

Projeto de Pesquisa:

Indicadores clínicos e biológicos da eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico de Transtorno Depressivo Maior

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 071.463.628-25	Nome: Cristina Marta Del Ben
Telefone: 1636022607	E-mail: delben@fmrp.usp.br

Instituição Proponente

CNPJ: 56.023.443/0001-52	Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -
--------------------------	--

É um estudo internacional? Não

Assistentes

CPF/Documento	Nome
012.950.036-43	MARCOS GONÇALVES DE REZENDE

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
012.950.036-43	MARCOS GONÇALVES DE REZENDE
337.703.058-17	GABRIEL ELIAS CORREA DE OLIVEIRA
406.470.628-52	Fabiana Maria das Graças Corsi Zuelli
021.442.638-68	Frederico Guilherme Graeff
260.424.738-08	Rosana Shuhama
018.715.821-56	JESSICA MORAIS ARAUJO
363.912.148-16	ERICK ANDRE TOMIROTTE REBOLLA
764.302.359-04	ALCION SPONHOLZ JUNIOR
364.738.728-25	ANDRE CAMPIOLO BOIN
071.711.798-77	Paulo Louzada Junior

Área de Estudo**Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)**

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: Indicadores clínicos e biológicos da eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico de Transtorno Depressivo Maior**Contato Científico:** Cristina Marta Del Ben

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas**Condição de saúde ou Problema**

Episódio Depressivo Maior

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
F32.2	Episodio depressivo grave sem sintomas psicoticos

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
F32.2	Episodio depressivo grave sem sintomas psicoticos

Tipo de Intervenção: Experimental

Natureza da Intervenção

- Fármaco/Medicamento/Vacina

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

Tramadol 50mg 8/8hrs; 14 dias

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
F32.2	Episodio depressivo grave sem sintomas psicoticos

Fase

- Fase 4

Haverá uso de placebo ou a existência de grupos que não serão submetidos em nenhuma intervenção:

Verificar a efetividade do tramadol, como adjunto ao tratamento farmacológico habitual, na redução da gravidade de sintomas depressivos.

Desenho:

Trata-se de ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com a finalidade de observar a resposta clínica e biológica após intervenção farmacológica na depressão grave.

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave**Palavra-chave**

Tramadol; Episódio Depressivo Maior; Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal; Mediadores inflamatórios

Resumo:

A depressão é um transtorno mental frequente e de custos pessoais e sociais elevados. O tratamento farmacológico usual, com medicamentos que afetam a recaptação neuronal das monoaminas serotonina e noradrenalina, mostra-se eficaz. A duração média de três semanas para se obter a resposta terapêutica desejada, no entanto, pode aumentar o risco de suicídio. Além disso, a considerável proporção de pacientes refratários à terapêutica usual faz premente a necessidade de se encontrar tratamentos alternativos ou complementares. Há evidências pré-clínicas e clínicas que mostram a eficácia de agentes opióides na reversão do humor deprimido. Ainda, há evidências obtidas em modelos animais de pânico de que a estimulação do receptor Mu-opioide amplifica o efeito de um agente antidepressivo. O analgésico opioide tramadol alia fraca ação estimulante sobre o receptor Mu-opioide com inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina. Estes fundamentos levaram ao presente estudo, que visa avaliar o efeito do acréscimo de tramadol ao tratamento antidepressivo de escolha em pacientes em episódio depressivo maior grave. Trata-se de ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. A amostra será composta por 80 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos e com diagnóstico de depressão grave sem sintomas psicóticos. O recrutamento ocorrerá durante a internação no complexo do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Os pacientes, em tratamento usual com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, serão randomizados em dois grupos de intervenções associadas e padronizadas de 08/08h por 14 dias: (1) 50 mg de Tramadol ou (2) cápsula de placebo. Os pacientes serão reavaliados em ambulatório por mais 12 semanas. Durante o estudo, os voluntários responderão a instrumento sociodemográfico, de caracterização do transtorno, e escalas de avaliação de depressão, de estresse percebido, de ideias de desesperança, e de ideação suicida, de sonolência, de efeitos adversos a opióides e de qualidade de sono. A análise estatística será realizada com uso do pacote estatístico SPSS 20.0. Será calculada a área sob a curva, como porcentagem de melhora da sintomatologia, e, na comparação entre os grupos, será feita ANOVA de uma via, seguida do teste de Bonferroni. Também serão tomadas medidas de marcadores inflamatórios e da reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal para avaliar respostas endógenas ao tratamento. O desfecho, sintomas depressivos, será submetido à análise multivariada de variância, e as variáveis confundidoras serão ajustadas através de covariância (MANCOVA).

Introdução:

1.1 EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR E IMPACTOS PESSOAL E SOCIAL Episódios depressivos maiores (EDM) são caracterizados majoritariamente por humor deprimido e/ou perda de prazer ou interesse de caráter pervasivo e com duração de pelo menos duas semanas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Aqueles classificados como graves caracterizam-se pela presença de sintomas em número ou intensidade muito maior do que o requerido para o diagnóstico, interferindo significativamente no funcionamento cotidiano do indivíduo, além da ocorrência de ideação e/ou tentativa suicida, e/ou de sintomas psicóticos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Os transtornos depressivos são uma das principais causas de sofrimento e comprometimento emocional e de perda da produtividade, sendo uma prioridade para estudos em nível mundial (ANDRADE et al., 2003; FERRARI et al., 2013). De fato, estes transtornos ocupam posição de destaque nos problemas de saúde pública, ocupando o segundo lugar dentre os 20 principais problemas de saúde no mundo, e o primeiro dentre os transtornos mentais existentes (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS, 2015). Enquanto nos Estados Unidos da América a prevalência ao longo da vida destes transtornos depressivos é de 17%, em países emergentes como o Brasil a prevalência parece ser de 8% (KESSLER et al., 2011; FERRARI et al., 2013). Por seu caráter crônico e recorrente, os transtornos depressivos estão frequentemente associados a incapacitação funcional e comprometimento da saúde global dos indivíduos afetados, com altos custos envolvidos no cuidado direto, no uso aumentado dos serviços de saúde, na diminuição da qualidade de vida e da capacidade laboral. Diversos estudos demonstram redução destes custos em indivíduos que respondem ao tratamento em relação aos não tratados ou resistentes ao tratamento. Os custos diretos envolvidos no tratamento de um indivíduo com um transtorno depressivo resistente são cerca de 40% maiores em relação aos custos daquele tido como respondedor (COREY-LISLE et al., 2002; GIBSON et al., 2010; NADKARNI et al., 2013). É esperado, portanto, que os custos diretos e indiretos e o impacto da doença sejam maiores não só na medida da gravidade do episódio, mas também na medida de sua duração e má resposta ao tratamento (GIBSON et al., 2010; OLCZANSKI et al., 2013). Desta forma, um transtorno marcado por intenso sofrimento e dor, e que pode levar a desfechos fatais, precisa ter seu tratamento focado em remissão que venha após horas ou dias, e não após semanas ou meses. Assim, estratégias para tratamento efetivo e rápido do EDM mostram-se necessárias e urgentes.

1.2 SISTEMA OPIOIDE E SEU POTENCIAL EFEITO ANTIDEPRESSIVO Por décadas, o sistema monoaminérgico vem sendo um dos principais focos da pesquisa psicofarmacológica nos transtornos depressivos (PAPAKOSTAS; IONESCU, 2015). Os estudos das bases neurobiológicas da depressão, de fato, demonstram um papel importante dos sistemas monoaminérgicos no processamento emocional, como na busca de recompensa e na regulação emocional. Estes sistemas foram conceituados a partir de íntimas conexões funcionais entre amígdala, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal medial – mediadas por serotonina – e do sistema de recompensa, centrado no estriado ventral, e sua relação com o córtex orbitofrontal e pré-frontal medial – modulados por dopamina (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012). O histórico uso de opióides como droga de abuso e como analgésico permitiu a observação empírica de seus efeitos euforizantes e antidepressivos tanto em modelos animais não-humanos quanto em humanos (BERROCOSO et al., 2009; BERROCOSO; MICO, 2009; YANG et al., 2011), sugerindo um papel dos opióides no tratamento e mesmo na fisiopatologia da depressão (BERROCOSO et al., 2009; LI et al., 2016). Emil Kraepelin chegou a propor o uso de opióides, em baixas doses e por tempo determinado, para o tratamento de melancolia (COLE, 1922). A descoberta do sistema opioide encefálico dos mamíferos e da função neurotransmissora dos peptídeos opióides endógenos (as famílias de endorfinas, encefalinas e dinorfinas) em humanos reforçou tais propostas (PERT; SNYDER, 1973; BERROCOSO; MICO, 2009). Além disso, verificou-se alta densidade de receptores opióides concentrados em áreas límbicas e hipotálamicas (MILLIGAN et al., 2004; SHANG; FILIZOLA, 2015), já conhecidas por seu papel na regulação emocional e na fisiopatologia da depressão, bem como uma provável regulação recíproca entre o sistema opioide e o serotoninérgico em algumas áreas encefálicas (TAO; AUERBACH, 2002; HACHE et al., 2011; KARP et al., 2014). A despeito destes achados, pouco se investiu no entendimento da relação entre medicações com ação opioide e tratamento de transtornos depressivos, provavelmente como consequência do receio pelo potencial adictogênico destas drogas (BERROCOSO et al., 2009; LUTZ; KIEFFER, 2013b). O sistema opioide constitui um complexo neuromodulatório composto por três peptídeos ligantes endógenos: endorfina, encefalina, e dinorfina, que se ligam a três tipos de receptores de membrana ligados à proteína G. Estes receptores, denominados Mu (μ ou MOR), Kappa (κ , KOR) e Delta (δ , DOR), estão presentes em neurônios centrais e periféricos (FILIZOLA; DEVI, 2012; LUTZ; KIEFFER, 2013a; STEIN, 2013). Além de exercer papel fundamental no processamento e controle da dor, ele parece influenciar na regulação da resposta ao estresse, da respiração e do trânsito gastrointestinal, e em funções imunes e endócrinas (LUTZ; KIEFFER, 2013b; BODNAR, 2017). No tocante ao humor, os diferentes receptores parecem exercer funções distintas (LUTZ; KIEFFER, 2013a). Tentando explorar melhor os efeitos analgésicos das drogas opióides sobre os diferentes receptores, inicialmente foi percebido o papel do KOR na modulação das vias dopaminérgicas do sistema de recompensa, que estão envolvidas nos comportamentos adictivos (LALANNE et al., 2014; CARLEZON; KRYSTAL, 2016). O uso de agonistas KOR em modelos animais não humanos gera evitação condicionada de lugar (conditioned place avoidance, CPA) (SHIPPENBERG; HERZ, 1986), assim como, em seres humanos, gera sensações subjetivas de ansiedade, disforia e anedonia (PFEIFFER et al., 1986; WADENBERG, 2003; KNOLL; CARLEZON, 2010), sintomas esses que se encontram no núcleo da psicopatologia depressiva (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Supõe-se, desta forma, que o KOR tenha ações opostas ao MOR no que se refere à modulação do humor (PFEIFFER et al., 1986; SHIPPENBERG; HERZ, 1986). O uso de antagonistas KOR em modelos animais demonstrou efeitos correlatos aos antidepressivos em testes de nado forçado, suspensão da cauda e desamparo aprendido (LI et al., 2016), sugerindo potencial terapêutico dos antagonistas KOR nos quadros de humor (KNOLL; CARLEZON, 2010; LALANNE et al., 2014).A

ativação do DOR e sua associação com efeitos antidepressivos é o achado mais bem documentado e reproduzido neste campo (LALANNE et al., 2014). O uso de agonistas DOR em modelos animais de depressão – além dos três acima mencionados, também no modelo com bulbectomia olfatória – mostrou efeitos ansiolíticos e antidepressivos consistentes (CHU SIN CHUNG; KIEFFER, 2013), o que não ocorre em ratos modificados geneticamente (knock-out) para este receptor (PRADHAN et al., 2011; CHU SIN CHUNG; KIEFFER, 2013; LALANNE et al., 2014). O conjunto dessas e outras evidências sugere que o sistema DOR/encefalina regule respostas emocionais do tipo ansioso e depressivo, podendo exercer importante papel nos quadros depressivos (CHU SIN CHUNG; KIEFFER, 2013). O MOR é tradicionalmente relacionado aos processos de recompensa e o consequente desenvolvimento da dependência psicológica (LUTZ; KIEFFER, 2013b, 2013a; ROBINSON et al., 2017). Além disso, parece também participar da modulação da euforia e do humor (BERRETTINI, 2015). A ativação do MOR em vias mesocorticolímbicas promove, provavelmente por intermédio de vias glutamatérgicas, a liberação de dopamina em vias centrais de recompensa, gerando estes efeitos euforizantes e de elevação do humor (SPANAGEL; HERZ; SHIPPENBERG, 1992; CHARTOFF; CONNERY, 2014; ROBINSON et al., 2017). Sendo protótipo de agonista MOR, a morfina é historicamente conhecida, por seus efeitos euforizantes e hedônicos agudos, que promovem o abuso, além dos conhecidos efeitos analgésicos (LALANNE et al., 2014). Em estudos com ratos knock-out para MOR, não foram observadas respostas que corresponderiam ao benefício de efeitos antidepressivos da buprenorfina (ROBINSON et al., 2017). Uma coorte de 420 adolescentes mostrou que portadores de um polimorfismo específico no gene MOR (OPRM1) – apresentando menor expressão e reatividade deste sistema – apresentaram risco elevado de evolução para EDM após eventos de vida estressores (SLAVICH et al., 2014). Supõe-se, assim, que a atividade MOR possa não somente estar relacionada ao tônus do humor, da motivação e da euforia, mas também com sua relação com vivências sociais e com a resposta a eventos estressores. Estaria, assim, diretamente envolvido na resposta emocional ao ambiente e no bem-estar social (PANKSEPP et al., 1978, 1980; EISENBERGER; LIEBERMAN; WILLIAMS, 2003; HSU et al., 2013, 2015; SLAVICH et al., 2014). De forma geral, as descobertas relacionando a biologia de receptores opioides com o comportamento são bastante promissoras (PRADHAN et al., 2011), e envolvem desde a combinação até o desenvolvimento de drogas que contenham ambos efeitos, analgésico e antidepressivo.

1.3 TRAMADOL - OPIOIDE EXÓGENO

ALVO DO ESTUDO O tramadol é uma pró-droga sintética, metabolizada por enzimas do citocromo, gerando um composto dotado de ação central analgésica. Esta última é resultante de fraca estimulação do MOR, associada à inibição da recaptação das monoaminas serotonina e noradrenalina. Por isso, o tramadol é considerado um opioide atípico (RAFFA et al., 1992). Provavelmente devido a este mecanismo de ação combinado, seu potencial de abuso é inferior ao dos agonistas MOR mais potentes, como a morfina ou a oxicodeona, sendo comercializado sem necessidade de prescrição especial. Com potencial menor, mas não ausente, evidências mais recentes indicam que seu uso prolongado em doses elevadas pode gerar dependência; para revisões recentes sobre o tramadol ver (BRAVO; MICO; BERROCOSO, 2017; MIOTTO et al., 2017). O componente monoaminérgico do tramadol é semelhante ao dos antidepressivos tricíclicos, e sua estrutura química é análoga a outros como a venlafaxina e a fluoxetina, não sendo, portanto, surpresa que tenha demonstrado efeitos antidepressivos em modelos animais (ROJAS-CORRALES et al., 2002, 2004; TAYAL; KALRA; CHAWLA, 2008). Em outro estudo, também foi verificado que a ação do tramadol sobre o MOR potencializou a ação antidepressiva no uso concomitante com a venlafaxina (SZKUTNIK-FIEDLER et al., 2012). Esta última evidência vai ao encontro de resultados pré-clínicos com modelos animais de pânico, indicativos de uma ação sinérgica de antidepressivos com opioides. Tais resultados, analisados em revisão recente (GRAEFF, 2017), mostram que a adição de um agonista MOR direto ou indireto amplifica a ação panicolítica do inibidor seletivo de recaptação de serotonina fluoxetina. Como se poderia esperar, o tramadol teve efeito do tipo panicolítico em um destes modelos – a fuga do braço aberto do labirinto em T-elevado (FIAES et al., 2017). Tais fundamentos levaram ao presente estudo, que visa avaliar o efeito do acréscimo de tramadol ao tratamento antidepressivo de escolha em pacientes com depressão grave. Assim, visando maior compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos na evolução e resposta ao tratamento farmacológico, serão também incluídos neste estudo marcadores biológicos que têm sido implicados na fisiopatologia dos transtornos depressivos.

1.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RESPOSTA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE ADRENAL NA DEPRESSÃO

Vários estudos têm demonstrado que a inflamação tem um importante papel na fisiopatologia da depressão e na resposta ao tratamento (KÖHLER et al., 2017; SYED et al., 2018). Em recém publicada meta-análise foi descrito que pacientes deprimidos apresentam níveis sanguíneos elevados de vários marcadores inflamatórios, incluindo a interleucina (IL)-6, IL-10, IL-13, IL-18, IL-12, o fator de necrose tumoral- (TNF-), além de receptores de citocinas, e.g. o receptor solúvel da IL-2, o receptor antagonista da IL-1, e o receptor solúvel do tipo 2 do TNF (DOWLATI et al., 2010; KÖHLER et al., 2017). Outro estudo mostrou também aumento da proteína C reativa (PCR), um marcador não-específico de inflamação, nestes pacientes (WIUM-ANDERSEN et al., 2013). E, longitudinalmente, os marcadores inflamatórios que apresentaram maior associação com os transtornos depressivos foram a PCR e a IL-6 (VALKANOV; EBMEIER; ALLAN, 2013; CHU et al., 2018). As citocinas são proteínas de baixo peso molecular que podem alcançar o sistema nervoso central por cinco vias distintas, a saber, a via humoral (pelos órgãos circunventriculares), celular (por meio de quimiocinas), eixo intestino-sistema nervoso central, neural (nervo vago) e linfática. Não obstante, as citocinas podem ser produzidas diretamente no sistema nervoso central por células residentes do sistema imunológico, tais como a microglia e os astrócitos (CORSI-ZUELLI et al., 2017). Estudos recentes investigaram a relação entre o sistema opioide com o sistema imunológico através das citocinas inflamatórias. Em células componentes do sistema imunológico inato e adaptativo, como macrófagos, natural killers, células T, linfócitos B, e células dendríticas, foram encontrados receptores Mu-opioide (PLEIN; RITTNER, 2018). Quando ocorre injúria tecidual, há liberação de citocinas que, juntamente com produtos bacterianos e hormônios, estimulam neutrófilos, macrófagos e células-T a produzirem opioides endógenos, os quais se ligam aos receptores nociceptivos periféricos, promovendo alívio da dor inflamatória e neuropática (PLEIN; RITTNER, 2018). Na observação clínica de pacientes em uso crônico de doses altas de morfina, foi constatado risco aumentado de desenvolvimento de doenças infecciosas. Isso levou alguns pesquisadores a questionarem qual poderia ser o papel do sistema opioide na imunidade, e a encontrarem uma menor liberação de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-, por monócitos expostos à morfina, sustentando a relação entre os sistemas imune e opioide (BONNET et al., 2008). Sabe-se que a relação entre o sistema opioide e o imunológico não se restringe somente à modulação da resposta inflamatória e nociceptiva periférica. O sistema opioide também participa da resposta ao estresse, na qual já se observou o papel das citocinas inflamatórias e do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HHA) (BRUNTON; RUSSELL, 2008). Em um dos estudos, foi observado que o TNF- e a IL-6 estimulam o eixo HHA a liberar glicocorticóides, que sabidamente estão implicados na fisiologia da depressão. Além disso, a produção anormal de citocinas inflamatórias acarreta o aumento da expressão da enzima indolamina-dioxigenase (IDO), que degrada o triptofano, precursor da serotonina (DOWLATI et al., 2010). Outro dado importante é a ação das citocinas nos astrócitos, que aumentam a produção de glutamato, ao mesmo tempo em que diminuem a recaptação desse neurotransmissor, podendo culminar em eventos de excitotoxicidade, por meio da ligação em receptores do tipo N-metil D-Aspartato (NMDA). Como resultado, observaram-se diminuições dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), molécula envolvida na sobrevivência neuronal e neurogênese, vastamente estudada na fisiopatologia da depressão (DOWLATI et al., 2010). Em congruência com estas evidências, sugere-se que as citocinas possam estar associadas diretamente com o desenvolvimento dos sintomas depressivos, já que a produção exacerbada desses mediadores no sistema nervoso central relaciona-se com alterações na produção de diversos neurotransmissores (incluindo serotonina, noradrenalina, dopamina, e seus respectivos receptores), culminando, ainda, na hiperativação do eixo HHA (BREBNER et al., 2000; DUNN, 2000). Conforme descrito anteriormente, a regulação da resposta ao estresse pelo sistema opioide parece ser principalmente exercida por receptores Mu-opioide, os quais parecem estar diretamente envolvidos na resposta emocional ao ambiente (SLAVICH et al., 2014). Dentre os mecanismos fisiológicos que medeiam a resposta a eventos estressores, destaca-se aquele exercido pelo eixo HHA (JURUENA et al., 2015; ROOS; LEVENS; BENNETT, 2018), cuja atividade também está implicada na ativação do sistema imune (BEISHUIZEN; THIJSS, 2003; JOVANOVI et al., 2014; OSBORNE et al., 2018). O eixo HHA é composto de hormônios que se regulam por feedback negativo: o hormônio liberador da corticotrofina (corticotropin-releasing hormone, CRH), produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, atua sobre a hipófise anterior, induzindo a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) que, por sua vez, age em receptores no córtex da

glândula adrenal, onde é sintetizado e liberado o cortisol, um hormônio glicocorticoide (MILLER; O'CALLAGHAN, 2002). O funcionamento do eixo HHA varia conforme o ritmo circadiano, sendo os níveis de cortisol mais elevados ao despertar, pela manhã, decaindo ao longo do dia, apresentando picos secretórios (YOUNG; CARLSON; BROWN, 2001). Dentre eles, o mais expressivo é a resposta do cortisol ao despertar (cortisol awakening response, CAR), que ocorre no período da manhã, cerca de 30 minutos após o despertar, quando são detectadas concentrações máximas nos níveis de cortisol (WILHELM et al., 2007). O CAR é uma medida endógena do estresse e é utilizado para verificar o nível de reatividade do eixo HHA (DUAN et al., 2013). Estudos avaliando o CAR encontraram aumento na reatividade do eixo HHA em transtornos depressivos (VREEBURG et al., 2009; LAMERS et al., 2013). JUSTIFICATIVA DO PROJETO Tendo em vista os argumentos apresentados, é plausível que a adição de tramadol a um antidepressivo possa amplificar a ação deste último, acelerando a resposta terapêutica e tornando respondentes pacientes refratários. Mais ainda, uma ação antidepressiva rápida do próprio tramadol pode ser particularmente útil para evitar suicídio. Neste sentido, três relatos de casos publicados são bastante sugestivos (SPENCER, 2000; ROUGEMONT-BÜCKING; GAMMA; PANKSEPP, 2017). No primeiro, um paciente jovem com depressão grave e marcada ideação suicida mostrou rápida elevação do humor após injeção intramuscular de tramadol, que regrediu após cessação do tramadol e introdução de citalopram (SPENCER, 2000). Em segundo relato, são descritos dois casos clínicos de depressão com componente de estresse social, revelando resposta terapêutica rápida e persistente ao longo de meses com uso de doses variáveis de tramadol (ROUGEMONT-BÜCKING; GAMMA; PANKSEPP, 2017). Contudo, não se encontrou na literatura, nenhum estudo controlado sobre o efeito antidepressivo do tramadol, o que torna pioneira a presente proposta.

Hipótese:

Com base nos dados expostos, inferimos que poderá haver uma interação funcional entre sistema opioide, resposta inflamatória, e reatividade do eixo HHA, associada à melhora clínica, produzida pela associação do tramadol com inibidores seletivos de recaptação de serotonina no início do tratamento do EDM.

Objetivo Primário:

Avaliar, por meio de indicadores clínicos e biológicos, a eficácia do acréscimo de tramadol, na dose diária de 150 mg, por tempo limitado (14 dias), ao tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina em pacientes com depressão grave que justifique internação e que não precisem de uso de antipsicótico, comparado à administração de placebo.

Objetivo Secundário:

Verificar a eficácia do tramadol, como adjunto ao tratamento farmacológico habitual, na redução da gravidade de sintomas depressivos, aferida por meio da escala de avaliação da gravidade de sintomas, ao longo de 12 semanas após esquema de administração assistida (desfecho principal); Verificar a eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico habitual na remissão da ideação suicida (desfecho secundário); Verificar a associação do perfil inflamatório (PCR, TNF-, IL-6, IL-10, IL-17a e TGFb) com a gravidade da depressão no momento da internação e seu papel como preditor da resposta ao tratamento farmacológico; Verificar a associação da reatividade do eixo HHA com a gravidade da depressão no início da internação e seu papel como preditor da resposta ao tratamento farmacológico.

Metodologia Proposta:

Trata-se de ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com a finalidade de observar a resposta clínica e biológica após intervenção farmacológica na depressão grave.

Critério de Inclusão:

A amostra será composta por 80 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de depressão grave sem necessidade do uso de antipsicóticos segundo diagnóstico clínico com base no DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do estudo pacientes com (1) diagnósticos de transtorno afetivo bipolar ou episódio maníaco prévio; (2) transtorno obsessivo compulsivo; (3) transtorno alimentar; (4) pacientes com indicação clínica de uso de antipsicóticos; (5) transtorno do uso de substâncias psicoativas; (6) pacientes gestantes e lactantes; (7) portadores de hepatopatias; (8) portadores de insuficiência renal (clearance < 30); (9) que estejam em uso de medicações com potencial interação com tramadol (APÊNDICE A); ou com outra condição médica grave: (10) com comorbidades que afetam o sistema imunológico, incluindo doença autoimune ou e inflamatória (ex.: artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico etc.); (11) infecção recente que precisou de antibiótico no último mês; (12) infecções crônicas (vírus da imunodeficiência humana, Hepatite B e C); (13) histórico de câncer atual ou prévio, e (14) que estejam em uso de medicações que interfiram no sistema imunológico (ex.: glicocorticóides, anti-inflamatórios não esteroidais). Também serão excluídos do estudo (15) pacientes em uso de duas ou mais medicações antidepressivas, antipsicóticos ou estabilizadores de humor.

Riscos:

A medicação (tramadol), que será utilizada em cerca de 50% dos participantes, é medicação analgésica amplamente utilizada na prática clínica, com contraindicações e efeitos colaterais bem estabelecidos. Sendo assim, os pacientes que apresentem contraindicações ao uso desta medicação serão excluídos do estudo. A dosagem da medicação utilizada neste ensaio clínico será 50% inferior à dosagem máxima (400 mg/dia), orientada pelo laboratório, o que diminui os riscos de participação no estudo. Portanto, o risco de participação no presente estudo é mínimo.

Benefícios:

Neste estudo, desejamos testar uma medicação chamada TRAMADOL, que pode servir como tratamento complementar, podendo antecipar a melhora enquanto a medicação tradicional não apresenta seus efeitos. Este estudo poderá contribuir para a melhora mais rápida, parcial ou completa, dos sintomas da Depressão, diminuindo o sofrimento e o prejuízo funcional dos pacientes que apresentam esta doença. Além disso, caso o tratamento se mostre efetivo, essas informações irão auxiliar no conhecimento a respeito da neurobiologia, ou seja, como é o funcionamento do cérebro e suas funções na Depressão.

Metodologia de Análise de Dados:

Os dados serão analisados utilizando o Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 20.0. Os escores na escala HAM-D serão considerados como desfecho principal do estudo. Será calculada a área sob a curva, que servirá como porcentagem de melhora da sintomatologia apresentada pelo voluntário durante o estudo. Inicialmente, os dados serão avaliados quanto à normalidade, presença de valores atípicos pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando a distribuição for não-paramétrica, realizar-se-á a padronização por Z-score ou log. As variáveis categóricas serão analisadas por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson, e as variáveis contínuas por meio da ANOVA de uma via. A comparação entre os dois grupos de intervenção farmacológica será feita por meio de ANOVA de uma via, seguida do teste de Bonferroni. A escala de efeitos colaterais NOSE terá seu escore total avaliado por ANOVA de uma via, e a presença de efeitos colaterais específicos, pelo teste exato de Fisher. A variação dos níveis de cortisol salivar livre e das concentrações de citocina e CRP, ao longo do estudo, serão submetidas à MANOVA de medidas repetidas, com um fator entre-grupos [tratamento (tramadol e placebo)] e um fator intra-grupo [tempo (dias de coleta)]. Os graus de liberdade dos fatores repetidos serão corrigidos usando o Épsilon Huynh-Feldt. Como verificação secundária, será realizada a análise multivariada de covariância (MANCOVA), incluindo como covariáveis aquelas variáveis demográficas e clínicas que possam interferir com o desfecho (níveis de cortisol e mediadores inflamatórios). Análises de correlação serão realizadas pelo teste de Pearson. O tamanho do efeito será determinado pelo teste d de Cohen, definido como "pequeno" para valores de d igual ou inferior a 0,20; "médio" para valores ao redor ou superiores a 0,50 e

"grande" para valores superiores a 0,80 (COHEN, 1988).Valores de p < 0,05 serão considerados estatisticamente significativos em todos os testes.

Desfecho Primário:

Gravidade dos sintomas depressivos.

Desfecho Secundário:

Remissão da ideação suicida, níveis dos mediadores inflamatórios e funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Tamanho da Amostra no Brasil: 80

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	80

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

Como parte dos critérios de inclusão, será solicitado ao paciente permissão para ter acesso aos resultados de exames laboratoriais presentes no prontuário; estes exames são parte da rotina de internação.

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

80

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
Placebo	40	1 cápsula de placebo 8/8hrs durante 14 dias
Tratamento	40	1 cápsula de tramadol 50 mg 8/8hrs durante 14 dias

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Sim

Justificativa:

Amostras biológicas de cortisol e de mediadores inflamatórios serão estocados para análise posterior. O armazenamento está descrito e autorizado na carta de 'Solicitação de Criação de Biorrepositório'.

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
Análise de dados	01/01/2020	30/06/2020
Divulgação de resultados	01/04/2020	31/12/2020
Coleta de dados	01/04/2019	31/03/2020
Avaliação do projeto pelo Comitê de Ética	24/01/2019	31/03/2019
Captação de participantes	01/04/2019	31/03/2020

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
Escala de Desesperança e de Ideação Suicida	Custeio	R\$ 12.320,00
Adesivo Blood Stop	Custeio	R\$ 13,00
Cápsulas de placebo	Custeio	R\$ 302,40
Tramadol (50mg)	Custeio	R\$ 1.562,40
Tubo de ensaio, vidro neutro (12x75 MM, 6 ML), sem tampa	Custeio	R\$ 70,00
Placas Salimetrics (Cortisol)	Custeio	R\$ 18.123,00
Salivette (Cortisol)	Custeio	R\$ 4.410,00
Luvas de procedimento - Latéx Supermax	Custeio	R\$ 100,00
Total em R\$		R\$ 36.900,80

Data de Submissão do Projeto: 06/02/2019	Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239173.pdf	Versão do Projeto: 1
--	--	----------------------

Ressarcimento ao voluntário	Custeio	R\$ 7.200,00
Placas TGFBMAG-64K-01 (TGfb)	Custeio	R\$ 10.342,02
Escalp BD (23 GA)	Custeio	R\$ 654,00
Seringa descartável 10 ml BD	Custeio	R\$ 152,00
Tubos EDTA k2 5mL	Custeio	R\$ 226,68
Tubos Eppendorf 1,5mL	Custeio	R\$ 502,32
Placas HCYTOMAG-60K-04 (IL-6, TNFa, IL-10, IL-17a)	Custeio	R\$ 17.343,54
Fotocópias e pastas	Custeio	R\$ 1.440,00
Placas HCVD3MAG-67K-01 (PCR)	Custeio	R\$ 8.070,78
Total em R\$		R\$ 82.832,14

Bibliografia:

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. [s.l.] American Psychiatric Association, 2013.

ANDRADE, L.; CARAVEO-ANDUAGA, J. J.; BERGLUND, P.; BIJL, R. V.; DE GRAAF, R.; VOLLEBERGH, W.; DRAGOMIRECKA, E.; KOHN, R.; KELLER, M.; KESSLER, R. C.; KAWAKAMI, N.; KILIÇ, C.; OFFORD, D.; USTUN, T. B.; WITTCHEN, H.-U. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International journal of methods in psychiatric research*, v. 12, n. 1, p. 3–21, 2003. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830306](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830306)>. BAHK, Y.-C.; JANG, S.-K.; CHOI, K.-H.; LEE, S.-H. The Relationship between Childhood Trauma and Suicidal Ideation: Role of Maltreatment and Potential Mediators. *Psychiatry investigation*, v. 14, n. 1, p. 37–43, jan. 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096873](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096873)>. BALI, A.; RANDHAWA, P. K.; JAGGI, A. S. Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 51, p. 138–50, abr. 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636946](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636946)>. BECK, A. T.; KOVACS, M.; WEISSMAN, A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *Journal of consulting and clinical psychology*, v. 47, n. 2, p. 343–52, abr. 1979. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/469082](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/469082)>. BECK, A. T.; WEISSMAN, A.; LESTER, D.; TREXLER, L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *Journal of consulting and clinical psychology*, v. 42, n. 6, p. 861–5, dez. 1974. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436473](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436473)>. BEISHUIZEN, A.; THIJSS, L. G. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *Journal of endotoxin research*, v. 9, n. 1, p. 3–24, 2003. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691614](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691614)>. BELZEAUX, R.; LEFEBVRE, M.-N.; LAZZARI, A.; LE CARPENTIER, T.; CONSOLONI, J.-L.; ZENDJIDJIAN, X.; ABBAR, M.; COURTET, P.; NAUDIN, J.; BOUCRAUT, J.; GRESENS, P.; GLAICHENHAUS, N.; IBRAHIM, E. C. How to: Measuring blood cytokines in biological psychiatry using commercially available multiplex immunoassays. *Psychoneuroendocrinology*, v. 75, p. 72–82, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810706](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810706)>. BERNSTEIN, D. P.; STEIN, J. A.; NEWCOMB, M. D.; WALKER, E.; POGGE, D.; AHLUVALIA, T.; STOKES, J.; HANDELSMAN, L.; MEDRANO, M.; DESMOND, D.; ZULE, W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child abuse & neglect*, v. 27, n. 2, p. 169–90, fev. 2003. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092)>. BERRETTINI, W. Complexities of the mu opioid receptor. *Biological psychiatry*, v. 77, n. 10, p. 844–5, 15 maio 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925715](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925715)>. BERROCOSO, E.; MICO, J.-A. Cooperative opioid and serotonergic mechanisms generate superior antidepressant-like effects in a mice model of depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, v. 12, n. 8, p. 1033–44, set. 2009. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341511](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341511)>. BERROCOSO, E.; SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.; GARZÓN, J.; MICO, J. A. Opiates as antidepressants. *Current pharmaceutical design*, v. 15, n. 14, p. 1612–22, 2009. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442177](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442177)>. BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; MIOZZO, I. C. da S.; DE BARBA, M. E. F.; BARRETO, S. S. M. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep medicine*, v. 12, n. 1, p. 70–5, jan. 2011. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145786](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145786)>. BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; PEDRO, V. D.; MENNA BARRETO, S. S.; JOHNS, M. W. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, v. 35, n. 9, p. 877–83, set. 2009. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820814](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820814)>. BODNAR, R. J. Endogenous Opiates and Behavior: 2015. *Peptides*, v. 88, p. 126–188, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28012859](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28012859)>. BONNET, M.-P.; BELOEIL, H.; BENHAMOU, D.; MAZOIT, J.-X.; ASEHNOUNE, K. The mu opioid receptor mediates morphine-induced tumor necrosis factor and interleukin-6 inhibition in toll-like receptor 2-stimulated monocytes. *Anesthesia and analgesia*, v. 106, n. 4, p. 1142–9, table of contents, abr. 2008. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349186](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349186)>. BRAVO, L.; MICO, J. A.; BERROCOSO, E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert opinion on drug discovery*, v. 12, n. 12, p. 1281–1291, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920461](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920461)>. BREBNER, K.; HAYLEY, S.; ZACHARKO, R.; MERALI, Z.; ANISMAN, H. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 6, p. 566–80, jun. 2000. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788757](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788757)>. BRUNTON, P. J.; RUSSELL, J. A. Attenuated hypothalamo-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge during pregnancy: the neurosteroid opioid connection. *The Journal of physiology*, v. 586, n. 2, p. 369–75, 15 jan. 2008. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991694](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991694)>. BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, v. 28, n. 2, p. 193–213, maio 1989. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771)>. CARLEZON, W. A.; KRYSTAL, A. D. Kappa-Opioid Antagonists for Psychiatric Disorders: From Bench to Clinical Trials. *Depression and anxiety*, v. 33, n. 10, p. 895–906, 2016. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27699938](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27699938)>. CHARTOFF, E. H.; CONNERY, H. S. It's MORE exciting than mu: crosstalk between mu opioid receptors and glutamatergic transmission in the mesolimbic dopamine system. *Frontiers in pharmacology*, v. 5, p. 116, 2014. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904419](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904419)>. CHU, A. L.; STOCHL, J.; LEWIS, G.; ZAMMIT, S.; JONES, P. B.; KHANDAKER, G. M. Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort. *Brain, behavior, and immunity*, 7 nov. 2018. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414442](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414442)>. CHU SIN CHUNG, P.; KIEFFER, B. L. Delta opioid receptors in brain function and diseases. *Pharmacology & therapeutics*, v. 140, n. 1, p. 112–20, out. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764370](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764370)>. CLOW, A.; THORN, L.; EVANS, P.; HUCKLEBRIDGE, F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, v. 7, n. 1, p. 29–37, mar. 2004. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15204030](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15204030)>. COHEN, J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2. ed. Hillsdale, N J: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*, v. 24, n. 4, p. 385–396, 1983. COLE, S. J. Einführung in die psychiatrische Klinik. By Prof. Emil Kraepelin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1921. Fourth, fully revised edition. In three volumes, 8vo, paper boards. Vol. I, pp. 263, price 38 marks. Vol. II, pp.

314, price 44 marks. Vol. III, pp. 4. Journal of Mental Science, v. 68, n. 280, p. 77–78, 19 jan. 1922. Disponível em: [/www.cambridge.org/core/product/identifier/S0368315X00006447/type/journal_article](http://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0368315X00006447/type/journal_article). COREY-LISLE, P. K.; BIRNBAUM, H. G.; GREENBERG, P. E.; MARYNCHENKO, M. B.; CLAXTON, A. J. Identification of a claims data “signature” and economic consequences for treatment-resistant depression. The Journal of clinical psychiatry, v. 63, n. 8, p. 717–26, ago. 2002. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197453](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197453). CORSI-ZUELLI, F. M. das G.; BROGNARA, F.; QUIRINO, G. F. da S.; HIROKI, C. H.; FAIS, R. S.; DEL-BEN, C. M.; ULLOA, L.; SALGADO, H. C.; KANASHIRO, A.; LOUREIRO, C. M. Neuroimmune Interactions in Schizophrenia: Focus on Vagus Nerve Stimulation and Activation of the Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. Frontiers in immunology, v. 8, p. 618, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620379](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620379). CUNHA, J. A. Manual da versão em português das Escalas de Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001. DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, E. K.; LANCTÔT, K. L. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biological psychiatry, v. 67, n. 5, p. 446–57, 1 mar. 2010. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015486](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015486). DUAN, H.; YUAN, Y.; ZHANG, L.; QIN, S.; ZHANG, K.; BUCHANAN, T. W.; WU, J. Chronic stress exposure decreases the cortisol awakening response in healthy young men. Stress (Amsterdam, Netherlands), v. 16, n. 6, p. 630–7, nov. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992539](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992539). DUNN, A. J. Cytokine activation of the HPA axis. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 917, p. 608–17, 2000. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268389](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268389). EISENBERGER, N. I.; LIEBERMAN, M. D.; WILLIAMS, K. D. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. Science (New York, N.Y.), v. 302, n. 5643, p. 290–2, 10 out. 2003. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551436](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551436). FERRARI, A. J.; SOMERVILLE, A. J.; BAXTER, A. J.; NORMAN, R.; PATTEN, S. B.; VOS, T.; WHITEFORD, H. A. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. Psychological medicine, v. 43, n. 3, p. 471–81, mar. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831756](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831756). FIAES, G. C. de S.; RONCON, C. M.; SESTILE, C. C.; MARASCHIN, J. C.; SOUZA, R. L. S.; PORCU, M.; AUDI, E. A. Panicolytic-like effect of tramadol is mediated by opioid receptors in the dorsal periaqueductal grey. Behavioural brain research, v. 326, p. 52–58, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245977](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245977). FILIZOLA, M.; DEVI, L. A. Structural biology: How opioid drugs bind to receptors. Nature, v. 485, n. 7398, p. 314–7, 16 maio 2012. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22596150](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22596150). GIBSON, T. B.; JING, Y.; SMITH CARLS, G.; KIM, E.; BAGALMAN, J. E.; BURTON, W. N.; TRAN, Q.-V.; PIKALOV, A.; GOETZEL, R. Z. Cost burden of treatment resistance in patients with depression. The American journal of managed care, v. 16, n. 5, p. 370–7, maio 2010. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469957](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469957). GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet (London, England), v. 386, n. 9995, p. 743–800, 22 ago. 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063472](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063472). GRAEFF, F. G. Translational approach to the pathophysiology of panic disorder: Focus on serotonin and endogenous opioids. Neuroscience and biobehavioral reviews, v. 76, n. Pt A, p. 48–55, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073587](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073587). GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. Revista de Saúde Pública, v. 40, n. 2, p. 249–255, abr. 2006. Disponível em: [/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000200010&lng=pt&tng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000200010&lng=pt&tng=pt). HACHE, G.; COUDORE, F.; GARDIER, A. M.; GUIARD, B. P. Monoaminergic Antidepressants in the Relief of Pain: Potential Therapeutic Utility of Triple Reuptake Inhibitors (TRIs). Pharmaceuticals, v. 4, n. 2, p. 285–342, 26 jan. 2011. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053958](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053958). HAMILTON, M. A rating scale for depression. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, v. 23, p. 56–62, fev. 1960. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14399272](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14399272). HSU, D. T.; SANFORD, B. J.; MEYERS, K. K.; LOVE, T. M.; HAZLETT, K. E.; WALKER, S. J.; MICKEY, B. J.; KOEPPE, R. A.; LANGENECKER, S. A.; ZUBIETA, J.-K. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. Molecular psychiatry, v. 20, n. 2, p. 193–200, fev. 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600108](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600108). HSU, D. T.; SANFORD, B. J.; MEYERS, K. K.; LOVE, T. M.; HAZLETT, K. E.; WANG, H.; NI, L.; WALKER, S. J.; MICKEY, B. J.; KORYCINSKI, S. T.; KOEPPE, R. A.; CROCKER, J. K.; LANGENECKER, S. A.; ZUBIETA, J.-K. Response of the -opioid system to social rejection and acceptance. Molecular psychiatry, v. 18, n. 11, p. 1211–7, nov. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958960](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958960). JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, v. 14, n. 6, p. 540–5, dez. 1991. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888). JOVANOVI, I.; UGRENOVI, S.; LJUBOMIROVI, M.; VASOVI, L.; CUKURANOVI, R.; STEFANOVI, V. Folliculo-stellate cells - potential mediators of the inflammatory-induced hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy elderly individuals. Medical hypotheses, v. 83, n. 4, p. 501–5, out. 2014. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175404](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175404). JURUENA, M. F.; WERNE BAES, C. Von; MENEZES, I. C.; GRAEFF, F. G. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. Current pharmaceutical design, v. 21, n. 11, p. 1369–78, 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564387](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564387). KARP, J. F.; BUTTERS, M. A.; BEGLEY, A. E.; MILLER, M. D.; LENZE, E. J.; BLUMBERGER, D. M.; Mulsant, B. H.; REYNOLDS, C. F. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. The Journal of clinical psychiatry, v. 75, n. 8, p. e785-93, ago. 2014. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191915](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191915). KESSLER, R. C.; ORMEL, J.; PETUKHOVA, M.; MCLAUGHLIN, K. A.; GREEN, J. G.; RUSSO, L. J.; STEIN, D. J.; ZASLAVSKY, A. M.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; ALONSO, J.; ANDRADE, L.; BENJET, C.; DE GIROLAMO, G.; DE GRAAF, R.; DEMYTTENAERE, K.; FAYYAD, J.; HARO, J. M.; HU, C. Y.; KARAM, A.; LEE, S.; LEPINE, J.-P.; MATCHSINGER, H.; MIHAESCU-PINTIA, C.; POSADA-VILLA, J.; SAGAR, R.; USTÜN, T. B. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. Archives of general psychiatry, v. 68, n. 1, p. 90–100, jan. 2011. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199968](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199968). KNOLL, A. T.; CARLEZON, W. A. Dynorphin, stress, and depression. Brain research, v. 1314, p. 56–73, 16 fev. 2010. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782055](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782055). KÖHLER, C. A.; FREITAS, T. H.; MAES, M.; DE ANDRADE, N. Q.; LIU, C. S.; FERNANDES, B. S.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VERONESE, N.; HERRMANN, N.; RAISON, C. L.; MILLER, B. J.; LANCTÔT, K. L.; CARVALHO, A. F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. Acta psychiatrica Scandinavica, v. 135, n. 5, p. 373–387, maio 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122130](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122130). KUPFER, D. J.; FRANK, E.; PHILLIPS, M. L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. Lancet (London, England), v. 379, n. 9820, p. 1045–55, 17 mar. 2012. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189047](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189047). LALANNE, L.; AYRANCI, G.; KIEFFER, B. L.; LUTZ, P.-E. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. Frontiers in psychiatry, v. 5, p. 170, 2014. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538632](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538632). LAMERS, F.; VOGELZANGS, N.; MERIKANGAS, K. R.; DE JONGE, P.; BEEKMAN, A. T. F.; PENNINX, B. W. J. H. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. Molecular psychiatry, v. 18, n. 6, p. 692–9, jun. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089630](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089630). LEVINE, A.; ZAGOORY-SHARON, O.; FELDMAN, R.; LEWIS, J. G.; WELLER, A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. Physiology & behavior, v. 90, n. 1, p. 43–53, 30 jan. 2007. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055006](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055006). LI, W.; SUN, H.; CHEN, H.; YANG, X.; XIAO, L.; LIU, R.; SHAO, L.; QIU, Z. Major Depressive Disorder and Kappa Opioid Receptor Antagonists. Translational perioperative and pain medicine, v. 1, n. 2, p. 4–16, 2016. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213169](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213169). LUFT, C. D. B.; SANCHES, S. de O.; MAZO, G. Z.; ANDRADE, A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. Revista de Saúde Pública, v. 41, n. 4, p. 606–615, ago. 2007. Disponível em: [/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000400015&lng=pt&tng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000400015&lng=pt&tng=pt). LUTZ, P.-E.; KIEFFER, B. L. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends in neurosciences, v. 36, n. 3, p. 195–206, mar. 2013a. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219016](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219016). LUTZ, P.-E.; KIEFFER, B. L. The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction. Current opinion in neurobiology, v. 23, n. 4, p. 473–9, ago. 2013b. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453713](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453713). MACDONALD, K.; THOMAS, M. L.; SCIOLLA, A. F.; SCHNEIDER, B.; PAPPAS, K.; BLEIJENBERG, G.; BOHUS, M.; BEKH, B.; CARPENTER, L.; CARR, A.; DANNLOWSKI, U.; DORAHY, M.; FAHLKE, C.; FINZI-DOTTAN, R.; KARU, T.; GERDNER, A.; GLAESMER, H.; GRABE, H. J.; HEINS, M.; KENNY, D. T.; KIM, D.; KNOOP, H.; LOBBESTAELE, J.; LOCHNER, C.; LAURITZEN, G.; RAVNDAL, E.; RIGGS, S.; SAR, V.; SCHÄFER, I.;

SCHLOSSER, N.; SCHWANDT, M. L.; STEIN, M. B.; SUBIC-WRANA, C.; VOGEL, M.; WINGENFELD, K. Minimization of Childhood Maltreatment Is Common and Consequential: Results from a Large, Multinational Sample Using the Childhood Trauma Questionnaire. *PLoS one*, v. 11, n. 1, p. e0146058, 2016. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26815788](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26815788). MILLER, D. B.; O'CALLAGHAN, J. P. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 51, n. 6 Suppl 1, p. 5–10, jun. 2002. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040534](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040534). MILLIGAN, G.; MURDOCH, H.; KELLETT, E.; WHITE, J. H.; FENG, G.-J. Interactions between G-protein-coupled receptors and periplakin: a selective means to regulate G-protein activation. *Biochemical Society transactions*, v. 32, n. Pt 5, p. 878–80, nov. 2004. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494039](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494039). MIOTTO, K.; CHO, A. K.; KHALIL, M. A.; BLANCO, K.; SASAKI, J. D.; RAWSON, R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia and analgesia*, v. 124, n. 1, p. 44–51, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861439](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861439). MONK; REYNOLDS; KUPFER; BUYSSSE; COBLE; HAYES; MACHEN; PETRIE; RITENOUR. The Pittsburgh Sleep Diary. *Journal of sleep research*, v. 3, n. 2, p. 111–120, jun. 1994. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607115](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607115). MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 25, p. 262–272, 1998. Disponível em: [/www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S0047-2085201400040028100005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S0047-2085201400040028100005&lng=en). NADKARNI, A.; KALSEKAR, I.; YOU, M.; FORBES, R.; HEBDEN, T. Medical costs and utilization in patients with depression treated with adjunctive atypical antipsychotic therapy. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*, v. 5, p. 49–57, 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378778](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378778). OLSCHANSKI, N.; MCINNIS MYERS, M.; HALSETH, M.; CYR, P. L.; BOCKSTEDT, L.; GOSS, T. F.; HOWLAND, R. H. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clinical therapeutics*, v. 35, n. 4, p. 512–22, abr. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490291](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490291). OSBORNE, S.; BIAGGI, A.; CHUA, T. E.; DU PREEZ, A.; HAZELGROVE, K.; NIKKHESLAT, N.; PREVITI, G.; ZUNSZAIN, P. A.; CONROY, S.; PARIANTE, C. M. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood - Depression (PRAM-D) Study. *Psychoneuroendocrinology*, 13 jul. 2018. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033161](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033161). PANKSEPP, J.; HERMAN, B.; CONNER, R.; BISHOP, P.; SCOTT, J. P. The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. *Biological psychiatry*, v. 13, n. 5, p. 607–18, out. 1978. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83167](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83167). PANKSEPP, J.; HERMAN, B. H.; VILBERG, T.; BISHOP, P.; DEESKINAZI, F. G. Endogenous opioids and social behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 4, n. 4, p. 473–87, 1980. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6258111](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6258111). PAPAIOSTAS, G. I.; IONESCU, D. F. Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, v. 20, n. 10, p. 1142–50, out. 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148812](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148812). PERT, C. B.; SNYDER, S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science (New York, N.Y.)*, v. 179, n. 4077, p. 1011–4, 9 mar. 1973. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4687585](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4687585). PFEIFFER, A.; BRANTL, V.; HERZ, A.; EMRICH, H. M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. *Science (New York, N.Y.)*, v. 233, n. 4765, p. 774–6, 15 ago. 1986. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3016896](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3016896). PLEIN, L. M.; RITTNER, H. L. Opioids and the immune system - friend or foe. *British journal of pharmacology*, v. 175, n. 14, p. 2717–2725, jul. 2018. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213891](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213891). PRADHAN, A. A.; BEFORT, K.; NOZAKI, C.; GAVÉRIAUX-RUFF, C.; KIEFFER, B. L. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in pharmacological sciences*, v. 32, n. 10, p. 581–90, out. 2011. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925742](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925742). PRUESSNER, J. C.; WOLF, O. T.; HELLMHAMMER, D. H.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; VON AUER, K.; JOBST, S.; KASPER, F.; KIRSCHBAUM, C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life sciences*, v. 61, n. 26, p. 2539–49, 1997. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416776](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416776). RAFFA, R. B.; FRIDERICH, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 260, n. 1, p. 275–85, jan. 1992. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309873](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309873). ROBINSON, S. A.; ERICKSON, R. L.; BROWNE, C. A.; LUCKI, I. A role for the mu opioid receptor in the antidepressant effects of buprenorphine. *Behavioural brain research*, v. 319, p. 96–103, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818236](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818236). ROJAS-CORRALES, M. O.; BERROCOSO, E.; GIBERT-RAHOLA, J.; MICÓ, J. A. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. *Life sciences*, v. 72, n. 2, p. 143–52, 29 nov. 2002. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417248](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417248). ROJAS-CORRALES, M. O.; BERROCOSO, E.; GIBERT-RAHOLA, J.; MICÓ, J. A. Antidepressant-like effect of tramadol and its enantiomers in reserpinized mice: comparative study with desipramine, fluvoxamine, venlafaxine and opiates. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, v. 18, n. 3, p. 404–11, set. 2004. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15358985](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15358985). ROOS, L. G.; LEVENS, S. M.; BENNETT, J. M. Stressful life events, relationship stressors, and cortisol reactivity: The moderating role of suppression. *Psychoneuroendocrinology*, v. 89, p. 69–77, mar. 2018. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331801](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331801). ROUGEMONT-BÜCKING, A.; GAMMA, F.; PANKSEPP, J. Use of tramadol in psychiatric care: A comprehensive review and report of two cases. *Swiss medical weekly*, v. 147, p. w14428, 2017. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488261](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488261). SHANG, Y.; FILIZOLA, M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *European journal of pharmacology*, v. 763, n. Pt B, p. 206–13, 15 set. 2015. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981301](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981301). SHIPPENBERG, T. S.; HERZ, A. Differential effects of mu and kappa opioid systems on motivational processes. *NIDA research monograph*, v. 75, p. 563–66, 1986. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2829003](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2829003). SLAVICH, G. M.; TARTTER, M. A.; BRENNAN, P. A.; HAMMEN, C. Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. *Psychoneuroendocrinology*, v. 49, p. 141–9, nov. 2014. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086307](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086307). SMITH, H. S. The Numerical Opioid Side Effect (NOSE) Assessment Tool. *Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation*, v. 1, n. 3, p. 3–6, 4 jan. 2005. Disponível em: [/www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/142701n03_02](http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/142701n03_02). SPANAGEL, R.; HERZ, A.; SHIPPENBERG, T. S. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 89, n. 6, p. 2046–50, 15 mar. 1992. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347943](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347943). SPENCER, C. The efficacy of intramuscular tramadol as a rapid-onset antidepressant. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, v. 34, n. 6, p. 1032–3, dez. 2000. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127616](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127616). STALDER, T.; KIRSCHBAUM, C.; KUDIELKA, B. M.; ADAM, E. K.; PRUESSNER, J. C.; WÜST, S.; DOCKRAY, S.; SMYTH, N.; EVANS, P.; HELLMHAMMER, D. H.; MILLER, R.; WETHERELL, M. A.; LUPHEN, S. J.; CLOW, A. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*, v. 63, p. 414–32, jan. 2016. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563991](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563991). STEIN, C. Opioids, sensory systems and chronic pain. *European journal of pharmacology*, v. 716, n. 1–3, p. 179–87, 15 set. 2013. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23500206](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23500206). SYED, S. A.; BEUREL, E.; LOEWENSTEIN, D. A.; LOWELL, J. A.; CRAIGHEAD, W. E.; DUNLOP, B. W.; MAYBERG, H. S.; DHABHAR, F.; DIETRICH, W. D.; KEANE, R. W.; DE RIVERO VACCARI, J. P.; NEMEROFF, C. B. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. *Neuron*, v. 99, n. 5, p. 914–924.e3, 5 set. 2018. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146307](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146307). SZKUTNIK-FIEDLER, D.; KUS, K.; BALCERKIEWICZ, M.; GRZEKOWIAK, E.; NOWAKOWSKA, E.; BURDA, K.; RATAJCZAK, P.; SADOWSKI, C. Concomitant use of tramadol and venlafaxine - evaluation of antidepressant-like activity and other behavioral effects in rats. *Pharmacological reports: PR*, v. 64, n. 6, p. 1350–8, 2012. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406745](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406745). TADI, A.; WACHTLIN, D.; BERGER, M.; BRAUS, D. F.; VAN CALKER, D.; DAHMEN, N.; DREIMÜLLER, N.; ENGEL, A.; GORBULEV, S.; HELMREICH, I.; KAISER, A.-K.; KRONFELD, K.; SCHLICHT, K. F.; TUSCHER, O.; WAGNER, S.; HIEMKE, C.; LIEB, K. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression--The EMC trial. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 4, p. 705–16, abr. 2016. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899588](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899588). TAO, R.; AUERBACH, S. B. Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin efflux in the rat central nervous system. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 303, n. 2, p. 549–56, nov. 2002. Disponível em: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12388635](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12388635). TAYAL, V.; KALRA, B. S.; CHAWLA, S. Evaluation of antidepressant activity of tramadol in

mice. Indian journal of pharmacology, v. 40, n. 3, p. 129–30, jun. 2008. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040941>. VALKANOV, V.; EBMEIER, K. P.; ALLAN, C. L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Journal of affective disorders, v. 150, n. 3, p. 736–44, 25 set. 2013. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870425>. VREEBURG, S. A.; HOOGENDIJK, W. J. G.; VAN PELT, J.; DERIJK, R. H.; VERHAGEN, J. C. M.; VAN DYCK, R.; SMIT, J. H.; ZITMAN, F. G.; PENNINX, B. W. J. H. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. Archives of general psychiatry, v. 66, n. 6, p. 617–26, jun. 2009. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487626>. WADENBERG, M.-L. G. A review of the properties of spiradoline: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist. CNS drug reviews, v. 9, n. 2, p. 187–98, 2003. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847558>. WILHELM, I.; BORN, J.; KUDIELKA, B. M.; SCHLOTZ, W.; WÜST, S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? Psychoneuroendocrinology, v. 32, n. 4, p. 358–66, maio 2007. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408865>. WILLIAMS, L. M.; DEBATTISTA, C.; DUCHEMIN, A.-M.; SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. Translational psychiatry, v. 6, p. e799, 3 maio 2016. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138798>. WIUM-ANDERSEN, M. K.; ØRSTED, D. D.; NIELSEN, S. F.; NORDESTGAARD, B. G. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. JAMA Psychiatry, v. 70, n. 2, p. 176, 1 fev. 2013. Disponível em: /archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamapsychiatry.102>. YANG, Q.-Z.; LU, S.-S.; TIAN, X.-Z.; YANG, A.-M.; GE, W.-W.; CHEN, Q. The antidepressant-like effect of human opiorphin via opioid-dependent pathways in mice. Neuroscience letters, v. 489, n. 2, p. 131–5, 4 fev. 2011. Disponível em: /www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145938>. YOUNG, E. A.; CARLSON, N. E.; BROWN, M. B. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. Neuropsychopharmacology, v. 25, n. 2, p. 267–276, 2001.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Outros	UPC.pdf
Orçamento	Orcamento.pdf
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao_de_Biorrepositorio.pdf
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Instituicao_e_Infraestrutura.pdf

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: 2 anos