

## **DEPRESSÃO MAIOR E DISTIMIA: DIRETRIZES E ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.317)

Eugênio Horácio Grevet

Aristides Volpato Cordioli

Marcelo P.A. Fleck

### **Introdução**

O termo depressão tem sido usado para descrever tanto alterações normais do humor diante de perdas, conflitos nas relações interpessoais, ou outros problemas de natureza emocional (tristeza) como um grupo de transtornos específicos. Sentimentos de tristeza ou infelicidade são comuns em situações de perda, separações, insucessos, conflitos nas relações interpessoais, fazem parte da experiência cotidiana e caracterizam um estado emocional normal, não patológico. Um exemplo é o luto normal, no qual há tristeza e ansiedade, mas normalmente não há culpa e auto-acusações que caracterizam os transtornos depressivos. Nestas situações podem ainda ocorrer disfunções cognitivas passageiras: sentimentos de desamparo ou desesperança, visão negativa de si mesmo, da realidade e do futuro, que em geral desaparecem com o tempo, sem a necessidade de ajuda especializada. No entanto, quando tais sintomas não desaparecem espontaneamente, são desproporcionais à situação ou ao evento que os desencadeou ou este inexistente, quando o sofrimento é acentuado, comprometendo as rotinas diárias ou as relações interpessoais, provavelmente o paciente é portador de um dos

depressivos, que acometem ao redor de 15% da população, especialmente mulheres. Nestes casos está indicado o tratamento, que envolve usualmente a utilização de psicofármacos associados a alguma modalidade de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a terapia interpessoal (TIP), cuja eficácia, na depressão, tem sido estabelecida de forma mais consistente.  
1,2,3

A depressão pode, ainda, ser uma manifestação de doenças físicas, bem como um efeito colateral de medicamentos que o paciente esteja utilizando. Por isso, sempre que a natureza psicológica do problema não é evidente (ausência de um estressor ou fator desencadeante como luto, perdas, problemas interpessoais), ou os sintomas são desproporcionais à situação que os provoca, em pessoas sem história prévia de transtorno do humor, deve-se realizar uma história clínica completa, um exame físico acurado, acompanhado dos exames laboratoriais de rotina: hemograma, uréia e creatinina, TGO, TGP,  $\gamma$ -GT, T4 livre, TSH, anticorpos antimicrosossomiais e exame qualitativo de urina. Particularmente em pessoas com mais de 40 anos ou história familiar de cardiopatia, deve ser solicitado um eletrocardiograma ou a avaliação de um cardiologista.<sup>4</sup> Estas medidas servem para descartar condições físicas ou medicamentosas que possam explicar o surgimento dos sintomas depressivos, como hipotireodismo, infecções virais, anemias, problemas hepáticos, etc. Nestes casos, a eliminação do(s) fator(es) causal pode resultar no desaparecimento dos sintomas (embora, muitas vezes, mesmo nestes casos se faça necessário o uso de antidepressivos concomitantemente).

Uma vez excluídos problemas médicos, ou problemas de natureza

psicológica ou interpessoal que estejam causando os sintomas, e estabelecido o diagnóstico de transtorno do humor (depressão maior, distímia, transtorno bipolar, etc.) pelos critérios do DSM-IV ou da CID X, pode-se pensar em iniciar o tratamento farmacológico.<sup>5-10</sup> Como regra, os quadros depressivos são acompanhados de disfunções cognitivas como pensamentos ou crenças de conteúdo negativo sobre si mesmo, sobre a realidade, ou o futuro, desesperança ou desamparo, crenças distorcidas envolvendo responsabilidade, culpa ou falhas, além de idéias de morte ou suicídio, que contribuem para o surgimento e a manutenção dos sintomas. Por esses motivos, como regra, deve-se associar ao tratamento farmacológico alguma modalidade psicoterapia: Psicoterapia de apoio, Cognitivo-comportamental, (Interpessoal ou Psicodinâmica). Essa associação é um imperativo em pacientes com risco de suicídio (RS) e é uma alternativa para aqueles pacientes cuja resposta aos psicofármacos foi insatisfatória a diferentes esquemas terapêuticos com psicofármacos.

Os pacientes com depressão devem também ser encorajados a modificar seus hábitos diários: realizar atividades que possam lhes dar prazer, praticar exercícios físicos regulares, manter um tempo mínimo de sono diário (6 a 8 horas por noite), ter uma boa alimentação, expor-se ao sol em horários apropriados e evitar o uso de substâncias como anorexígenos, álcool e tabaco.

As diretrizes e passos descritos a seguir são sugeridos para o tratamento farmacológico de pacientes portadores de depressão maior unipolar e distímia. São apresentados ainda ao final dois algoritmos do tratamento: a) para depressão leve ou moderada e distímia, e b) para depressão grave. As

diretrizes para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar que estejam apresentando episódio depressivo são apresentadas no capítulo que descreve o algoritmo para este tipo de transtorno.

### **Farmacoterapia da depressão maior e da distímia**

O tratamento farmacológico dos episódios agudos e de manutenção da depressão maior e da distímia, em linhas gerais, obedece aos seguintes passos:<sup>11</sup>

- 1) Ensaio clínico com antidepressivo de primeira escolha;
- 2) aumento da dose;
- 3) troca para um antidepressivo de outra classe;
- 4) potencialização do antidepressivo ou combinações de antidepressivos;
- 5) uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO);
- 6) eletroconvulsoterapia (ECT).

Embora não existam evidências de que uma determinada seqüência de passos a ser seguida seja superior a uma outra, quando a não é obtida uma remissão completa dos sintomas em determinada etapa, há um certo consenso na literatura para que a introdução de um novo passo seja realizada de forma sistemática e metódica.

O modelo predominante na literatura de planejamento da farmacoterapia da depressão separa três fases distintas: o tratamento farmacológico da fase aguda, a continuação do tratamento e a manutenção.

a) Tratamento da fase aguda: inclui os 2 a 3 primeiros meses de tratamento e tem como objetivo a diminuição dos sintomas depressivos (resposta) ou

idealmente sua remissão completa (remissão).

b)Continuação do tratamento: corresponde aos 4 a 6 meses que seguem ao tratamento da fase aguda e tem como objetivo manter a melhora obtida evitando recaídas dentro de um mesmo episódio depressivo. Ao final dessa fase, se o paciente permanece com a melhora obtida após o tratamento da fase aguda, é considerado recuperado do episódio índice.

c)Fase de manutenção: tem por objetivo evitar que novos episódios ocorram (recorrência) e é em geral por longo prazo. A terapia de manutenção, portanto, é recomendada para aqueles pacientes com probabilidade de recorrência.<sup>13</sup>

## **TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA FASE AGUDA**

### **1)Ensaio clínico com antidepressivo de primeira escolha**

Existem mais de 20 antidepressivos de distintas classes sendo comercializados no Brasil. Outros são disponibilizados apenas em farmácias de manipulação (doxepina) ou são comercializados apenas no exterior (p. ex., fenzolona, desipramina). A maioria tem sua eficácia bem estabelecida e até o presente momento não foi comprovada a superioridade em eliminar os sintomas depressivos de uma droga sobre as demais. O que torna uma droga distinta da outra são a farmacocinética, a ligação a proteínas plasmáticas, o perfil de metabolização hepática, as formas de eliminação, os mecanismos de ação e, sobretudo, o perfil de efeitos colaterais. Também não está bem estabelecido se algumas drogas possuem um início de ação mais rápido que outras.

### ***Escolha do medicamento***

A primeira decisão com a qual o clínico se defronta é qual a droga irá escolher para o paciente específico, entre mais de duas dezenas de antidepressivos existentes. A preferência por uma droga ou outra na verdade é norteada por uma série de informações sobre o paciente e sobre o quadro que apresenta, além da própria experiência do médico e levam em conta, sobretudo, a aceitação pelo paciente, a tolerância e o custo. São diretrizes advindas da experiência clínica, e muitas delas sem evidências consistentes, e que serão descritas a seguir.

### **Resposta e tolerância aos antidepressivos em uso anterior**

Devido à característica de a depressão ser um transtorno recorrente, é muito comum que o paciente já tenha utilizado antidepressivos em episódios anteriores, ou cujos familiares tenham utilizado. A primeira questão a fazer é investigar o uso anterior, como foi a resposta terapêutica e a tolerância aos efeitos colaterais. Como primeira regra, a droga que foi eficaz em episódio depressivo anterior do paciente ou de seus familiares, e cujas reações adversas e efeitos colaterais foram bem tolerados, em princípio é a preferida. Drogas utilizadas em doses e tempos adequados, às quais o paciente não respondeu, ou cujos efeitos colaterais não tolerou, em princípio são excluídas.

### **Gravidade dos sintomas.**

Não há evidências de que a farmacoterapia deva necessariamente ser utilizada para pacientes com depressões leves (HAM < 18), podendo esse

quadro ser tratado por alguma abordagem psicoterápica (preferencialmente por nível de evidência: a terapia cognitivo-comportamental e a interpessoal). Caso não haja resposta pode-se pensar em utilizar a princípio qualquer antidepressivo.<sup>12</sup>

Pacientes apresentando uma sintomatologia de intensidade moderada podem fazer uso preferencialmente de ISRS, já que a eficácia destas drogas é comparável à dos tricíclicos, sem os para-efeitos desagradáveis destes últimos.<sup>14</sup>

Já em depressões graves deve-se antes até de instituir qualquer tratamento avaliar a existência ou não de risco de suicídio (RS) ou outros riscos e conseqüentemente a necessidade ou não de internação. Embora estudos comprovem a eficácia de outras classes de antidepressivos, há uma certa preferência pelo uso de tricíclicos, ainda que cada vez mais venham sendo utilizados os ISRSs e mesmo outras drogas, como a venlafaxina, a mirtazapina, como primeira escolha em razão de seu perfil de efeitos colaterais mais favorável.<sup>15-19</sup> Deve-se sempre ter em mente que tricíclicos são medicamentos potencialmente letais, e que virtualmente não devem ser prescritos para pacientes ambulatoriais com depressão grave e RS, ou que não tenham familiares que possam se responsabilizar pela guarda do antidepressivo. Deve-se ainda evitar prescrever quantidades que possam ser letais. Como regra não prescrever mais do que uma caixa de tricíclicos para tais pacientes e deixá-la com sob a guarda dos familiares.

### **Presença de sintomas psicóticos**

A resposta dos antidepressivos utilizados isoladamente em pacientes deprimidos que apresentam sintomas psicóticos associados é em geral pobre. Como regra deve-se associar antipsicóticos o que melhora a eficácia. São quadros que apresentam também boa resposta à eletroconvulsoterapia (ECT)<sup>20-23</sup>.

### **Presença de doenças ou problemas físicos**

Cardiopatias excluem tricíclicos; epilepsia contra-indica o uso de maprotilina, clomipramina ou bupropiona; em obesos evitar tricíclicos, mirtazapina; disfunções sexuais podem ser agravadas pelos ISRSs, e favorecidas pelo uso da trazodona, da nefazodona, mirtazapina ou bupropiona; insuficiência hepática: evitar drogas de intensa metabolização via hepática (fluoxetina).<sup>24</sup>

### **Idade**

Deve-se evitar prescrever para pacientes idosos drogas com efeitos anticolinérgicos (podem provocar ou agravar sintomas como hipotensão, confusão mental ou *delirium*, constipação intestinal, hipertrofia prostática). Preferir drogas que interfiram menos nos citocromos, pois em idosos é comum o uso simultâneo de vários medicamentos, o metabolismo em geral está diminuído e, conseqüentemente, a velocidade de eliminação. Por estes motivos os níveis séricos podem facilmente elevar-se. Sertralina, citalopram, reboxetina, e dentre os tricíclicos a nortriptilina são as drogas de escolha nessa faixa.

Algumas drogas são seguras para uso na infância (p. ex., sertralina,

fluoxetina), enquanto outras não foram testadas.

### **Sintomas associados ao quadro depressivo**

O perfil dos efeitos colaterais das distintas drogas pode contrabalançar alguns dos sintomas associados ao quadro depressivo, como por exemplo, amitriptilina, mirtazapina quando há insônia ou ansiedade grave. Nestas situações, pode-se ainda adicionar um benzodiazepínico. Evita-se prescrever drogas que provoquem aumento de peso em pacientes com sobrepeso ou obesidade (tricíclicos, mirtazapina), ou drogas perigosas (tricíclicos, IMAO) para pacientes potencialmente suicidas ou impulsivas, como já foi comentado, ou ainda bupropiona ou amineptina em pacientes agitados, ou com grande inquietude.

### **Gravidez**

Algumas drogas apresentam um risco menor no primeiro trimestre da gravidez em função da existência de estudos com um grande número de pacientes que utilizaram uma determinada droga neste período (p. ex., fluoxetina). Outras devem ser retiradas antes do parto: podem interferir nas drogas que serão utilizadas nessa ocasião, ou são desconhecidos seus efeitos sobre o bebê.

### **Aleitamento**

A preferência deve ser por drogas não excretadas no leite, ou de excreção mínima, de fácil metabolização por parte do bebê, e cuja excreção no leite seja

conhecida (p. ex., sertralina, nortriptilina).

### **Co-morbidades psiquiátricas**

Preferir drogas que além de serem antidepressivos sejam eficazes no quadro co-mórbido. Por exemplo, no transtorno do pânico: clomipramina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, sertralina; transtorno obsessivo-compulsivo, preferir drogas bloqueadoras da recaptação da serotonina; transtorno de ansiedade generalizada: venlafaxina, paroxetina, nefazodona imipramina; transtorno de estresse pós-traumático: sertralina, etc.

### **Uso concomitante de outras drogas**

Eventualmente o perfil farmacocinético complexo (p. ex., fluoxetina) pode interferir nos níveis séricos de drogas que o paciente esteja utilizando, ou também drogas que o paciente esteja utilizando podem interferir nos níveis séricos do antidepressivo, devendo ser escolhida uma droga de perfil mais favorável (pacientes idosos, com câncer, ou condições clínicas complexas).

### **Preço**

Infelizmente para grande parte da população, as drogas novas com um perfil de efeitos colaterais mais favorável são ainda inacessíveis, ficando a escolha restrita às drogas de menor preço, como os tricíclicos. É importante salientar que, embora favoráveis na questão do preço, deve-se ter garantias quanto à qualidade das drogas fabricadas em farmácias de manipulação, antes de prescrevê-las ao paciente.

## ***Ensaio clínico***

Uma vez escolhida a droga em função dos critérios anteriores, inicia-se o ensaio clínico, que geralmente dura de 6 a 8 semanas, para pacientes com depressão maior – período necessário para se concluir se há resposta ou não à droga e se devem ser adotadas outras estratégias para aumentá-la. Nem todos os clínicos aguardam esse período. Muitos já adotam alguma alternativa se após 3-4 semanas caso o paciente não tenha apresentado nenhuma mudança, mesmo que mínima, na intensidade em pelo menos alguns sintomas (p. ex., anergia, anedonia).<sup>25-27</sup> Entretanto, para pacientes com distímia, deve-se aguardar até 12 semanas, utilizando o antidepressivo em doses terapêuticas, e observando se o paciente responde ou não. Os primeiros resultados do uso de um antidepressivo usualmente não se observam antes de 7 a 15 dias após o início do tratamento.

Os tricíclicos são efetivos a partir de um nível sérico mínimo que exige doses orais médias entre 100 a 150 mg/dia. É usual que se atinja estes níveis, de forma gradual, no período de 7 a 10 dias, favorecendo a tolerância aos efeitos colaterais - táticas geralmente desnecessárias com os demais antidepressivos, cuja resposta clínica aparentemente não tem relação com os níveis séricos.

Como regra geral, em depressões sem sintomas psicóticos, os ISRSs são a primeira escolha terapêutica, por terem uma eficácia semelhante aos antidepressivos tricíclicos em depressões maiores e na distímia, e porque a adesão do paciente é maior (eficácia secundária) em função do perfil mais favorável de seus efeitos colaterais.<sup>14, 28- 31</sup>

Mais recentemente já vêm sendo propostas como primeira escolha, por este mesmo motivo, a venlafaxina, a mirtazapina, além da bupropiona, da amineptina e da nefazodona, entre outras drogas. As vantagens da nefazodona, da bupropiona e da mirtazapina é o fato de provocarem menos disfunções sexuais que os ISRSs, os ADTs e os IMAOs. A nefazodona tem um efeito favorável na arquitetura do sono e a bupropiona tem um perfil bastante favorável no que diz respeito a interações. Uma alternativa interessante, embora menos divulgados entre nós, são os antidepressivos de origem francesa: amineptina e tiamineptina, quando os ISRSs ou os tricíclicos não puderem ser utilizados, ou até como primeira opção.

É importante destacar que o objetivo da fase aguda do tratamento da depressão é a remissão completa dos sintomas, o que comprovadamente está relacionado com um risco menor de recaídas. Caso depois de 6 a 8 semanas do uso do antidepressivo nas doses recomendadas, não se observe nenhuma modificação dos sintomas, deve-se optar por alguma das medidas sugeridas mais adiante.

## **FASE DE CONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO**

Havendo resposta, após 6 ou 8 semanas, continua-se o tratamento nas doses que se revelaram efetivas e bem toleradas. Tratando-se do primeiro episódio depressivo, manter a farmacoterapia pelo período de 12 a 18 meses, com doses iguais às utilizadas durante a fase aguda. Está bem estabelecido que a redução da dose é um fator de risco para recaídas. Após este período, pode-se descontinuar o fármaco gradualmente, até sua retirada total (p. ex.,

retirada de 25-50mg/mês para os tricíclicos, 10mg/mês para os ISRSs).

## **FASE DE MANUTENÇÃO**

Se o episódio índice for de um transtorno do humor depressivo recorrente, deve-se levar em conta que o risco de recorrência é extremamente alto: 70 a 80% após o segundo episódio, e 80 a 90% após o terceiro. Nestes casos, deve-se manter a farmacoterapia por períodos maiores, como 2 a 5 anos. A partir do terceiro episódio ou de episódios subseqüentes, deve-se manter por tempo indeterminado sem redução das doses utilizadas na fase aguda. <sup>(8, 25, 26, 32-34)</sup>

## **ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A RESPOSTA**

Se após um ensaio clínico com antidepressivo de primeira escolha, por um período de 6 a 8 semanas, não houve resposta ou esta foi parcial, pode-se adotar uma destas duas estratégias seguintes: 2) aumento da dose, ou 3) troca para um antidepressivo de outra classe.

### **2)Aumento da dose**

Muitos pacientes não respondem a doses baixas de ISRS ou de outros antidepressivos, podendo, entretanto, responder a um aumento da dose. Há evidências de que, não havendo nenhuma resposta em 4 semanas, deva-se aumentar as doses dos ISRSs para 40 a 60 mg/dia de fluoxetina ou paroxetina, ou para 40 mg/dia de citalopram, ou ainda 100 a 200 mg/dia de sertralina. <sup>(7,27,35)</sup> Não se conhece quais são os preditores para um resposta

favorável ao aumento da dose. Um estudo recente mostrou o início precoce da depressão e estar casado no presente predisseram uma boa resposta ao aumento de dose em pacientes refratários a 20 mg/dia de fluoxetina. Alguns pacientes, eventualmente, respondem a doses elevadas (250mg/dia) de venlafaxina – nestes níveis ela teria também uma ação dopaminérgica além das ações noradrenérgicas e serotoninérgicas das doses usuais. Se a resposta for favorável, deve-se estabelecer tratamento de manutenção com estas doses mais elevadas.

### **3) Troca por antidepressivo de outra classe**

Completadas as 6 ou 8 semanas, e não havendo resposta, mesmo depois do aumento da dose, pode-se fazer uma tentativa com um antidepressivo de outra classe – por exemplo, um tricíclico (ADT) em doses terapêuticas de 75 a 300 mg/dia, no caso da imipramina, da clomipramina, da amitriptilina – guiando-nos pelas dosagens séricas no caso da nortriptilina.<sup>36</sup> As evidências em relação à substituição de um ISRS por outro são contraditórias. Classicamente a recomendação de troca é por um antidepressivo de classe diferente como por exemplo, sertralina por imipramina ou vice-versa,<sup>37</sup> ou por um antidepressivo com mecanismo de ação distinto.

A bupropiona (um antidepressivo com ação dopaminérgica) também é uma alternativa, e pode ser utilizada em doses que variam entre 200 e 450 mg/dia. Tem sido sugerida em pacientes que não respondem aos tricíclicos,<sup>38, 39</sup> assim como a amineptina ou a tianeptina. Mais recentemente têm sido utilizados em depressões que não respondem a um primeiro ensaio os inibidores duplos da

recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina, com as doses variando entre 150 e 375 mg/dia (40), ou a mirtazapina, uma droga que favorece a liberação de serotonina e noradrenalina, em doses de 15 a 45 mg/dia, ou a nefazodona em doses de 300 a 600 mg/dia. O milnaciprano pode também ser uma opção embora seu lançamento seja mais recente. Estas drogas têm como vantagem adicional um perfil favorável no que diz respeito a interações medicamentosas. Especialmente se o paciente apresentar sintomas atípicos de depressão – hipersonia, hiperfagia, reatividade do humor, a troca pode ser por um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) (tranilcipromina – 20 a 60 mg/dia), desde que sejam tomadas as precauções necessárias descritas a seguir.<sup>41, 42</sup>

#### **4)Potencialização do antidepressivo ou combinações de antidepressivo**

##### ***Potencialização do antidepressivo***

Havendo apenas resposta parcial mesmo após aumento da dose, e especialmente se foi feito um ensaio clínico com um segundo antidepressivo, pode-se tentar a potencialização do esquema terapêutico por uma das seguintes estratégias: a)adição de carbonato de lítio, em doses que atinjam concentrações séricas maiores que 0,6 mEq./l (geralmente 600 mg/dia);<sup>43</sup> um estudo recente com pacientes refratários à nortriptilina verificou, entretanto, que o acréscimo do Li foi idêntico ao acréscimo de placebo;<sup>44</sup> b)adição de triiodotironina (T3) em doses de 25 a 50 µg/dia;<sup>45,46</sup> c)adição de metilfenidato 20 a 60 mg/d;<sup>47</sup> d)adição de pindolol: estudos abertos tem mostrado que o pindolol pode potencializar a ação dos antidepressivos ISRS no tratamento da

depressão.<sup>48</sup> Um estudo controlado mostrou que a adição de pindolol, 7,5mg/dia, à paroxetina, foi mais efetiva do que o uso da paroxetina isolada, além de acelerar o efeito antidepressivo.<sup>49</sup> Nenhuma dessas estratégias, entretanto, tem evidências consistentes de eficácia. Também não são claros para quais pacientes e em que condições são efetivas.

Há ainda relatos demonstrando que a privação de sono pode ser um eficiente potencializador dos antidepressivos, assim como o uso de esteróides em pacientes do sexo feminino, como potencializador de ISRS.<sup>50-51</sup>

### ***Combinações de antidepressivos***

Esgotadas todas as etapas anteriores (monoterapia, aumento da dose, troca de antidepressivo, potencialização), e se ainda não ocorreu uma resposta favorável, o que é comum acontecer em depressões recorrentes, pode-se tentar o uso combinado de antidepressivos. É interessante associar fármacos com perfis neuroquímicos diferentes (p. ex., uma droga ISRS com um tricíclico preferencialmente noradrenérgico, como maprotilina, nortriptilina, desipramina; ISRS com reboxetina; ISRS com bupropiona), e ao mesmo tempo levar em conta o perfil sintomático do paciente (p. ex., insônia, disfunções sexuais) ou doenças físicas.

Uma das estratégias mais utilizadas é adição de um antidepressivo tricíclico (ADT), a um paciente que estava utilizando um ISRS (fluoxetina + nortriptilina ou amitriptilina ou desipramina ou maprotilina). Neste caso, deve-se lembrar que, quando se adiciona um tricíclico a um ISRS, podem ocorrer

aumentos nas dosagens séricas dos ADTs em decorrência da inibição do citocromo P-450, aumento dos efeitos colaterais e risco de síndromes serotoninérgicas na combinação de IRS. Devem-se tomar maiores cuidados especialmente com a combinação de fluoxetina com os ADTs. Ela é uma potente inibidora dos CYP 450. Neste caso, recomenda-se utilizar apenas 1/3 das doses habituais de ADTs. Outros ISRS, como a citalopram ou a sertralina talvez sejam de combinação menos complexa (por exemplo: citalopram e nortriptilina; sertralina + nortriptilina). Esta é uma modalidade de tratamento que equivale teoricamente à utilização de um antidepressivo de ação dupla, a um custo bem menor.

Outras combinações que têm sido sugeridas ou utilizadas: fluoxetina + mianserina, venlafaxina + ISRS, venlafaxina + bupropiona, venlafaxina + tricíclicos (clomipramina, imipramina); mirtazapina + venlafaxina, fluoxetina + trazodona, mirtazapina + ISRS, mirtazapina + bupropiona, citalopram + bupropiona, citalopram + nortriptilina, nefazodona + bupropiona, reboxetina + citalopram; IMAO + ADT (amitriptilina).<sup>50</sup> São combinações lógicas do ponto de vista teórico, mas inexistem, até o presente momento, estudos controlados comprovando sua eficácia ou a superioridade de uma em relação à outra.

##### **5) uso de inibidores da monoaminoxidase (IMAO);**

Fracassadas as tentativas anteriores, a opção seguinte é a utilização de IMAO principalmente se o quadro depressivo apresenta-se com sintomas atípicos (hipersonia, hiperfagia, reatividade excessiva do humor) embora esta estratégia esteja caindo em desuso pelo risco de reações graves como crises

hipertensivas. No entanto este risco tem sido aparentemente superdimensionado.<sup>51</sup> A tranilcipromina em doses que variam de 20 a 60 mg/d pode ser usada. A opção por um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) requer alguns cuidados especiais no que diz respeito à alimentação, em função da possibilidade de que ocorram crises hipertensivas com a ingestão de alimentos contendo tiramina (queijos, embutidos, pizzas, vagens, etc.), ou com medicamentos contendo aminas simpaticomiméticas que podem provocar interações medicamentosas perigosas (ver em “tranilcipromina e fenelzina o tópico precauções”).

Se anteriormente vinha sendo feito o uso de outro antidepressivo, deve ser observado um período de “*wash-out*” para evitar reações adversas decorrentes das interações dos IMAOs. Este período pode variar de 3 semanas, para drogas de meia-vida de 24 a 48 horas, a 5 semanas para a fluoxetina.<sup>46</sup> Durante o período de “*wash-out*” pode ser utilizada a moclobemida, um inibidor reversível da monoaminoxidase.<sup>41,52,53</sup>

## **6) Eletroconvulsoterapia (ECT)**

Se as tentativas farmacológicas anteriores falharam, pode-se fazer uso de eletroconvulsoterapia (ECT). Entretanto, antes disso, é recomendável refazer a história clínica do paciente, os exames complementares, revisar o diagnóstico com atenção para comorbidades (eixo II), investigar a existência de conflitos de natureza psicológica como problemas interpessoais não-resolvidos, excluir doenças físicas e efeitos de medicamentos em uso, verificar a adesão ao tratamento, recomendar a higiene do sono e exercícios físicos regulares, bem

como solicitar a dosagem de níveis séricos do fármaco quando esta for disponível. Excluídas essas possibilidades e sendo o paciente refratário a todas as tentativas anteriores, pode-se utilizar a eletroconvulsoterapia (ECT). Geralmente são necessárias 8 a 12 sessões para que ocorra a remissão dos sintomas.<sup>23,54</sup> A administração sob a forma de três sessões semanais aparentemente é a que dá os melhores resultados. (Ver as “Diretrizes para a Eletroconvulsoterapia” nesta mesma seção).

## **ALGORITMOS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DAS DEPRESSÕES**

A seguir são propostos algoritmos englobando os distintos passos e as alternativas terapêuticas descritas, para sua fácil visualização. Na Figura 1 é apresentado o algoritmo para depressões leves ou moderadas e distímia; na Figura 2, para depressões graves, com ou sem sintomas psicóticos.

### **a) Algoritmo para Depressão Maior leve ou moderada e Distímia**

#### **Depressão Maior leve**

Pacientes que apresentam sintomas leves de depressão ( $HAM < ou = 18$ ),<sup>56</sup> principalmente em se tratando de um primeiro episódio depressivo e apresentando estressor psicossocial evidente (p. ex., luto, dificuldades nas relações interpessoais, mudanças de papéis sociais ou na família) podem iniciar o tratamento com uma abordagem psicoterápica breve (terapia cognitivo-comportamental, terapia interpessoal, psicoterapias psicodinâmicas breves,).<sup>1-3,7</sup> Pode-se ainda utilizar baixas doses de benzodiazepínicos por curto espaço

de tempo, como por exemplo, 10 a 20 mg/dia de diazepam durante 1 ou 2 semanas se houver ansiedade ou insônia associadas. Se a resposta for favorável, fazer acompanhamento por mais 6 meses e encerrar o tratamento. Em caso de resposta parcial, ou se não houver resposta, instituir o tratamento farmacológico como o proposto para os casos de depressão moderada.

### **Depressão Maior moderada e Distímia**

Pacientes que apresentam depressão moderada (HAM>18) podem iniciar o tratamento com um antidepressivo inibidor seletivo da recaptção da serotonina (ISRS), já que se mostraram tão eficientes quanto os antidepressivos tricíclicos nestes quadros e apresentam menos efeitos colaterais, facilitando a adesão à farmacoterapia. Utilizar 20 mg de fluoxetina, paroxetina e citalopram, ou 50 mg de sertralina por dia.<sup>5-7,14</sup>

Pacientes que apresentam distímia também podem beneficiar-se das diretrizes para depressão moderada, levando em conta, apenas, que o tempo de resposta a um antidepressivo na distímia pode demorar até 12 semanas.<sup>14,28-30</sup> O tratamento de manutenção e a retirada são os mesmos e já foram comentados anteriormente.

\*\*\*\*\*

**Inserir aqui a Figura 1 Algoritmo do tratamento farmacológico para depressão maior leve ou moderada e distímia.**

\*\*\*\*\*

## **Algoritmo para Depressão Maior grave**

### *Sem sintomas psicóticos*

Acredita-se que seja mais efetivo iniciar com um ADT nos casos de depressão grave do que com um ISRS, embora exista uma tendência a se utilizar os ISRSs como primeira escolha também nestas situações.<sup>28</sup> Pode-se iniciar com amitriptilina, imipramina, clomipramina, maprotilina, em uma dose entre 75 a 200 mg/dia ou com nortriptilina (amina secundária), em torno de 75 mg/dia a 150 mg/dia, quando se deseja um perfil de efeitos colaterais menos intenso. Neste caso, pode-se realizar a dosagem sérica da droga que deve variar entre 50 e 150 ng/dl. Desejando-se um efeito mais sedativo, é aconselhável o uso de amitriptilina em doses similares às da imipramina. Dentre os tricíclicos, a nortriptilina e a desipramina são os que apresentam um perfil mais favorável de efeitos colaterais.

O uso de ISRS para o tratamento de depressões graves não está tão bem-estabelecido como o uso de ADTs, porém alguns trabalhos com fluoxetina demonstraram que esta droga pode ser efetiva nestes quadros.<sup>16,31</sup>

Alternativas ainda quando os tricíclicos ou os ISRSs não puderem ser utilizados são a venlafaxina, ou a mirtazapina com efetividade já demonstrada em depressões graves.<sup>10,56</sup>

Uma alternativa, em depressões graves, é a eletroconvulsoterapia (ECT), quando o paciente apresenta risco de suicídio e não responde de imediato à terapia agressiva com psicofármacos ou apresenta risco de vida iminente (p. ex., quadros catatônicos ou com acentuada anorexia).<sup>23</sup> No caso de se obter

uma boa resposta com a ECT, deve-se realizar a manutenção com antidepressivos, como foi indicado anteriormente.

As demais etapas são idênticas às sugeridas para depressão moderada: troca de antidepressivo caso não haja resposta, aumento da dose, potencialização com lítio ou T3 ou combinações de drogas, uso de IMAO e finalmente ECT.

#### *Com sintomas psicóticos*

No caso de depressões com sintomas psicóticos, inicia-se com ADT ou venlafaxina e acrescenta-se um antipsicótico como o haloperidol, em doses entre 5 e 10 mg/dia, ou qualquer outra droga antipsicótica em doses equivalentes.<sup>21,22</sup> Deve ser lembrado que na manutenção o antipsicótico deve ser retirado, permanecendo apenas o antidepressivo.

A depressão grave com sintomas psicóticos é uma das raras situações nas quais se tem eletroconvulsoterapia entre as primeiras opções.<sup>23</sup> As demais etapas são semelhantes às sugeridas para depressão moderada.

\*\*\*\*\*

**INSERIR AQUI Figura 2 Algoritmo para o tratamento farmacológico da Depressão Maior grave.**

\*\*\*\*\*

#### **Referências bibliográficas**

1. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF e cols. (1979). Cognitive therapy of depression. Guilford, New York.

2. Klermann GL, Weissman MM, Rounsaville BJ e cols. (1984). Interpersonal psychotherapy of depression. Basic Books Publishers Inc., New York.
3. Roth A, Fonagy P. What works for whom? A critical review of psychotherapy research. London: The Guilford Press, 1996.
4. Roose RB, Deutsch LH, Deutsch SI (1995). Medical assessment and laboratory testing in psychiatry. In: Kaplan, H.I. & Sadock, B.J. Comprehensive textbook of psychiatry. 6° ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
5. Burke MJ, Preskorn SH (1995). Short-Term treatment of mood disorders with standard antidepressants. In: Bloom FE, Kupfer DJ. Psychopharmacology: The four generation of progress. Raven Press, New York, p.1053-1097.
6. Charney DS, Miller HL, Licino J e col. (1995). Treatment of depression. In: Schatzberg, A.F.; Nemeroff, C.B. The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, DC, 575-602.
7. Nelson JC, Docherty JP. Algorithms for treatment of unipolar major depression. Psychopharmacol Bull 1995; 31(3):475-482.
8. Prien RF, Kocsis JH. (1995) Long-term treatment of mood disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ. Psychopharmacology: The four generation of progress. Raven Press, New York, 1053-1097.
9. Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. J Clin Psychiatry 1997; 58(suppl 13):14-22.
10. Crimson ML, Trivedi M, Pigott TA e cols. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60(3):142-

156.

11. Rush AJ, Crimson ML, Toprac MG e cols. Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl.59):73-84.
12. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000; 114(1):3-20.
13. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF; Associação Médica Brasileira. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version)]. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25(2):114-22.
14. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF e cols. A Comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 394-398.
15. Beasley JC, Holman SL, Potvin JH. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of inpatients depression – a multicenter trial. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5:199-208.
16. Stuppaeck CH, Geretsegger C, Whitworth AB e cols. A multicenter double-blind trial of paroxetine versus amitriptyline in depressed inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14(4):241-46.
17. Schatzberg A. Antidepressant effectiveness in severe depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl.4):14-21.
18. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of

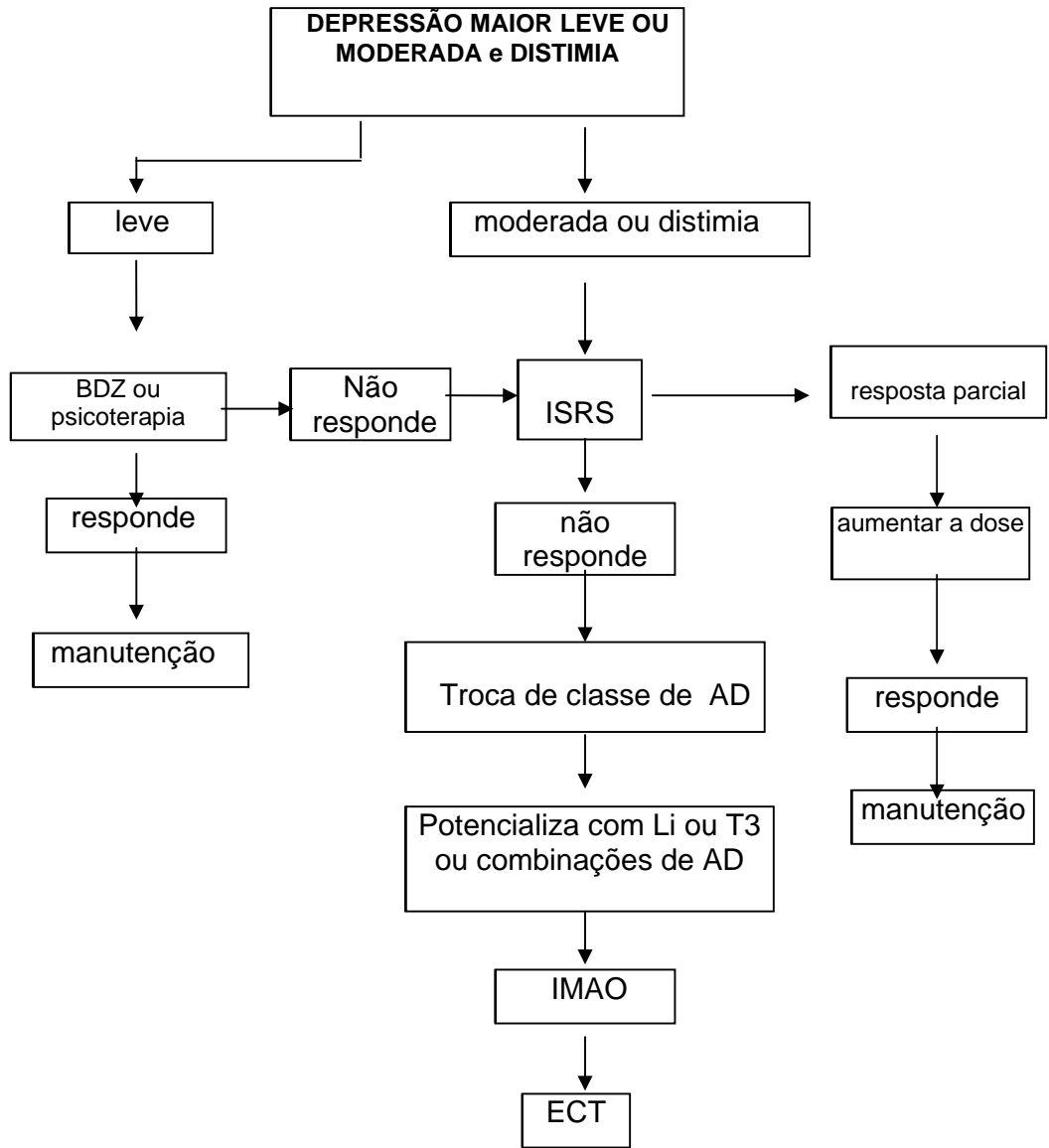
- extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21(2): 296-308.
19. Bech P. Meta-analysis of placebo-controlled trials with mirtazapine using the core items of the Hamilton Depression Scale as evidence of a pure antidepressive effect in the short-term treatment of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(4):337-45.
20. Price LH, Conwell Y, Nelson JC. Lithium augmentation of combined neuroleptic-tricyclic treatment in delusional depression. *Am J Psychiatry* 1983; 140:318- 322.
21. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS e cols. The psychopharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985; 142:430-436.
22. Spiker DG, Perel JM, Hanin I e cols. The pharmacological treatment of delusional depression: part II. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6:339-342.
23. Pande AC, Grunhaus LJ, Haskett RF e col. Electroconvulsive therapy in delusional and nondelusional depressive disorder. *J Affective Disord* 1990; 19:215-219.
24. Hyman SE, Arana GW, Rosenbaum JF. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Little, Brown and Co., 3° ed., Boston, 1995.
25. Quitkin FM, Rabkin JG. Duration of antidepressant drug treatment: what is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:238-245.
26. Schweitzer E, Rickels K, Amsterdam JD e cols. What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *J Clin Psychiatry* 1990; 51:08-11.

27. Nieremberg AA, MC Lean NE, Alpert JE e cols. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1500- 1503.
28. Nieremberg AA. The treatment of severe depression: is there an efficacy gap between SSRI and TCA antidepressant? *J Clin Psychiatry* 1994; 55(9 suppl.A): 55-59.
29. The WPA Dysthymia Working Group. Dysthymia in clinical practice. *Br J Psychiatry* 1995; 166:174-183.
30. Thase ME, Fava M, Halbreich U e cols. A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:777-784.
31. Beasley CM Jr, Nilsson ME, Koke SC, Gonzales JS. Efficacy, adverse events, and treatment discontinuations in fluoxetine clinical studies of major depression: a meta-analysis of the 20-mg/day dose. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(10):722-8.
32. Frank E, Kupfer DJ, Perel DM e cols. Three years outcome for maintenance treatment in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1092- 1099.
33. Thase ME. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(suppl.6):51-57.
34. Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC e cols. Maintenance therapy for chronic depression: a controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1996 53:769-774,
35. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(Suppl13):23-

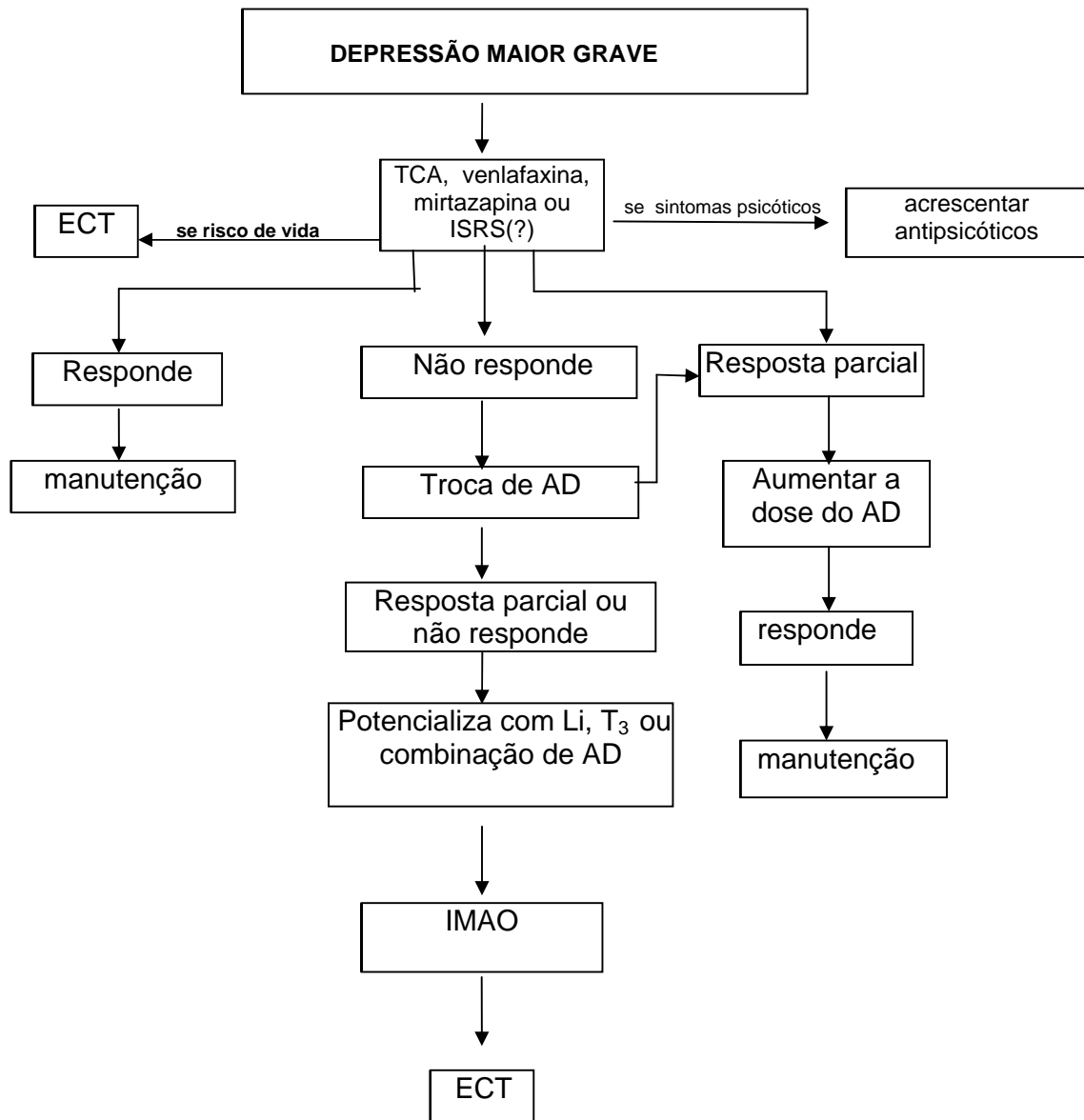
- 29.
36. American Psychiatric Association (APA) Task Force. Tricyclic antidepressant blood level measurements and clinical outcome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:155- 162.
37. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, Schatzberg AF, Koran LM, Keller MB, Russell JM, Hirschfeld RM, LaVange LM, Klein DN, Fawcett J, Harrison W. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(3):233-9.
38. Ferguson J, Cunningham L, Meredith C e cols. Bupropion in antidepressant nonresponders with unipolar major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6:153-160.
39. Nieuwstraten CE, Dolovich LR. Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. *Ann Pharmacother* 2001; 35(12):1608-13.
40. Clerc GE, Ruimy P, Verdau-pilles JA. Double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9:139-134.
41. Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW e cols. Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:129-137.
42. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ e col. Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to IMAO than to tricyclic antidepressant or placebo. *Br J Psychiatry* 1993; 163:30-34.

43. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(5):427-34.
44. Nierenberg AA, Papakostas GI, Petersen T, Montoya HD, Worthington JJ, Tedlow J, Alpert JE, Fava M. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. *Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1):92-5
45. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(9):842-8.
46. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158(10):1617-20.
47. Schweitzer I, Tuckwell V, Johnson G. A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31(3):340-52.
48. Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 5:16-23; discussion 24-5
49. Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Sforzini L, Gasperini M, Smeraldi E, Perez J. How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(6):446-50.
50. Leibenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149:159-168.

51. Stahl SM. Augmentation of antidepressants by estrogens. *Psychopharmacol. Bull* 1998; 34(3):319-321.
50. Stahl SM *Essential psychopharmacology – neuroscientific basis and practical application*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
51. Gardner DM, Shulman KI, Walker SE, Taylor SA. The making of a user friendly MAOI diet. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(3): 99-104.
52. McGrath PJ, Stewart JW, Nunes EV e cols. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatient with treatment-refractory depression. *Am J Psychiatry* 1993; 250:118-123.
53. Nolen WA, Haffmans PJ, Bouvy FF e cols. MAOI in resistant major depression: a double-blind comparison of brofaromine and tranylcipramine in patients resistant to tricyclic antidepressants. *J Affect Disord* 1993; 23: 189-197.
54. Avrey D, Winokur G. The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. *Biol Psychiatry* 1977. 12:507-523.
55. Hamilton MA. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960 23; 56.
56. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, et al Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4):425-31.



**Figura 1. Algoritmo do tratamento farmacológico para depressão maior leve ou moderada, e distimia**



**Figura 2. Algoritmo para o tratamento farmacológico da depressão maior grave**

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.