



# **Biofenomenologia da melancolia: uma reflexão sobre o estado da arte no tratamento da depressão e sua aplicação no sujeito subjetivo**

**Lucas Cleto de Oliveira**

**São Carlos  
2024**



# **Biofenomenologia da melancolia: uma reflexão sobre o estado da arte no tratamento da depressão e sua aplicação no sujeito subjetivo**

Trabalho de conclusão do curso apresentado à Coordenação do Curso de Medicina da Universidade Federal de São Carlos como parte das exigências para obtenção do título de Médico (Lei 1.3270/16).

Orientador: Prof. Dr. Crispim Antonio Campos

**Lucas Cleto de Oliveira**

**São Carlos  
2024**

# 1. Resumo

Este trabalho de conclusão do curso apresenta uma revisão qualitativa reflexiva sobre o estado da arte no tratamento da depressão e sua aplicação no sujeito subjetivo. A revisão aborda a fisiopatologia da depressão, as estratégias farmacológicas para acelerar a resposta dos antidepressivos e potencializar a resposta aos antidepressivos, incluindo troca de medicamentos, combinação de antidepressivos e associação de agentes potencializadores. A revisão também discute a cetamina, um agente que produz uma resposta imediata e eficaz no tratamento do comportamento suicida, e o envolvimento do sistema nociceptivo na fisiopatologia da depressão.

A revisão apresenta um paradigma que descreve a possibilidade de atuação simultânea em três janelas de tempo de resposta terapêutica no tratamento da depressão: imediata, rápida e lenta, e discute os agentes farmacológicos com as respectivas propriedades. Além disso, a aborda a importância de maximizar os efeitos terapêuticos e as taxas de remissão farmacologicamente, para além de estratégias cognitivas, comportamentais ou discursivas. Analisa também o impacto real de tais otimizações no próprio autor ao longo de sua experiência pessoal e acadêmica.

Esta revisão conclui que a cetamina, um agente que produz uma resposta imediata e eficaz no tratamento do comportamento suicida, pode ser um importante fator na redução do impacto da depressão na sociedade, modificando desfechos como suicídio e perda de funcionalidade.

Palavras-chave: Depressão, Fisiopatologia, Antidepressivos, Farmacologia, Cetamina

## 1. Epígrafe

*“Como melancólico convicto, posso testemunhar que o melhor e talvez o único antídoto para a melancolia é a ação. Contudo, como a maioria dos melancólicos, também sofro de preguiça” - Eduardo Abadia*

## 2. Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que me apoiaram durante minha jornada na Faculdade de Medicina. Em especial, gostaria de agradecer à minha família, minha mãe Sonia, meu pai Marcos, meu irmão Mateus e meu primo Rodrigo, por sempre me apoiarem e me incentivarem a seguir meus sonhos, mesmo quando os caminhos ficaram mais difíceis. Suas presenças constantes e amor incondicional foram fundamentais para me manter motivado e focado em alcançar meus objetivos.

Também gostaria de agradecer aos meus amigos Luan Nico, Ana Cláudia Paesani, Julia Boffa, Lucas Galego, Matheus Machado, Matheus Andrade, Natália Menegassi e Nicole Mourad, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e me encorajando em todos os momentos. A amizade e companheirismo deles foram essenciais para me manter motivado e confiante em minha capacidade de superar os desafios que surgiram ao longo do caminho.

Além disso, agradeço ao meu grupo de internato, que me proporcionou uma experiência única e enriquecedora. Aprendi muito com meus colegas e preceptores, e sou muito grato a cada um que me trouxe um novo ponto de vista sobre algum assunto. Também gostaria de agradecer ao meu orientador, o professor Crispim Antonio Campos, que me apoiou em cada uma das horas mais escuras.

### 3. Sumário

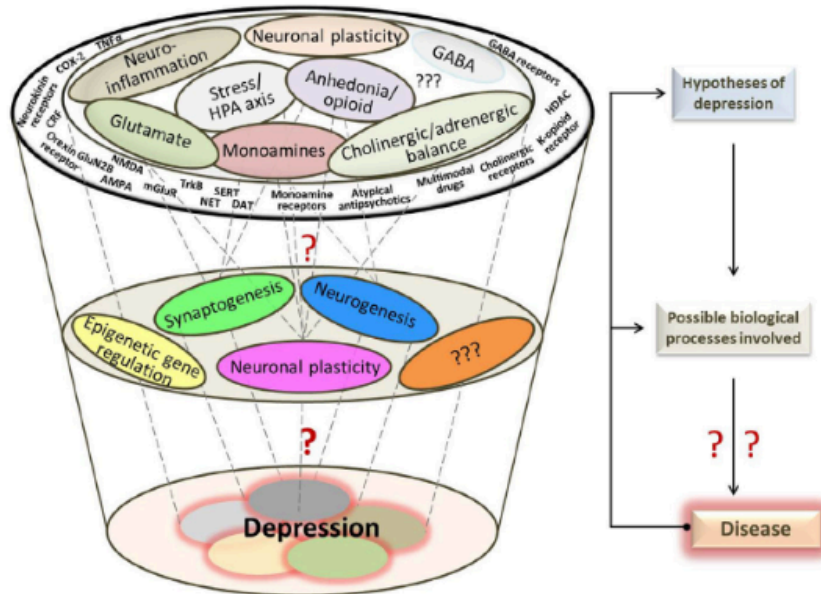
1. Resumo.....	3
1. Epígrafe.....	4
2. Agradecimentos.....	5
3. Sumário.....	6
4. Biofenomenologia da Melancolia: uma reflexão sobre o estado da arte no tratamento da depressão e sua aplicação no sujeito subjetivo.....	7
4.1. Fisiopatologia da Depressão.....	7
4.2. Estratégias Farmacológicas: acelerando a resposta dos antidepressivos.....	10
4.3. Estratégias Farmacológicas: potencializando a resposta aos antidepressivos.....	14
4.3.1. Troca.....	14
4.3.2. Combinações de Antidepressivos.....	18
4.3.3. Associações de Antidepressivos.....	20
5. Conclusão.....	23
6. Referências.....	26

# 4. Biofenomenologia da Melancolia: uma reflexão sobre o estado da arte no tratamento da depressão e sua aplicação no sujeito subjetivo

## 4.1. Fisiopatologia da Depressão

Tanto a Depressão quanto o suicídio apresentam Fisiopatologia complexa, envolvendo múltiplas hipóteses baseadas em mecanismos Farmacológicos, estudos de Neuroimagem e modelos animais <sup>1-12</sup>. Além disso, a literatura sugere a existência de variabilidade nas vias e circuitos neurais alterados de acordo com as diferentes apresentações clínicas da Depressão <sup>13-15</sup>. Apesar disso, inúmeras intervenções Farmacológicas e Psicoterapêuticas resultam em grupos semelhantes de processos biológicos intermediários <sup>16-18</sup>. Esse fenômeno sugere a existência de importantes interseções entre os modelos fisiopatológicos da Depressão, que se relacionam por meio de processos etiológicos sofisticados e interdependentes, apoiados por mecanismos como neurogênese, neuroplasticidade, sinaptogênese, inflamação e regulação epigenética <sup>4</sup>.

**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na depressão:

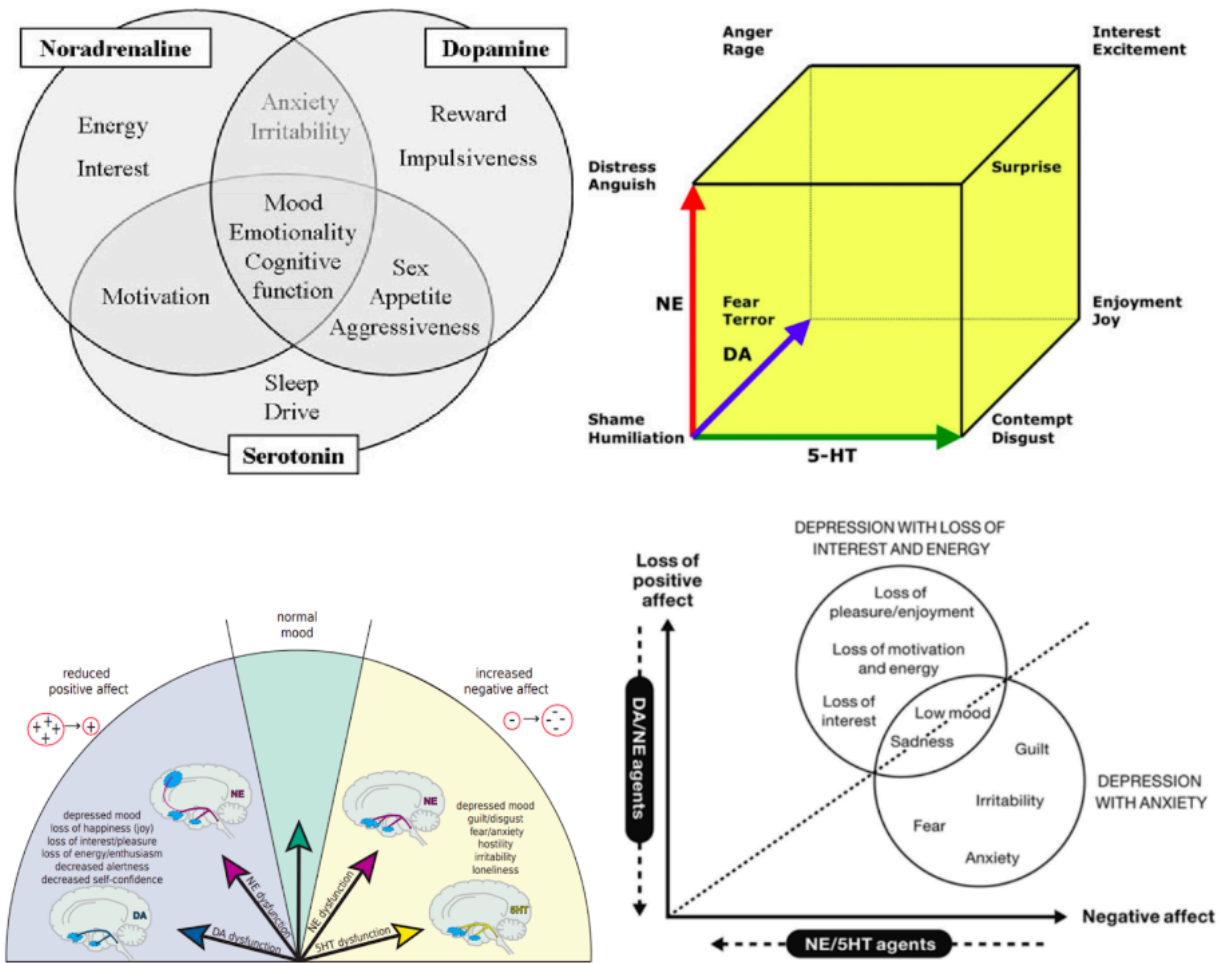


Legenda: As hipóteses propostas e seus alvos farmacológicos são mostrados no oval superior. Os processos biológicos envolvidos na etiologia da depressão estão listados no oval médio. O oval inferior representa depressão com cores diferentes que retratam a heterogeneidade na etiologia e manifestação clínica fenotípica da doença. Exemplos de relações entre diferentes mecanismos de intervenção, modificação da etiologia envolvida e forma clínica da doença são mostrados em linhas pontilhadas <sup>4</sup>.

Um dos modelos iniciais sobre a fisiopatologia da depressão relacionou os baixos níveis de serotonina (5-HT), dopamina (DA) e noradrenalina (NA) no sistema nervoso central (SNC), ou a regulação positiva de seus níveis pré e pós-sinápticos. receptores com surgimento de sintomas

depressivos <sup>13,19-21</sup>. As evidências sobre a eficácia de antidepressivos que inibem os transportadores de monoaminas ou a própria monoamina oxidase (IMAO) <sup>13</sup> e também por diferentes estudos clínicos e pré-clínicos que demonstraram a ação antidepressiva de agonistas de receptores da família 5-HT1a <sup>20</sup>, D2 e D3 <sup>22-24</sup>, e antagonistas de vários receptores monoaminérgicos, como 5-HT2a/b/c, 5-HT3, 5-HT7 e  $\alpha 2$  <sup>20</sup> sustentam, do ponto de vista teórico, esse modelo. Além disso, diferentes estudos demonstraram que a depressão com características atípicas, marcada pela presença de anedonia, apatia e hipersonia, está mais relacionada à desregulação dopaminérgica, enquanto a depressão com características emocionais, incluindo sentimentos de culpa, ansiedade e irritabilidade, está mais associada a desregulação serotoninérgica <sup>13,25-28</sup>. Os circuitos noradrenérgicos estão simultaneamente envolvidos na fisiopatologia desses dois conjuntos de sintomas, com envolvimento secundário, mas não menos expressivo, em ambas as manifestações clínicas <sup>13,25-28</sup>.

**Figura 2.** Modelos iniciais representando a associação de diferentes fenótipos de TDM com desregulações em monoaminas específicas <sup>13,25,29-32</sup>.



Um segundo modelo fisiopatológico, que recebeu especial atenção recentemente com a aprovação da escetamina, é a sinalização disfuncional do glutamato no cérebro do paciente



com depressão, levando ao comprometimento da neuroplasticidade<sup>33,34</sup>. A expressão reduzida de transportadores de aminoácidos excitatórios no tecido cerebral de pacientes com TDM sugere que a depuração do glutamato está reduzida<sup>34</sup>. Um amplo espectro de evidências sugere que a regulação do glutamato é uma das consequências funcionais das alterações monoaminérgicas dos antidepressivos clássicos, responsáveis pela sua ação antidepressiva<sup>33,34</sup>. A hipótese do glutamato para depressão foi proposta pela primeira vez na década de 90, quando se descobriu que antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), um receptor ionotrópico de glutamato, possuíam mecanismos de ação semelhantes aos antidepressivos em camundongos<sup>35</sup>. A cetamina tem alta afinidade pelo receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e foi um protótipo deste modelo. Sua ação antagonista do receptor NMDA sobre interneurônios GABAérgicos rápidos inibe o disparo tônico interneuronal, com conseqüente aumento de glutamato no córtex pré-frontal (PFC)<sup>36,37</sup>. Níveis aumentados de glutamato ativam o receptor ionotrópico AMPA, desencadeando uma série de cascatas de sinalização intracelular, que resultam em aumento da atividade do alvo mTOR, bem como do fator neurotrófico derivado do cérebro BDNF<sup>37-40</sup>.

O modelo neuroplástico da depressão atribui seus sintomas centrais, como tristeza e anedonia, à redução da plasticidade dos circuitos e conexões neurais, à redução da neurogênese do hipocampo, à desramificação dendrítica e à perda de espinhas dendríticas e sinapses<sup>41</sup>. Vários estudos clínicos e pré-clínicos contribuem para este modelo, como a contração do volume do hipocampo medido por neuroimagem, a diminuição da densidade neuronal e glial no tecido cerebral post-mortem e a redução dos níveis de BDNF no líquido cefalorraquidiano (LCR) coletado por punção lombar<sup>41,42</sup>. Além disso, evidências indiretas sobre o aumento da neuroplasticidade como efeito tardio de diversos antidepressivos<sup>41</sup>, bem como da terapia cognitivo-comportamental (TCC)<sup>17,43</sup>, contribuem para o entendimento de que esse fenômeno é um dos fatores determinantes na fisiopatologia e no tratamento da depressão, com repercussões indiretas nas intervenções farmacológicas, psicológicas e de neuromodulação<sup>4,41,43,44</sup>.

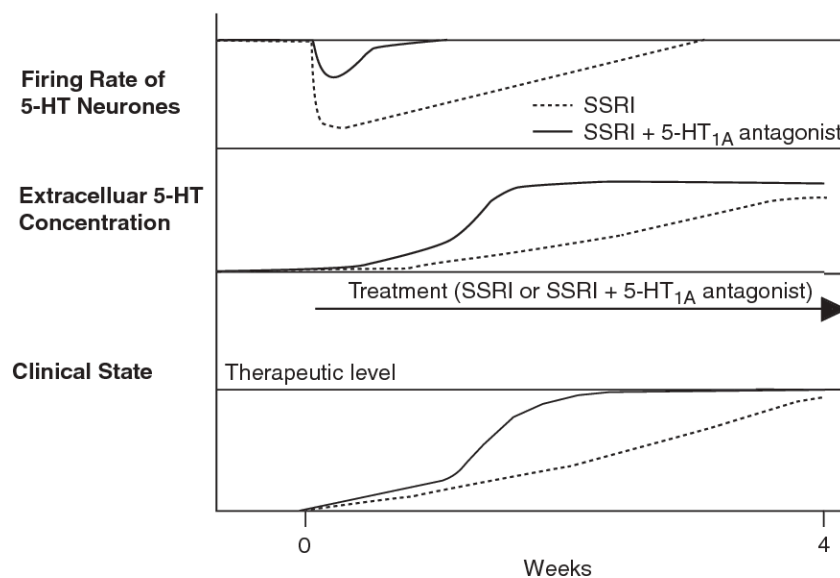
A anedonia, do ponto de vista fisiopatológico, pode ser explicada por uma interrupção do circuito de recompensa. O sistema opióide desempenha um papel regulador fundamental neste circuito, com o estresse induzindo a liberação de dinorfina, que ativa os receptores kappa opióides e regula os níveis de DA<sup>45</sup>. Além disso, a ação das endorfinas endógenas, como as encefalinas e as beta-endorfinas, tem como principal alvo o receptor  $\mu$ 1, promovendo efeito analgésico e modulando vias dopaminérgicas.<sup>46</sup> Modelos animais<sup>47</sup> e estudos em humanos<sup>48</sup> demonstraram que um polimorfismo de nucleotídeo único e comum do gene OPRM1 A118G, responsável pela síntese do receptor  $\mu$ , está associado a alterações na funcionalidade do hipocampo em ratos e a traços de personalidade ligados à sensibilidade ao estresse e sintomas depressivos em humanos, medido pelo Revised NEO Personality Inventory, representando um possível fator de vulnerabilidade genética aos transtornos de humor<sup>48</sup>. A cetamina é um agonista parcial de  $\mu$ 1<sup>49</sup> - parte de seu efeito antidepressivo e, principalmente, sua ação antissuicida parece estar relacionada à ação sobre esse receptor<sup>46,50</sup>. A análise provisória de um ensaio clínico cruzado, controlado, duplo-cego, testando os efeitos da administração de 50 mg de naltrexona, um antagonista  $\mu$ -opióide, ou placebo antes de infusões

de cetamina em pacientes com DRT demonstrou que o grupo da droga ativa respondeu pior em relação à depressão e a escalas de ideação suicida em comparação com o controle. Por outro lado, não houve diferença na intensidade dos sintomas dissociativos entre os grupos.<sup>51</sup> Além disso, estudos com buprenorfina, outro agonista parcial do receptor  $\mu$ -opioide, também demonstraram eficácia no tratamento da depressão e da ideação suicida<sup>52-58</sup>, incluindo um ensaio clínico randomizado (ECR) de N=62 pacientes que demonstrou relevância estatística ao placebo<sup>52</sup> - reforçando as evidências sobre o envolvimento do sistema nociceptivo na fisiopatologia da depressão<sup>55,59</sup>.

## 4.2. Estratégias Farmacológicas: acelerando a resposta dos antidepressivos

Um desafio no tratamento da depressão, especialmente quando associada ao comportamento suicida, é a necessidade urgente de resposta terapêutica, geralmente limitada a uma janela de resposta terapêutica lenta<sup>60</sup>. Vários antidepressivos foram avaliados por estudos clínicos e pré-clínicos quanto à velocidade de início<sup>61</sup>. Essa questão foi inclusive um dos motivadores para o desenvolvimento de antidepressivos multimodais, como a vortioxetina e a vilazodona. Devido à sua natureza inata como agonistas parciais dos receptores 5HT<sub>1A</sub>, teoricamente tenderiam a ter uma ação mais rápida. Apesar dos resultados encorajadores em modelos animais<sup>62-65</sup>, a vortioxetina não foi mais rápida que a duloxetina ou a venlafaxina em três estudos clínicos comparativos (CCS)<sup>66-68</sup>. Embora não existam ECCs para avaliar a velocidade relativa da vilazodona<sup>65</sup>, os dois ECRs que levaram à sua aprovação pelo FDA mostraram redução significativa dos sintomas a partir da semana 2<sup>69,70</sup>.

**Figura 3.** Representação esquemática das mudanças adaptativas que ocorrem em resposta ao tratamento antidepressivo: aumento da resposta antidepressiva ISRS com bloqueador do receptor 5-HT<sub>1A</sub><sup>71</sup>.



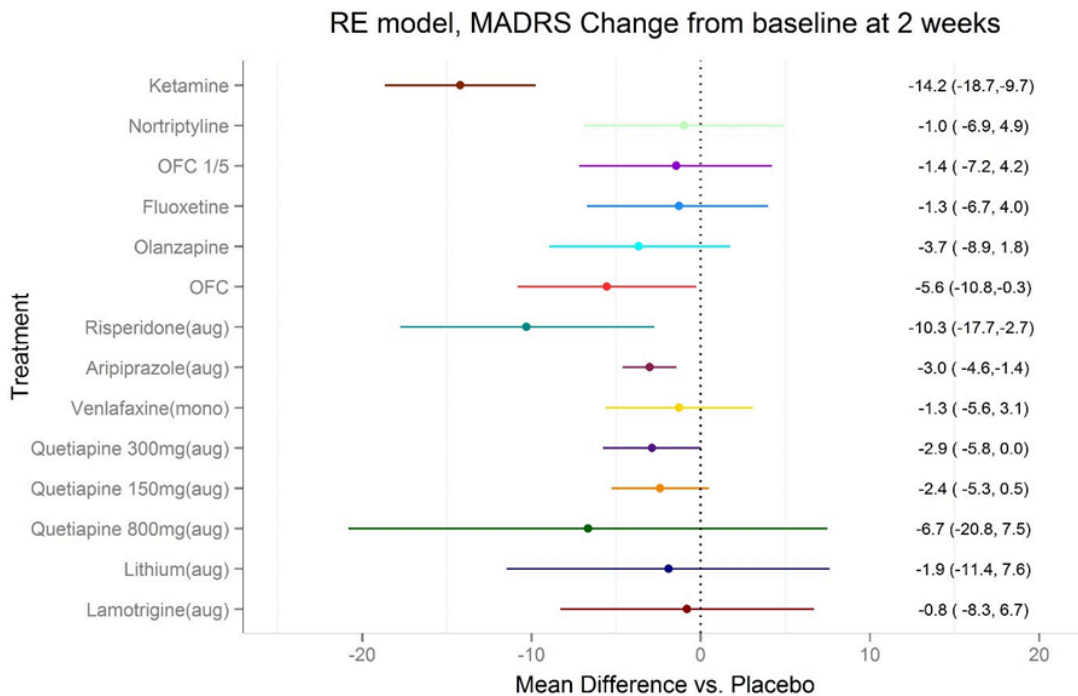
Do ponto de vista farmacológico, o antidepressivo tetracíclico mirtazapina representa um caso semelhante: o antagonismo  $\alpha_2$  atua de forma análoga no sistema noradrenérgico, produzindo rápida eficácia clínica evidenciada pelos ECC <sup>61,72-74</sup>. Na verdade, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e comparativo entre mirtazapina e venlafaxina mostrou que, após uma semana, a diferença entre as duas intervenções foi estatisticamente significativa e independente da melhora do sono. Além disso, domínios como retardo psicomotor também foram afetados, o que enfraquece a hipótese de que as observações foram reflexo do perfil sedativo da droga <sup>73</sup>. Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) também demonstraram efeitos terapêuticos precoces <sup>61,75,76</sup>, pois tanto a tranilcipromina quanto a fenelzina são derivados estruturais da anfetamina, com atividade estimulante residual através da liberação de dopamina no estriado e norepinefrina hipotalâmica <sup>75-77</sup>. Finalmente, o escitalopram, em três CCSs com sertralina, fluoxetina e venlafaxina, mostrou consistentemente eficácia comparativa estatisticamente superior na semana 2, normalizando esta diferença no final da semana 4. O mecanismo de ação desta diferença de velocidade não é bem conhecido <sup>78-81</sup>.

Vale citar três estratégias de associação com antidepressivos com efeito em janela de ação rápida:

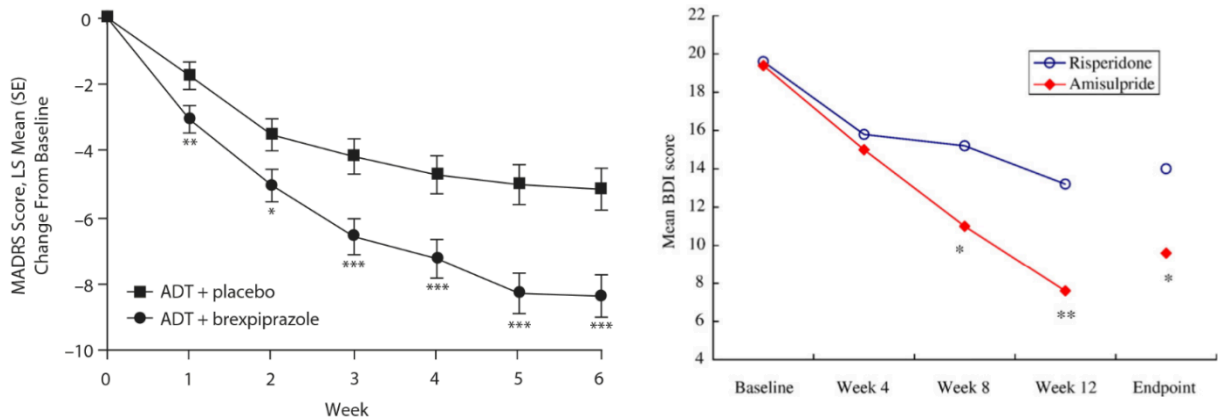
- I. Pindolol <sup>62,82-86</sup>, betabloqueador com atividade agonista do receptor 5HT1a, utilizado desde a década de 1990 para acelerar a resposta clínica na depressão. Entretanto, apesar da popularidade e do mecanismo teórico validado em modelos pré-clínicos <sup>82,87</sup>, sua real eficácia é controversa em diferentes ECRs e SRMAs <sup>85,86,88,89</sup>;
- II. Psicoestimulantes <sup>90-93</sup>, como metilfenidato e modafinil, estimulando a ação da dopamina nas vias mesolímbica e mesocortical, com rápido efeito ativador e antianedônico <sup>93-95</sup>;
- III. Baixas doses de antipsicóticos atípicos (AAP) <sup>96-103</sup>, especialmente os de terceira geração <sup>60,96,104</sup>, que atuam como moduladores da atividade 5HT-DA e agonistas parciais dos receptores pós-sinápticos de dopamina D2 e D3. Especificamente em 2 semanas, a risperidona e o aripiprazol apresentam evidências mais robustas com resultados favoráveis em uma SRMA de 31 ECRs em DRT <sup>105</sup>. Contudo, duas opções de AAP em particular mesclam mecanismos das estratégias (II) e (III), representando grande potencial teórico e clínico para funcionar em uma janela de ação ainda mais rápida, com possibilidade de reduzir a latência dos antidepressivos de semanas para dias <sup>60,106</sup>:
  - A. Brexiprazol <sup>60,62,107-112</sup>, que, devido à sua alta afinidade como agonista parcial dos receptores 5HT1a e perfil modulador da dopamina, tem efeito de início rápido nos sintomas centrais da depressão <sup>112</sup>, diferindo estatisticamente do placebo desde a primeira semana de uso de escitalopram associação DBPC-RCT em pacientes com depressão maior <sup>109</sup>;
  - B. A amisulprida, que além de bloquear os receptores 5HT2B e 5HT7, em baixas doses atua paradoxalmente como estimulante - atuando seletivamente na via mesolímbica como antagonista preferencial dos receptores pré-sinápticos D2 e D3 - produzindo efeitos antidepressivos precoces <sup>106,113,113-116</sup>. A diferença nos escores HAM-D desde o início do estudo alcançou significância estatística a

partir da semana 1 em um estudo aberto de potenciação da fluvoxamina em pacientes com depressão maior <sup>113</sup>. Além disso, em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, com 46 pacientes deprimidos sem drogas e 46 pacientes saudáveis, as funções do sistema de recompensa foram avaliadas por meio de ressonância magnética funcional (fMRI) com um teste neuropsicológico (tarefa de atraso de incentivo monetário), após uma dose única de 50 mg de amisulprida ou placebo. Participantes deprimidos que receberam amisulprida exibiram ativação aumentada do estriado e conectividade funcional corticostriatal potencializada entre o núcleo accumbens e o córtex cingulado médio em resposta a recompensas monetárias após 1,5 h, evidenciando que a neurobiologia da atividade estimulante é rápida e independente da regulação negativa da receptores, como no mecanismo dos antidepressivos clássicos <sup>106</sup>.

**Figura 4.** Diferenças médias na Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) desde o início às 2 semanas de estratégias de potenciação de curto prazo no tratamento do Transtorno Depressivo Recorrente <sup>105</sup>.



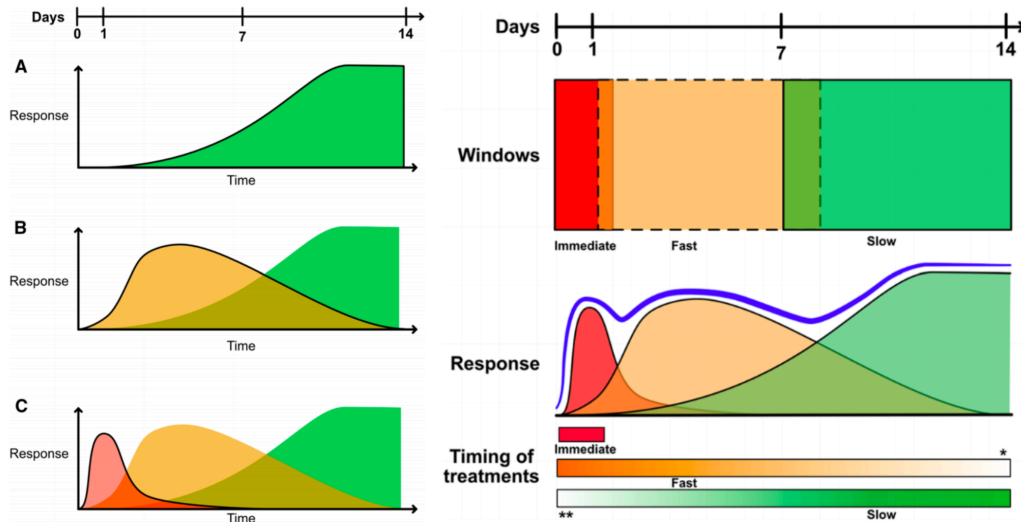
**Figura 5.** Brexpiprazol e amisulprida, os dois AAP mais proeminentes na velocidade de recursos <sup>109.117.118</sup>



O potencial de ação quase imediato da cetamina representa um novo paradigma em relação à velocidade de ação das intervenções disponíveis <sup>60,119</sup>. Recentemente, psicodélicos como a psilocibina e o MDMA estão sendo estudados para operar nesta mesma janela de resposta, através de mecanismos farmacológicos e fenomenológicos complexos, mas ainda limitados para uso em ensaios clínicos <sup>120-124</sup>. Além disso, a infusão intratecal do hormônio liberador de tireotropina (TRH), por meio de ação direta no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que regula a resposta ao estresse, é um procedimento candidato que demonstrou rápida ação antidepressiva e antissuicida em estudos piloto <sup>61.125-131</sup>. A buprenorfina também é um medicamento com potencial para atuar nesse cenário <sup>52-54</sup>; no entanto, após a retirada da patente e o fracasso da Alkermes® em aprovar o ALKS 5461 (buprenorfina/samidorfano) em 2021 <sup>132</sup>, não há novos estudos de fase 3 buscando a aprovação da FDA neste momento. A cetamina é, portanto, o primeiro representante de uma classe de medicamentos que tende a se expandir nos próximos anos <sup>133</sup>.

A otimização da velocidade de ação em relação aos paradigmas anteriores, de semanas para horas, permite uma atuação simultânea nas três janelas de ação, imediata (ex. cetamina), rápida (ex. brexpiprazol/amisulprida/modafinil) e lenta (ex., sertralina/imipramina), produzindo alternativas terapêuticas com respostas rápidas e sustentadas (Fig. 6), criando perspectivas futuras de protocolos com impacto presumível na redução do impacto da depressão na sociedade, modificando desfechos como suicídio e perda de funcionalidade <sup>60</sup>.

**Figura 6.** Esquema que descreve a possibilidade de atuação simultânea nas três janelas de resposta ao tratamento: imediata, rápida e lenta <sup>60</sup>.



Subtítulo: Os agentes que produzem uma resposta imediata (vermelho) são normalmente eficazes um ou dois dias após o início do tratamento, são especialmente eficazes no tratamento do comportamento suicida, mas podem não ter um efeito sustentado. Os agentes que produzem uma resposta rápida (laranja) fornecem uma resposta de ponte entre as janelas de resposta imediata e lenta. Os antidepressivos típicos induzem uma resposta lenta (verde) e geralmente levam semanas para atingir a resposta clínica completa. Contudo, esta resposta é geralmente mais sustentada e melhor tolerada <sup>60</sup>.

\*, \*\*: titulação cruzada entre respondedores rápidos e lentos.

### 4.3. Estratégias Farmacológicas: potencializando a resposta aos antidepressivos

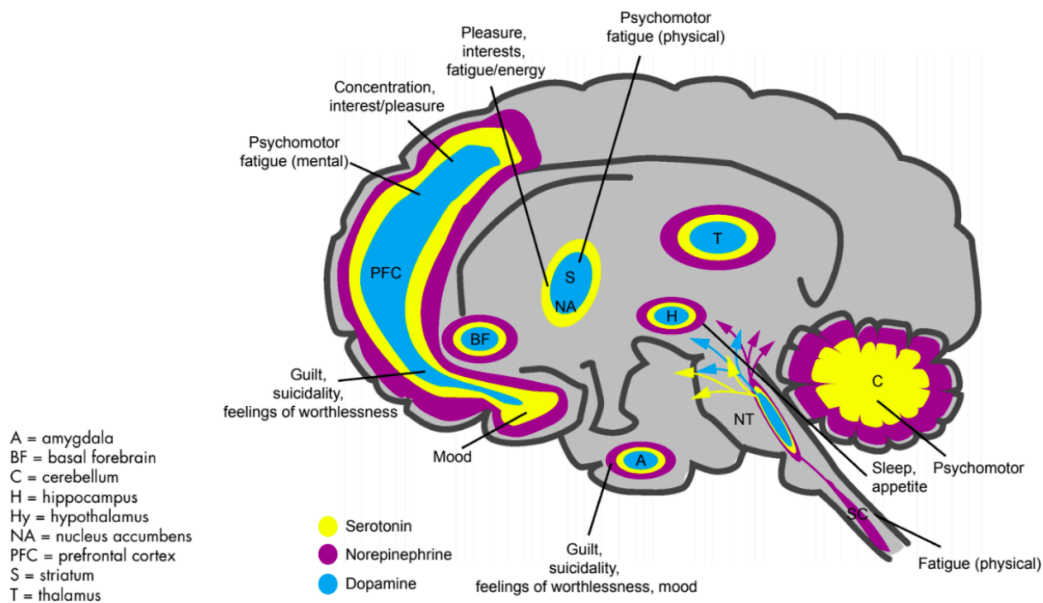
Outro grande desafio no tratamento da depressão, especialmente na DRT, é a eficácia modesta dos antidepressivos clássicos numa proporção significativa de pacientes. Apenas 37% dos pacientes entram em remissão com a primeira linha de tratamento e 33% permanecem deprimidos mesmo após 4 linhas de intervenção <sup>134</sup>. Farmacologicamente, três estratégias orientam as tentativas de maximizar os efeitos terapêuticos e as taxas de remissão: troca de medicamentos, combinação de antidepressivos e associação de agente potencializador <sup>29,89,135,136</sup>.

#### 4.3.1. Troca

Vários fatores são relevantes para orientar a mudança para um antidepressivo, como farmacogenética, perfil de efeitos colaterais, comorbidades e tratamentos anteriores. <sup>29,89,137,138</sup>. Contudo, considerando o contexto da DRT, focaremos em dois aspectos fundamentais: a psicofarmacologia funcional <sup>139-141</sup> e a eficácia relativa <sup>142,143</sup>. A primeira diz respeito à compatibilidade entre os sintomas do paciente e as implicações dos mecanismos de ação dos

medicamentos atuais e anteriores <sup>139-141</sup>. Antidepressivos mais ativadores, com atividade noradrenérgica predominante, como Bupropiona ou Desvenlafaxina, tendem a funcionar melhor em condições como hipersonia ou desmotivação <sup>26,29</sup>, enquanto medicamentos mais sedativos, com maior atividade anti-histamínica e anticolinérgica, como Mirtazapina ou Trazodona, são naturalmente mais eficaz na insônia comórbida. <sup>26,29</sup>. Da mesma forma, na depressão grave, os ADTs são indicados na presença de características melancólicas/endógenas <sup>144,145</sup>, enquanto os IMAOs são preferíveis na presença de características atípicas <sup>146-151</sup>. Uma das ferramentas mais antigas da psiquiatria moderna, a dissecação farmacológica, definida por Donald Klein como a investigação da psicopatologia pela modificação dos sintomas através da psicofarmacologia <sup>152,153</sup>, continua a ser um pilar fundamental para a criação de uma psiquiatria de precisão centrada na pessoa, buscando a melhor solução para cada indivíduo em suas demandas e particularidades pessoais de acordo com as melhores evidências disponíveis <sup>26,154-156</sup>.

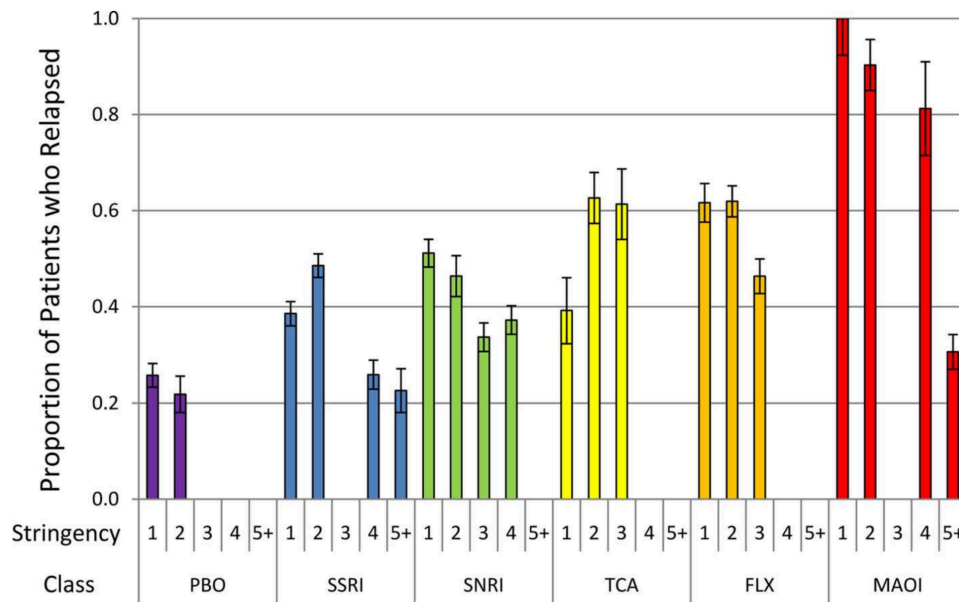
**Figura 7.** Associações anatômicas funcionais entre sintomas de TDM e vias monoaminérgicas <sup>29</sup>.



A eficácia relativa entre diferentes antidepressivos é tema de grande controvérsia na literatura <sup>157,158</sup>, principalmente considerando a falta de padronização na otimização das dosagens <sup>55-157</sup>. Um SRMA sobre a eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos no tratamento da depressão <sup>142</sup> investigou 522 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, entre os quais 194 eram CCSs entre dois antidepressivos incluídos na revisão (head-to-head). A análise comparativa de eficácia em estudos head-to-head isolados, em convergência com ensaios clínicos modernos que consideraram tratamento histórico prévio individual <sup>137,162</sup>, favoreceu medicamentos multimodais, como vortioxetina e agomelatina, com respectivamente SUCRA=90,1 (P(melhor)=63,6%, MeanRank=2,70) e SUCRA=62,9 (P(melhor)=1,2%, MeanRank=7,3) <sup>142</sup>. No entanto, todos os ensaios clínicos comparativos envolvendo estes dois antidepressivos multimodais utilizaram apenas inibidores selectivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores da

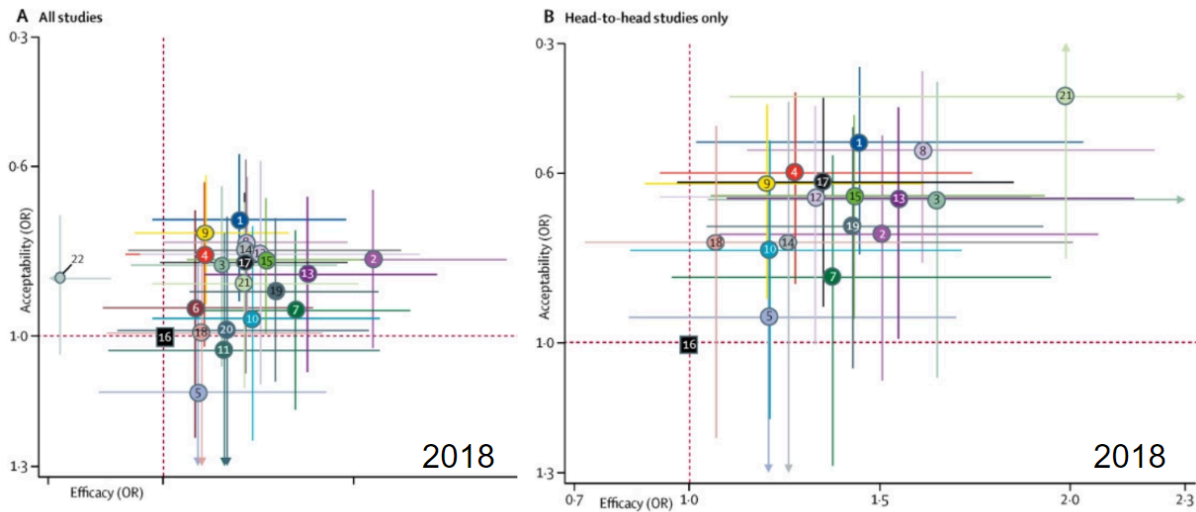
recaptação da serotonina noradrenalina (IRSN) como comparadores<sup>67,68,162-166</sup>, criando um viés de seleção incompatível com a extrapolação destas conclusão além destas duas classes (ISRS/SNRI). No entanto, quando estudos controlados por placebo também foram incluídos na análise, a amitriptilina foi superior em comparação com todos os outros antidepressivos (embora os IMAOs não tenham sido incluídos e houvesse apenas dois representantes dos ADTs no estudo) com SUCRA=98,6 (P(melhor)= 78,1% e Classificação Média=1,3)<sup>142</sup>. De modo geral, ADTs como a amitriptilina, embora menos seguros e mais propensos a efeitos colaterais, são mais potentes que seus sucessores, tanto seletivos/duais<sup>145.167.168</sup> quanto multimodais<sup>142</sup>, como evidenciado também por um SRMA comparativo entre ADTs e ISRSs com 25 CCSs, concluindo que os ADTs são significativamente superiores, causando uma diferença na escala HAM-D com tamanho de efeito ES=-0,23 (IC 95%=-0,40 a -0,05, P =0,011)<sup>167</sup>. Os IMAOs são ainda mais potentes que os ADTs<sup>143,169,170</sup>, conforme demonstrado por um SRMA que incluiu 52 ECR-DBPC, com N=6.462 pacientes, comparando 14 antidepressivos entre IMAOs, ADTs e ISRSs, demonstrando a superioridade da fenelzina sobre outros antidepressivos, com SUCRA= 84,3% (OR=4,66, IC 95%=2,64 a 8,40, PP=>99,9%)<sup>143</sup>. Os IMAOs não seletivos e irreversíveis são, portanto, os antidepressivos mais eficazes conhecidos<sup>25.171.172</sup> - apesar de terem seu uso reservado para casos graves e refratários, devido à baixa tolerabilidade e ao perfil de segurança desfavorável<sup>172.173</sup>.

**Figura 8.** Proporções não ajustadas (com barras SE) de pacientes com recidiva após descontinuação (para placebo) (eixo y) em função do rigor da definição de recidiva (eixo x) para cada classe de ADM.<sup>174</sup>



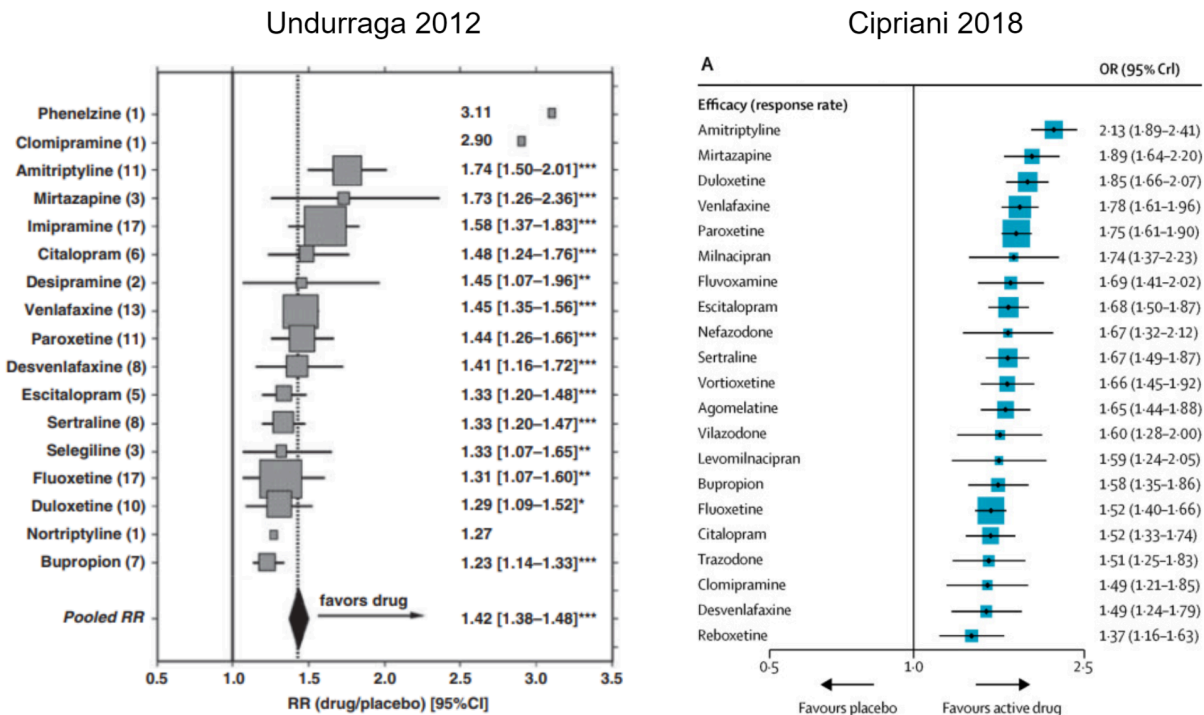


**Figura 9.** Gráfico bidimensional de eficácia e tolerabilidade em 21 antidepressivos para TDM 142,175

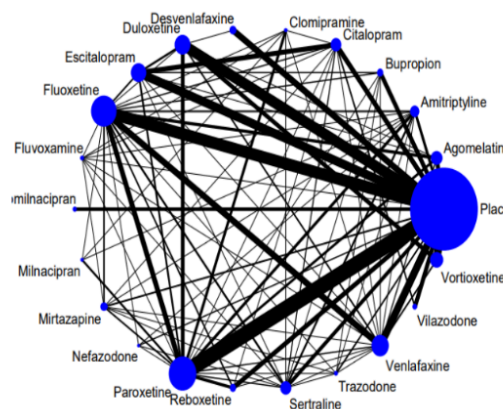
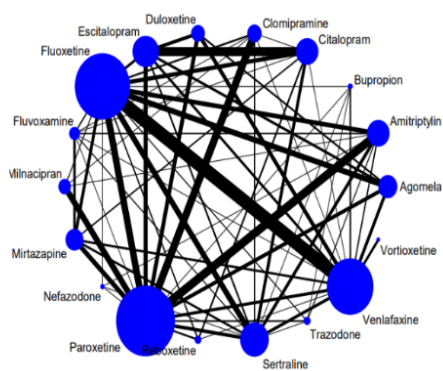
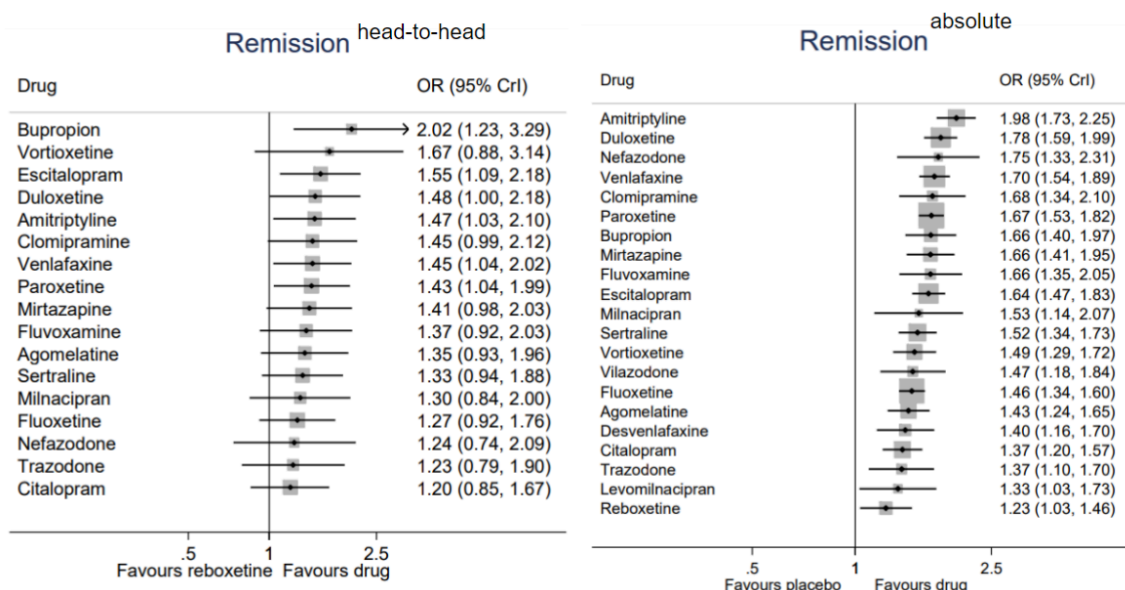


Legenda: 1=agomelatina. 2=amitriptilina. 3=bupropiona. 4=citalopram. 5=clomipramina. 6=desvenlafaxina. 7=duloxetina. 8=escitalopram. 9=fluoxetina. 10=fluvoxamina. 11=levomilnaciprano. 12=milnaciprano. 13=mirtazapina. 14=nefazodona. 15=paroxetina. 16=reboxetina. 17=sertralina. 18=trazodona. 19=venlafaxina. 20=vilazodona. 21=vortioxetina. 22=placebo

**Figura 10.** Taxas de resposta comparativas encontradas em metanálises anteriores 143,176



**Figura 11.** Taxas de remissão comparativas encontradas em metanálises anteriores <sup>142</sup>.



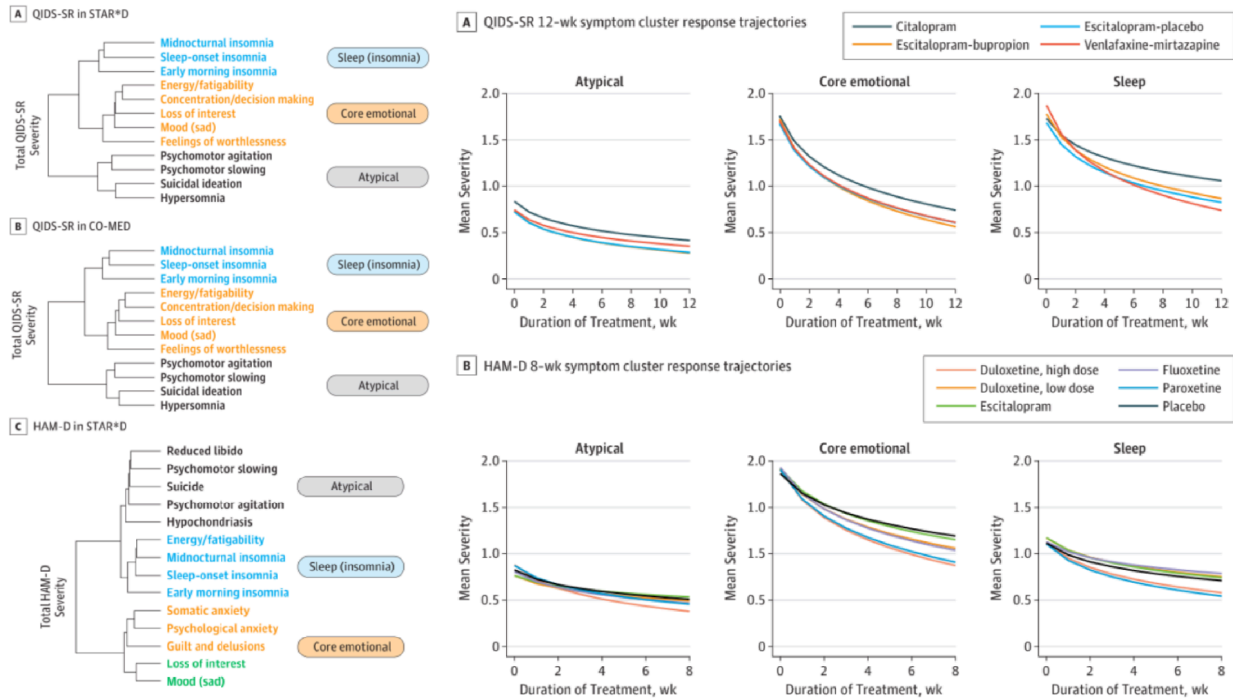
#### 4.3.2. Combinações de Antidepressivos

As combinações de antidepressivos geralmente baseiam-se na complementaridade racional envolvida nos mecanismos de ação, a fim de criar uma estratégia polifarmacológica multimodal <sup>64,177-179</sup>. Dois exemplos em particular foram estabelecidos entre estudos clínicos devido ao equilíbrio entre eficácia, segurança e tolerabilidade <sup>29</sup>:

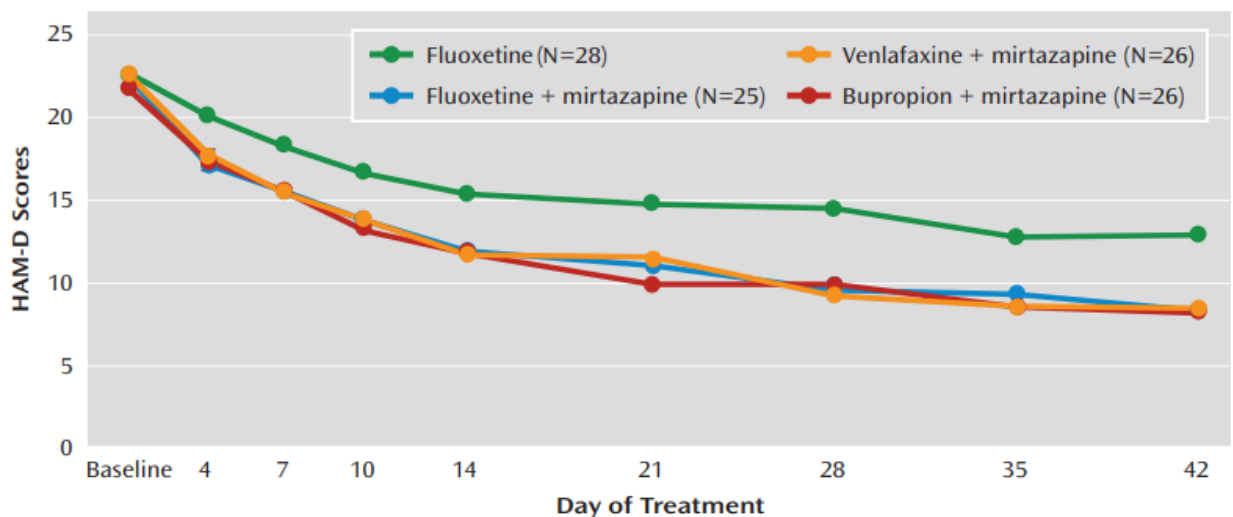
- I. Escitalopram + bupropiona <sup>27,180-182</sup>, inibindo simultaneamente a recaptação das três principais monoaminas (5-HT, NE e DA); A análise secundária dos dados do STAR\*D mostrou que esta combinação foi especialmente eficaz em pacientes com depressão atípica <sup>27</sup>.
- II. Venlafaxina + mirtazapina <sup>27,183-185</sup>, também conhecido como Californian Rocket Fuel <sup>29</sup>, atuando na recaptação e nos receptores pré e pós-sinápticos de serotonina e

noradrenalina. Na amostra STAR\*D esta combinação teve melhor desempenho em pacientes com insônia<sup>27</sup>.

**Figura 12.** Agrupamento fenotípico na amostra de pacientes STAR\*D e CO-MED como preditores de resposta a diferentes antidepressivos e intervenções combinadas<sup>27</sup>.



**Figura 13.** Pontuações Médias no HAM-D em um ECR com combinação de mirtazapina<sup>60</sup>.



Em casos graves de DRT, uma das abordagens heróicas mais potentes é a combinação de IMAO + TCA. Em relação aos IMAO, os agentes não seletivos e irreversíveis (ex. tranilcipromina/fenelzina) apresentam eficácia superior, mas os agentes reversíveis

transdérmicos e seletivos (ex. selegilina/moclobemida) são mais seguros e mais tolerados, enquanto entre os ADTs os inibidores da recaptção de NE (ex. nortriptilina /desipramina/amitriptilina) são preferidos e inibidores de recaptção de 5HT (ex. clomipramina/imipramina) são prescritos devido ao risco de síndrome serotoninérgica<sup>171,186-192</sup>.

O mecanismo de sinergia é o triplo bloqueio de:

- I. A degradação de monoaminas;
- II. Recaptção principalmente de NE;
- III. Receptores pós-sinápticos da família 5-HT<sub>2</sub>.

Esta estratégia é geralmente utilizada preferencialmente em contexto hospitalar, sob supervisão clínica e com monitorização adequada, considerando questões importantes de segurança, como o risco de síndrome serotoninérgica e crise hipertensiva<sup>193-196</sup>.

Curiosamente, na comorbidade com Transtorno Obsessivo Compulsivo<sup>197,198</sup>, uma estratégia se destaca mais por suas características farmacocinéticas do que farmacodinâmicas - quando se combina clomipramina (CMI) + fluvoxamina (FVX)<sup>199-201</sup>, o FVX atua bloqueando os substratos 1A<sub>2</sub>, 2C<sub>19</sub>, e 3A<sub>4</sub> da enzima CYP450, justamente aquelas responsáveis por metabolizar a clomipramina em desmetilclomipramina (DCMI), o principal metabólito ativo. Como o CMI é muito mais serotoninérgico que o DCMI, que é predominantemente noradrenérgico, essa combinação tende a alterar o equilíbrio esperado entre 5-HT e NE, além de prolongar a meia-vida e os níveis plasmáticos do CMI, promovendo a ativação de vias serotoninérgicas com superdimensionamento intensidade e alta seletividade, sem equivalentes conhecidos no arsenal farmacológico<sup>199</sup>.

#### 4.3.3. Associações de Antidepressivos

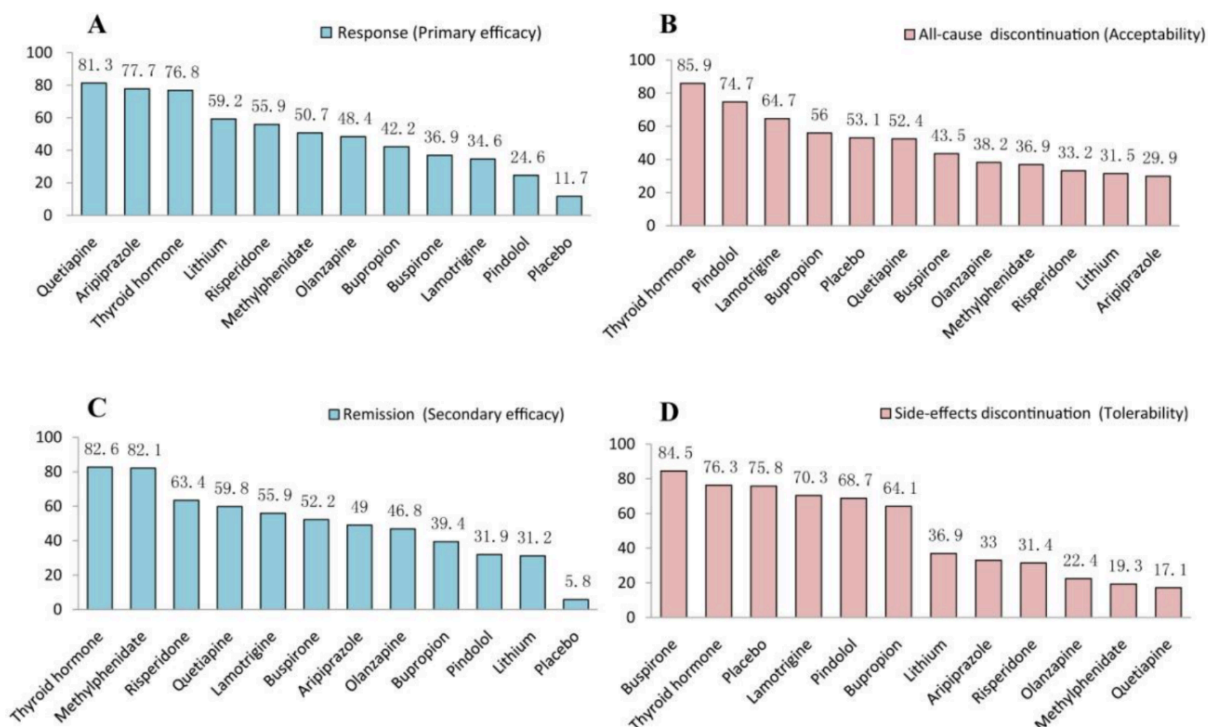
A associação de psicotrópicos de diferentes classes como adjuvantes de um antidepressivo é outra estratégia muito comum no tratamento da DRT<sup>154,202,203</sup>. Com base nas indicações das principais diretrizes (Tabela 3), nas aprovações formais do FDA e nos resultados das metanálises mais relevantes publicadas na última década, destacam-se dois grupos de medicamentos:

- I. Os AAP, e especificamente o aripiprazol, a quetiapina, a risperidona, a olanzapina e o brexipiprazol, são os medicamentos com evidências mais robustas de segurança, eficácia e tolerabilidade na potencialização do tratamento da depressão<sup>89,104,107,136,204-210</sup>;
- II. Lítio, buspirona, t<sub>3</sub>, modafinil e metilfenidato também têm sido extensivamente estudados, sendo ferramentas eficazes na potencialização de antidepressivos<sup>89,205-207,209</sup>.

**Tabela 1.** Resumo das recomendações de aprimoramento farmacológico por diretriz<sup>205</sup>.

	APA	BAP	CANMAT	CPGS	ICSI	NICE	MPG	RANZCP	TMAP	WFSBP
AAPs <sup>1</sup>	2nd	1st	1st	1st	✓	1st	1st	1st	2nd	1st
Lithium	2nd	1st	2nd	1st	✓	✓	1st	1st	✓	1st
Other mood stabilisers	✓	2nd 1	✗	✗	-	✗	2nd 1	-	✓ <sup>a</sup>	-
Thyroid hormones	2nd	2nd	2nd	✗	✓	✗	2nd	1st	1st	2nd
Stimulants	✓	✓	2nd <sup>b</sup>	-	✓	✗	✓	✗	-	-
Bupropion	✓	✓	2nd	✗	✓	✗	1st	✗	1st	✗
Buspirone	✓	✓	✗	✗	✓	✗	2nd	✗	1st	✗
Ketamine	-	✗	✓	-	✓	-	2nd	✗	-	✗

**Figura 14.** Classificação da resposta, aceitabilidade, remissão e tolerabilidade com base nas probabilidades cumulativas de ser a intervenção mais eficaz <sup>208</sup>.

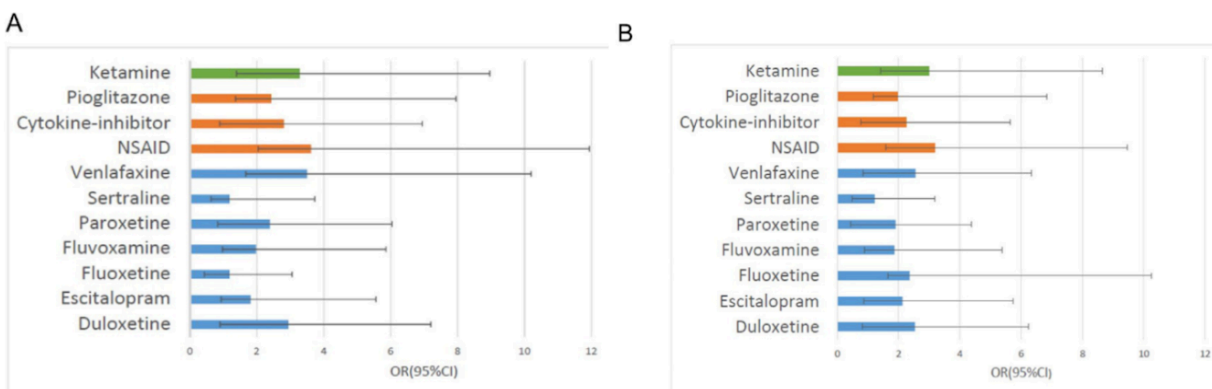


Um conjunto menor, mas significativo e crescente de ECRs e SRMAs avaliou as combinações de antidepressivos com lamotrigina <sup>211-213</sup>, lisdexanfetamina <sup>89,93,214,215</sup>, amisulprida <sup>106,216-220</sup>, sulpirida <sup>221-224</sup>, pimavaserina <sup>225-228</sup>, cariprazina <sup>104,229-236</sup> e lurasidona <sup>237-239</sup>, um grupo de agentes seguros, eficazes e bem tolerados, com propriedades farmacológicas distintas, que podem ser alternativas assertivas em determinados fenótipos clínicos de depressão, especialmente na presença de comorbidades <sup>89,104,205,206,209,210</sup>. No entanto, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar suas indicações precisas.

Outros medicamentos como pramipexol <sup>240-243</sup>, buprenorfina <sup>52-54,56,58</sup>, clozapina <sup>244-250</sup> e canabidiol <sup>251-258</sup> apresentam interessantes perspectivas de aplicação no futuro, porém possuem poucos ensaios clínicos publicados até o momento, além de menor perfil de segurança e tolerabilidade, e seu uso off-label é restrito a pacientes selecionados refratários graves que não

responderam aos tratamentos convencionais ou com comorbidades que justifiquem as intervenções <sup>259</sup>. Além disso, antiinflamatórios inibidores seletivos da COX-2 (ECR com celecoxibe, rofecoxibe e etoricoxibe) <sup>260–267</sup>, antibióticos com ação antiinflamatória (minociclina <sup>268–271</sup> e d-cicloserina <sup>272–274</sup>), inibidores de citocinas (adalimumabe [TNF- $\alpha$ ], infliximabe [TNF- $\alpha$ ], fremanezumabe [CGRP], natalizumabe [ $\alpha 4\beta 1$ ], tocilizumabe [IL-6R], ixequizumabe [IL-17], etanercepte [TNF- $\alpha$ ] e metotrexato) <sup>266,275–285</sup>, pioglitazona <sup>286</sup> e terapias hormonais (testosterona e estrogênios) <sup>287–294</sup> também deverão fazer parte do arsenal terapêutico no futuro.

**Figura 15.** Metanálise da atividade antidepressiva de todos os tipos de antidepressivos: (A) comparação da eficácia de todos os tipos de antidepressivos (resposta) e (B) comparação da eficácia de todos os tipos de antidepressivos (remissão) <sup>286</sup>.

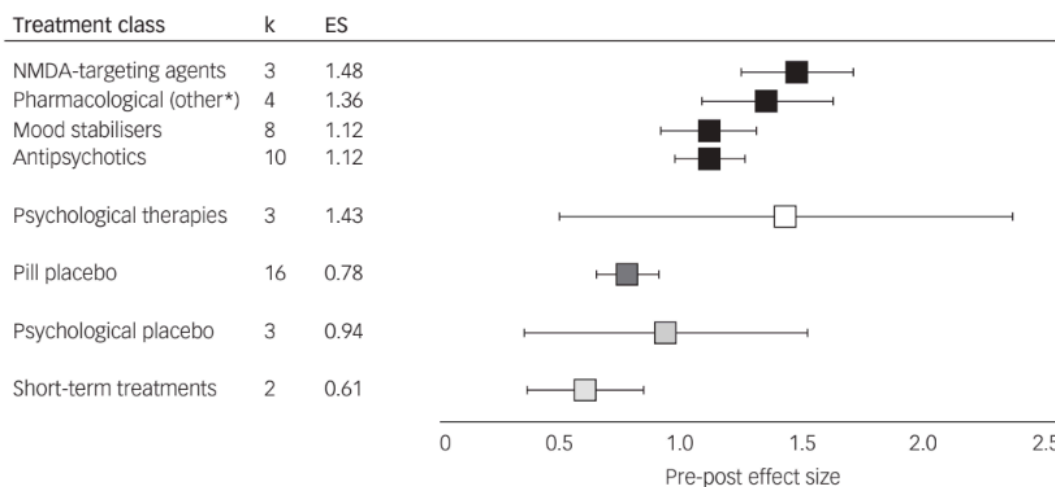


Evidências focadas em casos leves e moderados apoiam o uso adjuvante de metilfolato <sup>295–300</sup>, embora sua aplicabilidade na depressão grave precise ser mais estudada. Por outro lado está bem estabelecido que o riluzol <sup>301–306</sup>, a ziprasidona <sup>307,308–311</sup>, os inibidores da colinesterase <sup>312–315</sup>, os probióticos comerciais <sup>316–319</sup> e outros suplementos <sup>89,209,320–325</sup> têm utilidade limitada, pois além de apresentarem insuficiência e muitas vezes com evidências contraditórias, eles têm impacto modesto, se existente, na eficácia <sup>89,209</sup>.

A memantina, um agente antiglutamatérgico e neuroprotetor, não é eficaz no aumento da eficácia global dos antidepressivos <sup>326–331</sup>. No entanto, estudos recentes sugerem que pode desempenhar um papel importante no tratamento de sintomas residuais <sup>332,332–336</sup> tais como: dor crônica <sup>336–347</sup>, estabilização do humor <sup>348–355</sup> e problemas de concentração e memória <sup>356–366</sup>. A remissão cognitiva <sup>356–365</sup> é certamente a mais promissora destas possibilidades - surpreendentemente, um grande conjunto de dados preliminares e pequenos ensaios clínicos randomizados sugerem que pode ser capaz não apenas de agir sobre os aspectos cognitivos da própria patologia, com repercussões positivas para o funcionamento do indivíduo, mas também para minimizar os efeitos colaterais cognitivos relacionados aos moduladores do humor, especialmente atenção e memória <sup>362,366</sup>, uma das principais causas de não adesão ao tratamento no transtorno bipolar. Finalmente, alguns ECR também indicam que a memantina é capaz de reduzir significativamente os efeitos cognitivos da terapia eletroconvulsiva (ECT) <sup>361,363–365</sup>. Mais uma vez, são necessários mais estudos para determinar a eficácia, as melhores doses e as indicações precisas.

A cetamina, por outro lado, é o adjuvante farmacológico de curto prazo mais eficaz no tratamento da DRT <sup>105,206</sup>, de acordo com um SRMA <sup>105</sup> que incluiu 31 estudos de intervenções medicamentosas ou somáticas durante 2 semanas na DRT, 20 dos quais foram placebo/sham ECRs controlados, com SUCRA=0,96 (classificação=1, P(melhor)=57,1%) (Fig. 10). Além disso, as indicações de cetamina são apoiadas por um extenso conjunto de evidências de alta qualidade <sup>49</sup>, tornando o seu uso a curto prazo seguro, bem tolerado e capaz de reduzir substancialmente as taxas de depressão e ideação suicida numa proporção significativa de pacientes <sup>367-372</sup>.

**Figura 16.** Efeitos de estratégias de potencialização no tratamento da DRT por classe farmacológica, tamanho do efeito pré-pós (g de Hedges) com intervalo de confiança de 95% <sup>206</sup>



Legenda: A duração das intervenções variou de 5 dias (cetamina) a 18 meses (psicoterapia psicanalítica de longa duração), com duração mediana de 6 semanas (intervalo interquartil=2).

\*trazodona, buspirona, dexmecamilamina ou t3.

## 5. Conclusão

Como estudante de medicina, minha jornada tem sido peculiar devido à características como minha formação prévia em ciência da computação e meu diagnóstico de depressão grave. Essa experiência me proporcionou uma perspectiva diferente sobre a medicina, permitindo a aplicação de conhecimentos em algoritmos e estruturas de dados à pesquisa médica. Por exemplo, pude utilizar algoritmos de aprendizado de máquina para analisar grandes conjuntos de dados de pacientes, identificando padrões e correlações de forma mais eficiente.

No entanto, a minha trajetória na faculdade de medicina tem sido desafiadora devido ao meu próprio diagnóstico de depressão. Muitas vezes a depressão afetou minha capacidade de estudo e aprendizado, tornando difícil acompanhar as demandas do curso em períodos de crise. Tive que ajustar meu tratamento medicamentoso várias vezes até encontrar a

combinação adequada, e somente devido a intervenções multiprofissionais e grandes esforços de gerenciamento de atividades não precisei me afastar da faculdade nesses momentos.

Apesar das dificuldades inerentes à formação médica, meu interesse pela psiquiatria, neurociência e farmacologia só tem se fortalecido. Minha experiência pessoal com depressão motivou-me a seguir carreira em psiquiatria, com foco no desenvolvimento de novos tratamentos para esta condição debilitante.

Meu atual regime de medicação, que inclui Vortioxetina, Pregabalina, Memantina, Lisdexanfetamina, Buprenorfina e Cetamina, tem sido o resultado de muitas tentativas e erros. A farmacologia da depressão é complexa e ainda há muito a aprender sobre os mecanismos subjacentes a esta condição. No entanto, pesquisas recentes lançaram luz sobre o papel das monoaminas, do glutamato e da neuroplasticidade na fisiopatologia da depressão.

Apesar dos desafios, a minha experiência com a depressão tem sido uma fonte de motivação. Ela me proporcionou uma perspectiva única sobre as dificuldades enfrentadas por pacientes com doenças mentais, impulsionando minha escolha pela psiquiatria na residência. Acredito que a minha vivência pessoal me tornará um psiquiatra mais empático e capaz de compreender as lutas dos meus pacientes em um nível mais profundo.

Além da minha experiência com a depressão, meu interesse pela psiquiatria também foi influenciado pelos avanços recentes na farmacologia da depressão. Pesquisas recentes têm revelado novas perspectivas sobre os mecanismos subjacentes à doença, levando ao desenvolvimento de tratamentos inovadores que oferecem esperança para os pacientes que sofrem com essa doença debilitante.

A farmacologia da depressão é um campo em constante evolução, com diversos estudos e avanços recentes que têm impactado as estratégias de tratamento. A memantina, por exemplo, um agente antiglutamatérgico e neuroprotetor, tem sido estudada quanto ao seu papel no tratamento de sintomas residuais da depressão, como dor crônica, estabilização do humor e problemas de concentração e memória. Além disso, a cetamina tem se destacado como um adjuvante farmacológico de curto prazo eficaz no tratamento da depressão, com evidências de alta qualidade que apoiam seu uso seguro e capaz de reduzir substancialmente as taxas de depressão e ideação suicida em uma proporção significativa de pacientes.

A compreensão da fisiopatologia da depressão também é um domínio intrincado e dinâmico, permeado por inúmeros estudos e progressos recentes que influenciaram as abordagens terapêuticas. A melancolia é um estado psicológico caracterizado por um estado de humor deprimido, diminuição de interesse e da capacidade de sentir prazer, agitação psicomotora, inquietação ou insônia, diminuição da capacidade de concentrar-se, pensar e tomar decisões, e ideações suicidas. Sua neurobiologia envolve alterações neuroanatômicas e neuroquímicas, como a diminuição da serotonina, dopamina e noradrenalina no sistema nervoso central, e a disfunção da neuroplasticidade, neurogênese cerebral, sinaptogênese e neuroadaptação.



Um dos desafios no tratamento da depressão é a resposta lenta de muitos antidepressivos. No entanto, estratégias têm sido desenvolvidas para acelerar a resposta ao tratamento, como o uso de antidepressivos com ação mais rápida, como a vortioxetina, a vilazodona e a mirtazapina. Além disso, a utilização de medicamentos adjuntos, como pindol, psicoestimulantes e antipsicóticos atípicos, pode potencializar os efeitos dos antidepressivos e produzir uma resposta mais rápida.

A fenomenologia da depressão pode ser dividida em três circunscrições temporárias: circunscrição imediata, intermediária e tardia. Os medicamentos podem atuar na primeira se têm efeitos terapêuticos rápidos, na segunda podem ter efeitos terapêuticos intermediários e na terceira podem ter efeitos terapêuticos tardios. Uma estratégia farmacológica de alta eficiência envolve a combinação de agentes que atuam na primeira fase, como a cetamina, com agentes que atuam na segunda fase, como o brexipirazol, e agentes que atuam na terceira fase, como a mirtazapina. Além disso, medicações adjuvantes podem contribuir para a maximização da probabilidade de remissão ou para o tratamento de sintomas residuais, como a memantina.

A cetamina, por exemplo, é um inibidor não competitivo do receptor glutamatérgico do tipo NMDA, e tem demonstrado efeitos terapêuticos rápidos no tratamento da depressão, com uma resposta clínica geralmente observada em 24 horas. A mirtazapina é um antagonista não competitivo dos receptores  $\alpha_2$ , que atua na terceira fase da resposta farmacológica à depressão, porém demonstrado efeitos terapêuticos aparentemente mais rápidos que outros antidepressivos. A memantina é um antagonista não competitivo dos receptores de glutamato, que atua como adjunto em um momento posterior a terceira fase de resposta, e tem demonstrado efeitos terapêuticos tardios principalmente sobre sintomas residuais.

Concluindo, minha jornada na faculdade de medicina foi difícil, mas também gratificante. Minha formação em ciência da computação me proporcionou uma perspectiva única sobre a medicina, permitindo a aplicação de conhecimentos em algoritmos e estruturas de dados à pesquisa médica. Minha própria experiência com a depressão me deu uma perspectiva única sobre os desafios enfrentados pelos pacientes com essa condição. Lutei contra o esgotamento e as exigências da faculdade de medicina, mas também encontrei força na minha própria resiliência e determinação. Acredito que a minha experiência pessoal com a depressão me tornará um psiquiatra melhor, pois serei capaz de ter empatia com os meus pacientes e compreender as suas lutas a um nível mais profundo. Além disso, a pesquisa em farmacologia da depressão deve continuar a explorar novas estratégias para acelerar a resposta terapêutica e melhorar a eficácia dos tratamentos existentes, com o objetivo primordial de infundir otimismo e mitigar o sofrimento das pessoas afetadas por esta enfermidade incapacitante.

## 6. Referências

1. Beyer CE, Stahl SM, organizadores. Next Generation Antidepressants: Moving Beyond Monoamines to Discover Novel Treatment Strategies for Mood Disorders [Internet]. 1º ed. Cambridge University Press; 2010 [citado 3 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9780511778414/type/book>
2. Millan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, Ove Ögren S. Learning from the past and looking to the future: Emerging perspectives for improving the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. maio de 2015;25(5):599–656.
3. Millan MJ. Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. janeiro de 2009;6(1):53–77.
4. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. maio de 2015;95(2):81–97.
5. Stephen M. Stahl MG. *The Road to Remission: Optimizing Pharmacological Treatment of Unipolar Depression*. NEI PRESS; 2015.
6. Gururajan A, Reif A, Cryan JF, Slattery DA. The future of rodent models in depression research. *Nat Rev Neurosci*. novembro de 2019;20(11):686–701.
7. Wang Q, Timberlake MA, Prall K, Dwivedi Y. The Recent Progress in Animal Models of Depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 de julho de 2017;77:99–109.
8. Planchez B, Surget A, Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm*. 1º de novembro de 2019;126(11):1383–408.
9. Treadway MT, Pizzagalli DA. Imaging the pathophysiology of major depressive disorder - from localist models to circuit-based analysis. *Biol Mood Anxiety Disord*. 7 de março de 2014;4(1):5.
10. Li Z, McIntyre RS, Husain SF, Ho R, Tran BX, Nguyen HT, et al. Identifying neuroimaging biomarkers of major depressive disorder from cortical hemodynamic responses using machine learning approaches. *eBioMedicine [Internet]*. 1º de maio de 2022 [citado 3 de agosto de 2022];79. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00211-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00211-0/fulltext)
11. Dwivedi Y, organizador. *The Neurobiological Basis of Suicide [Internet]*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2012 [citado 4 de agosto de 2022]. (Frontiers in Neuroscience). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107209/>
12. Cannon K, Hudzik T. *Suicide: Phenomenology and Neurobiology*. Em: Springer International Publishing. 2014.
13. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. julho de 2007;21(5):461–71.
14. Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 1º de março de 2017;74:277–86.
15. Kim YK, Hwa-Young L. *Different Mechanisms Between Melancholic and Atypical Depression*. 2015.
16. Barsaglini A, Sartori G, Benetti S, Pettersson-Yeo W, Mechelli A. The effects of psychotherapy on brain function: A systematic and critical review. *Prog Neurobiol*. 1º de março de 2014;114:1–14.
17. Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol Dis*. 1º de janeiro de 2017;97:119–26.
18. Nord CL, Barrett LF, Lindquist KA, Ma Y, Marwood L, Satpute AB, et al. Neural effects of

- antidepressant medication and psychological treatments: a quantitative synthesis across three meta-analyses. *Br J Psychiatry*. outubro de 2021;219(4):546–50.
19. Schildkraut JJ, Kety SS. Biogenic amines and emotion. *Science*. 7 de abril de 1967;156(3771):21–37.
  20. Morrisette DA, Stahl SM. Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectr*. dezembro de 2014;19 Suppl 1:57–67; quiz 54–7, 68.
  21. Lövheim H. A new three-dimensional model for emotions and monoamine neurotransmitters. *Med Hypotheses*. fevereiro de 2012;78(2):341–8.
  22. Basso AM, Gallagher KB, Bratcher NA, Brioni JD, Moreland RB, Hsieh GC, et al. Antidepressant-like effect of D(2/3) receptor-, but not D(4) receptor-activation in the rat forced swim test. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. julho de 2005;30(7):1257–68.
  23. Willner P. Sensitization of Dopamine D2- or D3-Type Receptors as a Final Common Pathway in Antidepressant Drug Action. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18:S49.
  24. Gershon AA, Vishne T, Grunhaus L. Dopamine D2-Like Receptors and the Antidepressant Response. *Biol Psychiatry*. 15 de janeiro de 2007;61(2):145–53.
  25. Lum CT, Stahl SM. Opportunities for reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (RIMAs) in the treatment of depression. *CNS Spectr*. setembro de 2012;17(3):107–20.
  26. Lin SY, Stevens MB. The symptom cluster-based approach to individualize patient-centered treatment for major depression. *J Am Board Fam Med JABFM*. fevereiro de 2014;27(1):151–9.
  27. Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM, Trivedi MH, Krystal JH, McCarthy G. Reevaluating the Efficacy and Predictability of Antidepressant Treatments: A Symptom Clustering Approach. *JAMA Psychiatry*. 1º de abril de 2017;74(4):370–8.
  28. Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial. *Am J Psychiatry*. agosto de 2015;172(8):743–50.
  29. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed. New York, NY, US: Cambridge University Press; 2013. xv, 608 p. (Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications, 4th ed).
  30. Ruiz J, Gibert-Rahola J, Gutiérrez-Fraile M, Bobes J, Vallejo J, Iglesias C, et al. Bupropion: Efficacy and Safety in the treatment of depression. *Actas Esp Psiquiatr*. 1º de janeiro de 2011;39 Suppl:1–25.
  31. Qazi S. THE EEYORE SYNDROME : MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. 2017.
  32. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cell Mol Life Sci*. 1º de setembro de 2009;66(18):2985–3008.
  33. Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin Neurosci*. 31 de março de 2014;16(1):11–27.
  34. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 1º de janeiro de 2012;62(1):63–77.
  35. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol*. 21 de agosto de 1990;185(1):1–10.
  36. Abdallah CG, De Feyter HM, Averill LA, Jiang L, Averill CL, Chowdhury GMI, et al. The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. *Neuropsychopharmacology*. setembro de 2018;43(10):2154–60.
  37. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. abril de 2018;23(4):801–11.
  38. K V A, Mohan AS, Chakravarty S. Rapid acting antidepressants in the mTOR pathway:

- Current evidence. *Brain Res Bull.* outubro de 2020;163:170–7.
39. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 de abril de 1997;17(8):2921–7.
  40. Maeng S, Zarate CA, Du J, Schloesser RJ, McCammon J, Chen G, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry.* 15 de fevereiro de 2008;63(4):349–52.
  41. Serafini G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J Psychiatry.* 22 de junho de 2012;2(3):49–57.
  42. Mizui T, Hattori K, Ishiwata S, Hidese S, Yoshida S, Kunugi H, et al. Cerebrospinal fluid BDNF pro-peptide levels in major depressive disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 1º de junho de 2019;113:190–8.
  43. Månsson KNT, Salami A, Frick A, Carlbring P, Andersson G, Furmark T, et al. Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Transl Psychiatry.* fevereiro de 2016;6(2):e727–e727.
  44. Pirnia T, Joshi SH, Leaver AM, Vasavada M, Njau S, Woods RP, et al. Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Transl Psychiatry.* junho de 2016;6(6):e832.
  45. Knoll AT, Carlezon WA. Dynorphin, stress, and depression. *Brain Res.* 16 de fevereiro de 2010;1314:56–73.
  46. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Liu J, Huang Y yu, Marcott S, Burke AK, et al. Opioid receptor mu 1 and ketamine effects in a suicidal depression trial: a post hoc exploration. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(4):420–2.
  47. Mague SD, Port RG, McMullen ME, Carlson GC, Turner JR. MOUSE MODEL OF OPRM1 (A118G) POLYMORPHISM HAS ALTERED HIPPOCAMPAL FUNCTION. *Neuropharmacology.* outubro de 2015;97:426–35.
  48. Peciña M, Love T, Stohler CS, Goldman D, Zubieta JK. Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures. *Neuropsychopharmacology.* março de 2015;40(4):957–65.
  49. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry.* 1º de maio de 2021;178(5):383–99.
  50. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2 de fevereiro de 2022;376:e067194.
  51. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Opioid Receptor Antagonism Attenuates Antidepressant Effects of Ketamine. *Am J Psychiatry.* 1º de dezembro de 2018;175(12):1205–15.
  52. Yovell Y, Bar G, Mashiah M, Baruch Y, Briskman I, Asherov J, et al. Ultra-Low-Dose Buprenorphine as a Time-Limited Treatment for Severe Suicidal Ideation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 1º de maio de 2016;173(5):491–8.
  53. Gibbs HM, Price D, Delgado PL, Clothier JL, Cáceda R. Buprenorphine use for pain and suicidal ideation in severely suicidal patients. *Int J Psychiatry Med.* 1º de novembro de 2020;55(6):387–96.
  54. Cameron CM, Nieto S, Bosler L, Wong M, Bishop I, Mooney L, et al. Mechanisms Underlying the Anti-Suicidal Treatment Potential of Buprenorphine. *Adv Drug Alcohol Res [Internet].* 2021 [citado 24 de julho de 2022];0. Disponível em: <https://www.frontierspartnerships.org/articles/10.3389/adar.2021.10009/full>

55. Salerian AJ. Endorphin Agonists for Severe Depression. *Pharm Pharmacol Int J* [Internet]. 14 de abril de 2015 [citado 1º de agosto de 2022];2(2). Disponível em: <https://medcraveonline.com/PPIJ/endorphin-agonists-for-severe-depression.html>
56. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. fevereiro de 1995;15(1):49–57.
57. Nyhuis PW, Gastpar M, Scherbaum N. Opiate treatment in depression refractory to antidepressants and electroconvulsive therapy. *J Clin Psychopharmacol*. outubro de 2008;28(5):593–5.
58. Emrich HM, Vogt P, Herz A, Kissling W. Antidepressant effects of buprenorphine. *Lancet Lond Engl*. 25 de setembro de 1982;2(8300):709.
59. Jollant F, Ferreira F, Fiori LM, Richard-Devantoy S, Lutz PE, Belzeaux R, et al. Neural and molecular correlates of psychological pain during major depression, and its link with suicidal ideas. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 de junho de 2020;100:109909.
60. Malhi GS, Morris G, Bell E, Hamilton A. A New Paradigm for Achieving a Rapid Antidepressant Response. *Drugs*. 1º de junho de 2020;80(8):755–64.
61. Machado-Vieira R, Baumann J, Wheeler-Castillo C, Latov D, Henter ID, Salvatore G, et al. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments. *Pharmaceuticals*. janeiro de 2010;3(1):19–41.
62. Artigas F, Bortolozzi A, Celada P. Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: General aspects and monoamine-based strategies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de abril de 2018;28(4):445–56.
63. Artigas F. Developments in the field of antidepressants, where do we go now? *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de maio de 2015;25(5):657–70.
64. Millan MJ. On “polypharmacy” and multi-target agents, complementary strategies for improving the treatment of depression: a comparative appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol*. julho de 2014;17(7):1009–37.
65. Sahli ZT, Banerjee P, Tarazi FI. The Preclinical and Clinical Effects of Vilazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *Expert Opin Drug Discov*. 2016;11(5):515–23.
66. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl)*. 1º de junho de 2015;232(12):2061–70.
67. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. maio de 2014;29(3):138–49.
68. Wang G, Gislum M, Philippov G, Montgomery S. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. abril de 2015;31(4):785–94.
69. Mathews M, Gommoll C, Chen D, Nunez R, Khan A. Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. março de 2015;30(2):67–74.
70. Croft HA, Pomara N, Gommoll C, Chen D, Nunez R, Mathews M. Efficacy and safety of vilazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. novembro de 2014;75(11):e1291-1298.
71. Artigas F, Nutt DJ, Shelton R. Mechanism of action of antidepressants. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36 Suppl 2:123–32.
72. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. março de 2003;13(2):57–66.
73. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohlen R, Heinrich C, Heukels A, et al. Mirtazapine

- orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1º de fevereiro de 2006;26(1):75–8.
74. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry*. maio de 2001;62(5):358–61.
  75. Baker GB, Coutts RT, McKenna KF, Sherry-McKenna RL. Insights into the mechanisms of action of the MAO inhibitors phenelzine and tranylcypromine: a review. *J Psychiatry Neurosci JPN*. novembro de 1992;17(5):206–14.
  76. Gentil V, Alevizos B, Felix-Gentil M, Lader M. Single-dose effects of tranylcypromine on psychophysiological measures in normals. *Br J Clin Pharmacol*. junho de 1978;5(6):536–8.
  77. Fišar Z. Drugs related to monoamine oxidase activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1º de agosto de 2016;69:112–24.
  78. Kasper S, Spadone C, Verpillat P, Angst J. Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. março de 2006;21(2):105–10.
  79. Stahl SM, Nierenberg AA, Gorman JM. Evidence of early onset of antidepressant effect in randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 4:17–23; discussion 37-40.
  80. Patris M, Bouchard JM, Bougerol T, Charbonnier JF, Chevalier JF, Clerc G, et al. Citalopram versus fluoxetine: a double-blind, controlled, multicentre, phase III trial in patients with unipolar major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol*. junho de 1996;11(2):129–36.
  81. Stahl SM. Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry*. 1º de novembro de 2000;48(9):894–901.
  82. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs*. setembro de 2013;27(9):703–16.
  83. Artigas F, Adell A, Celada P. Pindolol augmentation of antidepressant response. *Curr Drug Targets*. fevereiro de 2006;7(2):139–47.
  84. Portella MJ, Diego-Adeliño J de, Ballesteros J, Puigdemont D, Oller S Ivia, Santos B, et al. Can We Really Accelerate and Enhance the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Effect? A Randomized Clinical Trial and a Meta-Analysis of Pindolol in Nonresistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 19 de outubro de 2010;71(7):16956.
  85. Whale R, Terao T, Cowen P, Freemantle N, Geddes J. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de abril de 2010;24(4):513–20.
  86. Kleeblatt J, Betzler F, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. Efficacy of off-label augmentation in unipolar depression: A systematic review of the evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de maio de 2017;27(5):423–41.
  87. Yaman B, Bal R. Pindolol potentiates the antidepressant effect of venlafaxine by inhibiting 5-HT<sub>1A</sub> receptor in DRN neurons of mice. *Int J Neurosci*. 2 de janeiro de 2022;132(1):23–30.
  88. Liu Y, Zhou X, Zhu D, Chen J, Qin B, Zhang Y, et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. maio de 2015;30(3):132–42.
  89. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. setembro de 2016;61(9):540–60.
  90. Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, McManus FC. Adjunctive Modafinil at Initiation of

- Treatment With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Enhances the Degree and Onset of Therapeutic Effects in Patients With Major Depressive Disorder and Fatigue. *J Clin Psychiatry*. 1º de março de 2004;65(3):471.
91. Lavretsky H, Reinlieb M, St. Cyr N, Siddarth P, Ercoli LM, Senturk D. Citalopram, Methylphenidate, or Their Combination in Geriatric Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. junho de 2015;172(6):561–9.
  92. Stotz G, Woggon B, Angst J. Psychostimulants in the therapy of treatment-resistant depression Review of the literature and findings from a retrospective study in 65 depressed patients. *Dialogues Clin Neurosci*. 31 de dezembro de 1999;1(3):165–74.
  93. Orr K, Taylor D. Psychostimulants in the Treatment of Depression. *CNS Drugs*. 1º de março de 2007;21(3):239–57.
  94. Rizvi SJ, Geraci J, Ravindran A, Kennedy SH. Predictors of response to adjunctive osmotic-release methylphenidate or placebo in patients with major depressive disorder: effects of apathy/anhedonia and fatigue. *J Clin Psychopharmacol*. dezembro de 2014;34(6):755–9.
  95. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 de junho de 2019;92:109–17.
  96. Chen TY, Tzeng NS. Aripiprazole: A dopamine modulator that mimics methylphenidate in producing faster antidepressant effects. *Med Hypotheses*. 1º de agosto de 2013;81(2):183–5.
  97. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. fevereiro de 2010;13(01):5.
  98. Thase ME. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? *J Clin Psychiatry*. fevereiro de 2002;63(2):95–103.
  99. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry*. outubro de 2005;66(10):1289–97.
  100. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2006;23(6):364–72.
  101. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. abril de 2008;28(2):156–65.
  102. Lin CH, Lin SH, Jang FL. Adjunctive low-dose aripiprazole with standard-dose sertraline in treating fresh major depressive disorder: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. outubro de 2011;31(5):563–8.
  103. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. abril de 2009;70(4):540–9.
  104. Corponi F, Fabbri C, Bitter I, Montgomery S, Vieta E, Kasper S, et al. Novel antipsychotics specificity profile: A clinically oriented review of lurasidone, brexpiprazole, cariprazine and lumateperone. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de setembro de 2019;29(9):971–85.
  105. Papadimitropoulou K, Vossen C, Karabis A, Donatti C, Kubitz N. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 3 de abril de 2017;33(4):701–11.

106. Admon R, Kaiser RH, Dillon DG, Beltzer M, Goer F, Olson DP, et al. Dopaminergic Enhancement of Striatal Response to Reward in Major Depression. *Am J Psychiatry*. abril de 2017;174(4):378–86.
107. Fornaro M, Fusco A, Anastasia A, Cattaneo CI, De Berardis D. Brexpiprazole for treatment-resistant major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2 de novembro de 2019;20(16):1925–33.
108. McKeage K. Adjunctive Brexpiprazole: A Review in Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*. fevereiro de 2016;30(2):91–9.
109. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Augustine C, Zhang P, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *J Clin Psychiatry*. setembro de 2015;76(9):1224–31.
110. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Zhang P, McQuade RD, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. setembro de 2015;76(9):1232–40.
111. Björkholm C, Marcus MM, Konradsson-Geuken Å, Jardemark K, Svensson TH. The novel antipsychotic drug brexpiprazole, alone and in combination with escitalopram, facilitates prefrontal glutamatergic transmission via a dopamine D1 receptor-dependent mechanism. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de abril de 2017;27(4):411–7.
112. Nelson JC, Weiller E, Zhang P, Weiss C, Hobart M. Efficacy of adjunctive brexpiprazole on the core symptoms of major depressive disorder: A post hoc analysis of two pooled clinical studies. *J Affect Disord*. 1º de fevereiro de 2018;227:103–8.
113. Hardoy MC, Carta MG. Strategy to Accelerate or Augment the Antidepressant Response and for An Early Onset of SSRI Activity. Adjunctive Amisulpride to Fluvoxamine in Major Depressive Disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 27 de janeiro de 2010;6:1–3.
114. Uchida H, Takeuchi H, Suzuki T, Nomura K, Watanabe K, Kashima H. Combined Treatment With Sulpiride and Paroxetine for Accelerated Response in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. dezembro de 2005;25(6):545–51.
115. Amore M, Jori MC, Investigators on behalf of the A. Faster response on amisulpride 50 mg versus sertraline 50-100 mg in patients with dysthymia or double depression: a randomized, double-blind, parallel group study. *Int Clin Psychopharmacol*. novembro de 2001;16(6):317–24.
116. Papp M, Wieronska J. Antidepressant-like activity of amisulpride in two animal models of depression. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de janeiro de 2000;14(1):46–52.
117. Nikiforuk A, Popik P. Amisulpride promotes cognitive flexibility in rats: The role of 5-HT7 receptors. *Behav Brain Res*. julho de 2013;248:136–40.
118. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Lee SH, Lee JH, Yoon BH, et al. Amisulpride versus risperidone in the treatment of depression in patients with schizophrenia: A randomized, open-label, controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1º de outubro de 2007;31(7):1504–9.
119. Witkin JM, Martin AE, Golani LK, Xu NZ, Smith JL. Chapter Three - Rapid-acting antidepressants. Em: Witkin JM, organizador. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2019 [citado 23 de julho de 2022]. p. 47–96. (Neuropsychotherapeutics; vol. 86). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358919300158>
120. Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther*. fevereiro de 2017;101(2):209–19.
121. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*. outubro de 2017;42(11):2105–13.



122. Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*. 2 de abril de 2020;181(1):24–8.
123. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. novembro de 2020;21(11):611–24.
124. Schenberg EE. Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado 3 de agosto de 2022];9. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00733>
125. Callahan AM, Frye MA, Marangell LB, George MS, Ketter TA, L'Herrou T, et al. Comparative antidepressant effects of intravenous and intrathecal thyrotropin-releasing hormone: Confounding effects of tolerance and implications for therapeutics. *Biol Psychiatry*. 1º de fevereiro de 1997;41(3):264–72.
126. Marangell LB, George MS, Callahan AM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, L'Herrou TA, et al. Effects of Intrathecal Thyrotropin-Releasing Hormone (Protirelin) in Refractory Depressed Patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1º de março de 1997;54(3):214–22.
127. Duval F. Thyroid Hormone Treatment of Mood Disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*. 1º de dezembro de 2018;5(4):363–76.
128. Duval F, Mokrani MC, Danila V, Erb A, Gonzalez Lopera F, Tomsa M. Dopamine Function and Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Activity in Major Depressed Patients with Suicidal Behavior. *Brain Sci*. maio de 2022;12(5):621.
129. Szuba MP, Amsterdam JD, Fernando AT, Gary KA, Whybrow PC, Winokur A. Rapid antidepressant response after nocturnal TRH administration in patients with bipolar type I and bipolar type II major depression. *J Clin Psychopharmacol*. agosto de 2005;25(4):325–30.
130. Prange AJ, Wilson IC, Knox AE, McClane TK, Breese GR, Martin BR, et al. Thyroid-imipramine clinical and chemical interaction: evidence for a receptor deficit in depression. *J Psychiatr Res*. setembro de 1972;9(3):187–205.
131. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Franco C, Pacchiarotti I, et al. [Bipolar disorder, cognitive functioning and hypothalamic-pituitary-thyroid axis]. *Actas Esp Psiquiatr*. agosto de 2010;38(4):223–8.
132. Alkermes, Inc. A Phase 3b Efficacy and Safety Study of Adjunctive ALKS 5461 in Treatment Refractory Major Depressive Disorder [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mar [citado 2 de agosto de 2022]. Report No.: NCT03188185. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188185>
133. Nutt D. Psychedelic drugs-a new era in psychiatry?. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(2):139–47.
134. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Trial: A Review. *Can J Psychiatry*. 1º de março de 2010;55(3):126–35.
135. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2 de janeiro de 2017;21(1):13–23.
136. Nemeroff CB AFS, Alan F. Schatzberg, Stephen M. Strakowski. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Mood Disorders, Second Edition*. American Psychiatric Pub; 2022. 988 p.
137. Papakostas GI, Nielsen RZ, Dragheim M, Tonnoir B. Efficacy and tolerability of vortioxetine versus agomelatine, categorized by previous treatment, in patients with major depressive disorder switched after an inadequate response. *J Psychiatr Res*. 1º de junho de 2018;101:72–9.
138. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. dezembro de 2006;67(12):1836–55.
139. Loonen AJM, Stahl SM. Functional psychopharmacology is the way to go in

- pharmacotherapy for psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. dezembro de 2010;122(6):435–7.
140. Van Praag HM. Past expectations, present disappointments, future hopes or psychopathology as the rate-limiting step of progress in psychopharmacology. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16(1):3–7.
  141. Yeomans D, Moncrieff J, Huws R. Drug-centred psychopharmacology: a non-diagnostic framework for drug treatment†. *BJPsych Adv*. julho de 2015;21(4):229–36.
  142. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 7 de abril de 2018;391(10128):1357–66.
  143. Suchting R, Tirumalaraju V, Gareeb R, Bockmann T, de Dios C, Aickareth J, et al. Revisiting monoamine oxidase inhibitors for the treatment of depressive disorders: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 1º de março de 2021;282:1153–60.
  144. Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord*. 20 de junho de 1996;39(1):1–6.
  145. Boyce P, Judd F. The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. junho de 1999;33(3):323–7.
  146. Quitkin FM, Stewart JW, Mcgrath PJ, Tricamo E, Rabkin JG, Ocepek-Welikson K, et al. Columbia Atypical Depression: A Subgroup of Depressives with Better Response to MAOI than to Tricyclic Antidepressants or Placebo. *Br J Psychiatry*. setembro de 1993;163(S21):30–4.
  147. Stewart J. Treating depression with atypical features. *J Clin Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2007;68 Suppl 3:25–9.
  148. Thase ME. Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 8:11–6.
  149. Stewart JW, McGrath PJ, Quitkin FM, Klein DF. Atypical depression: current status and relevance to melancholia. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(s433):58–71.
  150. Quitkin FM. Depression With Atypical Features: Diagnostic Validity, Prevalence, and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002;4(3):94–9.
  151. Cristancho MA, O'Reardon JP, Thase M. Atypical depression in the 21st century: Diagnostic and treatment issues. *Psychiatr Times*. 1º de janeiro de 2011;28:42–6.
  152. Klein DF. Anxiety reconceptualized: Gleaning from pharmacological dissection: Early experience with imipramine and anxiety. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1987;22:1–35.
  153. Callard F. The Intimate Geographies of Panic Disorder: Parsing Anxiety through Psychopharmacological Dissection. *Osiris*. julho de 2016;31(1):203–26.
  154. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 31 de março de 2015;11:875–88.
  155. Fountoulakis KN, Stahl SM. Precision and personalized assessment, diagnosis and treatment in psychiatry. *CNS Spectr*. agosto de 2021;26(4):326–32.
  156. Korte SM, Prins J, Krajnc AM, Hendriksen H, Oosting RS, Westphal KG, et al. The many different faces of major depression: it is time for personalized medicine. *Eur J Pharmacol*. 15 de abril de 2015;753:88–104.
  157. Parikh SV, Kennedy SH. More data, more answers: picking the optimal antidepressant. *The Lancet*. 7 de abril de 2018;391(10128):1333–4.
  158. Sidney H. Kennedy. Choosing the Optimal Antidepressant for Major Depressive Disorder: Implications of a Comprehensive Network Meta-Analysis on Clinical Practice in Canada [Internet]. [citado 2 de agosto de 2022]. Disponível em: [http://cjdx.online/Choosing\\_the\\_Optimal\\_Antidepressant\\_for\\_Major\\_Depressive\\_Disorder](http://cjdx.online/Choosing_the_Optimal_Antidepressant_for_Major_Depressive_Disorder)

- .html
159. Holper L. Optimal doses of antidepressants in dependence on age: Combined covariate actions in Bayesian network meta-analysis. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1º de janeiro de 2020 [citado 8 de agosto de 2022];18. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30218-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30218-4/fulltext)
  160. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. junho de 2019;6(7):601–9.
  161. Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, Ogawa Y, Takeshima N, Cipriani A, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 15 de julho de 2015;180:179–84.
  162. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29(5):470–82.
  163. Hale A, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Severo CA, Gentil V. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*. novembro de 2010;25(6):305–14.
  164. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. setembro de 2004;19(5):271–80.
  165. Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. novembro de 2007;68(11):1723–32.
  166. Shu L, Sulaiman AH, Huang YS, Fones Soon Leng C, Crutel VS, Kim YS. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25-50mg or fluoxetine 20-40mg in Asian out-patients with major depressive disorder. *Asian J Psychiatry*. abril de 2014;8:26–32.
  167. Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability [Internet]. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews* [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1998 [citado 2 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67223/>
  168. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. julho de 2007;151(6):737–48.
  169. Ulrich S, Ricken R, Buspavanich P, Schlattmann P, Adli M. Efficacy and Adverse Effects of Tranylcypromine and Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Depression: A Systematic Review and Comprehensive Meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*. fevereiro de 2020;40(1):63–74.
  170. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohlen R, Möller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: A meta-analytic approach. *Psychiatry Res*. 30 de janeiro de 2006;141(1):89–101.
  171. Grady MM, Stahl SM. Practical guide for prescribing MAOIs: debunking myths and removing barriers. *CNS Spectr*. março de 2012;17(1):2–10.
  172. Gillman PK, Feinberg SS, Fochtmann LJ. Revitalizing monoamine oxidase inhibitors: a call for action. *CNS Spectr*. agosto de 2020;25(4):452–4.
  173. Chamberlain SR, Baldwin DS. Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs) in Psychiatric Practice: How to Use them Safely and Effectively. *CNS Drugs*. 1º de julho de

- 2021;35(7):703–16.
174. Andrews P, Kornstein S, Halberstadt L, Gardner C, Neale M. Blue Again: Perturbational Effects of Antidepressants Suggest Monoaminergic Homeostasis in Major Depression. *Front Psychol* [Internet]. 2011 [citado 26 de agosto de 2022];2. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2011.00159>
  175. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 28 de fevereiro de 2009;373(9665):746–58.
  176. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. *Neuropsychopharmacology*. março de 2012;37(4):851–64.
  177. Palaniyappan L, Insole L, Ferrier N. Combining antidepressants: a review of evidence. *Adv Psychiatr Treat*. março de 2009;15(2):90–9.
  178. Stahl SM. Enhancing outcomes from major depression: using antidepressant combination therapies with multifunctional pharmacologic mechanisms from the initiation of treatment. *CNS Spectr*. fevereiro de 2010;15(2):79–94.
  179. Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. julho de 2013;16(6):1433–42.
  180. Leuchter AF, Lesser IM, Trivedi MH, Rush AJ, Morris DW, Warden D, et al. An Open Pilot Study of the Combination of Escitalopram and Bupropion-SR for Outpatients With Major Depressive Disorder. *J Psychiatr Pract*. setembro de 2008;14(5):271–80.
  181. Stewart JW, McGrath PJ, Blondeau C, Deliyannides DA, Hellerstein D, Norris S, et al. Combination antidepressant therapy for major depressive disorder: Speed and probability of remission. *J Psychiatr Res*. 1º de maio de 2014;52:7–14.
  182. Zuilhof Z, Norris S, Blondeau C, Tessier P, Blier P. Optimized regimens of combined medications for the treatment of major depressive disorder: a double-blind, randomized-controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 22 de novembro de 2018;14:3209–18.
  183. Malhi GS, Ng F, Berk M. Dual–Dual Action? Combining Venlafaxine and Mirtazapine in the Treatment of Depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 1º de abril de 2008;42(4):346–9.
  184. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine—mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de março de 2007;21(2):161–4.
  185. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of Antidepressant Medications From Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Study. *Am J Psychiatry*. março de 2010;167(3):281–8.
  186. Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*. abril de 2015;35(4):433–49.
  187. Ferreira-Garcia R, da Rocha Freire RC, Appolinário JC, Levitan MN, Halkjær-Lassen RD, Bueno JR, et al. Tranylcypromine Plus Amitriptyline for Electroconvulsive Therapy-Resistant Depression: A Long-Term Study. *J Clin Psychopharmacol*. outubro de 2018;38(5):502–4.
  188. Feinberg SS. Combining Stimulants With Monoamine Oxidase Inhibitors: A Review of Uses and One Possible Additional Indication. *J Clin Psychiatry*. 1º de novembro de 2004;65(11):3261.
  189. Berlanga C, Ortega-Soto HA. A 3-year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination. *J Affect Disord*. 8 de junho de 1995;34(3):187–92.
  190. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji NF. Combined MAOI, TCA, and direct stimulant

- therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(6):206–9.
191. Schmauss M, Kapfhammer HP, Hoff P. Combined MAO Inhibitor and Tri/Tetracyclic Antidepressant Treatment in Therapy-Resistant Depression. Em: Lerer B, Gershon S, organizadores. *New Directions in Affective Disorders* [Internet]. New York, NY: Springer; 1989 [citado 5 de agosto de 2022]. p. 577–81. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3524-8\\_123](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-3524-8_123)
  192. Eynde VV den, Abdelmoemin WR, Abraham MM, Amsterdam JD, Anderson IM, Andrade C, et al. The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression. *CNS Spectr*. 15 de julho de 2022;1–14.
  193. Martin TG. Serotonin Syndrome. *Ann Emerg Med*. 1º de novembro de 1996;28(5):520–6.
  194. Gillman P. Serotonin syndrome: history and risk. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(5):482–91.
  195. Otte W, Birkenhager TK, van den Broek WW. Fatal interaction between tranylcypromine and imipramine. *Eur Psychiatry*. 1º de agosto de 2003;18(5):264–5.
  196. Keltner N. Serotonin Syndrome: A Case of Fatal SSRI/MAOI Interaction. *Perspect Psychiatr Care*. 1994;30(4):26–31.
  197. Quarantini LC, Torres AR, Sampaio AS, Fossaluzza V, Mathis MA de, do Rosário MC, et al. Comorbid major depression in obsessive-compulsive disorder patients. *Compr Psychiatry*. agosto de 2011;52(4):386–93.
  198. Jones PJ, Mair P, Riemann BC, Mugno BL, McNally RJ. A network perspective on comorbid depression in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. janeiro de 2018;53:1–8.
  199. Hardy NE, Walkup JT. Clomipramine in Combination with Fluvoxamine: A Potent Medication Combination for Severe or Refractory Pediatric OCD. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry J Acad Can Psychiatr Infant Adolesc*. novembro de 2021;30(4):273–7.
  200. Diniz J, Shavitt R, Fossaluzza V, Koran L, Pereira C, Miguel E. A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Fluoxetine Plus Quetiapine or Clomipramine Versus Fluoxetine Plus Placebo for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1º de dezembro de 2011;31:763–8.
  201. Szegedi A, Wetzel H, Leal M, Härtter S, Hiemke C. Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiatry*. junho de 1996;57(6):257–64.
  202. Freudenreich O, Kontos N, Querques J. Psychiatric polypharmacy: a clinical approach based on etiology and differential diagnosis. *Harv Rev Psychiatry*. abril de 2012;20(2):79–85.
  203. Rhee TG, Rosenheck RA. Psychotropic polypharmacy reconsidered: Between-class polypharmacy in the context of multimorbidity in the treatment of depressive disorders. *J Affect Disord*. 1º de junho de 2019;252:450–7.
  204. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403.
  205. Taylor RW, Marwood L, Oprea E, DeAngel V, Mather S, Valentini B, et al. Pharmacological Augmentation in Unipolar Depression: A Guide to the Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1º de setembro de 2020;23(9):587–625.
  206. Strawbridge R, Carter B, Marwood L, Bandelow B, Tsapekos D, Nikolova VL, et al. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. janeiro de 2019;214(1):42–51.
  207. Zhou X, Ravindran AV, Qin B, Del Giovane C, Li Q, Bauer M, et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: systematic review and network meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. abril de

- 2015;76(4):e487-498.
208. Zhou DD, Zhou XX, Lv Z, Chen XR, Wang W, Wang GM, et al. Comparative efficacy and tolerability of antipsychotics as augmentations in adults with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: A network meta-analysis. *J Psychiatr Res.* abril de 2019;111:51–8.
  209. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* dezembro de 2015;49(12):1087–206.
  210. Han C, Wang SM, Kato M, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Second-generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: current evidence. *Expert Rev Neurother.* 1º de julho de 2013;13(7):851–70.
  211. Zavodnick AD, Ali R. Lamotrigine in the treatment of unipolar depression with and without comorbidities: a literature review. *Psychiatr Q.* setembro de 2012;83(3):371–83.
  212. Goh KK, Chen CH, Chiu YH, Lu ML. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. *J Psychopharmacol (Oxf).* 1º de junho de 2019;33(6):700–13.
  213. Thomas SP, Nandhra HS, Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *J Ment Health.* 1º de abril de 2010;19(2):168–75.
  214. Richards C, Iosifescu DV, Mago R, Sarkis E, Reynolds J, Geibel B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of lisdexamfetamine dimesylate augmentation for major depressive disorder in adults with inadequate response to antidepressant therapy. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* setembro de 2017;31(9):1190–203.
  215. McIntyre RS, Lee Y, Zhou AJ, Rosenblat JD, Peters EM, Lam RW, et al. The Efficacy of Psychostimulants in Major Depressive Episodes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol.* agosto de 2017;37(4):412–8.
  216. Zangani C, Giordano B, Stein HC, Bonora S, D'Agostino A, Ostinelli EG. Efficacy of amisulpride for depressive symptoms in individuals with mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2021;36(6):e2801.
  217. Department of Psychiatry, General Hospital Steyr, Steyr, Austria, Rittmannsberger H, Department of Psychiatry 1, Kepler University Hospital, Linz, Austria. AMISULPRIDE AS AN AUGMENTATION AGENT IN TREATMENT RESISTANT DEPRESSION: A CASE SERIES AND REVIEW OF THE LITERATURE. *Psychiatr Danub.* 8 de julho de 2019;31(2):148–56.
  218. Montgomery SA. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1º de dezembro de 2002;17 Suppl 4:S9-15; discussion S16-7.
  219. Abbas AI, Hedlund PB, Huang XP, Tran TB, Meltzer HY, Roth BL. Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions in vivo. *Psychopharmacology (Berl).* 1º de julho de 2009;205(1):119–28.
  220. Politis AM, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Psarros C, Soldatos CR. Combination therapy with amisulpride and antidepressants: Clinical observations in case series of elderly patients with psychotic depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1º de julho de 2008;32(5):1227–30.
  221. Benkert O, Holsboer F. Effect of Sulpiride in Endogenous Depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1984;69(S311):43–8.
  222. Okada F. Why Can Low Doses of Sulpiride Counteract Depression? *J Clin Psychopharmacol.* dezembro de 1995;15(6):442–3.
  223. Tyuvina NA, Balabanova VV, Goncharova EM. Experience in using sulpiride in non-psychotic endogenous depressive-hypochondriacal disorders. *Neurol Neuropsychiatry Psychosom.* 15 de março de 2012;4(1):67–71.

224. Bell C, Bhika S, Porter R, Frampton C, Carter J, McIntosh V, et al. The response to sulpiride in major depression before and after cognitive behavioural therapy: D2 receptor function. *Acta Neuropsychiatr.* agosto de 2008;20(4):199–206.
225. Davis J, Zamora D, Horowitz M, Leucht S. Evaluating pimavanserin as a treatment for psychiatric disorders: A pharmacological property in search of an indication. *Expert Opin Pharmacother.* 2 de setembro de 2021;22(13):1651–60.
226. Shelton RC, Fava M, Freeman MP, Thase ME, Papakostas GI, Jha MK, et al. Effect of adjunctive pimavanserin on suicidal ideation in patients with major depression: Analysis of the CLARITY study. *J Affect Disord.* 1º de dezembro de 2020;277:478–85.
227. Papakostas GI, Fava M, Freeman MP, Shelton RC, Thase ME, Jha MK, et al. Effect of pimavanserin on anxious depression in patients with major depression and an inadequate response to previous therapy: secondary analysis of the clarity study. *Int Clin Psychopharmacol.* novembro de 2020;35(6):313–21.
228. DeKarske D, Alva G, Aldred JL, Coate B, Cantillon M, Jacobi L, et al. An Open-Label, 8-Week Study of Safety and Efficacy of Pimavanserin Treatment in Adults with Parkinson's Disease and Depression. *J Park Dis.* 1º de janeiro de 2020;10(4):1751–61.
229. Campbell RH, Diduch M, Gardner KN, Thomas C. Review of cariprazine in management of psychiatric illness. *Ment Health Clin.* 1º de setembro de 2017;7(5):221–9.
230. Kantrowitz JT. Additional perspective on cariprazine and negative symptoms. *Expert Opin Pharmacother.* 21 de agosto de 2021;0(0):1–2.
231. Papp M, Gruca P, Lason-Tyburkiewicz M, Adham N, Kiss B, Gyertyán I. Attenuation of anhedonia by cariprazine in the chronic mild stress model of depression. *Behav Pharmacol.* setembro de 2014;25(5 and 6):567–74.
232. Raguett RM, McIntyre RS. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. *Expert Rev Neurother.* 3 de abril de 2019;19(4):317–23.
233. Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de dezembro de 2019;2019(12):CD010557.
234. Bleacher. Are antipsychotics effective adjunctive Tx for patients with moderate-to-severe depression? *J Fam Pract [Internet].* julho de 2022 [citado 7 de agosto de 2022];71(6). Disponível em:  
<https://www.mdedge.com/familymedicine/article/256206/mental-health/are-antipsychotics-effective-adjuvative-tx-patients>
235. Earley WR, Guo H, Németh G, Harsányi J, Thase ME. Cariprazine Augmentation to Antidepressant Therapy in Major Depressive Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychopharmacol Bull.* 20 de junho de 2018;48(4):62–80.
236. Tohen M. <p>Cariprazine as a Treatment Option for Depressive Episodes Associated with Bipolar 1 Disorder in Adults: An Evidence-Based Review of Recent Data</p>. *Drug Des Devel Ther.* 12 de maio de 2021;15:2005–12.
237. Pikalov A, Goldberg J, Mao Y, Siu C, Tsai J, Calabrese J, et al. Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder with Mixed Features: Do Manic Symptoms Moderate Treatment Response? *Eur Psychiatry.* abril de 2017;41(S1):s243–s243.
238. Cates LN, Roberts AJ, Huitron-Resendiz S, Hedlund PB. Effects of lurasidone in behavioral models of depression. Role of the 5-HT7 receptor subtype. *Neuropharmacology.* 1º de julho de 2013;70:211–7.
239. Tsai J, Thase ME, Mao Y, Ng-Mak D, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for major depressive disorder with mixed features and anxiety: a post-hoc analysis of a randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr.* abril de 2017;22(2):236–45.
240. Fawcett J, Rush AJ, Vukelich J, Diaz SH, Dunklee L, Romo P, et al. Clinical Experience With High-Dosage Pramipexole in Patients With Treatment-Resistant Depressive

- Episodes in Unipolar and Bipolar Depression. *Am J Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2016;173(2):107–11.
241. Hori H, Kunugi H. Dopamine agonist-responsive depression. *Psychogeriatrics*. 2013;13(3):189–95.
  242. Romeo B, Blecha L, Locatelli K, Benyamina A, Martelli C. Meta-analysis and review of dopamine agonists in acute episodes of mood disorder: Efficacy and safety. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de abril de 2018;32(4):385–96.
  243. Tundo A, de Filippis R, De Crescenzo F. Pramipexole in the treatment of unipolar and bipolar depression. A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. agosto de 2019;140(2):116–25.
  244. Chan LF, Eu CL, Soh SY, Maniam T, Shahidii Kadir Z, Chong BTW, et al. Is Ketamine the Future Clozapine for Depression? A Case Series and Literature Review on Maintenance Ketamine in Treatment-resistant Depression With Suicidal Behavior. *J Psychiatr Pract*. julho de 2018;24(4):279–91.
  245. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):411–7.
  246. Newman WJ, Newman BM. Rediscovering clozapine: Clinically relevant off-label uses. 1º de janeiro de 2016;15:51–61.
  247. Newman W, Newman BM. Rediscovering Clozapine: After a Turbulent History, Current Guidance on Initiating and Monitoring: FDA’s Overhaul of Management Guidelines Is Good Reason to Get Reacquainted. *undefined [Internet]*. 2016 [citado 7 de agosto de 2022]; Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Rediscovering-Clozapine%3A-After-a-Turbulent-History%2C-Newman-Newman/78a687d7f4a5504cb4dba41e9934b1c46dba0818>
  248. Newman BM, Newman W. Rediscovering Clozapine: Adverse Effects Develop-What Should You Do Now? Benefit Comes at the Expense of Monitoring for, and Treating, an Array of Potential Problems. *undefined [Internet]*. 2016 [citado 7 de agosto de 2022]; Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Rediscovering-Clozapine%3A-Adverse-Effects-Should-You-Newman-Newman/6083af10cc1fa23ec079bfac1b1f45cc061bae91>
  249. Gammon D, Cheng C, Volkovinskaia A, Baker GB, Dursun SM. Clozapine: Why Is It So Uniquely Effective in the Treatment of a Range of Neuropsychiatric Disorders? *Biomolecules*. julho de 2021;11(7):1030.
  250. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr*. junho de 2015;27(3):131–42.
  251. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules*. novembro de 2020;10(11):1575.
  252. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 1º de dezembro de 2019;6(12):995–1010.
  253. Gonçalves PE de F. Efeito do canabidiol nos sintomas depressivos no transtorno bipolar: resultados parciais de um estudo piloto. 2020 [citado 7 de agosto de 2022]; Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/228259>
  254. Shoal G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, et al. Prohedonic Effect of Cannabidiol in a Rat Model of Depression. *Neuropsychobiology*. 2016;73(2):123–9.
  255. Silote GP, Sartim A, Sales A, Eskelund A, Guimarães FS, Wegener G, et al. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat*. 1º de julho de 2019;98:104–16.
  256. Bartoli F, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, Carrà G. Cannabidiol for Mood



- Disorders: A Call for More Research. *Can J Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2021;66(2):182–3.
257. Pinto JV, Ziak ML, Schaffer A, Yatham LN. Cannabidiol in the Treatment of Mood Disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*. 1º de setembro de 2022;9(3):140–50.
258. Sartim AG, Marques J, Silveira KM, Gobira PH, Guimarães FS, Wegener G, et al. Co-administration of cannabidiol and ketamine induces antidepressant-like effects devoid of hyperlocomotor side-effects. *Neuropharmacology*. 1º de setembro de 2021;195:108679.
259. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate Jr. CA, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 3 de abril de 2019;9(1):1–17.
260. Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M, Kaviani A, Najafi M, Kashani L, et al. Celecoxib Versus Diclofenac in Mild to Moderate Depression Management Among Breast Cancer Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Ann Pharmacother*. 1º de setembro de 2015;49(9):953–61.
261. Bavaresco DV, Colonetti T, Grande AJ, Colom F, Valvassori SS, Quevedo J, et al. Efficacy of Celecoxib Adjunct Treatment on Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Neurol Disord - Drug Targets- CNS Neurol Disord*. 1º de fevereiro de 2019;18(1):19–28.
262. Faridhosseini F, Sadeghi R, Farid L, Pourgholami M. Celecoxib: a new augmentation strategy for depressive mood episodes. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29(3):216–23.
263. Na KS, Lee KJ, Lee JS, Cho YS, Jung HY. Efficacy of adjunctive celecoxib treatment for patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 de janeiro de 2014;48:79–85.
264. Malekpour F, Shalbahfan M, Donboli S, Shirazi E, Mahta, Moridian. The Role of Celecoxib in Treatment of Psychiatric Disorders: A Review Article. *J Neurol Psychol*. 2018;
265. Husain MI, Chaudhry IB, Khoso AB, Husain MO, Hodsoll J, Ansari MA, et al. Minocycline and celecoxib as adjunctive treatments for bipolar depression: a multicentre, factorial design randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry*. 1º de junho de 2020;7(6):515–27.
266. Köhler-Forsberg O, N. Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(5):404–19.
267. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 1º de dezembro de 2014;71(12):1381–91.
268. Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment. *Behav Brain Res*. 1º de dezembro de 2012;235(2):302–17.
269. Cai DB, Zheng W, Zhang QE, Ng CH, Ungvari GS, Huang X, et al. Minocycline for Depressive Symptoms: a Meta-Analysis of Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trials. *Psychiatr Q*. 1º de junho de 2020;91(2):451–61.
270. Husain MI, Chaudhry IB, Husain N, Khoso AB, Rahman RR, Hamirani MM, et al. Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: A pilot randomised placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de setembro de 2017;31(9):1166–75.
271. Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for depression: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord*. 1º de fevereiro de 2018;227:219–25.
272. Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC, et al. A randomized

- add-on trial of high-dose d-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1º de abril de 2013;16(3):501–6.
273. Papp M, Moryl E. Antidepressant-like effects of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid and d-cycloserine in an animal model of depression. *Eur J Pharmacol*. 5 de dezembro de 1996;316(2):145–51.
  274. Schade S, Paulus W. D-Cycloserine in Neuropsychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1º de abril de 2016;19(4):pyv102.
  275. Minnema LA, Giezen TJ, Souverein PC, Egberts TCG, Leufkens HGM, Gardarsdottir H. Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study. *Drug Saf*. 1º de julho de 2019;42(7):887–95.
  276. Lipton RB, Cohen JM, Galic M, Seminerio MJ, Yeung PP, Aycardi E, et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study. *Headache*. abril de 2021;61(4):662–72.
  277. Penner IK, Sivertsdotter EC, Celius EG, Fuchs S, Schreiber K, Berkö S, et al. Improvement in Fatigue during Natalizumab Treatment is Linked to Improvement in Depression and Day-Time Sleepiness. *Front Neurol [Internet]*. 2015 [citado 7 de agosto de 2022];6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2015.00018>
  278. Kunkel A, Fischer M, Faiss J, Dähne D, Köhler W, Faiss JH. Impact of Natalizumab Treatment on Fatigue, Mood, and Aspects of Cognition in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol [Internet]*. 2015 [citado 7 de agosto de 2022];6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2015.00097>
  279. Vojvodic J, Mihajlovic G, Vojvodic P, Radomirovic D, Vojvodic A, Vlaskovic-Jovicevic T, et al. The Impact of Immunological Factors on Depression Treatment – Relation Between Antidepressants and Immunomodulation Agents. *Open Access Maced J Med Sci*. 12 de setembro de 2019;7(18):3064–9.
  280. Khandaker GM, Oltean BP, Kaser M, Dibben CRM, Ramana R, Jadon DR, et al. Protocol for the insight study: a randomised controlled trial of single-dose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ Open*. 1º de setembro de 2018;8(9):e025333.
  281. McIntyre RS, Subramaniapillai M, Lee Y, Pan Z, Carmona NE, Shekotikhina M, et al. Efficacy of Adjunctive Infliximab vs Placebo in the Treatment of Adults With Bipolar I/II Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1º de agosto de 2019;76(8):783–90.
  282. Jha MK. Anti-Inflammatory Treatments for Major Depressive Disorder: What’s on the Horizon? *J Clin Psychiatry*. 25 de junho de 2019;80(6):1049.
  283. Filiz A, Tepe N, Eftekhari S, Boran HE, Dilekoz E, Edvinsson L, et al. CGRP receptor antagonist MK-8825 attenuates cortical spreading depression induced pain behavior. *Cephalalgia*. 1º de março de 2019;39(3):354–65.
  284. Bayramgürler D, Karson A, Özer C, Utkan T. Effects of long-term etanercept treatment on anxiety- and depression-like neurobehaviors in rats. *Physiol Behav*. 2 de julho de 2013;119:145–8.
  285. Kappelmann N, Lewis G, Dantzer R, Jones PB, Khandaker GM. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Mol Psychiatry*. fevereiro de 2018;23(2):335–43.
  286. Yuan Z, Chen Z, Xue M, Zhang J, Leng L. Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 1º de outubro de 2020;80:169–81.
  287. Pavliidi P, Kokras N, Dalla C. Antidepressants’ effects on testosterone and estrogens: What do we know? *Eur J Pharmacol*. 15 de maio de 2021;899:173998.
  288. Dichtel LE, Carpenter LL, Nyer M, Mischoulon D, Kimball A, Deckersbach T, et al. Low-Dose Testosterone Augmentation for Antidepressant-Resistant Major Depressive Disorder in Women: An 8-Week, Two-Site, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J*

- Psychiatry. 1º de outubro de 2020;177(10):965–73.
289. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 4:15–24.
  290. Carrier N, Saland SK, Duclot F, He H, Mercer R, Kabbaj M. The Anxiolytic and Antidepressant-like Effects of Testosterone and Estrogen in Gonadectomized Male Rats. *Biol Psychiatry*. 15 de agosto de 2015;78(4):259–69.
  291. Kahn LS, Halbreich U. Oral contraceptives and mood. *Expert Opin Pharmacother*. 1º de setembro de 2001;2(9):1367–82.
  292. Robakis T, Williams KE, Nutkiewicz L, Rasgon NL. Hormonal Contraceptives and Mood: Review of the Literature and Implications for Future Research. *Curr Psychiatry Rep*. 6 de junho de 2019;21(7):57.
  293. Lundin C, Danielsson KG, Bixo M, Moby L, Bengtsdotter H, Jawad I, et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle—A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 1º de fevereiro de 2017;76:135–43.
  294. Schaffir J, Worly BL, Gur TL. Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2 de setembro de 2016;21(5):347–55.
  295. Stahl SM. Novel Therapeutics for Depression: L-methylfolate as a Trimonoamine Modulator and Antidepressant-Augmenting Agent. *CNS Spectr*. outubro de 2007;12(10):739–44.
  296. Maruf AA, Poweleit EA, Brown LC, Strawn JR, Bousman CA. Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders. *Pharmacopsychiatry*. maio de 2022;55(3):139–47.
  297. Farah A. The Role of L-Methylfolate in Depressive Disorders. *CNS Spectr*. janeiro de 2009;14(S2):2–7.
  298. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. L-Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. *Am J Psychiatry*. dezembro de 2012;169(12):1267–74.
  299. Preston TC, Shelton RC. Treatment Resistant Depression: Strategies for Primary Care. *Curr Psychiatry Rep*. 28 de maio de 2013;15(7):370.
  300. Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N. Folate and S-Adenosylmethionine for Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 1º de julho de 2012;57(7):406–13.
  301. Salardini E, Zeinodini A, Mohammadinejad P, Khodaie-Ardakani MR, Zahraei N, Zeinodini A, et al. Riluzole combination therapy for moderate-to-severe major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychiatr Res*. 1º de abril de 2016;75:24–30.
  302. Sakurai H, Dording C, Yeung A, Foster S, Jain F, Chang T, et al. Longer-term open-label study of adjunctive riluzole in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 1º de novembro de 2019;258:102–8.
  303. Wilkinson ST, Kiselycznyk C, Banasr M, Webler RD, Haile C, Mathew SJ. Serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and response in a randomized controlled trial of riluzole for treatment resistant depression. *J Affect Disord*. 1º de dezembro de 2018;241:514–8.
  304. Çöpür S, Çöpür M. Developing Therapeutic Alternatives for Treatment-resistant Bipolar Depression: The Role of Riluzole. *Turk J Child Adolesc Ment Health*. 5 de novembro de 2020;27:199–200.
  305. Zarate CA, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, et al. An Open-Label Trial of Riluzole in Patients With Treatment-Resistant Major Depression. *Am J Psychiatry*. janeiro de 2004;161(1):171–4.

306. Mathew SJ, Gueorguieva R, Brandt C, Fava M, Sanacora G. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Parallel Comparison Design Trial of Adjunctive Riluzole for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. dezembro de 2017;42(13):2567–74.
307. Nuñez NA, Joseph B, Pahwa M, Kumar R, Resendez MG, Prokop LJ, et al. Augmentation strategies for treatment resistant major depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 1º de abril de 2022;302:385–400.
308. Nelson JC. Adjunctive Ziprasidone in Major Depression and the Current Status of Adjunctive Atypical Antipsychotics. *Am J Psychiatry*. dezembro de 2015;172(12):1176–8.
309. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG, et al. Efficacy and Safety of Adjunctive Oral Ziprasidone for Acute Treatment of Depression in Patients With Bipolar I Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 3 de maio de 2011;72(10):6115.
310. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 11 de maio de 2021;21(1):249.
311. Nemeroff CB. Use of atypical antipsychotics in refractory depression and anxiety. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 8:13–21.
312. McDermott CL, Gray SL. Cholinesterase Inhibitor Adjunctive Therapy for Cognitive Impairment and Depressive Symptoms in Older Adults with Depression. *Ann Pharmacother*. 1º de abril de 2012;46(4):599–605.
313. Devanand DP, Pelton GH, D’Antonio K, Ciarleglio A, Scodes J, Andrews H, et al. Donepezil Treatment in Patients With Depression and Cognitive Impairment on Stable Antidepressant Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. outubro de 2018;26(10):1050–60.
314. Fitzgerald PJ, Hale PJ, Ghimire A, Watson BO. Repurposing Cholinesterase Inhibitors as Antidepressants? Dose and Stress-Sensitivity May Be Critical to Opening Possibilities. *Front Behav Neurosci [Internet]*. 2021 [citado 8 de agosto de 2022];14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2020.620119>
315. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Chrischilles EA. The Concurrent Use of Anticholinergics and Cholinesterase Inhibitors: Rare Event or Common Practice? *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(12):2082–7.
316. Liu B, He Y, Wang M, Liu J, Ju Y, Zhang Y, et al. Efficacy of probiotics on anxiety—A meta-analysis of randomized controlled trials. *Depress Anxiety*. 2018;35(10):935–45.
317. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. agosto de 2016;8(8):483.
318. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 1º de julho de 2019;102:13–23.
319. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 1º de março de 2018;228:13–9.
320. Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, Köhler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de novembro de 2017;27(11):1090–109.
321. Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 1º de dezembro de 2017;95:9–18.
322. Forbes SC, Holroyd-Leduc JM, Poulin MJ, Hogan DB. Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can Geriatr J*. 23 de dezembro de 2015;18(4):231–45.
323. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J*

- Psychiatry. junho de 2016;173(6):575–87.
324. Nabavi SM, Daglia M, Braidy N, Nabavi SF. Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression: A short review. *Nutr Neurosci*. 16 de março de 2017;20(3):180–94.
  325. Alvarez-Mon MA, Ortega MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Monserrat J, Lahera G, et al. Exploring the Role of Nutraceuticals in Major Depressive Disorder (MDD): Rationale, State of the Art and Future Prospects. *Pharmaceuticals*. agosto de 2021;14(8):821.
  326. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. A meta-analysis of memantine for depression. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):113–21.
  327. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Memantine in the Treatment of Major Depression. *Am J Psychiatry*. janeiro de 2006;163(1):153–5.
  328. Ferguson JM, Shingleton RN. An Open-label, Flexible-Dose Study of Memantine in Major Depressive Disorder. *Clin Neuropharmacol*. junho de 2007;30(3):136–44.
  329. Amidfar M, Réus GZ, Quevedo J, Kim YK. The role of memantine in the treatment of major depressive disorder: Clinical efficacy and mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 15 de maio de 2018;827:103–11.
  330. Hsu TW, Chu CS, Ching PY, Chen GW, Pan CC. The efficacy and tolerability of memantine for depressive symptoms in major mental diseases: A systematic review and updated meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *J Affect Disord*. 1º de junho de 2022;306:182–9.
  331. Parsons CG, Rammes G, Danysz W. Pharmacodynamics of Memantine: An Update. *Curr Neuropharmacol*. 1º de março de 2008;6(1):55–78.
  332. Sani G, Serra G, Kotzalidis GD, Romano S, Tamorri SM, Manfredi G, et al. The Role of Memantine in the Treatment of Psychiatric Disorders Other Than the Dementias. *CNS Drugs*. 1º de agosto de 2012;26(8):663–90.
  333. Kulkarni J, Thomas N, Hudaib AR, Gavrilidis E, Grigg J, Tan R, et al. Effect of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist Memantine as Adjunctive Treatment in Borderline Personality Disorder: An Exploratory, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *CNS Drugs*. 1º de fevereiro de 2018;32(2):179–87.
  334. Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ, et al. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord*. 2012;14(1):64–70.
  335. Zdanys K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1º de agosto de 2008;32(6):1362–74.
  336. Olivan-Blázquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, Pérez-Yus MC, Andrés E, Fayed N, et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *PAIN®*. 1º de dezembro de 2014;155(12):2517–25.
  337. Kurian R, Raza K, Shanthanna H. A systematic review and meta-analysis of memantine for the prevention or treatment of chronic pain. *Eur J Pain*. 2019;23(7):1234–50.
  338. Recla JM, Sarantopoulos CD. Combined use of pregabalin and memantine in fibromyalgia syndrome treatment: A novel analgesic and neuroprotective strategy? *Med Hypotheses*. 1º de agosto de 2009;73(2):177–83.
  339. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32(1):4–13.
  340. Tzadok R, Ablin JN. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 11 de fevereiro de 2020;2020:e6541798.

341. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper D, Tepper S. Memantine in the Preventive Treatment of Refractory Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2008;48(9):1337–42.
342. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR, Terman GW. Ultra-Low Dose Ketamine and Memantine Treatment for Pain in an Opioid-Tolerant Oncology Patient. *Anesth Analg*. outubro de 2008;107(4):1380–3.
343. Bentivegna E, Luciani M, Ferrari V, Galastri S, Baldari F, Scarso F, et al. Recently approved and emerging drug options for migraine prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother*. 24 de julho de 2022;23(11):1325–35.
344. Noruzzadeh R, Modabbernia A, Aghamollaii V, Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, et al. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache J Head Face Pain*. 2016;56(1):95–103.
345. Charles A, Flippen C, Romero Reyes M, Brennan KC. Memantine for prevention of migraine: a retrospective study of 60 cases. *J Headache Pain*. 1º de setembro de 2007;8(4):248–50.
346. Mistry VM, Morizio PL, Pepin MJ, Bryan WE, Brown JN. Role of memantine in the prophylactic treatment of episodic migraine: A systematic review. *Headache J Head Face Pain*. 2021;61(8):1207–13.
347. Close LN, Eftekhari S, Wang M, Charles AC, Russo AF. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia*. março de 2019;39(3):428–34.
348. Grant JE, Chamberlain SR. Psychopharmacological options for treating impulsivity. *Psychiatr Times*. 1º de agosto de 2015;32(8):58–58.
349. Grant JE, Odlaug BL, Mooney M, O'Brien R, Kim SW. Open-label pilot study of memantine in the treatment of compulsive buying. 1º de maio de 2012;24(2):119–26.
350. Grant JE, Odlaug BL, Schreiber LRN, Chamberlain SR, Won Kim S. Memantine reduces stealing behavior and impulsivity in kleptomania: a pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. março de 2013;28(2):106–11.
351. Grant JE, Chamberlain SR, Odlaug BL, Potenza MN, Kim SW. Memantine shows promise in reducing gambling severity and cognitive inflexibility in pathological gambling: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1º de dezembro de 2010;212(4):603–12.
352. Krishnan-Sarin S, O'Malley SS, Franco N, Cavallo DA, Tetrault JM, Shi J, et al. Influence of combined treatment with naltrexone and memantine on alcohol drinking behaviors: a phase II randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology*. janeiro de 2020;45(2):319–26.
353. Serra G, De Chiara L, Koukopoulos A, Serra G. Antimanic and Long-Lasting Mood Stabilizing Effect of Memantine in Bipolar I Mood Disorder: Two Case Reports. *J Clin Psychopharmacol*. outubro de 2013;33(5):715–7.
354. Serra G, Demontis F, Serra F, De Chiara L, Spoto A, Girardi P, et al. Memantine: New prospective in bipolar disorder treatment. *World J Psychiatry*. 22 de dezembro de 2014;4(4):80–90.
355. Gao Y, Payne RS, Schurr A, Hougland T, Lord J, Herman L, et al. Memantine reduces mania-like symptoms in animal models. *Psychiatry Res*. 15 de agosto de 2011;188(3):366–71.
356. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med*. 22 de janeiro de 2016;14:9.
357. Solé B, Jiménez E, Martínez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in major depression: New developments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1º de fevereiro de 2015;25(2):231–47.
358. Pelton GH, Harper OL, Roose SP, Marder K, D'Antonio K, Devanand DP. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(6):648–55.

359. Lavretsky H, Laird KT, Krause-Sorio B, Heimberg BF, Yeargin J, Grzenda A, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Combined Escitalopram and Memantine for Older Adults With Major Depression and Subjective Memory Complaints. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2020;28(2):178–90.
360. Ramaswamy S, Madabushi J, Hunziker J, Bhatia SC, Petty F. An Open-Label Trial of Memantine for Cognitive Impairment in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *J Aging Res*. 12 de maio de 2015;2015:e934162.
361. Abbasinazari M, Adib-Eshgh L, Rostami A, Beyraghi N, Dabir S, Jafari R. Memantine in the prevention or alleviation of electroconvulsive therapy induces cognitive disorders: A placebo controlled trial. *Asian J Psychiatry*. 1º de junho de 2015;15:5–9.
362. Marimuthu P, Varadarajan S, Krishnan M, Shanmugam S, Kunjuraman G, Ravinder JR, et al. Evaluating the efficacy of memantine on improving cognitive functions in epileptic patients receiving anti-epileptic drugs: A double-blind placebo-controlled clinical trial (Phase IIIb pilot study). *Ann Indian Acad Neurol*. 2016;19(3):344–50.
363. Koola MM. Galantamine-Memantine Combination for Cognitive Impairments Due to Electroconvulsive Therapy, Traumatic Brain Injury, and Neurologic and Psychiatric Disorders: Kynurenic Acid and Mismatch Negativity Target Engagement. *Prim Care Companion CNS Disord*. 1º de março de 2018;20(2):27296.
364. Alizadeh NS, Maroufi A, Jamshidi M, Hassanzadeh K, Gharibi F, Ghaderi E. Effect of Memantine on Cognitive Performance in Patients Under Electroconvulsive Therapy: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clin Neuropharmacol*. dezembro de 2015;38(6):236–40.
365. Verdijk JPAJ, van Kessel MA, Oud M, Kellner CH, Hofmeijer J, Verwijk E, et al. Pharmacological interventions to diminish cognitive side effects of electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;145(4):343–56.
366. Teng CT, Demetrio FN. Memantine may acutely improve cognition and have a mood stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder. *Braz J Psychiatry*. setembro de 2006;28:252–4.
367. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, Masand PS, Gill H, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 1º de novembro de 2020;276:576–84.
368. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, et al. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2018;175(2):150–8.
369. Papakostas GI, Salloum NC, Hock RS, Jha MK, Murrough JW, Mathew SJ, et al. Efficacy of Esketamine Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 26 de maio de 2020;81(4):19r12889.
370. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM, Pilc A, Lasoń W, Brzostek T. Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Rep PR*. junho de 2020;72(3):543–62.
371. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1º de abril de 2017;74(4):399–405.
372. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. maio de 2019;176(5):401–9.