

## **CAPÍTULO 7**

# **PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DOS TRANSTORNOS DEPRESIVOS**

Ricardo Alberto Moreno  
Lilian Hupfeld Moreno

## Aspectos-chave

- Os transtornos depressivos (TD) constituem estado sindrômico e Heterogêneo, que engloba várias formas clínicas. O tratamento requer um planejamento que inclua elementos biológicos, psicológicos, socioculturais e ambientais.
- Os objetivos do tratamento antidepressivo são: remissão máxima possível dos sintomas que caracterizam o episódio depressivo, melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional.
- Recuperação do funcionamento psicossocial, fatores estes que indicam bom prognóstico, consequentemente diminuindo o risco de recorrência.
- A maioria dos pacientes vai necessitar de 6 semanas para a melhora clínica parcial. É difícil obter a eficácia plena dos medicamentos antidepressivos tradicionais em menos de 4 semanas e poucos pacientes exibem melhora significativa com menos de 2 semanas de tratamento.
- Todos os pacientes que respondem ou remitem a uma determinada dose devem manter-se com essa dose por pelo menos 6 a 12 meses, o que reduz substancialmente o risco de recaída (retorno dos sintomas do mesmo episódio agudo).
- Em torno de 60% dos pacientes que apresentam um episódio depressivo apresentarão novos episódios ao longo da vida, o que caracteriza a depressão recorrente.
- No Brasil o Sistema Único de Saúde dispõe de Sertralina e Fluoxetina (primeira linha) e Amitriptilina e Nortriptilina (segunda linha) e seu uso nos Transtornos Depressivos segue o mesmo protocolo das diretrizes internacionais.
- A escolha do tipo de tratamento psicológico deve levar em conta a eficácia, qualidade e disponibilidade do tratamento, assim como a preferência do paciente.
- O estabelecimento de um plano de tratamento individualizado para o paciente e sua família é fundamental antes do início de qualquer abordagem terapêutica, pois leva em consideração aspectos do desenvolvimento, dos fatores de estresse e de psicoeducação.

# Protocolo de tratamento dos transtornos depressivos

O advento da farmacoterapia tornou a depressão um problema médico passível de tratamento. Além disso, as abordagens não farmacológicas envolvendo suporte familiar, terapia, atividade física e psicoeducação também são importantes e relevantes para a melhora do paciente. Trata-se de doenças com elevado índice de morbimortalidade e que requerem intervenção multiprofissional.

O tratamento do episódio agudo visa a remissão dos sintomas e muitos pacientes apresentam recorrências ao longo da vida, necessitando de tratamento preventivo. Por volta de um terço dos pacientes não responderá a dois tratamentos antidepressivos adequados e entrarão no protocolo de tratamento de depressões resistentes. Crianças, adolescentes, adultos e idosos são passíveis de ter episódio depressivo, dada a prevalência importante da doença ao longo da vida. Para cada faixa etária diretrizes de tratamento são oferecidas para garantir eficácia-tolerabilidade e particularmente a segurança ao paciente.

Os transtornos depressivos (TD) constituem estado sindrômico e heterogêneo que engloba várias formas clínicas, complexidade em sua evolução e diferentes respostas ao tratamento. Portanto, o tratamento requer de um planejamento que inclua elementos biológicos, psicológicos, socioculturais e ambientais (tabela 1.). O plano inicial do tratamento agudo dirige-se aos diagnósticos e necessidades psiquiátricas do paciente, e caso haja necessidade de informações ou procedimentos adicionais, estes devem ser contemplados.

Tabela 1. Elementos necessários para a elaboração do planejamento terapêutico

| Elementos necessários para a elaboração do planejamento terapêutico |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                                                                  | Avaliação de risco de suicídio, bipolaridade, comorbidades psiquiátricas ou não psiquiátricas e uso concomitante de outras medicações.                                                                                                                                                                   |
| 2.                                                                  | Escolher tratamentos farmacológicos e não farmacológicos baseados em evidências científicas.                                                                                                                                                                                                             |
| 3.                                                                  | Compartilhe o diagnóstico(s) e a decisão terapêutica com o paciente e sua família.                                                                                                                                                                                                                       |
| 4.                                                                  | Avaliação dos tratamentos prévios: dose, duração, resposta e efeitos colaterais.                                                                                                                                                                                                                         |
| 5.                                                                  | Uso de escalas validadas de avaliação para monitorar resultados e orientar decisões clínicas.                                                                                                                                                                                                            |
| 6.                                                                  | Hipótese diagnóstica do episódio atual, de especificadores de subtipo clínico e do transtorno de base.                                                                                                                                                                                                   |
| 7.                                                                  | Diagnósticos diferenciais (eventualmente necessitando investigação clínica adicional).                                                                                                                                                                                                                   |
| 8.                                                                  | Presença de doença ou transtornos comórbidos médico-clínicos ou psiquiátricos (respeitando a hierarquia de abordagem terapêutica, isto é, primeiro a estabilização do humor e a seguir ou em paralelo a da comorbidade – cujo tratamento pode ser diferente do tratamento do episódio depressivo atual). |





|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9. Aspectos familiares: verificar se a família é disfuncional, rastrear história psiquiátrica, determinar necessidade de abordagem psicoeducacional e/ou terapêutica clínica.                                                                                                                                |
| 10. Aspectos ambientais: orientação sobre mudanças no estilo de vida, preservação do ciclo circadiano (evolução do organismo no dia a dia) e/ou orientação no ambiente de trabalho.                                                                                                                          |
| 11. Risco de auto/heteroagressão e necessidade de internação psiquiátrica para proteger e tratar o paciente.                                                                                                                                                                                                 |
| 12. Estimular fatores de proteção e reduzir fatores de risco para recaída ou recorrência.                                                                                                                                                                                                                    |
| 13. Determinação da adesão ao tratamento, tolerabilidade, segurança e melhora precoce nas primeiras duas semanas do início do tratamento. As avaliações posteriores devem ser a cada duas a quatro semanas na fase aguda do tratamento e a cada seis meses na fase de manutenção (prevenção em longo prazo). |

Fonte: Modificado de Kennedy SH et al. 2016

Também desempenham papel importante fatores como eficácia, tolerabilidade e segurança em curto e longo prazo, potenciais interações medicamentosas, simplicidade de uso, resultados de tratamentos anteriores, custo do tratamento, marca (formulação original, genérico/similar, manipulado), preferência do paciente e efetividade do tratamento, isto é, se o tratamento atinge seu objetivo no mundo real. A seguir descrevemos os princípios a serem seguidos para o manejo adequado da farmacoterapia.

O objetivo do tratamento antidepressivo é:

- remissão máxima possível dos sintomas que caracterizam o episódio depressivo
- melhora na qualidade de vida e na capacidade funcional
- recuperação do funcionamento psicossocial, fatores estes que indicam bom prognóstico, consequentemente diminuindo o risco de recorrência<sup>52</sup>

O papel do antidepressivo é atender aos princípios gerais de melhora clínica do paciente, incluindo remissão dos sintomas, inclusive de doença aguda.

- **Resposta/Melhora clínica parcial:** redução maior ou igual a 50% de pontuação em escalas de avaliação padronizadas de sintomas depressivos ou de acordo com o critério clínico.
- **Remissão dos sintomas:** ausência de sinais e sintomas do episódio atual e a recuperação funcional do paciente. A persistência de sintomas residuais subssindrômicos se associa com maior risco de recorrências.
- **Fase aguda do tratamento:** inclui dois a três primeiros meses e tem como objetivo a resposta (melhora clínica parcial) ou a remissão dos sintomas depressivos. A maioria dos pacientes vai necessitar de 6 semanas para a melhora clínica parcial. É difícil obter a eficácia plena dos medicamentos antidepressivos em menos de 4 semanas e poucos pacientes exibem melhora significativa com menos de 2 semanas de tratamento. Todos os pacientes

que respondem ou remitem a uma determinada dose devem manter-se com essa dose por pelo menos 6 a 12 meses, o que reduz substancialmente o risco de recaída (retorno dos sintomas do mesmo episódio agudo). O paciente assintomático por seis meses é considerado como recuperado do episódio depressivo.

Em torno de 60% dos pacientes que apresentam um episódio depressivo apresentarão novos episódios ao longo da vida, o que caracteriza a depressão recorrente. Há fatores de risco para recorrência que auxiliam o clínico na identificação destes pacientes (Tabela 2.)

**Tabela 2. Fatores associados com o aumento do risco de recorrência no TD**

| <b>Fatores associados com aumento do risco de recorrência no TD</b>                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 3 episódios depressivos                                                                                                         |
| Elevada taxa pregressa de recorrências (por exemplo, dois episódios em cinco anos)                                                |
| Episódios prévios nos anos anteriores                                                                                             |
| Sintomas residuais durante a fase de continuação do tratamento                                                                    |
| Sintomas residuais subsindrômicos (sintomas que não preenchem critérios para o diagnóstico de um episódio depressivo) na remissão |
| Transtorno distímico concomitante (depressão dupla) – atualmente transtorno depressivo persistente                                |
| Gravidade dos episódios (inclui suicidalidade e psicose)                                                                          |
| Longos episódios anteriores                                                                                                       |
| Recaída após parada da medicação                                                                                                  |
| Abuso de substâncias concomitantes atualmente                                                                                     |
| Transtorno de ansiedade concomitantes                                                                                             |
| História familiar de TDM em parentes de primeiro grau                                                                             |
| Início antes dos 30 anos                                                                                                          |

**Fonte: Bauer M et al 2015, Kennedy SH et al 2016**

**Manutenção do tratamento em longo prazo:** Alguns pacientes necessitarão da continuidade em longo prazo do tratamento com o objetivo de evitar o surgimento de um novo episódio depressivo (recorrências). Nesses casos o tratamento deve se estender por pelo menos três a cinco anos, e em alguns casos ser vitalício ou enquanto houver risco. Recomenda-se manter o tempo todo a mesma dose que foi necessária para atingir a remissão aguda dos sintomas<sup>7 23</sup>. Esta manutenção está indicada em pacientes deprimidos com grande risco de recorrência ao longo da vida, como é o caso de:

- depressões crônicas (duração acima de dois anos)
- episódios graves (com tentativas de suicídio ou presença de sintomas psicóticos)
- depressões resistentes a tratamento (falta de resposta anterior a pelo menos dois tipos de antidepressivos)
- depressões recorrentes (três ou mais episódios ao longo da vida)
- depressão no idoso (início acima dos 65 anos)
- presença de sintomas residuais
- episódios de difícil tratamento
- história de recorrência quando se descontinua o antidepressivo

**Retirada abrupta da medicação:** No tratamento agudo e de manutenção a retirada abrupta da medicação, intencional ou não, pode levar a sintomas que devem ser diferenciados entre:

- recorrência depressiva (retorno dos sintomas do episódio depressivo)
- efeito rebote (retorno da sintomatologia original, mas com grande intensidade)
- síndrome de descontinuação abrupta da medicação

**Síndrome de descontinuação abrupta:** pode aparecer nas primeiras 48 horas e se caracterizada por sintomas físico-clínicos como tonturas, perturbação sensorial e do equilíbrio, náusea ou vômitos, fadiga, cefaleia, instabilidade de marcha, irritabilidade, vertigem, sensação de desmaio ou insônia.

A etiologia (causa) desta síndrome provavelmente se relaciona inversamente à duração da meia vida do medicamento. Em alguns casos o paciente pode apresentar ataques de pânico, arritmias cardíacas e menos frequentemente, agitação. Pode ocorrer com antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoaminoxidase (IMAO) irreversíveis, inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), ou de ação dual como a venlafaxina. Em geral estes sintomas são de intensidade leve.

**Retirada do antidepressivo:** Recomenda-se que o antidepressivo seja reduzido de forma gradativa, mediante retirada imediata de 50% da dose e 25% a cada três dias caso o paciente esteja fazendo uso da medicação há pouco tempo (Moreno RA 2018). No tratamento de manutenção recomenda-se fazê-lo ao longo de três a quatro meses para evitar os sintomas de descontinuação. É importante observar o eventual aparecimento de sintomas de recorrência depressiva nesta fase de redução. O paciente deve ser monitorado de perto por até dois meses após a suspensão completa da medicação.

## A escolha do antidepressivo, modo de usar, formas de apresentação e posologia

Atualmente dispomos de mais de 20 antidepressivos diferentes comercializados, sua indicação é baseada em diretrizes e se dividem em primeira, segunda e terceira linha de escolha de acordo com as evidências de pesquisa e de consenso de especialistas. Estes guias de tratamento de depressão servem de orientação para definir a escolha de acordo com as necessidades do paciente e o conhecimento do médico (tabela 3 a, b).

**Tabela 3a. Antidepressivos de Primeira linha e nível de 1 de evidência.**

| Antidepressivos de Primeira Linha e Nível 1 de evidência |                                                                                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| AGOMELATINA                                              | Agonista MT1, MT2. Antagonista 5-HT2                                                                                                             | 25-50 mg   |
| BUPROPIONA                                               | ISRND                                                                                                                                            | 150-300 mg |
| CITALOPRAM                                               | ISRS                                                                                                                                             | 20-40 mg   |
| DESVENLAFAXINA                                           | ISRSN                                                                                                                                            | 50-100 mg  |
| DULOXETINA                                               | ISRSN                                                                                                                                            | 60 mg      |
| ESCITALOPRAM                                             | ASRS                                                                                                                                             | 1--20mg    |
| FLUOXETINA                                               | ISRS                                                                                                                                             | 20-60 mg   |
| FLUVOXAMINA                                              | ISRS                                                                                                                                             | 100-300 mg |
| MIANSERINA                                               | $\alpha$ 2-agonista adrenérgico; antagonista 5-HT2                                                                                               | 60-120 mg  |
| MILNACIPRANO                                             | ISNS                                                                                                                                             | 100 mg     |
| MIRTAPAZINA                                              | $\alpha$ 2-agonista adrenérgico; antagonista 5-HT2                                                                                               | 15-45 mg   |
| PAROXETINA                                               | ISRS                                                                                                                                             | 20-50 mg   |
| PAROXETINA CR                                            |                                                                                                                                                  | 12,5-25 mg |
| SERTRALINA                                               | ISRS                                                                                                                                             | 50-200 mg  |
| VENLAFAXINA                                              | ISRSN                                                                                                                                            | 75-225 mg  |
| VORTIOXETINA                                             | ISRS; agonista 5-HT <sub>1</sub> ; agonista parcial 5-HT <sub>1b</sub> ; antagonista 5-HT <sub>10</sub> ; 5-HT <sub>3A</sub> ; 5-HT <sub>7</sub> | 10- 20mg   |

Fonte: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments.

**Tabela 3b. Antidepressivos de Segunda e Terceira linha e nível de 1 de evidência.**

| Antidepressivos de Segunda Linha e Nível 1 de evidência  |                                           |                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| AMITRIPTILINA, CLOMIPRAMINA e outros                     | ADT                                       | Variada                             |
| LEVOMILNACIPRANO                                         | ISRN                                      | 40-120 mg                           |
| MOCLOBEMIDA                                              | IMAO Reversível                           | 300-600 mg                          |
| QUETIAPINA                                               | Antipsicótico atípico                     | 150-300 mg                          |
| SELEGILINA                                               | IMAO Irreversível                         | 6- 12 mg transdérmico               |
| TRAZODONA                                                | ISRS, antagonista 5-HT2                   | 150-300 mg                          |
| VILAZODONA                                               | ISRS, agonista parcial 5-HT <sub>1a</sub> | 20-40 mg (titular a partir de 10mg) |
| Antidepressivos de Terceira Linha e Nível 1 de evidência |                                           |                                     |
| FENELINA                                                 | IMAO Irreversível                         | 45-90 mg                            |
| TRANILCIPROMINA                                          | IMAO Irreversível                         | 20-60mg                             |
| REBOXETINA                                               | ISRN                                      | 8-10mg                              |

Fonte: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments.

Todos antidepressivos têm evidência de maior eficácia em comparação a placebo, e podem ser usados no tratamento do transtorno depressivo (TD). A escolha do antidepressivo deve se basear em características do paciente e do medicamento, descritos a seguir:

- **do paciente:** aspectos clínicos do episódio depressivo atual (tabela 4), histórico longitudinal (episódios anteriores), presença de comorbidades psiquiátricas ou clínicas, história pessoal (adesão ao tratamento), resposta anterior e efeitos colaterais de determinada medicação e preferência do paciente;
- **do medicamento:** eficácia comparativa (nem todos os antidepressivos são igualmente eficazes), tolerabilidade comparativa (potencial de efeitos colaterais de acordo com o perfil farmacológico da medicação), potencial de interação com outras medicações (psiquiátricas ou não), simplicidade de uso, custo e disponibilidade de acesso para o paciente. Seu uso em populações específicas como crianças, adolescentes, idosos, durante a gravidez e na lactação, também devem ser considerados<sup>24</sup>.

**Tabela 4. Escolha do antidepressivo de acordo com características clínicas do episódio atual.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Escolha do antidepressivo - especificadores</b></p> <p><b>Depressão psicótica</b><br/>Combinação antidepressivo mais antipsicótico (Nível 1)</p> <p><b>Depressão ansiosa</b><br/>Antidepressivo aprovado para TAG (Nível 4)</p> <p><b>Depressão atípica, melancólica, sazonal</b><br/>Não há comprovação de superioridade (Nível 2)</p> <p><b>Depressão catatônica</b><br/>Associação com benzodiazepínicos (Nível 3)</p> <p><b>Depressão mista</b><br/>Lurasidona ou ziprazidona (Nível 2 e 3)</p> | <p><b>Nível de evidência:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Meta-análise com intervalo de confiança reduzido e/ou 2 ou mais estudos clínicos caso-controle randomizados com tamanho adequado de amostra e utilização de placebo</li> <li>2. Meta-análise com intervalo de confiança amplo e/ou 1 ou mais estudos clínicos caso-controle randomizado com tamanho adequado de amostra</li> <li>3. Estudo clínico caso-controle randomizado com amostra reduzida ou estudos controlados não-randomizados prospectivos ou relatos de casos ou estudos retrospectivos de boa qualidade</li> <li>4. Opinião/consenso de experts</li> </ol> <p>Tratamento de primeira linha - nível de evidência 1 ou 2+suporte clínico<br/>segunda linha - nível de evidência 3 + suporte clínico<br/>terceira linha - nível de evidência 4 + suporte clínico</p> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: Criação própria

**Tabela 5. Escolha do antidepressivo de acordo com características clínicas do episódio atual.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Escolha do antidepressivo - dimensões</b></p> <p><b>Disfunção cognitiva</b><br/>Vortioxetina (Nível 1), duloxetina e bupropiona (Nível 2)<br/>ISRS (Nível 2), moclobemida (Nível 2)</p> <p><b>Distúrbio do sono</b><br/>Agomelatina (Nível 1)<br/>Mirtazapina, quetiapina e trazodona (Nível 2)</p> <p><b>Sintomas somáticos</b><br/>Bupropiona (fadiga) (Nível 1)<br/>Duloxetina (dor) (Nível 2)<br/>Duloxetina (energia) (Nível 2)</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: Criação própria

Os medicamentos antidepressivos são agrupados em várias classes de drogas com pequenas diferenças em seus mecanismos de ação e são largamente utilizados no tratamento do TD no mundo todo.

Pequenas diferenças são observadas entre as drogas ativas em ensaios controlados com



placebo. Há maior variabilidade de eficácia e aceitabilidade quando os antidepressivos são comparados entre si. Revisão sistemática e metanálise de rede <sup>10</sup> comparou 21 dos principais antidepressivos (de primeira e de segunda geração) e placebo, concluindo que todos os antidepressivos incluídos na metanálise foram mais eficazes que placebo no tratamento do TD em adultos. Os antidepressivos com maior eficácia foram agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina e vortioxetina; com menor eficácia comparativa estavam fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina e trazodona. Agomelatina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina e vortioxetina foram os antidepressivos mais bem tolerados e os que se associavam com maiores taxas de abandono do tratamento foram amitriptilina, clomipramina, duloxetine, fluvoxamina, reboxetina, trazodona e venlafaxina. Comparando a relação maior resposta e menor taxa de abandono do tratamento encontramos escitalopram, mirtazapina, paroxetina, agomelatina e sertralina. Como opções menos favoráveis por estarem associados com eficácia inferior e menor aceitabilidade estavam reboxetina, trazodona e fluvoxamina.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde dispõe de Sertralina e Fluoxetina (primeira linha) e Amitriptilina e Nortriptilina (segunda linha) e seu uso nos Transtornos Depressivos segue o mesmo protocolo das diretrizes internacionais <sup>10 23</sup>. A seguir descrevemos os princípios de utilização das medicações antidepressivas disponíveis no SUS.

**Tabela 6 e 7. Principais Antidepressivos disponíveis no SUS**

|                  | DOSE INICIAL (mg) | DOSE USUAL/DIA (mg) | POSOLOGIA             | USO COM CAUTELA                                                                                                                                                                                                                    | CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS  |                  |               |                        |                                                                           |
|------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|---------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| tricíclicos      |                   |                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                  |               |                        |                                                                           |
| amitriptilina    | 25                | 75 a 300            | Dose única a noite    | Diabetes, risco de convulsão<br><br>Doença cardiovascular (em especial alterações na condução cardíaca), prostatismo, retenção urinária, íleo paralítico, glaucome de ângulo estreito, hipertireoidismo<br>doença hepática e renal | IAM recente (3 a 4 semanas) |                  |               |                        |                                                                           |
| nortriptilina    | 25                | 25 a 100            | Dose única a noite    | Diabetes, risco de convulsão<br><br>Doença cardiovascular (em especial alterações na condução cardíaca), prostatismo, retenção urinária, íleo paralítico, glaucome de ângulo estreito, hipertireoidismo<br>doença hepática e renal | IAM recente (3 a 4 semanas) |                  |               |                        |                                                                           |
| ISRS             |                   |                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                  |               |                        |                                                                           |
| Sertalina        | 25                | 50 a 200            | Dose única pela manhã | Risco de convulsão, gota<br><br>Uso de antiagregantes e antiplaquetários (risco de sangramento)                                                                                                                                    | Uso de dissulfiram          |                  |               |                        |                                                                           |
| Fluoxetina       | 20                | 20 a 80             | Dose única pela manhã | Risco de convulsão<br><br>Uso de antiagregantes e antiplaquetários (risco de sangramento)                                                                                                                                          | Uso de tioridazina          |                  |               |                        |                                                                           |
| EFEITOS ADVERSOS |                   |                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                  |               |                        |                                                                           |
|                  | Anticolinérgicos  | Sedação             | Insônia/agitação      | Hipotensão postural                                                                                                                                                                                                                | Náusea                      | Disfunção sexual | Ganho de peso | Letalidade (sobredose) | Específicos                                                               |
| Tricíclicos      |                   |                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                  |               |                        |                                                                           |
| amitriptilina    | ++                | ++                  | -                     | ++                                                                                                                                                                                                                                 | -                           | +                | ++            | Alta                   |                                                                           |
| nortriptilina    | +                 | +                   | +                     | +                                                                                                                                                                                                                                  | -                           | +                | -             | Alta                   |                                                                           |
| ISRS             |                   |                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                    |                             |                  |               |                        |                                                                           |
| Sertralina       | -                 | -                   | +                     | -                                                                                                                                                                                                                                  | ++                          | ++               | -             | Baixa                  | Perda de peso SIADH, hiponatremia, sangramentos, síndrome serotoninérgica |
| Flouxetina       | -                 | -                   | +                     | -                                                                                                                                                                                                                                  | ++                          | ++               | -             | Baixa                  | Perda de peso SIADH, hiponatremia, sangramentos, síndrome serotoninérgica |

**Fonte:** Adaptado de Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária baseadas em evidências

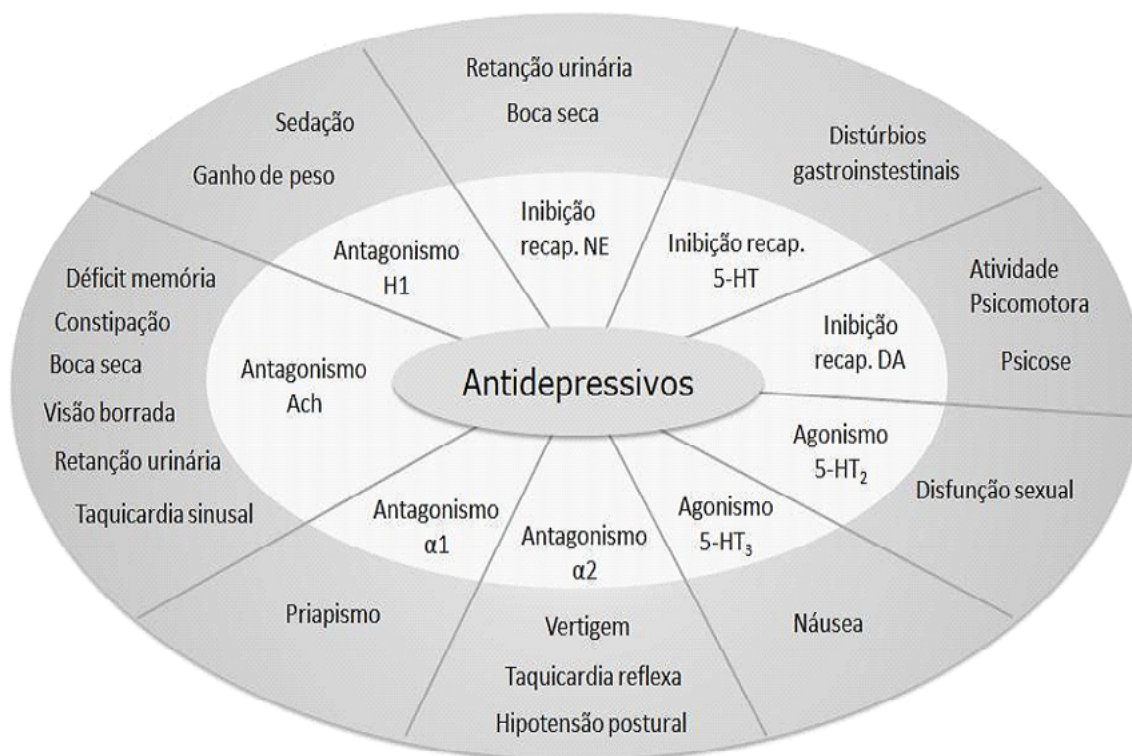
Para uma boa prática clínica recomenda-se usar o antidepressivo em dose terapêutica, incrementando a dose de acordo com eficácia e tolerabilidade até a dose máxima indicada pela posologia, por tempo adequado (mínimo de 6 a 8 semanas) antes de considerar que o paciente seja não respondedor ao composto. Se não houver qualquer resposta depois de duas semanas, pode-se trocar o antidepressivo. Recomenda-se retirada gradual e início do novo tratamento concomitantemente de forma gradual.

## Forma da apresentação e faixa terapêutica dos principais medicamentos antidepressivos <sup>19 29</sup>

### Tolerabilidade – efeitos colaterais

Os potenciais efeitos colaterais dos medicamentos antidepressivos estão associados com sua afinidade pelos receptores muscarínicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e alfa-1 adrenérgicos (Figura 1 e Tabela 8).

**Figura 1. Efeitos colaterais correlacionados com a ação nos receptores**



Fonte: Richelson E, 1993; Moreno RA, 2018; Schatzberg et al. 2019

Recap.= recaptação; H<sub>1</sub>= receptor de histamina tipo 1; DA= dopamina; 5-HT<sub>2</sub> = receptor de serotonina tipo 2; 5-HT<sub>3</sub> = receptor de serotonina tipo 3; 5-HT= receptor de serotonina; NE = receptor de norepinefrina; α<sub>1</sub> = receptor alfa um adrenérgico; α<sub>2</sub> = receptor alfa dois adrenérgico; Ach = receptor de acetilcolina; GI= gastrintestinal.

Efeitos colaterais relacionados ao bloqueio de receptores.

Tabela 8. Efeitos colaterais correlacionados com a ação nos receptores

| Anticolinérgicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Serotoninérgicos (5HT <sub>2</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| boca seca<br>vista turva<br>aumento da pressão ocular<br>taquicardia<br>constipação<br>diaforese<br>tontura<br>aumento da sudorese<br>insônia<br>ganho de peso<br>confusão mental, convulsão<br>Diminuição da libido, retardo de orgasmo, ou anorgasmia, retrado ejaculatório<br>Hesitação ou retenção urinária<br>disfunção de memória | Náusea, Vômito, Dispepsia<br>Dor abdominal (cólicas), diarreia<br>Perda ou ganho de peso<br>Ansiedade, agitação, inquietação<br>Nervosismo, insônia. Tontura, sonolência<br>Ciclagem para mania<br>Cefaléia, termores, alterações de sono (insônia, sonolência)<br>Sudorese<br>Diminuição da libido, retardo de orgasmo, ou anorgasmia, retrado ejaculatório<br>Fadiga, tontura, hipotensão<br>Irritabilidade, ideação intensa e intrusiva de suicídio, síndrome de rash cutâneo, artralgia, e linfadenopatia, inchaço de face e mãos, síndrome extrapiramidal (acatisia, discinesia, distonia) |
| alfa-1 adrenérgicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Histaminérgicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| hipotensão postural<br>taquicardia reflexa<br>coriza<br>tontura<br>disfunção erétil e ejaculatória<br>vertigens<br>tremores                                                                                                                                                                                                             | Sonolência, sedação<br>fadiga<br>tontura<br>náusea<br>aumento de apetite, ganho de peso<br>hipotensão postural<br>potencialização de drogas depressoras centrais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Fonte: Moreno RA, 2018; Schatzberg et al. 2019; Balwin D et al. 2008.

Muitos pacientes com transtorno depressivo tomam outros medicamentos para tratar comorbidade médica ou psiquiátrica. A interação medicamentosa pode reduzir a eficácia do antidepressivo ou de outros medicamentos ou ainda aumentar os efeitos adversos (Tabelas 6, 7, 8). Antidepressivos e antipsicóticos são metabolizados primariamente através da via metabólica enzimática do citocromo P450 (CYP). Muitos antidepressivos são substrato de diversas enzimas do CYP. A agomelatina e a duloxetina são metabolizadas primariamente pela via CYP 1A2 e não devem ser coadministradas com medicamentos que potencialmente inibem a CYP 1A2, como cimetidina, ticlopidina e ciprofloxacina.

De outro lado, vários antidepressivos e antipsicóticos atuam como inibidores específicos de isoenzimas do CYP (Tabela 6). Interações medicamentosas clinicamente relevantes geralmente são causadas por potentes inibidores do CYP, como fluoxetina (CYP2D6), paroxetina (CYP2D6), e fluvoxamina (CYP1A2, 2C19 e 3A4). Interações com inibidores moderados do CYP, como bupropiona, duloxetina e sertralina (CYP2D6) raramente possuem relevância clínica exceto em doses altas.

Embora não seja uma interação farmacocinética, a síndrome serotoninérgica e/ou a crise hipertensiva pode ocorrer quando medicamentos com ação serotoninérgica ou simpatomimética são combinadas com inibidores da MAO, inclusive com o inibidor reversível da MAO-A, moclobemida, irreversíveis da MAO-B, selegilina e inibidores não seletivos da MAO-A e MAO-B, como fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida. A síndrome serotoninérgica é raramente observada exceto em casos de superdose ou na combinação de múltiplas medicações serotoninérgicas (por exemplo, antidepressivos - ISRS, com ação dual - ISRSN, ou tramadol) <sup>23</sup>.

Os testes farmacogenéticos para as enzimas do CYP estão disponíveis em nosso meio, mas, devido à falta de estudos randomizados e controlados em larga escala para examinar sua utilidade, a Rede Canadense de Tratamento de Ansiedade e Humor (CANMAT) não o recomenda na prática clínica <sup>23</sup>. Há a necessidade de maior treinamento do psiquiatra clínico, novas diretrizes instrutivas, atentar para a polifarmácia (uma realidade no mundo real), e considerar outros fatores clínicos na interpretação dos resultados. De outro lado, alguns advogam que há dados suficientes para incorporá-lo na prática clínica em situações particulares como efeitos colaterais e ineficácia antidepressiva <sup>50</sup>.

**Tabela 9. Interações farmacológicas clinicamente significativas**

| <b>Interações farmacológicas clinicamente significativas, resultado da inibição de isoenzimas (enzimas que diferem na sequência de aminoácidos, mas que catalisam a mesma reação química) do citocromo P450 (CYP). Inibição CYP P450.</b> |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CYP1A2</b>                                                                                                                                                                                                                             | <b>Agomelatina</b><br>Cafeína<br><b>Clozapina</b><br><b>Duloxetina</b><br>Mexiletina                                                                                | Naproxeno<br><b>Olanzapina</b><br><b>Risperidona</b><br>Tacrina<br>Teofilina<br>Varfarina                                          |
| <b>CYP2C19</b>                                                                                                                                                                                                                            | Antiarrítmicos<br>Antiepilépticos<br>(Diazepam, fenitoína, fenobarbital)<br>Indometacina                                                                            | Omeprazol<br>Primidona<br>Propranolol<br>Varfarina                                                                                 |
| <b>CYP2D6</b>                                                                                                                                                                                                                             | Antidepressivos tricíclicos<br>Beta bloqueadores (metoprolol, propranolol)<br>Codeína e outros opioides (reduz efeito)<br><b>Olanzapina</b>                         | <b>Risperidona</b><br><b>Vortioxetina</b><br>Tamoxifeno<br>Tramadol                                                                |
| <b>CYP3A4</b>                                                                                                                                                                                                                             | Amiodarona<br>Antiarrítmicos (quinidina)<br>Anti-histamínicos (astemizol, clorfeniramina)<br>Antagonistas bloqueadores de canal de cálcio<br>(diltiazem, verapamil) | <b>Levomilnaciprano</b><br>Antibacterianos macrolídeos<br>(claritromicina, eritromicina)<br><b>Metadona</b><br><b>Fenotiazinas</b> |



|                                                                                                                          |                                                                                                              |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          | <b>Haloperidol</b><br>Inibidores da protease HIV<br>Estatinas<br>Imunomoduladores (ciclosporina, tacrolimus) | <b>Quetiapina</b><br>Sildenafil<br>Tamoxifeno<br><b>Vilazodona</b> |
| Esta é uma seleção limitada de interações. Medicamentos psicotrópicos em negrito. HIV, vírus da imunodeficiência humana. |                                                                                                              |                                                                    |

Fonte: Kennedy SH, 2016.

Tabela 10. Potenciais interações medicamentosas de Novos Antidepressivos e Antipsicóticos Atípicos.

| Potenciais interações medicamentosas de Novos Antidepressivos e Antipsicóticos Atípicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interação farmacológica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Antidepressivos                                                                                                                                                                                                                                                 | Antipsicóticos Atípicos                                                                                          |
| <b>Potencial mínimo ou baixo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Citalopram<br>Desvenlafaxina<br>Escitalopram<br>Venlafaxina                                                                                                                                                                                                     | Paliperidona                                                                                                     |
| <b>Potencial moderado</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Agomelatina (substrato 1A2 <sup>a</sup> )<br>Bupropiona (inibidor 2D6)<br>Duloxetina (inibidor 2D6; substrato 1A2 <sup>a</sup> )<br>Levomilnaciprano (substrato 3A4)<br>Sertralina (inibidor 2D6)<br>Vilazodona (substrato 3A4)<br>Vortioxetina (substrato 2D6) | Aripiprazol (substrato 2D6, 3A4)<br>Olanzapina (substrato 1A2 <sup>b</sup> )<br>Risperidona (substrato 2D6, 3A4) |
| <b>Potencial elevado</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fluoxetina (inibidor 2D6, 2C19)<br>Fluvoxamina (inibidor 1A2, 2C19, 3A4)<br>Moclobemida (cuidado - inibidor da MAO <sup>c</sup> )<br>Paroxetina (inibidor 2D6)<br>Selegilina (cuidado – inibidor da MAO)                                                        | Clozapina (substrato 3A4, 1A2)<br>Lurasidona (substrato 3A4)<br>Quetiapina (substrato 3A4)                       |
| <p>Em parêntesis estão as interações moderadas e elevadas. MAO, monoaminoxidase.</p> <p><sup>a</sup> A coadministração com inibidores CYP 1A2 (por exemplo, cimetidina, ciprofloxacina, e outros antimicrobianos fluoroquinolonas, ticlopidina) devem ser evitados porque podem elevar os níveis de antidepressivos, levando a aumento dos efeitos colaterais.</p> <p><sup>b</sup> Também são metabolizados através da via uridina difosfato glucoronosiltransferase (UGT).</p> <p><sup>c</sup> Precauções similares com os antigos IMAOS. Evite a coadministração de outros antidepressivos, drogas serotoninérgicas (como meperidina), e drogas simpatomiméticas (por exemplo, pseudoefedrina, estimulantes).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                  |

Fonte: Kennedy SH, 2016.

**Tabela 11. Características fenomenológicas depressão sugestivas de TB**

## Características fenomenológicas depressão sugestivas de TB

|                                | Sugestivo de bipolaridade                                                                                                                                                                                                                                                | Sugestivo de unipolaridade                                                                                                |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sinais e sintomas              | Hipersonia e/ou ↑ cochilos diurnos<br>Hiperfagia e/ou ↑ de apetite<br>Outros "sintomas atípicos" como paralisia chumbo<br>Retardo psicomotor<br>Características psicóticas e/ou culpa patológica<br>Labilidade de humor; agitação psicomotora;<br>Pensamentos acelerados | Insônia inicial/redução do sono<br>↓ de apetite e/ou Perda de peso<br>Nível de atividade normal ou ↑<br>Queixas somáticas |
| Curso da doença                | Início precoce do primeiro EDM (< 25 anos)<br>Múltiplos episódios anteriores (≥ 5)                                                                                                                                                                                       | Início tardio do primeiro EDM (< 25 anos)                                                                                 |
| História familiar              | Transtorno bipolar                                                                                                                                                                                                                                                       | Sem história de TB                                                                                                        |
| Yathan LN. Bipolar Disord 2018 |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                           |

Fonte: Yathan LN. 2008

**Tabela 12. Uso de antidepressivos no TB, recomendações da ISBD**

| Uso de antidepressivos no TB<br>Recomendações da ISBD                                                                                                           |                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Podem ser usados                                                                                                                                                | Devem ser evitados/suspensos                                                                       |
| Resposta anterior a ADs, TB I/1                                                                                                                                 | Depressão TB I/II com ≥2 sintomas maníacos, na presença de agitação psicomotora ou ciclagem rápida |
| Na manutenção, se houver recaída quando suspensos                                                                                                               | TB1 (monoterapia)                                                                                  |
|                                                                                                                                                                 | TB I/II com ≥2 sintomas maníacos*                                                                  |
|                                                                                                                                                                 | TB I/II com múltiplos episódios ou ciclagem rápida                                                 |
|                                                                                                                                                                 | História de ciclagem anteriores com ADs                                                            |
|                                                                                                                                                                 | Depressão ou mania com características mistas                                                      |
|                                                                                                                                                                 | Bipolares com curso de predomínio de quadros mistos                                                |
|                                                                                                                                                                 | Bipolares que desenvolvem estados mistos ou agitação psicomotora durante o uso de ADs              |
| Usar ADs noradrenérgicos-serotonérgicos e tri/tetracíclicos somente se outros não forma eficazes, monitorando de perto pelo risco de instabilização ou ciclagem |                                                                                                    |

ISBD- International Society on Bipolar Disorders; ADs – antidepressivos; \*monoterapia

Pacchiarotti et al. 2013; Matham et al, 2018

Fonte: Pacchiarotti et al. 2013; Matham et al. 2018

Alguns pacientes com depressão não recorrente, de intensidade leve a moderada e que não apresentam complicações clínico/psiquiátricas ou outras comorbidades serão atendidos na atenção primária. Já casos com algumas particularidades deverão ser encaminhados para o psiquiatra especialista (Tabela 13).

Tabela 13. Critérios para encaminhamento para Atenção Secundária

| <b>CRITÉRIOS PARA ENCAMINHAMENTO PARA ATENÇÃO SECUNDÁRIA (Psiquiatra especialista)</b>  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>O encaminhamento ao psiquiatra está indicado nas seguintes condições:</b>            |
| Risco de suicídio                                                                       |
| Presença de sintomas psicóticos                                                         |
| História de transtorno afetivo bipolar                                                  |
| Depressão com resposta parcial (persistência de sintomas subsindrômicos)                |
| Depressão resistente a tratamento (não resposta a dois ensaios farmacológicos)          |
| Depressões muito graves                                                                 |
| Quando, mesmo com o auxílio deste manual, o médico se sente incapaz de lidar com o caso |

Fonte: Adaptado de: Dossiê ANS

## Tratamento da depressão em idosos

Os antidepressivos são a opção de tratamento mais bem estudada, mas a psicoterapia, a terapia com exercícios físicos e a eletroconvulsoterapia também podem ser eficazes. A psicoterapia é recomendada para pacientes com depressão de gravidade leve a moderada<sup>25</sup>. Muitos pacientes mais velhos precisam das mesmas doses de medicação antidepressiva que são usadas para pacientes adultos mais jovens. Embora os antidepressivos possam tratar de forma eficaz a depressão em idosos, eles tendem a apresentar maior risco de eventos adversos devido a múltiplas comorbidades médicas e interações medicamentosas em caso de polifarmácia.

### Tratamento não farmacológico

Uma abordagem multidisciplinar associada a cuidados primários e monitorização do cuidado auxiliam nesses casos complexos, dado que a adesão ao tratamento em idosos pode estar comprometida em razão de questões cognitivas, comorbidades médicas e problemas relacionados à polifarmácia<sup>38</sup>. Nesse sentido, o envolvimento de familiares e rede de apoio facilita a adesão ao tratamento, o que melhora o quadro depressivo (tabela 14).

Tabela 14. Transtorno depressivo no idoso

| <b>Transtorno depressivo no idoso</b>                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Psicoterapia (terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia de suporte, terapia interpessoal, terapia de resolução de problemas) |
| Psicoeducação (cuidadores, família)                                                                                               |
| Musicoterapia                                                                                                                     |







|                     |
|---------------------|
| Exercício físico    |
| Mudanças ambientais |
| Estimulação social  |

Fonte: Ribeiz SRI, Kahtalian LL, Barbosa SC, 2021, p. 926-936

## Tratamento farmacológico

A biotransformação e a eliminação de fármacos são alteradas em decorrência da diminuição das funções hepática e renal <sup>1</sup>. Portanto a premissa “start low, go slow and keep going” (começar com doses baixas e aumentá-las lenta e progressivamente, mas fazendo-o se necessário) é essencial no tratamento da depressão no idoso <sup>38</sup>.

Tabela 15. Recomendações para o tratamento farmacológico da depressão no idoso (CANMAT)

| Recomendações para o tratamento farmacológico da depressão no idoso (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments - CANMAT)                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primeira linha:</b> ISRS, ISRSN, bupropiona, mirtazapina, nortriptilina e vortioxetina                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Segunda linha:</b> tricíclicos, trazodona (mais efeitos colaterais), quetiapina, mocloobemida e selegilina (potenciais interações medicamentosas graves), levomilnacipran (falta de dados de prevenção de recaída) e vilazodona.<br>Associação de antidepressivo com aripripazol, lítio ou metilfenidato |
| <b>Terceira linha:</b> IMAO (mnsi efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas e dietéticas) e reboxetina (menor eficácia), associação com bupropiona                                                                                                                                           |

Fonte: MacQueen et al., 2016 in Ribeiz SRI et al., 2021

Após introdução da medicação é ideal que se espere até 8 a 12 semanas para se fazer um aumento da dose no tratamento do TDM em idosos. Porém é importante que se faça uma investigação minuciosa antes de se iniciar um tratamento medicamentoso a cerca de: risco de suicídio, sintomas psicóticos, resposta anterior a algum antidepressivo e avaliação de comorbidades clínicas (tabela 15, 16) <sup>38</sup>.

Tabela 16. Antidepressivos e suas particularidades no tratamento da depressão no idoso.

| Antidepressivos e suas particularidades no tratamento da depressão no idoso |                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classe medicamentos                                                         | Particularidades do uso em idosos                                                                                                                                                      |
| <b>Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)</b>                               | Requerem diversas tomadas diárias.<br>Podem causar hipotensão ortostática severa.<br>Demandam restrições alimentares por conta da interação com tiamina (crises hipertensivas graves). |







|                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antidepressivos tricíclicos (TCA)</b> | <p>Devem ser evitados por conta da sedação, hipotensão postural e efeitos anticolinérgicos (obstipação, retenção urinária, refluxo gastroesofágico).</p> <p>Contraindicados em pacientes com distúrbios de condução cardíaca.</p> <p>Se houver necessidade do uso de um TCA, a nortriptilina deve ser escolhida, já que tem menos efeitos anticolinérgicos e menor ação sobre o aparelho cardiovascular.</p> |
| <b>Bupropiona</b>                        | <p>Boa opção se a depressão estiver associada a pouca energia, motivação e/ou concentração.</p> <p>Não está ligada a efeitos colaterais sexuais.</p> <p>Os principais efeitos adversos incluem: insônia, ansiedade e diminuição do limiar convulsivo.</p>                                                                                                                                                    |
| <b>Mirtazapina</b>                       | <p>Opção interessante para idosos com inapetência, perda de peso e insônia.</p> <p>Efeitos adversos comuns: sonolência, aumento do apetite com ganho de peso e hiponatremia.</p>                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Trazodona</b>                         | <p>Não está ligada a disfunções sexuais.</p> <p>Útil no tratamento da insônia em doses baixas.</p> <p>Ressalva-se o monitoramento para o desenvolvimento de hipotensão arterial para evitar quedas e fraturas ósseas.</p>                                                                                                                                                                                    |
| <b>Agomelatina</b>                       | <p>Costuma ser indicada para pacientes com insônia.</p> <p>Principais efeitos adversos: tontura, sonolência, enxaqueca, náusea, cansaço, ansiedade e aumento dos níveis de transaminases.</p> <p>Tem uso contraindicado em disfunção hepática mesmo leve e em idosos com demência (segurança e eficácia não estabelecidas).</p>                                                                              |
| <b>Vortioxetina</b>                      | <p>Eficaz para tratamento de depressão no idoso, apresentando também melhora de desempenho em provas de velocidade de processamento e aprendizado verbal.</p> <p>Principais efeitos adversos incluem náusea, diarreia, constipação, vômitos, tontura, prurido, redução do apetite e sonhos anormais</p>                                                                                                      |

Fonte: MacQueen et al., 2016 in Ribeiz SRI et al., 2021

## Tratamento do transtorno depressivo maior na infância e adolescência

O estabelecimento de um plano de tratamento individualizado para o paciente e sua família é fundamental antes do início de qualquer abordagem terapêutica, pois leva em consideração aspectos do desenvolvimento, dos fatores de estresse e de psicoeducação <sup>37</sup>.

Os antidepressivos não devem ser um tratamento de primeira linha para a depressão na infância e adolescência. Entretanto, estudos recentes demonstraram o benefício da adição da fluo-

xetina à TCC no tratamento de depressão moderada a grave (Tabela 17) <sup>14</sup>.

**Tabela 17. Tratamento para transtorno depressivo maior em crianças e adolescentes (CANMAT)**

| <b>Tratamento para transtorno depressivo maior em crianças e adolescentes<br/>(Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments - CANMAT)</b>                    |                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primeira linha:</b>                                                                                                                                           | Monoterapia: Terapia cognitivo comportamental TCC ou Terapia Interpessoal TIP, intervenções autoguiadas baseadas na internet (casos leves que não seja possível fazer pessoalmente) |
| <b>Segunda linha:</b>                                                                                                                                            | Monoterapia: Fluoxetina (nível 1)<br>Monoterapia: Escitalopram, Sertralina, Citalopram* (Nível 2)                                                                                   |
| <b>Terceira linha:</b>                                                                                                                                           | Monoterapia: Venlafaxina, antidepressivos tricíclicos                                                                                                                               |
| *não recomendado em Síndrome do QT longo congênito, doença cardíaca congênita ou alterações hepáticas.<br>†Só recomendado para adolescentes (maiores de 12 anos) |                                                                                                                                                                                     |

Fonte: MacQueen et al., 2016

Na depressão leve faz-se uma espera atenta durante 2 a 4 semanas observando o paciente ou algum tipo de terapia por 8 a 12 semanas pode ser usada (terapia de apoio ou TCC de grupo ou autoajuda guiada). Se houver melhora clínica faz-se revisões periódicas. Caso não haja resposta ou em casos de depressão moderada a grave faz-se TCC ou terapia interpessoal para adolescentes (TIP-A) por 4 a 8 semanas ou parte-se para tratamento combinado com fluoxetina (20mg a 60 mg) associada à TCC ou TIP-A por 4 a 8 semanas <sup>37</sup>.

## Atividade física no transtorno depressivo maior

É sabido que pessoas com transtornos mentais são mais sedentárias e menos ativas do que a população geral. Estudos transversais em diferentes países mostram que pessoas mais ativas apresentam menos sintomas depressivos. A atividade física é um fator de proteção contra o desenvolvimento da depressão, inclusive contra a incidência em diferentes faixas etárias com risco menor: crianças e adolescentes 10%, adultos 12% e idosos 21% respectivamente, do que pessoas menos ativas <sup>42</sup>.

Tanto uma única sessão de exercício quanto um período regular podem ter efeito no humor. Em uma metanálise, incluindo 25 estudos, o exercício combinado e o puramente aeróbico foram capazes de reduzir sintomas depressivos <sup>42</sup>.

Por fim, o combate ao sedentarismo e a promoção de atividade física são peças-chaves na prevenção de transtornos mentais na população geral. Portanto o exercício físico deve ser incorporado no processo terapêutico como adjuvante no tratamento de transtornos depressivos <sup>42</sup>.

## A estrutura para tratamento do transtorno depressivo na comunidade

A rede de atenção psicossocial para a saúde mental (RAPS) nasceu em 2011 e consiste em uma rede regionalizada de serviços de saúde mental que pode se articular a fim de assegurar os cuidados das pessoas em sofrimento mental. É composta pela Estratégia de Saúde da Família (ESF), por Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), por Núcleo Ampliado de Saúde da Família (NASF), serviços de pronto-atendimento, leitos hospitalares psiquiátricos, residências e comunidades terapêuticas e centros de convivência <sup>51</sup>.

A Atenção Primária deve fazer o rastreamento e identificar precocemente os casos de sofrimento mental; instituir tratamento para pacientes de baixa e média complexidade e manejar os casos estáveis; atender à demanda de sofrimento psíquico em pessoas com problemas físicos de saúde; fazer manejo e prevenção de recaídas; fazer reabilitação, ações de prevenção de doenças; de promoção de saúde mental e de proteção aos direitos humanos <sup>12</sup>.

No campo da saúde mental o NASF é responsável pela promoção da educação permanente e pelo matriciamento. Além das discussões de casos, também podem ser feitos atendimentos compartilhados evitando assim o encaminhamento desnecessário aos serviços especializados <sup>12</sup>.

Os CAPS são instituições especializadas compostas por uma equipe multiprofissional que reúne médicos, psicólogos, psiquiatras, assistentes sociais, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, entre outros especialistas. Oferecem atenção intensiva e objetivam a reinserção social de pessoas com transtorno mental grave e persistente. Fazem atendimentos intensivos (diário), semi-intensivo (até 12 dias do mês), atendimento não intensivo (até 3 dias no mês). Além disso, as abordagens podem ser individuais, em grupo, com a família, comunitária ou em assembleias e reuniões <sup>21</sup>.

Os serviços de emergência psiquiátrica (SEP) servem para o atendimento de eventos emergenciais em saúde mental em ambiente hospitalar que não podem ser abordados em ambulatórios e enfermarias habituais. Emergências psiquiátricas são situações que necessitam de uma intervenção terapêutica imediata, pois existe risco iminente à vida ou injúria grave para o paciente ou para terceiros. Os SEP avaliam a gravidade, tratam sintomas agudos e realizam encaminhamento para internação ou tratamento ambulatorial <sup>48</sup>.

## Prevenção Quaternária

Prevenção quaternária, conceito cunhado pelo belga Marc Jamouille, são as ações realizadas para evitar ou mitigar as consequências de intervenções desnecessárias ou excessivas no sistema de saúde. O conceito faz alusão a ações para evitar o sobrediagnóstico e o sobretratamento, tentando reduzir a incidência de iatrogenias nos pacientes, que é um grave problema de saúde pública e na saúde mental <sup>9</sup>.

## Referências bibliográficas

1. Alamo C, López-Muñoz F, García-García P, García-Ramos S. Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly. *Psychogeriatrics*. 2014 Dec;14(4):261-8. doi: 10.1111/psyg.12057.
2. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC, 2013.
3. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC, 2013.
4. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipram. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2008;23:527-532.
5. Barbuti M, Pacchiarotti I, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study. 2017; *J Affect Disord*, 219:187-192.
6. Bauer M et al. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:327-333.
7. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(2):76-95.
8. Carta MG, Tondo L, Balestrieri M, Caraci F, Dell'osso L, Di Sciascio G, Faravelli C, Hardoy MC, Lecca ME, Moro MF, Bhat KM, Casacchia M, Drago F. Sub-threshold depression and antidepressants use in a community sample: searching anxiety and finding bipolar disorder. 2011; *BMC Psychiatry*,11:164.
9. Chavez KL. On purpose of multiple cases: Quaternary prevention on mental health - "Primum non-nocere". *European Psychiatry*, 2017. 41(S1) S581-S581. doi:10.1016/j.eurpsy.2017.01.874
10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391:1357-1366.
11. Cuijpers P, De Wit L, Weitz E, et al. The combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of adult depression: a comprehensive meta-analysis. *J Evid Based Psychother*. 2015;15:147.
12. D'Angelo LB, Tavares H. *Psiquiatria na Comunidade*. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. *Clínica Psiquiátrica: as grandes síndromes psiquiátricas*, vol 2. ed 2. Barueri. Manole, 2021. (p 475-482)
13. Dan G, Blazer, Celia F, Hybels, Carl F, Pieper, The Association of Depression and Mortality in Elderly Persons: A Case for Multiple, Independent Pathways, *The Journals of Gerontology: Series A*, Volume 56, Issue 8, 1 August 2001, Pages M505–M509, <https://doi.org/10.1093/gerona/56.8.M505>
14. Davey, C. G., Chanen, A. M., Hetrick, S. E., Cotton, S. M., Ratheesh, A., Amminger, G. P., ... & Rice, S. (2019). The addition of fluoxetine to cognitive behavioural therapy for youth depression (YoDA-C): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *The Lancet Psychiatry*, 6(9), 735-744.
15. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: an integrated view. 2017;27:101-111.
16. Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depression and Anxiety*. 2014;31(4):291-6.
17. Fleck MPA, Baeza FLC In: Duncan BB et al. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*. 4ed. Porto Alegre. Artmed, 201. p 1103-1113
18. Herzog DP et al. Guidelines adherence of antidepressant treatment in outpatients with major depressive disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017; 267, 711-721.
19. Hilhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs; from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21.
20. Hong W, Zhang Q. Biological Rhythms Advance in Depressive Disorder. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1180:117-133.
21. Hortêncio LOS, Cardoso F, Buonfiglio HB. Centros de Atenção Psicossocial In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. *Clínica Psiquiátrica: as grandes síndromes psiquiátricas*, vol 2. ed 2. Barueri. Manole, 2021. (p 475-482)
22. Jha MK, Malchow AL, Grannemann BD, Rush AJ, Trivedi MH. Do baseline sub-threshold hypomanic symptoms affect acute-phase antidepressant outcome in outpatients with major depressive disorder? Preliminary findings from the randomized CO-MED trial. 2018; *Neuropsychopharmacology*. 43(11):2197-2203.
23. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Canadian J Psychiatr*. 2016;61(9):540-560.
24. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. 2013; *Annu Rev Public Health*. 34:119-38.
25. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2114-2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706. PMID: 28535241.
26. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, Sareen J, Song WY, Kennedy SH, MacQueen GM, Milev RV, Parikh SV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. 2016; *Can J Psychiatry*, 61(9):510-23.
27. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly [published correction appears in *Can J Psychiatry*. 2017 May;62(5):356]. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):588-603. doi:10.1177/0706743716659276

28. Malhi GS, Mann JJ. Depression. 2018; Lancet. 392(10161):2299-2312.
29. Milan MJ, Goodwin GM, Meyer-Lindenberg A, et al. Learning from the past and looking to the future: emerging perspectives for improving the treatment of psychiatry disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(5):599-656.
30. Moreno DH, Tavares DF, Moreno RA. Subtipos de transtorno bipolar. In: Associação Brasileira de Psiquiatria. Nardi AE, Da Silva AG, Quevedo JL, orgs. PROPSIQ Programa de atualização em psiquiatria: ciclo 6. Sistema de educação continuada a distancia, v. 2. Porto Alegre: Artmed; 2017. p. 9-58.
31. Moreno RA, Fernandes F, Moreno DH. Antidepressivos. In: Condutas em Psiquiatria: consulta rápida. Organizadores: Ricardo Alberto Moreno, Tâki Atanássios Cordás. 2. ed. Porto Alegre: Artmed 2018:49-100.
32. Nock MK, Hwang I, Sampson N, Kessler RC, Angermeyer M, Beautrais A, Borges G, Bromet E, Bruffaerts R, de Girolamo G, de Graaf R, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hu C, Huang Y, Karam EG, Kawakami N, Kovess V, Levinson D, Posada-Villa J, Sagar R, Tomov T, Viana MC, Williams DR. Cross-national analysis of the associations among mental disorders and suicidal behavior: findings from the WHO World Mental Health Surveys. 2009; PLoS Med. 6(8):e1000123.
33. Nordentoft M, Mortensen PB, Pedersen CB. Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. 2011; Arch Gen Psychiatry. 68(10):1058-64.
34. Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10. 10.ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
35. Pacchiarotti I, Kotzalidis GD, Murru A, Mazzarini L, Rapinesi C, Valentí M, Anmella G, Gomes-da-Costa S, Gimenez A, Llach C, Perugi G, Vieta E, Verdolini N. Mixed Features in Depression: The Unmet Needs of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition. Psychiatr Clin North Am. 2020 Mar;43(1):59-68. doi: 10.1016/j.psc.2019.10.006.
36. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, et al. Canadian network for mood and anxiety treatment (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adult with Major Depressive Disorder: section 2. Psychological treatments. La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016; 61(9): 524-539.
37. Piccin J, Caye A, Kieling C. Depressão na infância e na adolescência. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. Clínica Psiquiátrica: as grandes síndromes psiquiátricas, vol 2. ed 2. Barueri. Manole, 2021. (p 97-107)
38. Ribeiz SRI, Kahtalian LL, Barbosa SC. Transtorno depressivo no idoso. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. Clínica Psiquiátrica: as grandes síndromes psiquiátricas, vol 2. ed 2. Barueri. Manole, 2021. (p 926-936)
39. Richelson E. Treatment of acute depression. Psychiatr Clin North Am. 1993;16(3):461-78.
40. Ricken R et al. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment cost-results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAP11). J Affect Disord. 2011;134, 249-256.
41. Schatzberg AF, DeBattista C. Augmentation strategies for treatment-resistant depression. In: Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology. Schatzberg AF, DeBattista C. 9th ed. American Psychiatric Association Publishing: Washington, USA 2019:539-596.
42. Schuch FB, Almeida KM, Duarte C, Neves LM, Lafer B. Exercício físico e promoção à saúde. In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. Clínica Psiquiátrica: as grandes síndromes psiquiátricas, vol 2. ed 2. Barueri. Manole, 2021. (p 617-624)
43. Schuch FB, Stubbs B. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. Curr Sports Med Rep. 2019 Aug;18(8):299-304. doi: 10.1249/JSR.0000000000000620.
44. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. J Psychiatr Res. 2016 Jun;77:42-51. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.02.023.
45. Shim IH, Lee J, Kim MD, Jung YE, Min KJ, Kwon YJ, Kim JS, Lee K, Woo YS, Nam B, Seo JS, Lee JG, Jon DI, Sohn I, Park SY, Yoon BH, Bahk WM. The prevalence and diagnostic classification of mixed features in patients with major depressive episodes: A multicenter study based on the DSM-5. 2019~Int J Methods Psychiatr Res. 28(3):e1773.
46. Stahl SM, Morrisette DA, Faedda G, Fava M, Goldberg JF, Keck PE, Lee Y, Malhi G, Marangoni C, McElroy SL, Ostacher M, Rosenblat JD, Solé E, Suppes T, Takeshima M, Thase ME, Vieta E, Young A, Zimmerman M, McIntyre RS. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. CNS Spectr. 2017 Apr;22(2):203-219.
47. Swann AC, Lijffijt M, Simonetti A. Temporal Structure of Mixed States: Does Sensitization Link Life Course to Episodes? 2020; Psychiatr Clin North Am. 43(1):153-165.
48. Teng CT, Wang YP. Pronto-socorro em psiquiatria In: Miguel EC, Lafer B, Elkis H, Forlenza OV. Clínica Psiquiátrica: as grandes síndromes psiquiátricas, vol 2. ed 2. Barueri. Manole, 2021. (p 466-474)
49. Uher R, Payne JL, Pavlova B, et al. Major depressive disorders in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. Depression and Anxiety. 2014;31(6):459-71.
50. van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg MI, Jukic MM. faltam dados
51. Wenceslau LD, Ortega F. Saúde mental na atenção primária e Saúde Mental Global: perspectivas internacionais e cenário brasileiro. Interface - Comunicação, Saúde, Educação [online]. 2015, v. 19, n. 55 [Acessado 2 Novembro 2021], pp. 1121-1132. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1807-57622014.1152>>. Epub 21 Ago 2015. ISSN 1807-5762. <https://doi.org/10.1590/1807-57622014.1152>.
52. Woo JM, Jeon HJ, Noh E, Kim HJ, et al. Importance of remission and residual somatic symptoms in health-related quality of life among outpatients with major depressive disorder: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2014;12:188.
53. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2007.
54. Yatham, Lakshmi N et al. "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder." Bipolar disorders vol. 20,2 (2018): 97-170. doi:10.1111/bdi.12609
55. Zuckerman H, Pan Z, Park C, Brietzke E, Musial N, Shariq AS, Iacobucci M, Yim SJ, Lui LMW, Rong C, McIntyre RS. Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. Front Psychiatry, 4;9:655, 2018.

