

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**SEGURANÇA DO CITALOPRAM FRENTE A OUTROS ANTIDEPRESSIVOS
OU PLACEBO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO EM IDOSOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA.**

FABÍOLA DALAROSA MISTURINI

PORTO ALEGRE, 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

SEGURANÇA DO CITALOPRAM FRENTE A OUTROS ANTIDEPRESSIVOS
OU PLACEBO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO EM IDOSOS: REVISÃO
SISTEMÁTICA.

Dissertação apresentada por **Fabíola Dalarosa Misturini** ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Professora Dra. Tânia Alves Amador

PORTO ALEGRE, 2020

Esta dissertação apresenta-se em sua versão parcial, desta forma, do intervalo 26 até 51 o conteúdo foi suprimido.

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.” Portaria n. 206, de 4/09/2018.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em nível de mestrado acadêmico. Banca examinadora composta pela(o)s professora(s):

Prof. Dr. Genival Araújo dos Santos Júnior, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Espírito Santo.

Profa.Dra. Isabela Heineck, Programa de Pós-Graduação, em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profa. Dra. Maria Cristina Werlang, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

CIP - Catalogação na Publicação

Misturini, Fabiola Dalarosa
SEGURANÇA DO CITALOPRAM FRENTE A OUTROS
ANTIDEPRESSIVOS OU PLACEBO NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO
EM IDOSOS: REVISÃO SISTEMÁTICA / Fabiola Dalarosa
Misturini. -- 2020.
58 f.
Orientadora: Tânia Alves Amador.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto
Alegre, BR-RS, 2020.

1. Depressão. 2. Citalopram. 3. Idosos. 4.
Segurança. I. Amador, Tânia Alves, orient. II.
Título.

Agradecimentos

Aos meus pais, Dirceu e Loreni, pelo amor incondicional, pela base, pelo carinho e por sempre incentivarem meus estudos e pela força na busca pelo meu crescimento pessoal.

À prof. Dra. Tânia Alves Amador, pela oportunidade, pelos ensinamentos, que mesmo nos momentos difíceis de exaustivas atividades estive sempre pronta para atender meus questionamentos.

À prof. Dra. Tatiane Dal Pizzol, por todas as inúmeras contribuições enriquecedoras e essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus irmãos Douglas e Gustavo, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando, incentivando e tornando tudo mais leve.

Ao meu namorado, Filipe, pelo apoio nos momentos difíceis, sempre me fazendo ver o lado bom das coisas.

À colega de pós-graduação Caroline Olmedo, pelo auxílio durante o desenvolvimento deste trabalho como segunda revisora.

À Faculdade de Farmácia, ao PPGASFAR e à UFRGS que me possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho, proporcionando todo apoio técnico necessário.

RESUMO

Objetivo: revisar sistematicamente as evidências sobre segurança do uso do citalopram, comparado a outros antidepressivos ou placebo, no tratamento da depressão em idosos. **Método:** os desfechos tontura, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia foram utilizados para caracterizar a segurança no uso do citalopram. Desta forma, foram realizadas buscas sistemáticas nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE/PubMed, EMBASE, Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) e PsycINFO, seguindo um protocolo pré-definido. Não houve restrições quanto ao ano de publicação e idioma. A avaliação dos critérios de inclusão e extração dos dados foram realizadas em duplicata e de forma independente. A qualidade metodológica de cada estudo foi avaliada utilizando a Escala de Pontos de Jadad (para ensaios clínicos) e escala Newcastle-Ottawa (para estudos observacionais). **Resultados e Discussão:** a pesquisa inicial identificou 4.075 artigos que, depois da retirada das duplicatas restaram 2.754. Em seguida, foram lidos títulos e resumos e feita a exclusão dos que não preenchiam os critérios de elegibilidade, restando 118 estudos. Destes, 13 não foram encontrados nas diferentes bases de dados de acesso, 5 não possuíam grupo controle, 7 não eram artigos para se enquadrarem nos critérios de inclusão e 1 não preenchia o critério de via de administração de interesse. Restaram, então, 92 estudos que foram lidos na íntegra, a fim de verificar sua elegibilidade. Ao final, 5 estudos foram incluídos na revisão. Relatos de tontura foram identificados em três estudos, queda em um e em um foi relatado angina. Não houve estudos relatando hiponatremia. Constatou-se que o citalopram causa um efeito protetor em relação ao desfecho tontura quando comparado a amitriptilina (20%). Também, os resultados demonstram que o grupo que ingeriu citalopram apresenta 50% (RR= 1,5 ; IC= 0,9; 2,47) mais chances de causar queda do que a fluoxetina e paroxetina. São escassos os estudos que indiquem claramente os efeitos adversos e a tolerabilidade deste antidepressivo, bem como que validem o monitoramento e análise cuidadosa das taxas de perda/abandono/retiradas de pacientes em ensaios clínicos. **Conclusão:** As evidências do estudo sugerem que o citalopram é um fármaco passível de escolha para tratar idosos, entretanto talvez já não seja o de primeira escolha para o tratamento de idosos com depressão devido a novas evidências de possíveis efeitos adversos e necessidade de desenvolvimento de estudos avaliando a segurança primariamente. Não é possível afirmar categoricamente qual a alternativa mais segura, e, portanto, recomenda-se a importância de prescritores avaliarem cada paciente individualmente, suas comorbidades, a provável polifarmácia e as possíveis interações com outros medicamentos, reduzindo o risco de eventos adversos graves que comprometam a integridade do idoso.

Palavras-chave: Depressão. Citalopram. Idosos. Segurança.

ABSTRACT

Objective: systematically review the evidence on the safety of using citalopram, compared to other antidepressants or placebo, in the treatment of depression in the elderly. **Method:** the outcomes dizziness, fall, cardiovascular effects and hyponatremia were used to characterize safety in the use of citalopram. Thus, systematic searches were performed in the following electronic databases: MEDLINE / PubMed, EMBASE, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature (CINAHL) and PsycINFO, following a pre-defined protocol. There were no restrictions on the year of publication and language. The evaluation of data inclusion and extraction criteria were done in duplicate and independently. The methodological quality of each study was assessed using the Jadad Point Scale (for clinical trials) and the Newcastle-Ottawa scale (for observational studies). **Results and Discussion:** the initial research identified 4075 articles that, after removing the duplicates, left 2754. Then, titles and abstracts were read and the exclusion of those that did not meet the eligibility criteria was made, leaving 118 studies. Of these, 13 were not found in the different access databases, 5 did not have a control group, 7 were not articles to fit the inclusion criteria and 1 did not meet the criterion of administration route of interest. Then, 92 studies remained that were read in full, in order to verify their eligibility. At the end, 5 studies were included in the review. Reports of dizziness were identified in three studies, fall in one, angina was also reported in one. There have been no studies addressing hyponatremia. It was found that citalopram causes a protective effect in relation to the dizziness outcome when compared to amitriptyline (23%). Also, the results demonstrate that the group that ingested citalopram is 49% (RR= 1,12 ; IC= 0,68; 1,82) more likely to cause a fall than fluoxetine and paroxetine. There are few studies that clearly indicate the adverse effects and tolerability of this antidepressant, as well as that validate the monitoring and careful analysis of the rates of loss / abandonment / withdrawals of patients in clinical trials. **Conclusion:** Those evidences from the study suggests that citalopram is an option to treat the elderly, however it may no longer be the first choice for the treatment of depressed elderly people due to new evidence of possible adverse effects and the need for further studies assessing safety primarily. It is not possible to state categorically which is the safest alternative, and therefore it is recommended the importance of prescribers to evaluate each patient individually, their comorbidities, the probable polypharmacy and the possible interactions with other medicines, reducing the risk of serious adverse effects that compromise integrity of the elderly.

Keywords: Depression; Citalopram; Aged. Safety.

Lista de quadro, Figura e Tabelas

Quadro 1. Bases consultadas e estratégias de busca.....	28
Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.....	33
Tabela 1. Características dos estudos selecionados para a revisão sistemática.....	36
Tabela 2. Dados dos medicamentos, seguimento, instrumentos de avaliação de eficácia e qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	37
Tabela 3. Probabilidade da ocorrência (RR) dos desfechos tontura, queda e angina com o uso de citalopram por idosos nos estudos incluídos na revisão sistemática.....	39
Tabela 4. Segurança e tolerabilidade de citalopram comparado com outros antidepressivos relatados nos estudos incluídos na revisão.....	41
Tabela 5. Dados sobre a incidência de quedas em idosos em uso de citalopram a partir de estudo de coorte incluído na RS.....	42
Tabela 6. Avaliação do estudo de Carriere e colaboradores (2016) de acordo com a Escala Newcastle Ottawa.....	43

Lista de Abreviaturas

DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

TDM= Transtorno depressivo maior

TD= transtorno depressivo

OMS= Organização Mundial da Saúde

IBGE= Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ADT= Antidepressivos Tricíclicos

ISRS= Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

IRSN= Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina

FDA = *Food and Drug Administration*

MIPIS= Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos

PPSUS = Programa Pesquisa para o SUS

RR = risco relativo

IC = intervalo de confiança

HAM-D= Escala de Depressão de Hamilton

Sumário

1	Introdução	12
2	Justificativa	15
3	Objetivo Geral	16
3.1	Objetivos específicos	16
4	Revisão sobre o Tema	17
4.1	Prevalência, etiologia e diagnóstico	17
4.1.1	Escala de Hamilton (HAM-D; 1960) - utilizada para diagnóstico de transtornos depressivos	18
4.2	Idosos e transtornos depressivos	19
4.3	Manejo de transtornos depressivos em idosos	20
4.3.1	Tratamento farmacológico	22
4.3.2	Segurança na terapia com antidepressivos	23
5	Revisão sistemática	25
5.1	CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)	25
6	Métodos	26
6.1	Protocolo e registro	26
6.2	Definição da estrutura PICO – elaboração da questão de pesquisa	26
6.3	Fontes de informação	27
6.4	Estratégia de busca	27
6.5	Crterios de Elegibilidade	29
6.6	Processo de seleção dos estudos	30
6.7	Extração de dados	30
6.8	Risco Relativo	31
6.9	Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	31
7	Resultados	33
7.1	Características dos estudos	34
7.2	Desfechos relacionados aos efeitos adversos	38

7.2.1	Tontura.....	38
7.2.2	Queda.....	38
7.2.3	Efeitos Cardiovasculares.....	39
7.3	Taxas de retirada/abandono devido aos efeitos adversos	39
7.4	Avaliação da Qualidade Metodológica	40
8	Discussão.....	44
9	Conclusões	50.
9.1	Limitações	51.
10	Referências	52

1 Introdução

De acordo como o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais 5ª edição (DSM-5) os transtornos depressivos (TD) incluem:

uma série de transtornos, mas apresenta como característica comum a presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente o desempenho do indivíduo. A diferença entre estes transtornos são a duração, momento ou etiologia presumida. A condição considerada clássica deste grupo é o transtorno depressivo maior (TDM), que é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração (contudo, a maioria dos episódios dura tempo consideravelmente maior) envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas e nas remissões entre os episódios depressivos (DSM-5, 2014).

O TDM também se caracteriza por ser uma condição crônica, tem grande potencial de desenvolvimento de comorbidades e mortalidade, sendo, desta forma, associado a um alto grau de prejuízos, dentre eles, provocar comprometimento nas habilidades físicas, sociais e ocupacionais (BLAZER, 1995). O TDM está implicado nos mecanismos que conduzem a incapacidade e maior utilização dos serviços de saúde (FUREGATO et al.,2005).

A OMS (2017) estimou que em 2015 a prevalência mundial de transtornos depressivos era da ordem de 4,4%, mas que havia diferença entre as regiões do planeta, sendo o índice no Brasil de 5,8% (OMS, 2017).O TDM se caracteriza por reduzida energia e falta de interesse, tristeza persistente e muitas vezes acompanhada de perda de apetite, insônia e fadiga. A etiologia exata é desconhecida, mas é considerada multifatorial pois envolve hereditariedade, alterações nos níveis de neurotransmissores, alteração da função neuroendócrina e fatores psicossociais (GHASEMI et al., 2017).

Nos idosos em particular, a depressão pode se manifestar e apresentar características diferentes daquelas encontradas em adultos jovens, tanto em questões de etiologia, desfechos e tratamentos. No Brasil, segundo dados do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), de 2012 a 2018 a população idosa cresceu 26%. Em 2060, um quarto da população deverá ter mais de 65 anos. A mudança no perfil demográfico apresenta um cenário modificado de comorbidades que começam a

surgir (IBGE, 2018). Desta forma, a depressão é um fator de grande relevância em todos os estágios da vida, mas ainda mais nos idosos, uma vez que estudos estabeleceram correlação entre estado depressivo e piora de quadros clínicos, tais como cardiopatias, diabetes, obesidade, problemas oncológicos e redução da capacidade funcional. Mundialmente, a prevalência de depressão entre pessoas de 55-77 é acima de 7,5% e 5,5% entre mulheres e homens, respectivamente. (OMS, 2017; LOPES *et al.*, 2016; BOING *et al.*, 2012).

O tratamento do TDM envolve psicoterapia e farmacoterapia com medicamentos antidepressivos (Ministério da Saúde, 2020). Os antidepressivos estão entre as classes de medicamentos mais prescritos no mundo ocidental (OLFSON, 2009). Seja para reduzir os sintomas ou para remissão completa do quadro, são uma ferramenta terapêutica útil na depressão da fase tardia. Estudos têm demonstrado aumento no uso deles pela população idosa (DESPLENTER *et al.*, 2011). Entretanto, equilibrar os riscos e benefícios nesses pacientes é um desafio.

Os antidepressivos disponíveis no mercado são classificados em tricíclicos (ADTs), atípicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), cada uma delas com suas características específicas. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) inibem de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica (MORENO *et al.*, 1999). Devido a esta ação, apresentam perfil mais tolerável de efeitos adversos em relação aos tricíclicos, e em função disso, e também de sua eficácia, constituem uma das primeiras alternativas para tratar depressão em idosos (PRUCKNER *et al.*, 2017).

Apesar disto, revisões sistemáticas mais recentes não encontraram diferenças significativas na eficácia entre antidepressivos mais novos e os mais antigos (WANNMACHER, 2016), sendo a questão da segurança o principal fator que deveria impactar na decisão da prescrição (CIPRIANI *et al.*, 2012, GARTLEHNER *et al.*, 2011). Entretanto, estudos que avaliem a segurança, comparativamente entre antidepressivos, ainda são escassos (SOBIERAJ *et al.*, 2019).

O citalopram, é um dos primeiros representantes dos ISRS inseridos no mercado farmacêutico. Este medicamento não faz parte da Relação Nacional de

Medicamentos (RENAME, 2020), contudo vem sendo um dos medicamentos mais demandados junto à Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, por via judicial para o tratamento da depressão em pessoas acima de 60 anos (FRANCO, 2019).

Sobre o citalopram, a agência reguladora de produtos de saúde dos Estados Unidos da América (FDA - *Food and Drug Administration*), em 2012, lançou um comunicado de revisão das recomendações de citalopram, no qual foi associado a um prolongamento do intervalo QT¹ dependente da dose (que pode causar *torsades de pointes*², taquicardia ventricular ou morte súbita) e também fez referência a dose máxima recomendada de 20 mg por dia para pessoas acima de 60 anos (FDA, 2012).

Complementarmente, em 2019, a Sociedade Americana de Geriatria publicou a atualização da Lista de Beers, a qual contém medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPIIs). Nesta versão foram incluídas recomendações em relação as classes de antidepressivos, dentre eles, os ISRS. Nelas, foi feito um alerta devido ao potencial risco de causar hiponatremia resultante da síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH) e avaliação de risco para aqueles que têm histórico de quedas (*AMERICAN GERIATRICS SOCIETY*, 2019).

Na literatura, na última década, muitos foram os estudos que tentaram elucidar os mais seguros antidepressivos para idosos, dentro das diferentes classes farmacológicas, comparando efeitos adversos entre as classes (THORLUND, *et al.*, 2015 e CIPRIANI, *et al.*, 2012), meta-análises e revisões sistemáticas (KOK, *et al.*, 2012 e PARADELA, 2011). Nestes estudos, sugere-se que a eficácia é comparável, ou seja, não foram encontradas diferenças significativas entre os diferentes fármacos, e que, em relação à segurança, não havia evidências consistentes (THORLUND *et al.*, 2015; MUKAI *et al.*, 2009; WARREN *et al.*, 2004). Ademais, a ausência de evidências em relação à segurança está relacionada aos escassos estudos que tratam dos efeitos adversos causados por antidepressivos em pessoas idosas, uma vez que

¹ Intervalo **QT** representa a repolarização dos potenciais de ação ventricular controlado por canais iônicos (sódio, cálcio e potássio), presentes no eletrocardiograma (ECG).

²Do francês "torções das pontas", constituem um fenômeno detectado por ECG, caracterizado como um tipo de arritmia ventricular polimórfica rara, que pode ser adquirida ou congênita, está associada a alterações na repolarização ventricular (repolarização retardada ou alongada, QT longo). Alteração de emergência, que pode levar a óbito.

esta população é muitas vezes sub-representada, em estudos de curto prazo e desta forma geram estimativas pouco confiáveis ou imprecisas.

Considerando que atualmente inexistem estudos com alta evidência científica (revisões sistemáticas e metanálises) que avaliem a segurança do uso de citalopram na população idosa, e que este fármaco constitui interesse ao sistema público de saúde brasileiro, ou ainda, no intuito de agregar evidências para tomada de decisão quanto ao tratamento mais efetivo e seguro, para esta população, a ser disponibilizado pelos gestores da saúde pública, o objetivo deste estudo foi identificar, analisar e sistematizar estudos que abordem a segurança do uso do citalopram frente a outros antidepressivos no tratamento da depressão em idosos.

2 Justificativa

Este estudo está vinculado ao projeto aprovado no PPSUS (Programa Pesquisa para o SUS), intitulado “Avaliação da eficácia, segurança e custos associados a medicamentos fornecidos por via administrativa ou judicial pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS).” O citalopram, como já exposto, é um medicamento que pertence a uma classe altamente prescrita para a população idosa, mas não está disponível nas listas oficiais para disponibilização pela via administrativa. Em função da judicialização, a Secretaria Estadual da Saúde do RS adquire o citalopram para atendimento dos processos e sabe-se que o custo da judicialização é alto para o Estado brasileiro (FRANCO, 2019)

O Rio Grande do Sul é um dos estados com maior número, proporcionalmente a sua população, de judicializações do Brasil. Em fevereiro de 2020 existiam 67,5 mil pacientes no estado em tratamento por via judicial somente em relação a medicamentos (SECRETARIA DA SAÚDE RS, 2020). O custo unitário, uma caixa com 30 comprimidos, pode chegar a R\$ 173,62 (Preço Máximo ao Consumidor – consulta remédios, 2020).

Dados do Sistema Administração de Medicamentos da Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul (AME), indicam que, em julho de 2020, o estado do RS, disponibilizava o medicamento citalopram por processo judicial para 1.214 indivíduos com depressão, sendo que grande parte das solicitações é composta por idosos (AME, 2020).

Ao mesmo tempo, o Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza, na atenção básica, a fluoxetina, medicamento de mesma classe e que poderia ter eficácia equivalente. Por essa razão, a pesquisa pretendeu obter subsídios para elaborar normativas para aprimorar a etapa de seleção da Assistência Farmacêutica, que realizada sob a ótica da medicina baseada em evidências, pode propor a tomada de decisão mais assertiva para a população do estado do RS no que tange ao uso racional de medicamentos. Assim, o SUS poderá ofertar o melhor tratamento, na dose e posologia adequados, com segurança à condição clínica do paciente e sendo economicamente viável para o indivíduo e a sociedade.

3 Objetivo Geral

Avaliar as evidências sobre segurança do uso do citalopram, comparado a outros antidepressivos ou placebo, no tratamento da depressão em idosos.

3.1 Objetivos específicos

- Reunir as evidências encontradas sobre uso de citalopram em idosos com depressão.

- Avaliar a segurança do uso de citalopram em idosos com depressão em relação aos desfechos: tontura, queda, efeitos cardiovasculares e hiponatremia.

4 Revisão sobre o Tema

4.1 Prevalência, etiologia e diagnóstico

A prevalência global da depressão em 2015 foi de 4,4%. Ela varia de região para região no mundo, atingindo 322 milhões de pessoas. Entre 2005 e 2015 o número estimado de pessoas que viviam com depressão cresceu 18,4%, refletindo o aumento da população mundial bem como o envelhecimento natural da mesma (GBD, 2015). A taxa de prevalência é maior entre mulheres (5,1%) do que entre os homens (3,6%). Como exemplo, uma taxa de 2,6% nos homens na região do Pacífico Ocidental e 5,9% nas mulheres da região da África. A idade também varia a taxa de prevalência, atingindo o pico em idosos (acima de 7,5% entre as mulheres com 55-74 anos e acima de 5,5% no sexo masculino). No Brasil, 5,8% da população sofre pela depressão, um total de 11.548.577 pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A depressão é considerada de etiologia multifatorial. Ela resulta de uma complexa interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos. Os fatores hereditários respondem por metade da resposta depressiva em todos os casos, excluindo a depressão tardia nos idosos (GHASEMI *et al.*, 2017). Há evidências também que outros fatores biológicos como na desregulação da bioquímica cerebral dos neurotransmissores colinérgicos, catecolaminérgicos (noradrenérgicos e dopaminérgicos), glutamatérgicos e serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina) e fatores psicossociais como estressores vitais (separações, perdas importantes), conflitos conjugais, ansiedade crônica, dependência de álcool e drogas, dentre outras, comumente precedem episódios de depressão (BERGFELD *et al.*, 2016).

Existem inúmeras escalas elaboradas para auxiliar o médico na determinação do diagnóstico. As escalas ou questionários auxiliam na detecção de sinais e sintomas, mas não devem ser usados isoladamente. Complementarmente, durante a anamnese, são identificados históricos familiares, características melancólicas, estresse crônico, disfunção hormonal, traumas, dentre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; CARREIRA, 2011; LAFER *et al.*, 1999).

O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) (APA, 2013) foi desenvolvido para ser um manual diagnóstico de depressão, criado pela Associação Americana de Psiquiatria com a finalidade de auxiliar médicos, psicólogos

e terapeutas no diagnóstico de transtornos mentais. Segundo o manual, são critérios para diagnóstico de depressão: estado deprimido (sentir-se deprimido a maior parte do tempo); anedonia (interesse diminuído ou perda de prazer para realizar as atividades de rotina); sensação de inutilidade ou culpa excessiva; dificuldade de concentração: habilidade frequentemente diminuída para pensar e concentrar-se; fadiga ou perda de energia; distúrbios do sono: insônia ou hipersonia praticamente diárias; problemas psicomotores: agitação ou retardo psicomotor; perda ou ganho significativo de peso, na ausência de regime alimentar; ideias recorrentes de morte ou suicídio (BOING *et al.*, 2012).

O estado depressivo pode ser classificado em três grupos a partir das respostas obtidas do questionário: a) depressão menor: dois a quatro sintomas por duas ou mais semanas, incluindo estado deprimido ou anedonia; b) distímia: três ou quatro sintomas, incluindo estado deprimido, durante dois anos, no mínimo; c) depressão maior: cinco ou mais sintomas por duas semanas ou mais, incluindo estado deprimido ou anedonia (APA, 2013).

4.1.1 Escala de Hamilton (HAM-D; 1960) - utilizada para diagnóstico de transtornos depressivos

A escala de Hamilton é amplamente usada para o diagnóstico de transtornos depressivos. Outras escalas são também utilizadas para realizar o acompanhamento da evolução das intervenções terapêuticas realizadas (GORDILHO, 2002).

A escala de Hamilton é considerada o “padrão-ouro” de referência para outras escalas. Foi construída na década de 60. Era composta de 21 itens, mas o próprio autor sugeriu a retirada dos 4 últimos itens por serem menos frequentes e não auxiliarem na determinação da intensidade da depressão. A escala é muito utilizada em ensaios clínicos para testar a eficácia dos antidepressivos devido a ênfase nos sintomas somáticos que são a maioria (SHAFER, 2006). Desta forma, ela deve ser utilizada exclusivamente em pacientes previamente diagnosticados com transtorno afetivo do tipo depressivo. A versão mais utilizada contém 17 itens que são aplicados por meio de uma entrevista conduzida por dois clínicos bem treinados (GALLUCCI *et al.*, 2001). Quando adequadamente aplicada, ela determina a gravidade dos sintomas depressivos.

A escala de Hamilton foi utilizada como referência na construção de vários outros instrumentos de classificação psiquiátrica, quais sejam: Escala de depressão de Montgomery-Åsberg (1979) (mais sensível que a de Hamilton, foi desenvolvida em 1979, a partir de uma seleção de 65 itens. Possui maior poder de discriminar pacientes que responderam ao tratamento com antidepressivos). *Clinical Global Impression Scale* (aplicável a todos os transtornos psiquiátricos), é uma ferramenta de 3 tópicos que medem: a gravidade da doença, melhoria global e resposta terapêutica (ZAIDER, 2003).

4.2 Idosos e transtornos depressivos

A susceptibilidade natural do idoso, resultante do processo fisiológico ligado ao envelhecimento, o tornam um paciente singular. Perda de massa óssea, diminuição da visão e audição, problemas de memória, aumento no percentual de gordura corporal, são algumas das inúmeras alterações que aliadas ao modo de vida e atividade profissional desenvolvidas ao longo dos anos, determinam uma maior ou menor fragilidade no idoso (BERIA, 1996; BEAUVOIR, 1990).

Evidências científicas consistentes apontam que a depressão afeta negativamente a vida dos idosos. Os achados não mostram claramente quais os efeitos negativos, que os transtornos depressivos geralmente ocorrem concomitantemente com outras doenças psiquiátricas, tais como transtornos de ansiedade; sintomas somáticos, como dor; e outras doenças crônicas, como diabetes (Noëlet. *al*, 2004). Os autores consideram que as doenças crônicas são particularmente preocupantes, por ser difícil saber se um sintoma específico, como letargia, é causado pelo transtorno depressivo, por uma doença crônica coexistente ou por ambos. E é sabido também que, pacientes com doenças crônicas têm alta prevalência de transtorno depressivo como comorbidade. Além disso, tanto o transtorno depressivo maior quanto a depressão subsindrômica – ou seja, o paciente possui alguns sintomas, mas não suficiente para diagnosticar como depressão - têm sido associados a aumento de sintomas somáticos, morbidade, mortalidade, utilização de serviços de saúde e aumento de custos na presença de comorbidades (KOK EREYNOLDS III, 2017; NOËL *et. al*, 2004)

Problemas crônicos relacionados à idade, utilização de vários medicamentos, mudança de estilo de vida, incapacidade funcional e alterações fisiológicas, como depuração renal diminuída, alterações no metabolismo hepático e meia-vidas de eliminação aumentadas, que podem modificar a interação fármaco-receptor são alguns dos fatores confundidores, que tornam o tratamento da depressão um importante fator de comorbidade em idosos, pois geralmente ela já coexiste com outras enfermidades (WANNMACHER, 2016).

Vários fatores contribuem para o desenvolvimento da depressão na terceira idade. Um conjunto amplo de componentes como fatores genéticos, eventos vitais (luto, abandono, doenças incapacitantes) configuram possíveis causas. As limitações impostas pela idade, solidão, abandono, redução das atividades, acabam desencadeando ou agravando quadros depressivos que, em função da idade avançada, podem ser muito prejudiciais para a saúde dessa população.

A deficiência de vitamina B12 é outro fator freqüente em idosos e que pode acarretar transtornos hematológicos, neurológicos e cardiovasculares quando mantida por um longo período por ser assintomática (MORRIS et al., 2002). Os sintomas são mais comuns em mulheres de idade mais avançada, ou ainda associado ao Alzheimer (ALEXPOULOS, 2005).

Segundo Aguiar e Santos (2014), o diagnóstico tardio da depressão torna o seu tratamento muito mais difícil, e quanto mais cedo for observado tem um índice alto de total restabelecimento. Nos idosos, segundo Ramos *et al.* (2015), a depressão não é caracterizada somente por humor deprimido ou tristeza. Muitas vezes essa faixa etária apresenta dificuldade em perceber a tristeza, e acabam demonstrando irritabilidade, apatia, perda de interesse e prazer em certas atividades. Desta forma, fatores preexistentes e confundidores podem tornar o diagnóstico mais difícil (CARREIRA et al., 2011).

4.3 Manejo de transtornos depressivos em idosos

Os transtornos depressivos apresentam os mesmos sintomas em idosos e adultos mais jovens. A diferença é que os idosos apresentam comumente outras comorbidades e comprometimento cognitivo. Acredita-se que pacientes idosos com

depressão podem não ser diagnosticados ou tratadas de forma inadequada (KOK E REYNOLDS III, 2017).

Pacientes idosos com depressão leve a moderada podem ser beneficiados com psicoterapia específica para depressão. Pode-se usar a psicoterapia, como terapia de resolução de problemas, terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia interpessoal, entre pacientes idosos. Há evidências de que a psicoterapia é comparável à eficácia dos antidepressivos, sendo a terapia cognitivo-comportamental a intervenção psicoterapêutica mais bem estudada. No entanto, não foi adequadamente relatado se os pacientes maiores de 75 anos ou mais idosos e frágeis participaram nos estudos que avaliaram esses achados. Conclui-se que a influência de doenças físicas, fragilidade e comprometimento cognitivo na eficácia ou viabilidade da psicoterapia não foi avaliada em estudos de alta qualidade. No entanto, em pacientes com intolerância aos antidepressivos, a psicoterapia pode ser uma alternativa eficaz (KOK E REYNOLDS III, 2017).

KOK e REYNOLDS III (2017) descrevem, em sua revisão, que a eletroconvulsoterapia é o tratamento mais eficaz para pacientes mais idosos com depressão maior, com eficácia variando de 60% a 80%. O exercício traz um benefício modesto, se comparado com o cuidado usual ativo ou intervenções de controle não ativo. Apesar da aridez de estudos clínicos de alta qualidade que investiguem o efeito do exercício no tratamento da depressão entre pacientes idosos há indícios de que o exercício possa beneficiar essa população de pacientes incluindo os muito idosos, se eles estiverem dispostos a participar ativamente em um programa de exercícios (KOK e REYNOLDS III (2017).

A terapia eletroconvulsiva é considerada bastante controversa, pode ser utilizada em casos específicos e tem se mostrado eficiente nestes casos, como depressão psicótica, distúrbios cerebrovasculares, demência e doença de Parkinson. É indicada em diagnósticos de natureza e sintomatologia específicos, onde há resistência ao tratamento convencional e quadro depressivo grave. Não há evidências de danos cerebrais, entretanto, pode haver perda de memória transitória (HERNANDEZ, 1996). A Resolução CFM n. 1.640/2002, no Brasil, dispõe e da outras providências sobre o tratamento, reconhecendo ser seguro, eficaz e

internacionalmente aceito. O procedimento deve ser realizado em ambiente hospitalar e monitorado (CFM, 2002).

Por fim, terapia ocupacional, baseada em atividades artísticas e de lazer, de resolução de problemas, que são trabalhos que auxiliam na reorganização de projetos de vida e terapia interpessoal são as principais modalidades tratadas na população de idosos deprimidos (WAGNER, 2015).

4.3.1 Tratamento farmacológico

Nos idosos, a depressão geralmente é tratada de forma inadequada, não recebendo muitas vezes, tratamento algum ou doses inferiores das recomendadas de antidepressivos (WANG et al., 2005 e BARRY et al., 2012). A depressão nesta população pode exacerbar condições clínicas preexistentes como diabetes e hipertensão e é um fator de risco para desfechos ruins destas condições (APA, 2010).

O tratamento farmacológico é bastante particular, devendo ser tratado caso a caso dependendo das características de cada paciente. Atenção especial deve ser dada aos idosos com indicação de tratamento farmacológico devido aos efeitos adversos possíveis de ocorrer bem como risco de interações com outros medicamentos já em uso. Da mesma forma, a tolerabilidade deve ser levada em consideração na tomada de decisão sobre a indicação do antidepressivo (FORLENZA, 2000).

O tratamento farmacológico com antidepressivos possui fortes evidências de ser eficaz no tratamento de depressão aguda de moderada a grave, melhorando os sintomas ou na sua remissão completa (ANDERSON *et al.*, 2000). Em pacientes idosos com depressão leve a moderada, podem ser melhor tratados com a psicoterapia. O índice de resposta em estudos com amostras contendo intenções de tratar varia de 50 a 65% contra 25 a 30% no placebo em estudos randomizados (SCHULBERG *et al.*, 1999 e SCHULBERG *et al.*, 1998).

Existem diversas classes de antidepressivos, eles são divididos de acordo com o mecanismo de ação ou estrutura química. Os mecanismos de ação baseiam-se no aumento na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica por meio da

inibição do metabolismo, do bloqueio da recaptação neuronal ou da atuação em auto-receptores pré-sinápticos (KUPFER, 1991)

Desde sua introdução no mercado, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) consolidaram-se como primeira escolha no tratamento da depressão nos idosos. Seu mecanismo de ação consiste em inibir de forma potente e seletiva a recaptação de serotonina, resultando em potencialização da neurotransmissão serotoninérgica. Embora compartilhem o principal mecanismo, os ISRSs são estruturalmente distintos, com importantes diferenças nos perfis farmacodinâmico e farmacocinético (GOODNICK, 1998).

Atualmente, devido a possibilidade de variações entre as doses, duração de tratamento e pouca ocorrência de efeitos adversos, o cloridrato de fluoxetina é um dos ISRS mais utilizados no Brasil (LOYOLA, 2014). Cabe ressaltar que a fluoxetina faz parte da RENAME e desta forma é integrante da lista de medicamentos disponibilizados pela atenção básica.

4.3.1.1 Recomendações de dosagem

A maioria dos idosos necessitam da mesma dose de antidepressivos que adultos mais jovens. Pacientes muito idosos ou com várias comorbidades geralmente necessitam de doses menores que a dose diária definida (KOK *et al.*, 2017).

4.3.2 Segurança na terapia com antidepressivos

Para a população idosa, as fragilidades físicas, aliadas a polimedicação, e complicações decorrentes da idade podem levar a complicações potencialmente sérias. Desta forma, para limitar o estudo, foram reunidos quatro efeitos adversos graves para a população idosa, quais sejam: queda, tontura, efeitos cardiovasculares e hiponatremia.

A hiponatremia é o distúrbio eletrolítico importante encontrado principalmente na população de pacientes geriátricos (BAVBEEK *et al.*, 2006; COUPLAND *et al.*, 2011). A hiponatremia pode estar associada a comprometimento cognitivo, déficit de atenção e, em casos graves, convulsões, edema cerebral e possível dano neurológico irreversível (AGS, 2010). Um estudo de coorte de 2011, com 60.746 indivíduos de idade superior a 65 anos, mostrou que os ISRS estão associados a risco aumentado

de hiponatremia e a risco superior em relação aos antidepressivos tricíclicos. O citalopram, o escitalopram e a fluoxetina foram associados a risco significativamente superior, ao contrário da sertralina e da paroxetina (COUPLAND *et al.*, 2011).

Outro efeito adverso importante são as quedas, que em idosos são um importante problema de saúde pública. Elas estão associadas ao aumento da necessidade de cuidados residenciais, hospitalização e até a mortalidade (COUPLAND *et al.*, 2011; STEL *et al.*, 2004). Dados publicados em estudos científicos, sugerem que 35% de todos os idosos caem todos os anos, com 68% dos que caíram tendo uma lesão e 24% necessitando de serviços de saúde (STEL *et al.*, 2004). As fraturas ocorrem por quedas em 4% dos casos (BECKER *et al.*, 2006), com fraturas de quadril sendo associadas com a maior morbidade e mortalidade (COUPLAND *et al.*, 2011). Para aqueles com depressão, a morbidade, associada com quedas, aumenta a incapacidade funcional (KERSE *et al.*, 2008). Dois estudos em pacientes mais velhos inferiram que os ISRS, em particular, estavam fortemente associados o risco de quedas (KERSE *et al.*, 2008; KALLIN *et al.*, 2004).

A Síndrome Serotoninérgica (SS) é uma condição clínica potencialmente fatal, consequência de uma superestimulação dos receptores serotoninérgicos. A idade avançada e o uso crônico de ISRS favorecem o aparecimento da síndrome serotoninérgica (STERNBACH, 1991). Os sintomas podem aparecer nos casos de intoxicação por ISRS ou mesmo com o emprego de doses terapêuticas de substâncias serotoninérgicas associadas, tais como antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO, ISRS e lítio (MORENO *et al.*, 1999). Em alguns estudos é mais comumente visto em pacientes em uso de antidepressivos da classe dos ISRS (MARTIN, 1996; NIERENBERG *et al.*, 1993). A síndrome serotoninérgica é descrita como uma tríade de sintomas envolvendo instabilidade autônoma, alterações neurológicas e mentais, tais como tremores, vertigem, hipertensão/hipotensão, taquicardia/bradicardia dentre outras (NIERENBERG *et al.*, 1993, LOCURTO, 1997; MILLS, 1997; SPITGSET, 1999).

4.3.2.1 Escala usada para avaliar efeitos colaterais - Ugvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU)

Além das escalas para diagnosticar depressão também durante o acompanhamento da evolução das intervenções terapêuticas realizadas podem ser usadas para determinar eventos adversos ou efeitos colaterais (GORDILHO, 2002).

Um recurso importante para avaliação de critérios de segurança de medicamentos é a escala UKU. A UKU consiste de uma lista detalhada que compreende quatro grupos de efeitos adversos (psíquicos, neurológicos, autonômicos e outros). Cada item é avaliado em uma escala de zero (ausente) a três (grave) e para cada um é assinalado a relação causal com o medicamento que está sendo utilizado (provável, possível ou improvável). Também há um item de avaliação global de possível interferência dos efeitos colaterais no dia a dia do paciente (LINGJAERDE et al., 1987).

5 Revisão sistemática

As revisões sistemáticas são um modelo planejado de pesquisa desenvolvido para responder questões específicas por meio da sumarização de estudos primários (OXMAN, 1993; ANTMAN, 1992). A sistematização na revisão tem como objetivo evitar vieses que ocorreriam em uma revisão não sistemática. Desta forma, um protocolo é desenvolvido antes de iniciar a revisão, onde são detalhados os passos a serem seguidos, tornando a revisão totalmente reprodutível, transparente e imparcial (THOMPSON, 2011; CASTRO, 1998).

5.1 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

Para auxiliar o leitor na avaliação dos dados deste estudo, consideramos definir a ferramenta CONSORT, para uma análise crítica do presente estudo. A ferramenta foi desenvolvida em 1993 e foi aprimorada com o passar dos anos. Composta por 25 itens, distribuídos nas seções: título e resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e outras informações; este conjunto de critérios auxiliam no desenvolvimento e condução de ECR mais confiáveis e de maior validade metodológica. Os itens facilitam a interpretação dos resultados, permitindo encontrar detalhes sobre os desenhos dos estudos, modo de condução e evita a omissão de possíveis erros que possam comprometer o estudo (ALTMAN, 1993).

10 Referências

- AGUIAR, L. S.; SANTOS, W. L. **Conhecimento Dos enfermeiros Quanto ao tratamento da depressão na terceira idade.** Revista de Divulgação Científica Sena Aires. [s. l.] v. 2. P. 177- 184. 2014
- ALEXOPOULOS G. S. **Depression in elderly.** Lancet. [s. l.] v. 365(9475) p. 1961-70. 2005
- ALLARD P. *et al.* **Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram.** Int J Geriatr Psychiatry. V. 19(12). P. 1123–30. 2004.
- ALTMAN D. G. **Better reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement** [Editorial]. BMJ 1996; 313: 570-1.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). **The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults.** J Am Geriatr Soc. [s. l.] v. 67(4), p. 674-694,2019.
- AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, **British Geriatrics Society, American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel of Fall Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons.** J Am Geriatr Soc.V. 49. P. 664–72. 2010.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). **Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – DSM-5.** 5th ed. Washington: APA; 2013.
- ANDERSON I. M. ; Nutt D. J. ; Deakin J.F. **Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines.** British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol.[s. l.] . v. 14(1). P. 3-20. 2000.
- ANTMAN, E.M. *et al.* **A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts: Treatments for myocardial infarction.** Journal of the American Medical Association, Chicago, v. 268, n. 2, p. 240-248, 1992
- ARIAS, F., Padin, J. J., Gilaberte, I., *et al.* **Comparative efficacy and tolerability among different selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in a naturalistic setting.** *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2, 255–260.1998.
- BALDWIN D., Johnson FN. **Tolerability and safety of citalopram.** Rev ContempPharmacother.V. 6 p. 315-25. 1995.
- BARAK Y, Swartz M, Levy D, Weizman R: Age-related differences in the side effect profile of citalopram. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry** ; 27:545–548. 2003.

- BARRY L.C, Abou JJ, Simen AA, Gill TM. **Under-treatment of depression in older persons.** J Affect Disord. 2012;136(3):789-796.
- BAVBEEK N, Kargili A, Akcay A, Kaya A. **Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine.** Am J Kidney Dis. V. 48(4):e61-2.2006.
- BLAZER, D. G. **Mood disorders: epidemiology.** In: Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive of 6th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995. p. 1079-88.
- BEAUVOIR, Simone de. A Velhice. Rio de Janeiro, Nova Fronteira, 1990.
- BECKER C, Crow S, Toman J, Lipton C, McMahon DJ, et al. **Characteristics of elderly patients admitted to an urban tertiary care hospital with osteoporotic fractures: correlations with risk factors, fracture type, gender and ethnicity.** Osteoporosis Int. V. 17(3): 410–6. 2006.
- BÉRIA, J. U. Prescrição de Medicamentos. In: DUNCAN, B. B. et al. Medicina Ambulatorial: condutas clínicas em atenção primária. 2.ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1996. Cap. 10
- BERGFELD, I. O. *et al.* **Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: A randomized clinical trial.** JAMA Psychiatry[s.l.] V. 73 (5) p. 456–64, 2016.
- BOING, A. F. *et al.* **Associação entre depressão e doenças crônicas: um estudo populacional.** Rev. Saúde Pública.[s. l.] ;v. 46(4) p. 617-23, 2012.
- BOUCHARD J.M., Delaunay J. , Delisle J-P. , Grassel N. , Mermberg P.F. , Molczadzki, Pagot R , Richou H. , Robert G. , Ropert R. , Schuller E. , Verdeau-Pailles J. , Zarifan E. , Hopfner Petersen H.E. **Citalopram versus maprotiline: a controlled, clinical multicentre trial in depressed patients.** Acta Psychiatr Scand 76: 583-592.1987.
- Canadian Coalition for Senior's Mental Health National Guidelines for Seniors' Mental Health. **The Assessment and Treatment of Depression.** Disponível em: <http://www.ccsmh.ca/en/projects/depression.cfm>. Acesso em: 22 maio 2019.
- CARREIRA, L. **Prevalência de depressão em idosos institucionalizados.** Revista Enfermagem UERJ, Rio de Janeiro, v. 19, n. 2, p. 268-273, 2011.
- CARRIÈRE I, Farré A, NORTON J, WYART M, TZOURIO C, NOIZE P, Pérès K, Fourrier-Réglat A, Ancelin ML. **Patterns of selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of falls and fractures in community-dwelling elderly people: the Three-City cohort.** Osteoporosis Int V. 27. P. 3187–3195.2016
- CARVALHO F. E. T., Papaléo N. M. **Geriatrics: fundamentos, clínica e terapêutica.** 2ª ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2006

CIPRIANI A, Purgato M, Furukawa TA, Trespici C, Imperadore G, Signoretti A, et al. **Citalopram versus other anti-depressive agents for depression**. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.

COLONNA L.; ANDERSEN H. F.; REINES E. H. **A randomised, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients**

CFM. **CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA**. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2002/1640_2002.htm. Acesso em: 11 abr.2020.

COUPLAND C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. **Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study**. BMJ. V. 343:2011.

DESPLENTER, F. *et al.* **Change in psychotropic drug use among community-dwelling people aged 75 years and older in Finland: repeated cross-sectional population studies**. Int Psychogeriatr.[s. l.] v. 23(8), p. 1278-84,2011

FDA. **FOOD AND DRUG ADMINISTRATION**. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>. Acesso em: 10 jul 2020.

FORLENZA, O. V. **Transtornos Depressivos em Idosos**. Neuropsiquiatria Geriátrica, São Paulo. 2000. Atheneu, p. 299-308.

FRANCO, G. S. M. **Acesso a medicamentos: um estudo sobre a judicialização e o fornecimento de medicamentos**. Dissertação (Mestrado Profissional) – Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, 123 p. 2019.

FUREGATO, A. R. F. **Pontos de vista e conhecimentos dos sinais indicativos de depressão entre acadêmicos de enfermagem**, Revista da Escola de Enfermagem da USP,2005.

GALLUCCI Neto J, Campos Júnior MS, Hübner CK. **Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização**. RevFacCiêncMéd. V. 3(1):10-4.2001

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 183-184, 2014. Acesso: 26/09/2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2014.v23n1/183-184/pt/>

GARTLEHNER, G.; Hansen, R. A.; Morgan, L. C. **Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder an updated meta-analysis**. Ann Intern Med [s. l.] v.155, p. 772–785, 2011

GBD 2015. **Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, and others. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.** *The Lancet*. [s. l.] v. 388. P.1545-1602. 2016

GHASEMI, M. *et al.* **Mechanisms of action and clinical efficacy of NMDA receptor modulators in mood disorders.** *NeurosciBiobehav Rev*. [s. l.] 2017 ; 80:555-572.

GORDILHO, A. *et al.* **Depressão, ansiedade, outros distúrbios afetivos e suicídio. Tratado de geriatria e gerontologia.** Rio de Janeiro: geriatria e gerontologia. Guanabara Koogan, . p. 204-215. 2002.

GOODNICK P. J., GOLDSTEIN B. J. **Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders – I: Basic pharmacology.** *J Psychopharmacol*. [s. l.] V.12 (3 suppl B). 1998.

GUY W. **Clinical global impression (CGI).** In: **ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.** Rockville, MD: National Institute of Mental Health; 1976. p.218-22-1

HAFFMANS PMJ, Timmerman L, Hoogduin CAL, et al. **Efficacy and tolerability of citalopram in comparison with fluvoxamine in depressed outpatients: a double-blind, multicentre study.** *IntClinPsychopharmacol*. 11: 157–64;1996.

HELENA Eloisa A; BELISARIO FILHO, José F. **Psicofarmacoterapia.** *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 22, supl. 2, p. 42-47, Brasil, Dec. 2000 .

IBGE. **INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da População do Brasil e das Unidades da Federação.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>>. Acesso em: 20 maio 2019.

ISMP. **INSTITUTO PARA PRATICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS.** Belo Horizonte. V.6 N.1. 2017.

JADAD A. R. *et al.* **Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?** *Control Clin Trials*. [s. l.] V. 17(1). P. 1-12.1996.

KALLIN K, Gustafson Y, Sandman P-O, Karlsson S. **Drugs and falls in older people in geriatric care settings.***Aging Clin Exp Res* V.;16:270-6.2004.

KERSE N. , Flicker L, Pfaff JJ, Draper B, Lautenschlager NT, Sim M, et al. **Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal.** *PLoS One* 2008.

KOK, R. M.; NOLEN, W. A.; HEEREN, T. J. **Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants.** *J Affect Disord*. [s. l.] V. 141:103–15, 2012.

KOK R.M. ; REYNOLDS C.F. **Management of Depression in Older Adults A Review.** JAMA. V. 317(20):2114-2122. 2017

KUPFER D. J. **Long-term treatment of depression.** J Clin Psychiatry. [s. l.] V. 52 p. 28-34.1991.

KYLE C., PETERSEN H.; Overo K. **Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice.** *DepressAnxiety.* V. 8. P. 147-153.1998.

LAFER, Beny; VALLADA FILHO, Homero Pinto. **Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos.** *Rev. Bras. Psiquiatr.,* São Paulo, v. 21, supl. 1, p. 12-17, May 1999 .

LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, MULROW C, GOTZSCHE P, IOANNIDIS JPA, et al. **The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.** *PLoS Med.* Jul;6(7). 2009.

LOCURTO MJ. **The serotonin syndrome.** *Emerg Med Clin North Am.* 15:665-675.1997.

LOPES, C. S. *et al.* **Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS.** *Int J Equity Health.* [s. l.] v. 15:154, 2016.

LOYOLA F. A. ; Castro C. E. ; Firmo J. O. A. ; Peixoto S. V. **Tendências no uso de antidepressivos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí.** *Rev Saude Publica.* V. 48(6):857-65. 2014.

MACRI J.C., Iaboni A., Kirkham JG, Maxwell C, Gill SS, Vasudev A, Whitehead M, Seitz D P. **Association between antidepressants and fall-related injuries among long-term care residents.** *Am J Geriatr Psychiatry ;* 25(12): 1326–36. 2017.

Melnyk BM, Fineout-Overholt E. **Making the case for evidence-based practice.** In: **Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidencebased practice in nursing & healthcare.** A guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins;2005.p.3-24.

MILLS KC. **Serotonin syndrome:** a clinical update. *CritCareClin.* 13:763-783. 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção.** Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/depressao> . Acesso em: 21 maio 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Pesquisa para o SUS.** Disponível em <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/ppsus>. Acesso em : 17 jul 2018.

MOHER D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1 Acesso: 26/09/2020. Disponível em: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/Protocols.aspx>

MONTGOMERY, A.S.; ÅSBERG, M. **New depression scale designed to be sensitive to change.** Br J Psychiatry. v. 134, p. 382-289, 1979.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. **Psicofarmacologia dos antidepressivos.** Rev. Bras. Psiquiatr. [s. l.] v. 21, p. 24-40, 1999.

MORRIS, M. S. et al. Elevated serum methylmalonic acid concentrations are common among elderly Americans. J Nutr, v. 132, n. 9, p. 2799-803, 2002

MUKAI Y.; Tampi R. R. **Treatment of depression in the elderly:** a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. Clin Ther, [s. l.] May; 31(5): 945–61, 2009.

MULSANT BH, Alexopoulos GS, Reynolds CF 3rd, et al. **Pharmacological treatment of depression in older primary care patients: the PROSPECT algorithm.** Int J Geriatr Psychiatry v. 16(6):585–92. 2001

NEDEL, W. L.; SILVEIRA, F. **Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva.** Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 28, p. 256-260, 2016.

NIERENBERG DW, Semprebon M. **The central nervous system serotonin syndrome.** Clin Pharmacol Ther. 53:84-88. 1993.

NOEL PH, Williams JW Jr, Unutzer J, Worchel J, Lee S, Cornell J, et al. **Depression and comorbid illness in elderly primary care patients: impact on multiple domains of health status and well-being.** Ann Fam Med 2004; 2: 555– 62.

NYTH A. et al. **A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia.** Acta Psychiatr Scand. v. 86:138-145. 1992.

OLFSON, M. Marcus S.C. **Padrões nacionais em antidepressivos tratamento medicamentoso.** Arch Gen Psychiatry [s. l.] v. 66: 848–856, 2009.

OXMAN, A.D.; GUYATT, G.H. The science of reviewing research. Annals of the New York Academy of Sciences, New York, v. 703, p. 125-133, 1993

PARADELA, E. M. P. **Depressão em idosos.** Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, v. 10, n. 2, p. 31-40, 2011.

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 369-371, 2014. Acesso: 26/09/2020. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ress/2014.v23n2/369-371/>

PEREIRA, Mauricio Gomes; GALVÃO, Taís Freire. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 3, p. 577-578, 2014. Acesso: 26/09/2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s2237-96222014000300577&script=sci_arttext

PORSTEINSSON AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG. **CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial.** JAMA. 2014;311(7):682–91

PRUCKNER, N., H.D.V. **Farmacoterapia antidepressiva na depressão na terceira idade - uma revisão e abordagem clínica.** Eur J Clin Pharmacol 73, 661–667(2017). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-017-2219-1#citeas>

RAMOS, G. C. F. *et al.* **Prevalência de Sintomas Depressivos e Fatores Associados em Idosos no Norte de Minas Gerais: Um Estudo de Base Populacional.** Jornal Brasileiro de Psiquiatria. [s. l.] v. 64(2). P. 122-131. 2015

RODRIGUES I.G, Fraga G.P., Barros M.B.A. **Quedas em idosos: fatores associados em estudo de base populacional.** Rev Bras Epidemiol ;V.17 N.3 . P.705-18.2014

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. **The PICO strategy for the research question construction and evidence search.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 508–511, 2007.

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL. Disponível em : <https://saude.rs.gov.br/governo-estabelece-parceria-e-lanca-projeto-ser-saude-para-reduzir-judicializacao> . 2020. Acesso em 15 jul. 2020.

SHAFER AB. **Meta-analysis of the Factor Structures of Four Depression Questionnaires:** Beck, CES-D, Hamilton, and Zung. J Clin Psychol. V. 62(1):123-46. 2006.

SCHULBERG H. C. ; KATON W. J. ; SIMON G. E. ; RUSH A. J. **Best clinical practice:** guidelines for managing major depression in primary medical care. J Clin Psychiatry. [s. l.] v. 60(7) p.19-28. 1999.

SCHULBERG H. C. ; Katon W, SIMON GE, RUSH AJ. **Treating major depression in primary care practice:** an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. Arch Gen Psychiatry. [s. l.] v. 55(12) p. 1121-7. 1998.

Stang A. **Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.** Eur J Epidemiol. 25(9):603-5.2010.

STEL VS, Smit JH, Pluijm SMF, Lips P. **Consequences of falling in older men and women and risk factors for health service use and functional decline.** Age Ageing. 33(1): 58–65.2004.

STERNBACH H. **The serotonin syndrome.** Am J Psychiatry. 148:705-713. 1991
MARTIN TG. . Serotonin syndrome. Ann Emerg Med. 28:520-526. 1996.

THORLUND, K. E. *et al.* **Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults**: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, [s. l.] v. 63 p. 1002- 1009, 2015.

UP TO DATE. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/citalopram-drug-information/>. Acesso em: 02 mar. 2020.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry and Investigators. Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies**. Draft Guidance. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2010.

WAGNER G. A. **Treatment of depression in older adults beyond fluoxetine**. *Rev Saude Publica*. São Paulo. V. 49:20. 2015

WANG P. S, Schneeweiss S, Brookhart MA, et al. **Suboptimal antidepressant use in the older**. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):118-126.

WANNMACHER L. **Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica**. ISBN: 978-85-7967-108-1 [s. l.] V. 1, Nº 1, 2016.

WARREN T.D., DORAISWAMY, P.M. **A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression**: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology* V. 29, 2285–2299, 2004.

WELLS G.A., SHEA B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Research programs*. Ottawa Health Research Institute.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression and Other Common Mental Disorders – Global Health Estimates**. 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 ago. 2018.

ZAIDER TI, Heimberg RG, Fresco DM, Schneier FR, Liebowitz MR. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med* 2003; 33(4):611–22.