

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

ASSUNTO: Terapêutica Farmacológica da Depressão *major* e da sua Recorrência no Adulto

PALAVRAS-CHAVE: Depressão *major*

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Na pessoa com depressão *major* (DM) a avaliação de comorbilidades clínicas no momento do diagnóstico é efetuada e registada (mesmo na sua ausência) no processo clínico (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*), nomeadamente:
 - a) doença cardiovascular;
 - b) patologias tiroideia, neurológica e/ou metabólica;
 - c) abuso ou dependência de álcool e/ou de outros psicotrópicos.
2. Na pessoa com depressão *major* (DM) a avaliação de comorbilidades clínicas durante o acompanhamento clínico, particularmente no caso de apresentação e/ou evolução clínica atípica, é efetuada e registada (mesmo na sua ausência) no processo clínico (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*), nomeadamente:
 - a) doença cardiovascular;
 - b) patologias tiroideia, neurológica e/ou metabólica;
 - c) abuso ou dependência de álcool e/ou de outros psicotrópicos.
3. Na terapêutica farmacológica da pessoa com depressão *major* (DM), os antidepressivos são o tratamento de primeira linha (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*), tendo em consideração:
 - a) no caso de pessoa com 55 ou mais anos, e primeiro episódio da doença, os antidepressivos tricíclicos (ADT) não são utilizados como primeira linha (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
 - b) no caso de portador de hipertensão arterial não controlada, não são considerados como primeira linha os seguintes antidepressivos: bupropiom, inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI), tais como a venlafaxina, duloxetina e milnaciprano, devido ao risco de aquela se agravar (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).

4. Na terapêutica farmacológica da pessoa com depressão *major* (DM), os antidepressivos são prescritos na sua fase aguda (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
5. Na pessoa com depressão *major* (DM) a consulta para avaliação da efetividade da terapêutica antidepressiva é realizada no prazo máximo de oito semanas (*Nível de evidência A, grau de recomendação I.*), a partir da data do início da terapêutica.
6. A árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo I.
7. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
8. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. O diagnóstico de depressão “*major*” (DM) deverá ter em consideração os critérios da ICD-10 e/ou DSM-IV.
- B. Os sintomas identificados na avaliação inicial e seguintes, assim como a sua gravidade, devem ser registados no processo clínico de modo a possibilitar a avaliação da evolução clínica do doente e, designadamente, verificar se houve resposta à terapêutica e remissão dos sintomas.
- C. A avaliação inicial tem o objetivo de estabelecer o diagnóstico de DM, identificar outras condições psiquiátricas e/ou estados orgânicos gerais relevantes e delinear um plano global de tratamento. A avaliação inicial inclui:
 - i. história da doença atual e exame mental: determinar o início e evolução das alterações psicopatológicas, a sua gravidade e o seu impacto funcional atual, classificando o quadro clínico em ligeiro, moderado ou grave. Identificar a existência de fatores de stress psico-social (ex.: perdas significativas, conflitos, dificuldades económicas, mudanças do ciclo de vida, maus tratos) e a sua duração provável.
 - ii. história psiquiátrica, incluindo identificação de episódios depressivos anteriores e respostas a tratamentos prévios bem como a ocorrência de episódios maníacos, hipomaníacos, estados mistos ou sintomas sugestivos de outras perturbações psiquiátricas.
 - iii. história médica geral e breve revisão por sistemas para identificar condições médicas que causam sintomas depressivos e/ou que devem ser tidas em conta na abordagem farmacológica da depressão; a realização do exame orgânico e a solicitação de testes de diagnósticos adicionais devem ser orientados pelas alterações identificadas na revisão por sistemas, sendo que o benefício da realização de testes de rotina (incluindo provas de função tiroideia) não está estabelecido.
 - iv. uso de medicamentos e/ou substâncias: rever a medicação habitual do doente identificando fármacos potencialmente associados a sintomas depressivos (ex.: corticosteróides, interferão, alfa-metildopa, isotretinoína, vareniclina); avaliar o consumo de álcool ou hipnóticos e uso ou abstinência de substâncias.

- v. história pessoal incluindo informações acerca do desenvolvimento psicológico e respostas às transições do ciclo de vida e a eventos significativos; e história ocupacional, social e familiar (incluindo perturbações do humor e suicídio);
 - vi. existem diversos instrumentos estandardizados para documentar e quantificar os sintomas e sinais de depressão, bem como o seu impacto funcional, o que permite a monitorização adequada da evolução clínica e da resposta à terapêutica. Os médicos poderão escolher o que mais se adequa às suas preferências pessoais, tipo de doentes e contexto clínico tendo em atenção que alguns instrumentos não são úteis para certas populações.
- D. A avaliação do risco de suicídio deve incluir perguntas específicas acerca de pensamentos, intenções, planos, métodos e comportamentos; a identificação de sintomas psiquiátricos específicos (sintomas psicóticos, ansiedade grave, uso de substâncias) ou estados orgânicos gerais que podem aumentar a probabilidade de passagem ao ato; avaliação de comportamentos suicidários recentes ou passados; avaliação de fatores de stress psico-sociais bem como de fatores potencialmente protetores (ex.. apoio da família); e identificação de história familiar de suicídio ou de patologia psiquiátrica.
- E. O risco de negligência pessoal é determinado pela capacidade de auto-cuidado, grau de hidratação, nutrição e estado geral que podem estar comprometidos em episódios depressivos graves.
- F. O risco de heteroagressividade é determinado pelo grau de impulsividade e o risco potencial para terceiros, incluindo antecedentes de violência ou de comportamentos, ideias ou intenções violentas ou homicidas.
- G. O risco de negligência de pessoa dependente é determinado pelo impacto da depressão na capacidade do doente cuidar de pessoas dependentes a seu cargo.
- H. A determinação do contexto em que se realiza o tratamento deve ter em consideração a gravidade dos sintomas, comorbilidades psiquiátricas ou doença física, sistemas de apoio, nível de funcionamento e cooperação do doente com o tratamento. A hospitalização, em regime de internamento total ou parcial, deve ser considerada quando existe risco significativo para o doente ou para terceiros. O internamento compulsivo pode ser implementado quando se verificarem os pressupostos da Lei de Saúde Mental.
- I. Nas pessoas com DM a estratégia terapêutica envolve três fases:
- i. fase aguda, corresponde à primeira fase do tratamento e dura habitualmente 6-12 semanas;
 - ii. O tratamento da fase aguda pode incluir farmacoterapia ou outras intervenções biológicas ou psicológicas.
 - iii. fase de continuação, a segunda fase do tratamento cujo objetivo é manter o doente assintomático por mais 4 a 9 meses de tal forma que o episódio depressivo se pode considerar totalmente resolvido (prevenção de recaídas);

- iv. fase de manutenção, a terceira fase do tratamento, frequentemente engloba um período mais dilatado no tempo durante o qual o objetivo é prevenir a ocorrência de um novo episódio depressivo (prevenção de recorrências);
- J. O tratamento na fase aguda deve ter como objetivo atingir a remissão (redução de, pelo menos, 75% da intensidade dos sintomas) e que o doente retome o funcionamento pré-mórbido.
- K. Quando da prescrição de medicação antidepressiva é importante transmitir ao doente as seguintes informações:
 - i. os efeitos secundários surgem tipicamente na fase inicial do tratamento, antes do efeito terapêutico. Alguns efeitos adversos, tais como náuseas e cefaleias, têm tendência a remitir durante a 1ª semana de tratamento, enquanto outros como os efeitos anticolinérgicos e disfunção sexual, tendem a persistir.
 - ii. o tratamento implica frequentemente um ajuste na dose e/ou introdução de outro fármaco para maximizar a resposta terapêutica e minimizar os efeitos adversos
 - iii. na maioria dos doentes o tratamento deve prolongar-se por 9-12 meses após uma resposta terapêutica adequada
- L. Na terapêutica farmacológica das pessoas com depressão *major* (DM), a prescrição inicial é realizada com um único fármaco antidepressivo (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
- M. A escolha de um antidepressivo, não existindo diferenças significativas em termos de eficácia, deverá ter como base a sua tolerabilidade, segurança, menor custo, bem como a história individual do doente e os antecedentes de resposta a tratamentos realizados anteriormente (ver Quadros 1, 2 e 3 da Norma “*Prescrição de Antidepressivos*”) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
- N. Se pelas 4-8 semanas (em média 6 semanas) após o início do tratamento não se tiver observado uma melhoria pelo menos moderada dos sintomas (redução de, pelo menos, 50% da intensidade dos sintomas, sendo considerado critério para resposta ao tratamento) deve proceder-se a uma reavaliação clínica do doente, com o objetivo de reconsiderar o diagnóstico, avaliar efeitos adversos, complicações médicas, fatores psicossociais, confirmar a adesão à medicação (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*). Se 6 a 8 semanas após o início do tratamento, o doente não tiver reduzido pelo menos 50% dos sintomas, deve ser considerada a mudança de antidepressivo para um outro com mecanismo de ação diferente, ou a reavaliação do diagnóstico, bem como a pesquisa de comorbilidades ou fatores psicossociais. (American Psychiatric Association 2010)
- O. Na terapêutica farmacológica das pessoas com depressão *major* (DM), poderá ser associado a outro antidepressivo com um mecanismo de ação diferente no caso de depressão resistente ou quando o foco terapêutico não está coberto pelo antidepressivo inicial. (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).

- P. Tendo em conta a elevada probabilidade de recaída a duração do tratamento aconselhável, na fase de continuação, para um primeiro episódio depressivo isolado não deve ser inferior a 6 meses. No caso de doentes com história de dois episódios anteriores, o tratamento não deve ser inferior a 2 anos após remissão devido ao risco de recorrência (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
- Q. Um critério razoável para prolongar o tratamento inicial para além de 6 semanas é se o doente apresenta uma resposta parcial (redução de 25% ou mais nos sintomas) apesar de não ter atingido a remissão caso a medicação esteja a ser bem tolerada. Nesses casos é recomendável aumentar a dose (Trivedi, 2006b).
- R. Durante a fase aguda do tratamento deve manter-se a uma monitorização clínica regular para avaliar a resposta à farmacoterapia, a ocorrência de efeitos adversos e a segurança do doente
- S. Para os doentes que não atingiram a remissão, a fase aguda do tratamento não deve terminar prematuramente.
- T. Não existe evidência para manter a prescrição do mesmo antidepressivo para além das 6 semanas nos doentes que não mostram qualquer melhoria dos sintomas.
- U. Perante um doente com uma resposta incompleta à fase aguda do tratamento, o plano terapêutico deve ser ajustado com o objetivo de atingir a remissão dos sintomas.
- V. Durante a fase de continuação o doente deve ser monitorizado de forma a identificar precocemente sinais de recaída e efeitos adversos.
- W. Nas pessoas com formas crónicas de depressão ou com comorbilidades psiquiátricas e/ou médicas é admissível proceder a um tratamento mais prolongado na fase aguda antes de se optar por outra estratégia terapêutica.
- X. Nas pessoas com DM que apresentem respostas incompletas ao tratamento inicial são recomendadas as seguintes estratégias:
- aumentar a dose do antidepressivo caso não tenha sido atingido o limite superior da margem terapêutica e se os efeitos adversos o permitirem
 - substituir o antidepressivo para outro da mesma classe ou de classe diferente: a suspensão súbita deve ser evitada (Perahia, 2008; Taylor, 2006). Deve optar-se pela titulação cruzada. A dose do fármaco a substituir é lentamente reduzida, enquanto o novo fármaco é, também, lentamente introduzido (ver Quadro 4 da Norma “*Prescrição de Antidepressivos*”) Em alguns casos, a titulação cruzada pode não ser considerada necessária (ex.: substituição de antidepressivos da mesma classe)
 - terapêutica de potenciação farmacológica: consiste em adicionar um antidepressivo, geralmente de outra classe, ou fármacos não antidepressivos como lítio, hormona tiroideia ou antipsicótico de segunda geração.
 - para os doentes que não respondem adequadamente à medicação e configurarem um estado depressivo resistente às intervenções anteriores, a ECT é a opção terapêutica que deve ser considerada

- v. em geral, a dose usada na fase aguda do tratamento deve manter-se na fase de continuação e de manutenção
 - vi. quando se procede à interrupção ou redução da dose do antidepressivo, deve-se alertar o doente de que os sintomas de descontinuação podem ocorrer, quando este suspende, se esquece de tomar ou reduz a dose do medicamento (ver Quadro 5 da Norma “*Prescrição de Antidepressivos*”). Deve explicar-se que estes sintomas geralmente são ligeiros e auto-limitados (1 semana) mas, quando o fármaco é interrompido subitamente, podem ser graves. Deve aconselhar-se o doente a recorrer ao seu médico assistente se ocorrerem sintomas de descontinuação significativos. No caso de surgirem sintomas graves: considerar reintroduzir o antidepressivo original na dose eficaz (ou prescrever outro antidepressivo da mesma classe com uma semi-vida mais longa) e reduzir gradualmente a dose, monitorizando os sintomas.
- Y. Nos casos de depressão psicótica, é recomendado o tratamento com antidepressivo em combinação com um antipsicótico (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
- Z. Os estados depressivos com sintomatologia psicótica devem ser referenciados para um psiquiatra, tendo em atenção que os Estados Mistos decorrentes de uma Perturbação Bipolar podem manifestar-se com sintomas depressivos e psicóticos. (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).
- AA. No tratamento da depressão na grávida, recomenda-se a utilização de fluoxetina ou de sertralina por serem considerados os antidepressivos de menor risco (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
- BB. Recomenda-se que todos os doentes medicados com inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina sejam cuidadosamente monitorizados relativamente à tensão arterial elevada e que a hipertensão pré-existente seja controlada antes do início do tratamento. Deve tomar-se precaução nos doentes cujo estado de saúde possa ser comprometido pelos aumentos da tensão arterial, por exemplo doentes com insuficiência cardíaca. (*Nível de evidência B, Grau de recomendação I*).
- CC. Deverá ser evitada a utilização de antidepressivos com propriedades anticolinérgicas, nomeadamente os antidepressivos tricíclicos (ADT), em doentes com história de aumento da pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária (por exemplo, patologia prostática) ou em idosos com dificuldades cognitivas (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).
- DD. Deverá ser evitada a utilização de ADT em doentes com história de enfarte do miocárdio recente e síndrome congénita do intervalo QT prolongado devido a maior risco de prolongamento do intervalo QT corrigido e de “*Torsades de Pointes*” (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).
- EE. A administração de um ADT por via endovenosa não deve ser realizada sem a realização prévia de um eletrocardiograma que confirme a ausência de alterações do ritmo cardíaco. (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*).

- FF. A suspensão do antidepressivo deverá ser feita gradualmente, de modo a evitar a ocorrência de sintomas de descontinuação, a menos que tenham ocorrido efeitos secundários graves (v.g. arritmia cardíaca com um tricíclico) (*Nível de evidência B grau de recomendação I*).
- GG. Os antidepressivos com propriedades sedativas deverão ser administrados preferencialmente ao deitar devido ao risco de interferir com as funções psicomotoras e a condução. (*Nível de evidência B, grau de recomendação I*).
- HH. No momento da prescrição de um antidepressivo, o médico deve informar o doente e cuidadores para estarem atentos à emergência de agitação, irritabilidade e outros sintomas. O surgimento de ideação suicida e o agravamento dos sintomas depressivos devem ser cuidadosamente monitorizados e reportados imediatamente ao médico assistente. Nestes casos, a monitorização deve ser mais rigorosa, devendo ter-se em consideração o perfil de segurança do fármaco em caso de sobredosagem (o maior risco está associado à utilização de ADT). Quando existe risco significativo de suicídio, considerar prescrever quantidades limitadas da medicação antidepressiva (a necessária até à próxima consulta, que deverá ocorrer no espaço de 1-2 semanas) (Gartlehner, 2008) e ponderar o internamento.
- II. As benzodiazepinas poderão ser associadas aos antidepressivos para controlo temporário da ansiedade e da insónia, enquanto não se evidencia resposta à terapêutica antidepressiva (ver Norma “Utilização de Ansiolíticos e Hipnóticos”)
- JJ. Avaliação da resposta e da adequação do tratamento inicial: a frequência da monitorização clínica do doente deve ser determinada pela gravidade dos sintomas (incluindo ideação suicida), comorbilidades (incluindo doença física, consumo de álcool ou outras substâncias), cooperação com o tratamento, disponibilidade de apoio social e frequência e gravidade dos efeitos adversos associados ao tratamento.
- KK. Se ocorrerem efeitos adversos após a introdução de um antidepressivo, uma estratégia inicial é baixar a dose do fármaco ou mudar de antidepressivo para outro que não esteja associado a esse efeito.
- LL. Na avaliação da eficácia da intervenção terapêutica na fase aguda deve garantir-se que o tratamento foi administrado por um período de tempo suficiente e na dose e frequência adequadas.
- MM. Um critério razoável para prolongar o tratamento inicial para além de 6 semanas é se o doente apresentar uma resposta parcial (redução de pelo menos 25% ou mais na intensidade dos sintomas) apesar de não ter atingido a remissão caso a medicação esteja a ser bem tolerada. Nesses casos é recomendável aumentar a dose (Trivedi, 2006b).
- NN. Os antidepressivos devem iniciar-se com doses dentro dos limites mínimos autorizados e titular, subindo lentamente, dentro dos limites previstos no Resumo das Características do Medicamento (RCM) (*Nível de evidência A, grau de recomendação I*).

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. % pessoas com depressão *major* prescritas com antidepressivo
 - (i). Numerador: n.º de pessoas com depressão *major* sob prescrição de antidepressivo
 - (ii). Denominador: n.º total de pessoas com depressão *major*
 - ii. % pessoas, de 55 ou mais anos, com primeiro episódio de depressão *major* sob terapêutica
 - (i). Numerador: n.º de pessoas com prescrição de ADT
 - (ii). Denominador: n.º total de pessoas, de 55 ou mais anos, com primeiro episódio de depressão *major*
 - iii. % pessoas com depressão *major* com 2.ª consulta até oito semanas após início da terapêutica
 - (i). Numerador: n.º de pessoas com 2.ª consulta até oito semanas após início da terapêutica
 - (ii). Denominador: n.º total de pessoas com depressão *major*

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. Os fatores a considerar na escolha das opções terapêuticas são: a gravidade e cronicidade dos sintomas; presença de fatores de stress psico-sociais; presença de comorbilidades; crenças culturais; recursos terapêuticos disponíveis; e preferência do doente.
- B. O uso de álcool e hipnóticos pode simular e/ou induzir sintomas depressivos e a comorbilidade com depressão é comum (Davis, 2006)

- C. Alguns doentes que apresentam um Episódio Depressivo Major sofrem de Perturbação Bipolar para a qual o tratamento eficaz é distinto dos restantes doentes com PDM. Para muitos doentes com DM o primeiro episódio é depressivo (Judd, 2002)
- D. A literatura sugere que uma história prévia de tentativas de suicídio, em associação com planos suicidas bem estruturados, colocam o doente num maior risco eventual de consumir o suicídio (Bostwick, 2000)
- E. Uma longa lista de patologias ou condições médicas foi associada a um risco aumentado de depressão entre as quais dor crónica, hipotiroidismo, diabetes, cancro, HIV, doença de Parkinson, doença cardiovascular, doença cerebrovascular e esclerose múltipla (Kozhimannil, 2009; Egede, 2005; Katon, 2004). A depressão não diagnosticada ou não adequadamente tratada está associada a pior prognóstico em doentes com cancro, doença cardiovascular e outras patologias (Hedayati, 2010; Lichtman, 2008).
- F. Diversos estudos demonstraram que a DM está associada a um risco acrescido de doença coronária (Wulsin, 2003; Rugulies, 2002) e a um aumento de mortalidade até 4 vezes em doentes após enfarte do miocárdio (Lichtman, 2008; Frasure-Smith, 1995), embora outros estudos tenham refutado estes dados (Jiang, 2005; Nicholson, 2006). A depressão é 3 vezes mais frequente em doentes que sofreram enfarte do miocárdio em relação à população geral e, em particular, as mulheres jovens apresentam risco elevado de depressão após enfarte do miocárdio (Lichtman, 2008). Até à data, não existe evidência que comprove que o tratamento antidepressivo diminui a morbilidade e mortalidade associada à doença cardiovascular (Jiang, 2005). No entanto, a opinião de consenso é de tratar os doentes deprimidos com patologia cardiovascular com um antidepressivo seguro. Apesar de os ADT serem eficazes na depressão, estão associados a efeitos adversos cardiovasculares incluindo hipotensão ortostática, lentificação da condução cardíaca, atividade pró-arrítmica e aumento da frequência cardíaca. Os SSRI são bem tolerados e apresentam um perfil de segurança cardiovascular mais favorável. A American Heart Association sugere a sertralina e o citalopram como fármacos de primeira linha no tratamento de depressão em doentes com doença coronária (Lichtman, 2008).
- G. Uma elevada percentagem de doentes com dor crónica apresenta sintomas depressivos. Uma vez que a depressão e a dor partilham algumas vias fisiopatológicas no Sistema Nervoso Central, designadamente um défice funcional de neurotransmissão serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica, a medicação antidepressiva pode ser eficaz em ambas as condições, especialmente os ADT (como a amitriptilina) ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (venlafaxina, duloxetina) (Bair, 2003, Wernicke, 2006)
- H. Existe evidência de que as pessoas com patologia psiquiátrica têm o desejo de participar nas decisões acerca dos cuidados de saúde que lhe são propostos e de ter mais informação acerca da sua doença e dos tratamentos disponíveis (Adams, 2007; Garfield, 2004)
- I. Nos estados depressivos que não configurem DM, a psicoterapia pode ser tão eficaz como a medicação antidepressiva (Williams, 2000). No estudo STAR-D a psicoterapia cognitiva-comportamental foi tão eficaz como a prescrição de um antidepressivo adicional, ou como a substituição do antidepressivo, quando o doente não tinha respondido à terapêutica antidepressiva inicial (Shelton, 2010). De acordo com uma meta-análise que avaliou as taxas de

- resposta, remissão e recaída (Oestergaard, 2011), a combinação de farmacoterapia com psicoterapia esteve associada a uma maior probabilidade de remissão e a um menor risco de recaída, em comparação com o uso isolado de antidepressivos. A opção mais eficaz foi a combinação de farmacoterapia com psicoterapia tanto na fase aguda como na fase de continuação.
- J. No estudo STAR*D, foi necessário mais tempo que o esperado para se obter resposta ou remissão. Em 1/3 dos doentes que responderam ao tratamento a resposta foi observada apenas após 6 semanas. Dos doentes que atingiram a remissão, 50% fizeram-no não antes da 6ª semana de tratamento (Trivedi, 2006b)
- K. Revisões sistemáticas e meta-análises realizadas, indicam que os medicamentos antidepressivos, quando considerados individualmente ou por classe, possuem uma efetividade semelhante e são mais eficazes que o placebo no tratamento da Depressão “Major”, principalmente a médio e a longo prazo. (American Psychiatric Association, 2010; Mottram, 2006; National Institute for Clinical Excellence, 2006) Os diferentes antidepressivos (ver Quadro 1 da Norma “*Prescrição de Antidepressivos*”) evidenciam eficácia aproximadamente semelhante no tratamento da Depressão conferindo uma melhoria adicional de 2-3 pontos na Hamilton Depression Rating Scale e de 15-20% nas taxas de resposta em relação ao placebo. (Moller, 2012).
- L. Existem diferenças significativas entre os antidepressivos relativamente ao perfil de efeitos adversos, interações medicamentosas e segurança em caso de sobredosagem:
- M. *Os Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI)*: os SSRI estão associados a cefaleias, disfunção sexual, hiponatremia e sintomas gastrointestinais (incluindo hemorragia gastrointestinal), pelo que se deve considerar adicionar um fármaco gastroprotetor nos idosos que estejam medicados com anti-inflamatórios não esteróides e tomar especial precaução quando forem utilizados com antiagregantes plaquetários (ver Quadro 2 da Norma “*Prescrição de Antidepressivos*”). A fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina apresentam um maior número de interações medicamentosas que outros SSRI. A paroxetina está associada a uma maior incidência de sintomas de descontinuação que outros SSRI (Gartlehner, 2011).
- N. *Os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina e Noradrenalina (SNRI)*: os efeitos mais comuns dos SNRI são semelhantes aos dos SSRI, nomeadamente as náuseas e vômitos, disfunção sexual, ativação psicomotora e sintomas relacionados com a descontinuação (Gartlehner 2011). Tal como acontece com os SSRI estes efeitos atenuam-se com a continuação do tratamento. Contudo, os SNRI estão mais associados a efeitos adversos relacionados com a ativação noradrenérgica. Durante o tratamento poderá surgir um aumento da frequência cardíaca, dilatação pupilar, boca seca, sudação excessiva e obstipação. Embora conste nas precauções de utilização dos SNRI, o aumento da tensão arterial, este risco é maior para a venlafaxina em doses diárias superiores a 150 mg (Gartlehner, 2011).

- O. Os *Antidepressivos tricíclicos (ADT)*: os ADT estão associados a um maior número de efeitos adversos anticolinérgicos e a uma maior probabilidade de causarem efeitos adversos cardiovasculares, nomeadamente hipotensão, taquicardia e prolongamento do intervalo QTc (infomed 2012, American Psychiatric Association, 2010). Doses de ADT superiores a 100 mg / dia estão associadas a aumento do risco de morte súbita cardíaca (Ray, 2004).
- P. Vários estudos fornecem evidência robusta de que mesmo sintomas depressivos residuais após um episódio depressivo estão associados a prejuízo psicossocial significativo em comparação com a remissão assintomática (Judd, 2000a); uma recaída 3 vezes mais rápida para episódio depressivo major subsequente (Judd, 1998); e, em doentes com o primeiro episódio, uma evolução crónica da doença (Judd, 1998, Judd, 2000b, Paykel, 1998). A presença de sintomas depressivos ligeiros é um melhor preditor de recaída para novo episódio depressivo que a história prévia de múltiplos episódios depressivos major (Judd, 1998)
- Q. A ineficácia inicial de um fármaco de uma classe não implica que outros da mesma classe não possam ser eficazes, particularmente no caso dos SSRI (Bull, 2002; Thase, 1997; Brown, 1995). Após um ensaio terapêutico ineficaz com citalopram, as taxas de remissão no estudo STAR*D foram de 21,3% após substituição por bupropiona, 17,6% para sertralina e 24,8% para venlafaxina (Rush, 2006c) sendo as diferenças não significativas.
- R. A prevenção de recaídas e recorrências é de extrema importância no tratamento da depressão. Em 50-85% dos doentes que sofrem um episódio depressivo major ocorre uma recorrência, habitualmente no prazo de 2 ou 3 anos (Geddes, 2003). Doentes que tiveram 3 ou mais episódios de depressão major apresentam um risco de 90% de desenvolver um novo episódio. A intervenção para prevenção de recaídas resultou em 13,9 dias adicionais sem depressão num período de 12 meses (Simon, 2002).
- S. Nos riscos potenciais da administração simultânea de dois antidepressivos (ver Quadro 4 da Norma "*Prescrição de Antidepressivos*") incluem-se as interações farmacodinâmicas (síndromes serotoninérgicas, hipotensão, sedação) e as interações farmacocinéticas (ex: elevação dos níveis plasmáticos de ADT originadas por SNRI) e as induções enzimáticas. A combinação de fármacos que simultaneamente aumentem a atividade serotoninérgica, aumenta o risco da síndrome serotoninérgica (ver Quadro 3 da Norma "*Prescrição de Antidepressivos*") (American Psychiatric Association, 2010).
- T. Os antidepressivos, nomeadamente os SSRI, SNRI, bupropiona e moclobemida, por vezes podem precipitar ou agravar a inquietação, ansiedade, agitação e as alterações do sono. Embora estes efeitos possam desaparecer com o tempo, poderão ser minimizados com a redução da dose do medicamento. A acatisia tem sido reportada com alguma frequência em doentes a tomar SSRI e poderá contribuir para a ativação psicomotora e a inquietação. Especialmente nestes casos, as benzodiazepinas ou os beta-bloqueantes poderão ser utilizados para reduzir estes sintomas. Para a insónia associada à depressão poderá ser utilizado um sedativo / hipnótico em combinação, ou antidepressivo sedativo tal como a trazodona e/ou em alternativa utilizar um antidepressivo regulador dos ritmos circadianos como a agomelatina (American Psychiatric Association, 2010).

- U. A maioria dos antidepressivos tem o potencial de causar sintomas de descontinuação (Perahia, 2008; Taylor, 2006). Os principais sintomas de descontinuação dos antidepressivos estão explicitados no Quadro 5 da Norma “*Prescrição de Antidepressivos*”. Embora a interrupção abrupta não seja geralmente recomendada, a lenta diminuição pode não reduzir a incidência ou gravidade das reações secundárias (Tint, 2008). Alguns doentes podem, por isso, preferir a interrupção abrupta e uma síndrome de descontinuação mais curta.
- V. Os episódios depressivos são comuns nos idosos. Aproximadamente dois terços dos doentes respondem à terapêutica antidepressiva. Estes doentes apresentam maior probabilidade de desenvolver efeitos adversos e/ou interações medicamentosas com consequente interrupção do tratamento. Numa meta-análise de 32 estudos científicos comparando a eficácia e segurança de SSRI e ADT evidenciou-se eficácia semelhante mas pior tolerabilidade e maior número de abandonos com ADT (Mottram, 2006).
- W. Nos casos de depressão com sintomas psicóticos, o tratamento combinado entre um antidepressivo e um antipsicótico é geralmente recomendado como primeira linha. No entanto, uma combinação entre um antidepressivo e um antipsicótico é mais eficaz do que um antipsicótico por si só, mas não é claro se é mais eficaz do que um antidepressivo isolado (Wijkstra, 2006). Há poucos estudos sobre antidepressivos recentes e antipsicóticos de segunda geração, quer em combinação quer isolados, especificamente para a depressão psicótica. Um grande ensaio aleatorizado e controlado por placebo evidenciou taxas de resposta de 64% para combinações de olanzapina e fluoxetina, comparativamente a 35% com olanzapina isolada e 28% com placebo, não havendo nenhum grupo apenas com fluoxetina (Rothschild, 2004).
- X. Não existem estudos aleatorizados para avaliar a eficácia dos antidepressivos durante a gravidez, mas a descontinuação dos antidepressivos neste período pode aumentar o risco de recaída da depressão “*Major*”. O uso de antidepressivos durante a gravidez está associado com o aumento do risco de aborto espontâneo (Nakhai-Pour, 2010). Os SSRIs não demonstraram ser especialmente teratogénicos (Ramos, 2008; Davis, 2007), com a maioria dos estudos a defender a segurança da fluoxetina (Nulman, 2002; Hallberg, 2005; Gentile, 2005; Kallen, 2007; Einarson, 2005). A sertralina parece ter uma menor distribuição placentária (Hendrick, 2003). O uso da paroxetina durante o primeiro trimestre está associado com o aumento do risco de malformações congénitas (Williams, 2005). O uso de SSRI pode estar associado a aumento do risco de defeitos do septo cardíaco (Pedersen, 2009). Não existe evidência que sugira ou exclua alterações do neurodesenvolvimento a longo prazo. O uso de antidepressivos durante a gravidez pode estar associado com eventos adversos perinatais como parto pré-termo, dificuldades respiratórias neonatais e admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais (Davis, 2007; Kallen, 2004; Malm, 2005). Durante a lactação, a paroxetina e a sertralina geralmente produzem níveis indetetáveis no plasma da criança (Gjerdingen, 2003).
- Y. Alguns antidepressivos parecem estar associados com o aumento de peso. Esta associação parece ser mais forte para a paroxetina, mirtazapina e amitriptilina (Serretti, 2010). A fluoxetina pode estar associada a perda de peso (Fava, 2000).

Z. Estratégias terapêuticas de combinação:

- i. *Bupropiona e bupiriona*: a combinação de citalopram com bupropiona ou bupiriona após um período de não remissão com citalopram resultou numa taxa de remissão de 29,7% e 30,1% respetivamente no estudo STAR*D (Trivedi, 2006a). Três séries de casos descreveram efeitos benéficos da combinação de antidepressivo com bupropiona (Spier, 1998; Bodkin, 1997; Marshall, 1996). Dois estudos suportam a utilidade da combinação de antidepressivo com bupiriona com taxas de resposta de 60% (Dimitriou, 1998; Bouwer, 1997);
- ii. *Mirtazapina*: a mirtazapina é geralmente usada em associação a um SSRI ou venlafaxina e deve ser titulada até 45 mg/dia com base na resposta e tolerabilidade (Carpenter, 2002);
- iii. T3: no estudo STAR*D a terapia adjuvante com T3 esteve associada a uma taxa de remissão de 24,7% (Nierenberg, 2006). Não houve diferenças significativas entre terapia adjuvante com T3 ou com lítio (13,2%) mas a T3 foi mais bem tolerada (Rush, 2009). Os estudos controlados com placebo reportaram resultados mistos. As doses de T3 variaram entre 25 e 50 microgramas/dia (Nelson, 2000);
- iv. *Antidepressivos tricíclicos*: em 1991 um estudo reportou que a combinação de antidepressivo tricíclico com SSRI esteve associada a uma eficácia mais rápida e maior probabilidade de remissão. A dose de antidepressivo tricíclico deve ser ajustada pois os SSRI podem aumentar os seus níveis (Nelson, 1991; Preskorn, 1990);
- v. *Lítio*: a terapia adjuvante com lítio na fase 3 do estudo STAR*D esteve associada a uma taxa de remissão de 15,9% (Nierenberg, 2006). Sete estudos controlados por placebo reportaram eficácia da terapia adjuvante com lítio. A combinação de lítio com SSRI tem sido particularmente bem estudada. Nos estudos iniciais a dose habitual de lítio foi de 300 mg 3id. Nesta dose a litémia é geralmente superior a 0,4 mEq/L (Delgado, 1998; Baumann, 1996; Katona, 1995; Joffe, 1993);
- vi. *Antipsicóticos de segunda geração*: vários estudos suportam o uso de antipsicóticos atípicos como agentes úteis na terapia adjuvante com antidepressivos. Uma meta-análise com 1500 doentes reporta taxas de remissão e de resposta para antipsicóticos atípicos e placebo de 47,4% vs. 22,3% e 57,2% vs. 35,4%, respetivamente. Os antipsicóticos atípicos usados foram a risperidona, olanzapina e quetiapina (Papakostas, 2007). Uma meta-análise de 16 estudos envolvendo 3480 doentes com PDM resistente reportou maior eficácia da terapia adjuvante com antipsicóticos atípico em relação a placebo, embora com maior taxa de descontinuação devido a efeitos adversos. Os fármacos estudados incluíram risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazole (Nelson, 2009).

AA. Conceitos:

- i. A resposta é definida por uma redução de pelo menos 50% nos sintomas depressivos (quantificados por uma escala de avaliação padronizada). (Rush, 2006b)

- ii. A remissão é definida pela ausência de humor depressivo e ausência de perda de interesse durante pelo menos 3 semanas, com não mais de 3 dos restantes sintomas depressivos de acordo com os critérios do DSM-IV.
- iii. Sintomas depressivos residuais: São sintomas residuais frequentes a tristeza, culpabilidade, insónia, ansiedade, incapacidade para o trabalho, redução do campo de interesses, fadiga, redução da libido, dificuldades cognitivas e diversos sintomas físicos tais como sintomatologia dolorosa muscular e osteoarticular e epigastralgias (Nierenberg 1999, Trivedi 2004). A manutenção de sintomatologia residual é um preditor de recaída (Thase 1992).

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Luís Câmara Pestana e Maria Luísa Figueira (coordenação científica), Carlos Silva Vaz (coordenação executiva), Ana Lisa Carmo, João Marques Teixeira, Joaquim Cerejeira e Luís Gamito.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

ADT- Antidepressivos tricíclicos

DM – Depressão “Major”

DSM-IV- Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.

ICD-10 - The International Classification of Diseases, 10th Edition

PB – Perturbação Bipolar

QTc – intervalo QT corrigido

RCM- Resumo das características do medicamento

SNRI – Inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina

SSRI- Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

BIBLIOGRAFIA

Adams JR, Drake RE, Wolford GL. Shared decision-making preferences of people with severe mental illness. *Psych Serv* 2007;58:1219-21

American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Association, Washington, DC (text rev)

American Psychiatric Association - Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. American Psychiatric Association 2010

Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45

Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, Uehlinger C, Kasas A, Amey M, Jonzier-Perey M. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(4):307-14.

Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, Gardner DM, Baldessarini RJ. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(4):137-45

Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 2000;157:1925-32

Bouwer C, Stein DJ. Buspirone is an effective augmenting agent of serotonin selective re-uptake inhibitors in severe treatment-refractory depression. *S Afr Med J* 1997;87:534-37

Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995;56:30-34

Bull SA, Hu XH, Hunkeler EM, Lee JY, Ming EE, Markson LE, Fireman B. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA*. 2002 Sep 18;288(11):1403-9.

Carpenter LL, Yasmin S, Price LH: A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51:183-188

Davis LL, Frazier E, Husain MM, Warden D, Trivedi M, Fava M, Cassano P, McGrath PJ, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Rush AJ. Substance use disorder comorbidity in major depressive disorder: a confirmatory analysis of the STAR*D cohort. *Am J Addict*. 2006 Jul-Aug;15(4):278-85.

Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Oct; 16(10):1086-94

Delgado PL, Price LH, Charney DS, Heninger GR. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 1998;15:55-60

Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:465-69

Egede LE. Effect of comorbid chronic diseases on prevalence and odds of depression in adults with diabetes. *Psychosomatic Med* 2005;67:46-51

Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:823-827

- EMA. European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SSRI_31/WC500013082.pdf (acedido a 10 Dezembro 2012).
- Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11):863-7
- Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. Depression in 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:999-1005
- Garfield S, Francis SA, Smith FJ. Building concordant relationships with patients starting antidepressant medication. *Patient Educ Couns* 2004;55:241-46. (Low Quality Evidence).
- Gartlehner G., Gaynes, B. N., Hansen, R. A., Thieda P, DeVaugh-Gelss, Krebs E, Moore C, Morgan L, Lohr K. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2008; 149, 734–750.
- Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux LJ, Van Noord M, Mager U, Gaynes BN, Thieda P, Strobelberger M, Lloyd S, Reichenpfader U, Lohr KN. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Dec. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83442/>.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders : a systematic review. *The Lancet* 2003;361 (9358):653-61.
- Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf* 2005; 28:137-152
- Gjerdingen D. The effectiveness of various postpartum depression treatments and the impact of antidepressants on nursing infants. *J AM Board Fam Pract.* 2003; 16(5):372-82
- Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breastfeeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:59-73.
- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Afshar M, Toto RD, Trivedi MH, Rush AJ. Association between major depressive episodes in patients with chronic kidney disease and initiation of dialysis, hospitalization, or death. *JAMA.* 2010;303(19):1946-53
- Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003; 160:993-996.
- Infomed - Base de dados de medicamentos – INFARMED 2012. <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
- Jiang W, Davidson JRT. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2005;150:871-81
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1993;50(5):387-93
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB: Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998; 50:97–108

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(6):530-7.
- Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, Endicott J, Coryell W, Kunovac JL, Mueller TI, Rice JP, Keller MB: Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000a; 57:375–380
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB: Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000b; 157:1501–1504
- Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158(4):312-6
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:301-308
- Katon WJ, Lin EH, Russo J, Von Korff M, Ciechanowski P, Simon G, Ludman E, Bush T, Young B. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med*. 2004 Dec;19(12):1192-9.
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Robertson MM. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry*. 1995;166(1):80-6. Erratum in: *Br J Psychiatry* 1995 Apr;166(4):544
- Kozhimannil KB, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *JAMA* 2009;301:842-47
- Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Psychiatric Association. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1768-75.
- Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ . Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec; 106(6):1289-96
- Marshall RD, Liebowitz MR. Paroxetine/bupropion combination treatment for refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:80-81
- Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1
- Möller HJ, Bitter I, Bobes J, Fountoulakis K, Höschl C, Kasper S; European Psychiatric Association. Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression. *Eur Psychiatry*. 2012 Feb;27(2):114-28
- Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2010 Jul 13; 182(10):1031-7

- Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry* 2000;61:13-19.
- Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB Jr, Jatlow PI. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:303-07
- Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166:980-91
- National Institute for Clinical Excellence - Depression: The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults. Updated edition. Clinical Guideline 90. London: NICE. 2010
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6,362 events among 146,538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-74
- Nierenberg, A.A.; Keefe, B.R.; Leslie, V.C.; Alpert, J.E. Pava, J.A.; Worthington, J.J.; Rosenbaum, J.F.; Fava, M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J. Clin.Psychiatry* **1999**, *60*, 221–225.
- Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME, McGrath PJ, Alpert JE, Warden D, Luther JF, Niederehe G, Lebowitz B, Shores-Wilson K, Rush AJ. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Sep;163(9):1519-30
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1889-1895
- Oestergaard S, Møldrup C. Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2011;131:24-36.
- Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68:826-31
- Paykel ES: Remission and residual symptomatology in major depression. *Psychopathology* 1998; 31:5–14
- Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J. Fetal exposure to antidepressants and normal milestone development at 6 and 19 months of age. *Pediatrics* 2010; 125(3):e 600-8
- Perahia DG, Quail D, Desai D, Corruble E, Fava M. Switching to duloxetine from SSRI antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:95-105
- Preskorn SH, Beber JH, Faul JC, Hirschfeld R. Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1990;147:532
- Ramos E, St-André M, Rey E, Oraichi D, Bérard A . Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry* 2008; 192:344-350
- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar; 75(3):234-41.
- Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD . A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 365-73

Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61

Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF: Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006a; 31:1841–1853

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006b Nov;163(11):1905-17

Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, Nierenberg AA. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs*. 2009 Aug;23(8):627-47

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006c; 354:1231–1242

Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1259-72

Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs* 2010;24:131-61

Simon G, Savarino J, Operskalski B, Wang P. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163:41-47

Spier SP. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depression and Anxiety* 1998;7:73-75.

Taylor D, Stewart S, Connolly A. Antidepressant withdrawal symptoms-telephone calls to a national medication helpline. *J Affect Disord* 2006; 95:129-33

Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, Apter JT, Tepner RG. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry*. 1997 Jan;58(1):16-21.

Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederehe G, Hollon SD, Rush AJ: Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2007; 164:739–752

Tint A, Haddad PM, Anderson IM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomized study. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 330-2

Thase, M.E.; Simons, A.P.; McGeary, J.; Cahalane, J.F.; Hughes, C.; Harden, T.; Friedman, E. Relapse after cognitive behavior therapy of depression, potential implications for longer courses of treatment. *Am. J. Psychiatry* **1992**, *149*, 1046–52.

Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1243-52

Trivedi MH: The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004; 6(suppl 1): 12–16.

Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006b; 163:28–40

Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1411-20

Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 410-15.

Williams M. Paroxetine and congenital malformations. *CMAJ* 2005; 173(11):1320

Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA*. 2000 Sep 27;284(12):1519-26

World Health Organization. Mental and behavioral disorders (F00–F99), *The International Classification of Diseases*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 10th, rev. 1992.

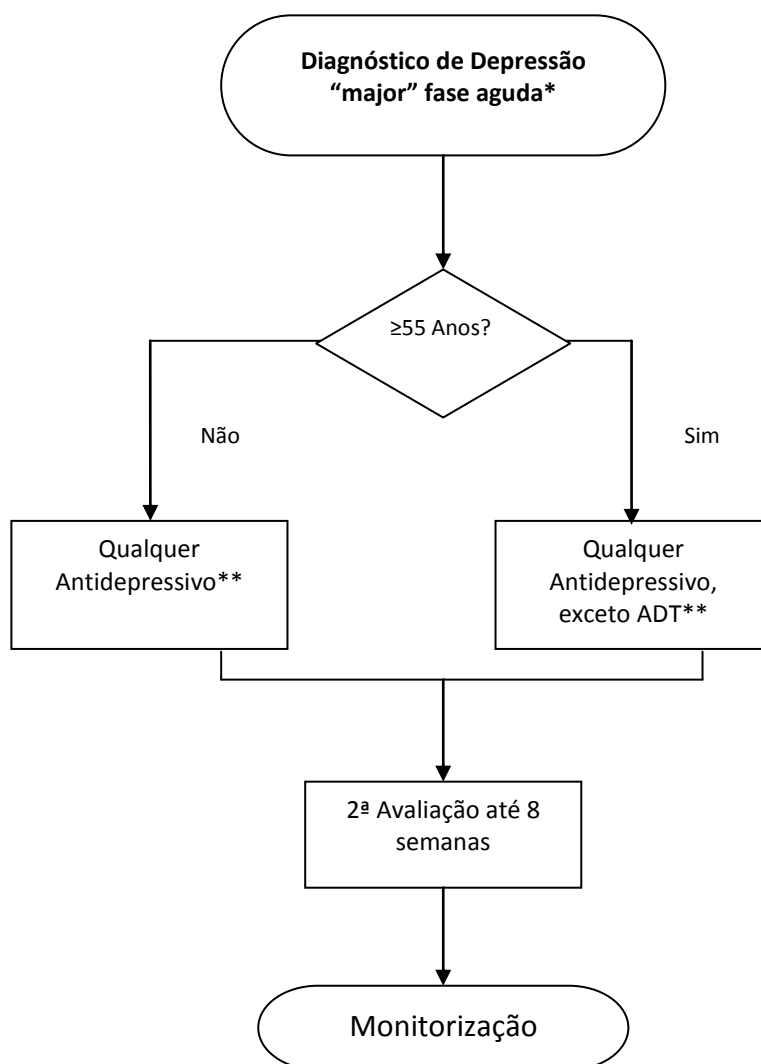
Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201-10



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Árvore de Decisão na terapêutica farmacológica da depressão *major* no adulto



*avaliação de doença cardiovascular, patologias tiroideia, neurológica e/ou metabólica, abuso ou dependência de álcool e/ou de outros psicotrópicos.

**se HTA não controlada, não usar bupropiom, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRI), tais como a venlafaxina, duloxetine e milnaciprano.