil de segurança, com eventos adversos considerados de ligeiros a moderados e com taxas de descontinuação devido a tais eventos comparáveis com os do indivíduos submetidos ao placebo [43].

Em outro estudo com mulheres na pós-menopausa foram observados os efeitos nas concentrações de 50, 100, 150 e 200 mg. Em todos os grupos a desvenlafaxina foi bem tolerada de uma forma geral, com maior incidência de eventos adversos e interrupções do tratamento nos grupos de 150 e 200 mg em comparação ao grupo placebo, porém a diferença de efeitos colaterais entre os grupos desapareceu após a primeira semana, sendo as náuseas, tonturas e a insônia os efeitos adversos mais observados [44].

Em uma pesquisa de duplo-cego de fase 3 com pacientes de ambulatório diagnosticados com o transtorno depressivo maior, a desvenlafaxina nas doses de 200 e 400 mg apresentou poucas alterações clinicamente significativas nos sinais vitais, exames laboratoriais e no eletrocardiograma, mas os efeitos

colaterais verificados foram náuseas, boca seca, sudorese, tontura, astenia e prisão de ventre, as quais são consistentes com os efeitos adversos ocorrentes em toda a classe dos IRSNs [45].

4. CONSIDERAÇÕES

Os processos depressivos, dentre estes a depressão maior, incidem cada vez numa proporção maior sobre a população, acarretando em prejuízos não somente financeiros com os gastos públicos na atenção hospitalar, como também na redução da capacidade de produtividade laboral da sociedade como um todo e da qualidade de vida das pessoas deprimidas.

Portanto, os danos ocasionados pela depressão maior são incalculáveis, se a doença for observada sob a ótica do sofrimento humano e nos anos de vida perdidos pelos indivíduos que não alcançam um tratamento que promova a remissão dos sintomas da doença.

Consequentemente, o desenvolvimento de novos antidepressivos, se faz necessário para que haja um maior número de opções de tratamento e também drogas com menor número de reações adversas e de interações medicamentosas, como é o caso da desvenlafaxina, devido a sua ação específica sobre os

neurotransmissores e utilização irrelevante das enzimas do CYP450.

Além disso, a desvenlafaxina é de simples uso posológico, pois não exige posteriores titulações da droga o que interfere positivamente para a maior aceitação da medicação por partes dos pacientes, apesar da existência das reações adversas, as quais são intrínsecas a todos os fármacos da classe dos inibidores da recaptura serotoninérgicos e noradrenérgicos.

Apesar disso, é possível inferir que a desvenlafaxina proporciona maior número de benefícios do que prejuízos aos seus usuários, configurando-se, portanto, em uma excelente alternativa contra a depressão maior.

5. REFERÊNCIAS

- [1] JUSTO, L.P; CALIL, H.M. Depressão – o mesmo acometimento para homens e mulheres. *Rev Psiq Clin*, v. 33(2), p. 74-79, 2006.
- [2] BORRALHA, S.J.P. Processos cognitivos em adultos com depressão major. (Dissertação). Grau de 2º Ciclo em Psicologia – Faculdade de Psicologia, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2011.
- [3] BAHLS, S.C; BAHLS, F.R.C. Depressão na adolescência: características clínicas. *Interação em Psicologia*, jan./jun., v. 1(6), p. 49-57, 2002.
- [4] ROCHA, F.L; FUZIKAWA, C; RIERA, R; HARA, C. Evidências sobre a combinação de antidepressivos na depressão maior. *Diagn Tratamento*, v. 18(2), p. 87-93, 2013.
- [5] BUENO, J.R. A Era dos Antidepressivos. *Revista Debates em Psiquiatria Clínica*, jan./fev., (1), p. 6-15, 2011.
- [6] LIMA, L.P. In: MONTEIRO, R, editor. Programa de Educação Continuada em Psiquiatria – Desvende. São Paulo: AC Farmaceutica; 2012.
- [7] LUCAS, R.S.G. A depressão e qual a implicação da família – da prevenção ao tratamento. (Monografia). Niterói: Universidade Candido Mendes; 2012.
- [8] VERMETTE, D; JOWERS, J; PINKSTON, J. Desvenlafaxine: Effective Treatment for Major Depression. *Medscape*. 2008 nov. 18 [acesso em 2014 jan. 14].
- [9] ACCATTINI, M; PAPINE, J.M. Distúrbios do SNC Depressão, Ansiedade e Epilepsia. Programa de desenvolvimento profissional ao farmacêutico: Medley; 2007.
- [10] PERITO, M.E.S; FORTUNATO, J.J. Marcadores biológicos da depressão: uma revisão sobre a expressão de fatores neurotróficos. *Rev Neurocienc*, v. 20(4), p. 597-603, 2012.
- [11] CAMPIGOTTO, K.F; TEIXEIRA, J.J.V; CANO, F.G; SANCHES, A.C.C; CANO, M.F.F; GUIMARÃES, D.S.L. Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos associados prescritos a pacientes adultos. *Rev Psiq Clín*, v. 35(1), p. 1-5, 2008.
- [12] AGUIAR, C.C; CASTRO, T.R; CARVALHO, A.F; VALE, O.C; SOUSA, F.C; VASCONCELOS, S.M. Drogas antidepressivas. *Acta Med Port*, v. 24(1), p. 91-98, 2011.
- [13] PEIXOTO, H.G.E. Estado nutricional e seus fatores interferentes em pacientes com transtorno depressivo. (Dissertação) Mestrado

em Nutrição Humana – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

[14] SILVA, M.T, coord. Antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, mar., (18), p. 1-35, 2012.

[15] COSER, O. Depressão: clínica, crítica e ética. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ; 2003. Capítulo 3, A depressão em suas diversas formas clínicas; p. 71-103.

[16] GREVET, E.H; KNIJNIK, L. Diagnóstico de depressão maior e distímia. Revista AMRIGS, jul./dez. v. 45(3,4), p. 108-110, 2001.

[17] GUSMAO, R.D.M. Depressão: detecção, diagnóstico e tratamento. (Dissertação). Lisboa: Universidade Nova de Lisboa; 2005.

[18] LAGE, J.T. Neurobiologia da depressão. (Dissertação) Mestrado Integrado em Medicina - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, 2010.

[19] LIEBERMAN, D.Z; MONTGOMERY, S.A; TOURIAN, K.A; BRISARD, C; ROSAS, G; PADMANABHAN, K. et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol, v. 23(4), p. 188-197, 2008.

[20] COSTA, E.L.M.B. Depressão: consumo de antidepressivos em Portugal e na Europa. (Monografia) Licenciatura em Ciências Farmacêuticas – Faculdade Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.

[21] FLECK, M.P.A; LAFER, B; SOUGEY, E.B; DEL PORTO, J.A; BRASIL, M.A; JURUENA, M.F. Diagnóstico e tratamento da depressão. Associação Brasileira de Psiquiatria. 2001 mar. 08 [acesso em 2014 jan. 6].

[22] BIO, D.S; SOUZA, E.L; MORENO, R.A. Remissão sintomática e qualidade de vida em pacientes com depressão maior tratados com

antidepressivo: um estudo prospectivo. Aletheia, jan./abr., (34), p. 151-162, 2011.

[23] TENG, C.T; HUMES, E.C; DEMETRIO, F.N. Depressão e comorbidades clínicas. Rev Psiquiatr Clín, v. 32(3), p. 149-159, 2005.

[24] CHIOCA, L.R; SEGURA, R.C.F; ANDREATINI, R; LOSSO, E.M. Antidepressivos e anestésicos locais: interações medicamentosas de interesse odontológico. Rev Sul-Bras Odontol, oct./dec., v. 7(4), p. 466-473, 2010.

[25] STULZER, H.K; SILVA, Q.A; JUNIOR, W.S. Antidepressivos de liberação modificada: estudos comparativos dos medicamentos comercializados no Brasil. [internet]. 2007. [acesso em 2014 jan. 9].

[26] FERNANDES, S.C.S. Determinação de sertralina, venlafaxina e seus metabolitos activos, em sangue e urina, por plc-ms/ms. (dissertação) Mestrado em Química Forense - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.

[27] PERRY, R; CASSAGNOL, M. Desvenlafaxine: A new serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of adults with major depressive disorder. Clinical Therapeutics, v. 31(1), p. 1374-1404, 2009.

[28] BERNIK, V; MASO, J.S. Uma comparação indireta da eficácia e segurança da desvenlafaxina e da venlafaxina com o uso de placebo como comparador comum. RBM, jan./fev., v. 70(13), p. 20-21, 2012.

[29] DOLE, M.N; MINASE, A.S; CHOWDHARY, S; SAWANT, S.D. Development and validation of analytical methods for estimation of desvenlafaxine succinate in bulk and solid dosage forms by UV spectroscopy. Der Pharma Chemica, v. 5(5), p. 270-273, 2013.

[30] DUAILIBI, K. In: MONTEIRO, R, editor. Programa de Educação Continuada em Psiquiatria – Desvende. São Paulo: AC Farmaceutica; 2012.

- [31] DEECHER, D.C; BEYER, C.E; JOHNSTON, G; BRAY, J; SHAH, S. et al. Desvenlafaxine succinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 318(2), p. 657-665, 2006.
- [32] CELIKYURT, I.K; MUTLU, O; ULAK, G. In: LU R.B, editor. *Effects of antidepressants*. Croatia: In Tech; 2012. p. 91-108.
- [33] BHATIA, M.S; RAJENDER, G; SRIVASTAV, S; KUMAR, P; CHOUDHARY, D. Desvenlafaxine: a new serotonin norepinephrine reuptake inhibitor. *Delhi Psychiatry Journal*, v. 12(2), p. 320-329, 2009.
- [34] LOURENCO, M.T.C; KENNEDY, S.H. Desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder. *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*; (2), p. 127-136, 2009.
- [35] LINCOLN, J; PRESKORN, S.H. Desvenlafaxine for depression. *Current Psychiatry*, v. 7(6), p. 89-96, 2008.
- [36] MCINTYRE, R.S. The challenge of improving adherence in patients with major depressive disorder. *HKCPMA Newsletter*, v. 6, p. 1-2, 2010.
- [37] ANDRADE, C; Desvenlafaxine. *Indian Journal of Psychiatry*, oct./dec. v. 51(4), p. 320-323, 2009.
- [38] LIEBERMAN, D.Z; MONTGOMERY, S.A; TOURIAN, K.A; BRISARD, C; ROSAS, G; PADMANABHAN, K. et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, v. 23(4), p. 188-197, 2008.
- [39] ERESHEFSKY, L. Drug-drug interactions with the use of psychotropic medications. *Question & Answer Forum*, v. 14(8), p. 1-8, 2009.
- [40] PATRONEVA, A; CONNOLLY, S.M; FATATO, P; PEDERSEN, R; JIANG, Q; PAUL, J. et al. An assessment of drug-drug Interactions: the effect of desvenlafaxine and duloxetine on the pharmacokinetics of the CYP2D6 probe desipramine in healthy subjects. *Aspet Journals*, v. 36(12), p. 2484-2491, 2008.
- [41] CHAKRABORTY, S; SANYAL, D; MUKHERJEE, B; ROY, S. A case of neuroleptic malignant syndrome induced by desvenlafaxine in a patient on clozapine. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, v. 1(1), p. 78-80, 2011.
- [42] LIEBOWITZ, M.R; TOURIAN, K.A; HWANG, E; MELE, L. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder. *BMC Psychiatr*, v. 13(94), p. 1-9, 2013.
- [43] DEMAIO, W; KANE, C.P; NICHOLS, A.I; JORDAN, R. Metabolism studies of desvenlafaxine. *Journ Bioequiv Availab*, v. 3(7), p. 151-160, 2011.
- [44] JOHNSON, E.D; CARROLL, D.G. Venlafaxine and desvenlafaxine in the management of menopausal hot flashes. *Pharmacy Practice*, jul./sep., v. 9(3), p. 117-121, 2011.
- [45] SEPTIEN-VELEZ, L; PITROSKY, B; PADMANABHAN, S.K; GERMAIN, J.M; TOURIAN, K.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, v. 22(6), p. 338-347, 2007.