



# Depressão maior: da descoberta à solução?

Lenita Wannmacher

ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 5  
Brasília, Abril de 2004

## Resumo

Depressão maior é um distúrbio afetivo freqüente, sério, incapacitante e tratável. Muitas vezes não é diagnosticado e, quando o é, pode não receber manejo adequado. Cada vez mais o manejo da depressão deve ser feito no âmbito da atenção primária à saúde. Para formas mais leves de depressão, tratamentos psicológicos estão indicados. Nas formas mais graves, recomenda-se farmacoterapia, coadjuvada por abordagens psicológicas. Todos os antidepressivos estudados apresentam eficácia similar. A seleção de diferentes representantes orienta-se por outros critérios, dentre os quais se salienta a segurança. Antidepressivos com perfil mais favorável de efeitos adversos são preferíveis. Não há evidência de eficácia e segurança de antidepressivos na criança. Esses fármacos são seguros na gestação e no pós-parto. Nos idosos, deve-se atentar para esquemas de baixas doses e para potenciais comorbidades e interações farmacológicas. Em casos de falha terapêutica, é conveniente a substituição do tratamento, embora haja esparsa evidência sobre a alternativa preferível.



## Introdução

**D**epressão maior, um dos distúrbios afetivos, é encontrada com freqüência na população, tendo maior incidência em mulheres, com caráter familiar, e apresentando episódio único ou forma recorrente. Sua identificação - nem sempre feita - reveste-se de importância, na medida em que é problema comum, sério, incapacitante e tratável.

Calcula-se que, em um dado momento, de 13 a 20% da população apresentem algum sintoma depressivo, e que de 2 a 3% tenham suas atividades diárias seriamente prejudicadas pelo distúrbio afetivo<sup>1</sup>. Levantamento norte-americano<sup>2</sup> revelou que 16,2% de 9090 respondentes preenchiam critérios para depressão (10,4% leve, 38,6% moderada, 38,1% grave e 12,9% muito grave). Embora 51,6% recebessem tratamento específico, este somente se mostrou adequado em 41,9% dos casos. Outro estudo<sup>3</sup> revelou que o excesso de tempo produtivo perdido foi maior em trabalhadores deprimidos (em média, 5,6 horas/semana) comparativamente aos não deprimidos (1,5 hora/semana). Oitenta e um por cento daquele tempo correspondeu a desempenho reduzido no trabalho. Estimou-se que o custo disso foi de 44 bilhões de dólares ao ano para os empregadores.

A Organização Mundial da Saúde calcula que 450 milhões das pessoas que procuram serviços de saúde tenham problemas mentais e psico-sociais não corretamente diagnosticados e tratados<sup>4</sup>. Mesmo quando são reconhecidos, não recebem manejo

adequado. Em estudo<sup>5</sup> realizado em 15 cidades, pacientes com depressão maior receberam mais sedativos do que antidepressivos, embora esses se associassem a melhores desfechos em três meses de seguimento. Em média, os pacientes fizeram tratamento medicamentoso por 11 semanas, e um quarto deles, por menos de um mês. Cerca de dois terços dos pacientes tratados ainda tinham o diagnóstico de doença mental um ano mais tarde, a metade do quais, aproximadamente, tendo depressão maior.

Embora não haja estudos observacionais que avaliem o manejo de rotina dos quadros depressivos, os costumeiros resultados sugerem que os cuidados não são consistentes com diretrizes baseadas em evidências<sup>6</sup>. Por exemplo, 80% das pessoas que cometem suicídio consultaram um clínico geral no mês que antecedeu as mortes, mostrando não reconhecimento dos problemas e, conseqüentemente, inadequado manejo<sup>7</sup>.

A depressão maior consiste em distúrbio de humor persistente, com no mínimo duas semanas de evolução, caracterizada necessariamente por humor depressivo (sentimentos de tristeza, desesperança, vazio e desamparo) e/ou perda de interesse ou prazer, associados de culpa excessiva e desvalia, alterações do apetite e peso, insônia predominantemente terminal ou hipersônia, fadiga ou perda de energia, retardo ou agitação psicomotora, dificuldade de concentração e raciocínio, diminuição do desempenho

Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2000-2004. É autora de três livros de Farmacologia Clínica.

sexual e e pensamentos recorrentes sobre a morte, com ou sem tentativas de suicídio. Pode ainda ser acompanhada de manifestações psicóticas, como idéias delirantes e mesmo alucinações. Diferentes apresentações da doença depressiva não parecem condicionar diferenças de respostas farmacológicas<sup>8</sup>.

Rost e colaboradores<sup>9</sup> enfatizam o manejo do distúrbio depressivo em serviços de atenção primária, já que a doença é prevalente, sua apresentação é diversificada e freqüentemente motiva consultas ao clínico ou médico de família. Na literatura atual, chama a atenção exatamente a ênfase dada às estratégias a serem utilizadas no âmbito da atenção primária à saúde. Nesse sentido, Gilbody e colaboradores<sup>10</sup> realizaram revisão sistemática de 36 estudos, encontrando educação do clínico, aumento do papel da enfermagem e maior integração entre atenção primária e secundária (encaminhamento de pacientes) como intervenções que melhoraram efetivamente os pacientes. Aconselhamento telefônico sobre medicamentos, feito por conselheiros treinados, também se mostrou eficaz. A simples implementação de protocolos e de estratégias educacionais foi geralmente ineficaz.

O objetivo do tratamento antidepressivo é eliminar sintomas, recuperar a capacidade funcional e social e impedir a recorrência. Medidas não-medicamentosas - constantes de terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento, tratamento de resolução de problemas e terapia interpessoal - mostram-se eficazes em pacientes com depressão moderada, com resultados mais a longo prazo. Aconselhamento para esses pacientes foi tão eficaz quanto farmacoterapia após um ano da instalação das intervenções, embora os resultados dos medicamentos fossem mais rápidos, ocorrendo remissão, em média, aos dois meses do início da terapia<sup>11</sup>.

Mynors-Wallis e colaboradores<sup>12</sup> randomizaram pacientes adultos com depressão para receber terapia de solução de problemas, farmacoterapia, a combinação das duas e o manejo usual da depressão em serviço de atenção primária. Pacientes de todos os grupos mostraram nítida melhora em 12 semanas. A combinação de tratamentos não produziu resultados superiores ao de cada intervenção isolada. Tanto médicos quanto enfermeiros treinados na técnica de solução de problemas a executaram sem diferenças.

Fitoterapia é outra modalidade de tratamento, tendo sido estudado o extrato da erva de São João (*Hypericum perforatum*). Ensaio clínico<sup>13</sup> multicêntrico, em paralelo, randomizado e controlado com imipramina (75 mg, duas vezes ao dia) avaliou eficácia e tolerabilidade do extrato (250 mg, duas vezes ao dia) por seis semanas em 324 pacientes ambulatoriais com depressão leve e moderada. Os desfechos, medidos por escalas de depressão e impressão global, foram equivalentes entre os dois tratamentos, mas a tolerância ao extrato foi superior. Ensaio clínico<sup>14</sup> randomizado, duplo-cego e multicêntrico (n = 200 pacientes com depressão maior) comparou o extrato da planta a placebo por 8 semanas. Desfechos medidos por escalas não mostraram modificações com a erva de São João. Outro ensaio clínico<sup>15</sup>, duplo cego, randomizado e controlado por placebo ou sertralina foi realizado em 340 pacientes com depressão maior durante 8 semanas. Os que responderam nesse tempo continuaram o tratamento por mais 18 semanas. O estudo não demonstrou conclusivamente a eficácia do extrato da planta. Os efeitos adversos de sertralina e *H. perforatum* diferiram relativamente do placebo.

A eletroconvulsoterapia tem sido indicada agudamente para casos graves não-responsivos a outras medidas e a pacientes que tentam o suicídio ou têm grande risco de perpetrá-lo<sup>16</sup>. Revisão sistemática e metanálise<sup>17</sup> avaliaram sua eficácia sobre sintomas depressivos, função cognitiva e mortalidade, bem como sua segurança. O tratamento foi mais eficaz que eletroconvulsoterapia simulada e farmacoterapia.

Estimulação magnética repetitiva transcraniana constitui novo método não-invasivo proposto para tratamento de depressão resistente a outros tratamento, que deve ser indicada somente por especialistas. Ensaio clínico mostraram modestos, mas significantes, benefícios. O procedimento não requer anestesia e não induz convulsões<sup>18</sup>.

## Medicamentos na depressão

Optando pela farmacoterapia, o profissional dispõe de armamentário variado que inclui antidepressivos específicos e inespecíficos. Os de uso corrente têm eficácia e velocidade de início de resposta clínica similares, mas diferem quanto à incidência de efeitos indesejáveis, menor nos agentes mais novos. Assim, a escolha dos antidepressivos não se baseia apenas em eficácia, mas em outros critérios que envolvem segurança, tolerabilidade, toxicidade em superdosagem, resposta prévia do paciente ou de um familiar a determinado agente, experiência do médico no manejo de um dado representante, ocorrência de situações especiais que exijam antidepressivos isentos ou com menor grau de alguns dos efeitos adversos, além do custo. A diferença de afinidade desses fármacos aos neuroreceptores explica as diferentes respostas terapêuticas e de padrão de efeitos colaterais (Quadro I).

Entre 1987 e 1997, houve marcado aumento na proporção de pacientes que receberam tratamento ambulatorial para depressão maior. Tal mudança coincidiu com o advento de medicamentos mais bem tolerados, procedimentos diagnósticos mais eficientes e maior envolvimento de profissionais na prática clínica<sup>19</sup>. Nos países desenvolvidos, o número de prescrições de antidepressivos vem aumentando desde 1990, principalmente após a introdução de inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), causando impacto positivo na redução das taxas de suicídio segundo alguns estudos<sup>20-22</sup>, mas não em outros<sup>23</sup>.

Revisão Cochrane<sup>24</sup> de 17 ensaios clínicos, duplo-cegos e controlados por placebo e de um estudo controlado por não-tratamento avaliou diferentes medicamentos (ISRS, antidepressivos atípicos e tricíclicos) em 838 pacientes com doença orgânica superajuntada à depressão. Todos os fármacos superaram o placebo ou o não-tratamento, com NNT de 4,2 (IC95%: 3,2-6,4). ISRS e tricíclicos induziram pequeno aumento no abandono de tratamento, embora não significativo (NND=9,8; IC95%:5,4-42,9).

Revisão sistemática de setenta e cinco ensaios clínicos realizados entre 1981 e 2000<sup>25</sup> evidenciou resposta em 50,1% dos pacientes, em comparação com cerca de 29,7% de respostas positivas a placebo.

O quadro I mostra características diferenciais orientadoras da seleção desses agentes.

## Quadro I: Características diferenciais dos antidepressivos condicionantes de sua escolha em casos especiais\*.

ANTIDEPRESSIVO	Imipramina (desipramina)	Nortriptilina	Amitriptilina	Clomipramina	Fluoxetina	Paroxetina
Neurotransmissor preferencial	Noradrenalina Serotonina	Noradrenalina	Noradrenalina Serotonina	Noradrenalina Serotonina	Serotonina	Serotonina
Grupo farmacológico	Tricíclico	Tricíclico	Tricíclico	Tricíclico	ISRS	ISRS
Dose oral (usual) em mg, uma vez/dia**	25-300 (100-200)	25-250 (75-150)	25-300 (100-200)	25-250 (100-200)	5-80 (20-40)	10-50 (20-40)
<b>Efeitos adversos</b>						
Agitação	0/+	0	0	0	+	+
Convulsões	++	+	++	+++	0/+	0
Sedação	++	+	+++	++	0/+	0/+
Hipotensão	++	+ (-)	+++	++	0	0
Anticolinérgicos	++	+	+++	+++	0	0/+
Gastrintestinais	0/+	0/+	0/+	+	+++	+++
Aumento de peso	++	+	++	++	0/+	0
De esfera sexual	++	++	++	+++	+++	+++
Cardiovasculares	+++	++	+++	+++	0	0

\* Adaptado de quadro fornecido à autora pelo Dr. Andry Costa.

\*\* Fracionamento por questão de intolerância ou de conveniência

Pelo mais favorável perfil de efeitos adversos, ISRS vêm sendo freqüentemente prescritos na prática geral. Revisão sistemática e metanálise<sup>26</sup> de 11 ensaios clínicos randomizados realizados em adultos atendidos em serviços de atenção primária (n= 2951) que comparam ISRS com antidepressivos tricíclicos mostraram que a eficácia não diferiu significativamente entre eles (P<0,11). Significativamente mais pacientes recebendo tricíclicos abandonaram o tratamento por qualquer causa (27,9% versus 20,7% dos que usaram ISRS; RR= 0,78; IC95%: 0,68-0,90). Quando a suspensão do tratamento deveu-se a efeitos adversos, os resultados também favoreceram os ISRS em comparação aos tricíclicos (RR= 0,73; IC95%: 0,60-0,88). Porém, a maioria dos estudos incluídos eram de pequeno porte, curta duração (6-8 semanas), pobre qualidade metodológica e custeada pelos fabricantes. Outra metanálise<sup>27</sup> atribuiu maior efeito de alguns tricíclicos em relação a ISRS em determinados pacientes, com forte evidência para amitriptilina. Venlafaxina, inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina, tem sido apontada como mais eficaz que ISRS, o que pode dever-se ao emprego de doses mais altas<sup>28</sup>.

Um ensaio clínico multicêntrico<sup>29</sup>, aberto e randomizado, comparou a eficácia de 3 ISRS (paroxetina, fluoxetina, e sertralina) em 573 pacientes deprimidos atendidos em serviços de atenção primária, durante 9 meses. Os desfechos incluíram medidas de depressão e psicológicas, funcionamento social e no trabalho, qualidade de vida, funcionamento físico, concentração e memória, vitalidade, dor, sono e funcionamento sexual. Todos os parâmetros foram similares com os três antidepressivos. O mesmo ocorreu em relação a efeitos adversos e taxas de abandono de tratamento.

A comparação entre fluoxetina, sertralina, paroxetina, moclobemida (inibidor da MAO), venlafaxina e nefazodona, usando a técnica de monitorização da prescrição desses fármacos a número expressivo de pacientes, mostrou perfil similar para os efeitos adversos freqüentemente relatados. Índices de mortalidade ajustados não diferiram entre os fármacos. Ocorreram diferenças significativas com eventos menos freqüentes<sup>30</sup>.

Antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina e imipramina, propiciam maior surgimento de efeitos indesejáveis em comparação aos ISRS, ocasionando mais abandono de tratamento<sup>31</sup>. Isso também pode ser causado pelo uso de altas doses de agentes tricíclicos. Metanálise de 35 estudos (2013 participantes)<sup>32</sup> que compararam baixas doses de tricíclicos com placebo e de seis estudos (551 participantes) que compararam baixas doses e dosagem padrão de tricíclicos mostrou que baixas doses (75-100 mg/dia) foram superiores ao placebo devido a menores efeitos adversos, com abandono de tratamento 55% menor. Em 2003, revisão Cochrane<sup>33</sup> comparou tolerabilidade e eficácia de amitriptilina com as de outros antidepressivos tricíclicos, heterocíclicos e inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Amitriptilina foi tão eficaz quanto os demais antidepressivos. Porém foi menos tolerada que os ISRS, ocorrendo menos abandono com esses últimos. Pacientes hospitalizados responderam melhor a amitriptilina (NNT=24) do que pacientes ambulatoriais (NNT=200) em comparação a outros tricíclicos.

Esses fármacos têm peculiaridades que condicionam sua prescrição. Não se deve descartar a resposta farmacológica - e com isso substituir o agente originalmente dado - antes que transcorra o período de latência (duas semanas ao menos), que a medicação seja dada por tempo suficiente (quatro a seis semanas), que sejam atingidas as doses terapêuticas indicadas na literatura e sobretudo toleradas pelo paciente, ou que haja garantia de adesão ao tratamento. O período de latência pode ser mais longo em idosos. As meias-vidas dos antidepressivos variam de horas a dias. Como nos representantes mais comuns a excreção total é lenta, as administrações podem ser a intervalos de 24 horas. Isso facilita a adesão ao tratamento. O horário preferencial é à noite, antes de dormir, para os antidepressivos mais sedativos. Com os que estimulam o estado de alerta, as doses únicas matinais são convenientes. Às vezes, por questão de intolerância ou de conveniência, necessita-se dividir a dose diária, administrando-se a maior quantidade à noite e o restante pela manhã.

Em geral após quatro a seis semanas de tratamento, os pacientes têm uma redução expressiva dos sintomas. Mantém-se o tratamento

com a mesma dose até completar quatro a seis meses para consolidar a remissão. Após, considera-se tratamento de manutenção para reduzir o risco de recidiva em paciente que teve dois ou mais episódios nos últimos cinco anos. A retirada do antidepressivo tricíclico deve ser lenta e gradual, para evitar sintomas de retirada (tontura, cefaléia, parestesias, náusea, ansiedade e irritabilidade). A duração de tratamento com ISRS é a mesma, porém os fármacos podem ser suspensos de uma só vez, recomendando-se a observação mais freqüente por mais um tempo. Em alguns pacientes, com doença recidivante, a terapia por longos períodos ou mesmo por toda a vida deve ser considerada.

## Depressão em situações especiais

### Depressão na infância e na adolescência

Levantamento na Austrália encontrou um episódio de depressão nos 12 meses prévios em 3,7% dos meninos e 2,1% das meninas entre seis e 12 anos. A depressão na infância decorre de vulnerabilidade genética, experiências de desenvolvimento subótimas, exposição a estresse ou como seqüela de doença física. Acarreta mau aproveitamento escolar, isolamento social, queixas somáticas e comportamento suicida. O quadro é insidioso e de intensidade flutuante, podendo ser menos aparente que o do adulto. Há crescente descoberta de depressão na adolescência<sup>34</sup>. No Reino Unido, estima-se que 40 mil jovens com menos de 18 anos usem antidepressivos, metade deles recebendo ISRS<sup>35</sup>.

Depressão na infância e na adolescência tem alto grau de remissão espontânea<sup>36</sup>. É escassa a evidência do benefício de tratamento na criança. Os ensaios clínicos controlados são esparsos, metodologicamente mal conduzidos e não evidenciam definitivamente a eficácia do tratamento medicamentoso<sup>37</sup>. Nesse caso, o tratamento farmacológico seria alternativa posterior à abordagem psicoterápica, reservado a casos mais graves e persistentes, em crianças com mais de 10 anos de idade, sendo administrado sob cuidadosa monitorização, por tempo limitado e em combinação com psicoterapia. O contato emocional com a criança ou o adolescente com problemas não deve ser simplesmente substituído pelos antidepressivos, pois, segundo Anderson<sup>38</sup>, isso seria, além de não terapêutico, antiterapêutico.

Dada a limitação de evidência de eficácia, desde 1998 a Food and Drug Administration nos Estados Unidos vem estimulando a pesquisa farmacológica em crianças<sup>39</sup>. Revisão Cochrane<sup>40</sup> de 3 ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo (n=65 crianças) avaliou a eficácia de antidepressivos tricíclicos. Houve tendência estatística favorecendo o placebo em relação ao tratamento ativo. Os efeitos adversos dos fármacos determinaram risco que superou o benefício. Mais recente revisão Cochrane<sup>41</sup> confirmou algum benefício dos tricíclicos. Fluoxetina (n=96, de 7-17 anos) e moclobemida (n=20, de 9-15 anos) foram estudadas em ensaios controlados por placebo. Ambos os estudos não encontraram diferenças significativas entre tratamento ativo e placebo. Em 2004, editorial do BMJ<sup>42</sup> comenta a não-recomendação de uso de ISRS no Reino Unido, a qual se deveu à preocupação com o aumento do

risco de suicídio. Comitê britânico de especialistas<sup>43</sup> revisou ensaios clínicos, concluindo haver balanço desfavorável de riscos e benefícios para sertralina, citalopram e escitalopram e insuficiente evidência que suporte uso de fluvoxamina. Também houve recomendação de não usar paroxetina e venlafaxina em crianças. Portanto, fluoxetina foi o único representante considerado como tendo perfil mais favorável, embora com mínima evidência de benefício nesta faixa etária. Nos Estados Unidos é hoje o único antidepressivo liberado para tratamento de depressão maior em crianças.

### Depressão em gestação e pós-parto

A depressão, bem conhecida como síndrome no pós-parto, tem sido encontrada durante a gestação. Uma em cada dez mulheres tem depressão dentro de quatro a 16 semanas após o parto. O risco dessa condição é de aproximadamente 25% em mulheres com história de depressão, mais de 50% naquelas com depressão pós-parto prévia e pode chegar a 75% nas que apresentaram depressão durante a gestação. O estabelecimento de formas de tratamento nesse período é limitado. Há evidências de segurança aceitável com uma série de antidepressivos, pois as concentrações desses agentes no leite materno e no soro de recém-nascidos são indetectáveis ou insignificantes.

Os ISRS são geralmente considerados como tratamento de primeira linha na depressão pós-parto, principalmente em mães que não amamentam e com depressão de moderada a grave. O tratamento medicamentoso é coadjuvado por intervenções psico-sociais (ajuda no domicílio, aconselhamento de casais e psicoterapia). Em casos graves com pensamentos suicidas, hospitalização imediata e associação de antidepressivos e antipsicóticos são recomendadas.

Em revisão Cochrane<sup>44</sup>, pesquisou-se a eficácia de antidepressivos em comparação a outras estratégias no tratamento da depressão pós-parto e sua segurança para a mãe e o conceito. Um ensaio clínico mostrou que fluoxetina foi superior ao placebo e igualmente eficaz a aconselhamento comportamental de curto prazo. Teve boa tolerabilidade. No entanto, só deve ser indicada em casos de depressão mais intensa. Depressão maior leve e moderada, com alto grau de remissão, podem ser manejadas com intervenções psicológicas. O uso de antidepressivos por longo prazo não foi testado, desconhecendo-se os efeitos na nutriz e nos recém-nascidos.

### Depressão no idoso

Idosos com depressão maior têm alto risco de recorrência, incapacidade crônica e aumentada mortalidade. Ensaio clínico<sup>45</sup>, duplo-cego e controlado por placebo comparou a eficácia de nortriptilina, psicoterapia interpessoal e sua combinação em prevenir ou retardar recorrência de depressão em 187 pacientes com 59 anos ou mais. Os tratamentos ativos foram mais benéficos que o placebo em relação ao desfecho medido. A combinação de intervenções superou psicoterapia isolada e placebo e mostrou tendência a ser mais eficaz que monoterapia com nortriptilina. Indivíduos com 70 anos ou mais tiveram mais alta e mais rápida taxa de recorrência que os com idade entre 60 e 69 anos. Dado que no idoso há uma maior presença de outras doenças associadas (como cardiopatias) deve-se atentar para a possibilidade de um maior risco de efeitos adversos.



Estrógenos, dados na pós-menopausa, têm papel controverso sobre comportamento depressivo, mas não afetam doença depressiva. Essa não aumenta na menopausa, nem se correlaciona diretamente com ela, ocorrendo ante as vicissitudes da vida em mulheres de meia-idade. Diante do diagnóstico de depressão, o tratamento primário deve ser específico e não com estrógenos<sup>46</sup>.

## Depressão com falha terapêutica

Quando os pacientes não respondem a doses adequadas de antidepressivos de primeira escolha, é preciso, em primeiro lugar,

verificar sua adesão ao tratamento. Se essa é boa, o diagnóstico deve ser reconsiderado, sendo pesquisadas as comorbidades. Se o tratamento medicamentoso for ainda conveniente, pode-se substituir o fármaco ou adicionar outro antidepressivo ao anterior. Há escassa evidência sobre a alternativa preferível. O risco de interações medicamentosas deve ser levado em consideração. Muitos autores recomendam encaminhamento ao especialista.

## Evidências contemporâneas sobre o manejo medicamentoso da depressão maior

- Depressão maior é distúrbio freqüente e incapacitante que merece ser adequadamente identificado e tratado no âmbito da atenção primária à saúde.
- Tratamentos psicológicos são eficazes em pacientes com depressão leve que aderem a essa forma de terapia.
- Fitoterapia com extrato da erva de São João não teve eficácia confirmada por estudos atuais.
- Farmacoterapia está indicada em formas mais acentuadas de depressão, podendo ser coadjuvada por tratamentos psicológicos.
- Em depressão maior leve ou moderada, elegem-se ISRS porque apresentam perfil de efeitos adversos mais favorável.
- Em depressão maior grave, antidepressivos tricíclicos têm maior indicação.
- Não há evidência de diferenças de eficácia entre os diversos representantes de cada classe.
- Período de latência de duas a três semanas é comum ao uso de todos os antidepressivos.
- É preciso estimular a adesão dos pacientes durante a latência, pois, além de não ter ocorrido o efeito desejado, ainda podem aparecer manifestações adversas.
- O tratamento com ISRS se inicia com as doses eficazes recomendadas, podendo ser suspenso de uma só vez.
- No momento, não há comprovação de eficácia de tratamento medicamentoso na depressão infantil.

## Referências Bibliográficas

1. GUIMARÃES, F. S. Distúrbios Afetivos. In: Graeff, F. G.; Brandão, M. L. (eds). **Neurobiologia das Doenças Mentais**. São Paulo: Editora Lemos, 1993. p. 73-102.
2. KESSLER, R. C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). **JAMA**, Chicago, v. 289, p. 3095-3105, 2003.
3. STEWART, W. F. et al. Cost of lost productive work time among us workers with depression. **JAMA**, Chicago, v. 289, p. 3135-3144, 2003.
4. World Health Organization. **World health report 2001: mental health: new understanding, new hope**. Geneva, 2001. Versão em português disponível em: <http://www.opas.org.br/promocao/uploadArq/smental.pdf>
5. GOLDBERG, D. P. et al. The effects of detection and treatment on the outcome of major depression in primary care: A naturalistic study in 15 cities. **Br J Gen Pract**, London, v. 48, n. 437, p. 1840-1844, Dec 1998.
6. VON KORFF, M.; GOLDBERG, D. Improving outcomes in depression: the whole process of care needs to be enhanced. **BMJ**, London, v. 323, p. 948-949, Oct 2001. Disponível em: [http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/323/7319/948?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075295236069\\_5541&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=323&firstpage=948&resource=1,2,3,4](http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/323/7319/948?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075295236069_5541&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=323&firstpage=948&resource=1,2,3,4)
7. PEARSE, P. A. E.; HAYS, R. B.; POND, C. D. Depression in general practice. **Med J Aust**, Sydney, v. 157, p. 38-41, 1992.
8. POTTER, W. Z.; RUDORFER, M. V.; MANJ, H. The pharmacologic treatment of depression. **N Engl J Med**, Boston, v. 325, p. 633-642, 1991.
9. ROST, K. et al. Managing depression as a chronic disease: a randomised trial of ongoing treatment in primary care. **BMJ**, London, v. 325, p. 934-939, Oct 2002. Disponível em: [http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint\\_abr/325/7370/934?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075296289479\\_5946&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=325&firstpage=934&resource=1,2,3,4](http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint_abr/325/7370/934?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075296289479_5946&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=325&firstpage=934&resource=1,2,3,4)
10. GILBODY, S. et al. Educational and Organizational Interventions to Improve the Management of Depression in Primary Care: A Systematic Review. **JAMA**, Chicago, v. 289, p. 3145 - 3151, 2003.
11. CHILVERS, C. et al. for the Counselling versus Antidepressants in Primary Care Study Group. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. **BMJ**, London, v. 322, p. 772-775, Mar 2001. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/322/7289/772?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075296548181\\_6117&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=322&firstpage=772&resource=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/322/7289/772?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075296548181_6117&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=322&firstpage=772&resource=1,2,3,4)
12. MYNORS-WALLIS, L. M. et al. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. **BMJ**, London, v. 320, p. 26-30, Jan 2000. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/320/7226/26?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075296609686\\_6162&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=320&firstpage=26&resource=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/320/7226/26?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075296609686_6162&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=320&firstpage=26&resource=1,2,3,4)
13. WOELK H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. **BMJ**, London, v. 321, p. 536-539, Sep 2000. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/321/7260/536?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075297221874\\_6442&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=321&firstpage=536&resource=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/321/7260/536?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075297221874_6442&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=321&firstpage=536&resource=1,2,3,4)
14. SHELTON, R. C. et al. Effectiveness of St John's Wort in Major Depression: a Randomized Controlled Trial. **JAMA**, Chicago, v. 285, p. 1978-1986, 2001.
15. HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder: a Randomized Controlled Trial. **JAMA**, Chicago, v. 287, p. 1807-1814, 2002.
16. WHITE, C. New guidance on ECT looks set to curb its use. **BMJ**, London, v. 326, p. 1003, May 2003. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/326/7397/1003/c?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075297271895\\_6452&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=326&firstpage=1003&resource=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/326/7397/1003/c?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=and&andorexactileabs=and&andorexactifulltext=and&searchid=1075297271895_6452&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=326&firstpage=1003&resource=1,2,3,4)

17. UK ECT REVIEW GROUP. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, London, v. 361, p. 799-808, 2003.
18. LYONS, D.; MCLOUGHLIN, D. M. Recent advances: Psychiatry. **BMJ**, London, v. 323, p. 1228-1231, Nov 2001. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/323/7323/1228?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075297341481\\_6478&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=323&firstpage=1228&resourceype=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/323/7323/1228?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075297341481_6478&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=323&firstpage=1228&resourceype=1,2,3,4)
19. OLFSON M, et. al. National Trends in the Outpatient Treatment of Depression. **JAMA**, Chicago, v. 287, p. 203-209, 2002.
20. MCMANUS, P. et. al. Recent trends in the use of antidepressant drugs in Australia, 1990-1998. **Med J Aust**, Sidney, v. 173, n. 9, p. 458-461, Nov 2000. Disponível em: [http://www.mja.com.au/public/issues/173\\_09\\_061100/mcmanus/mcmanus.html](http://www.mja.com.au/public/issues/173_09_061100/mcmanus/mcmanus.html)
21. CARLSTEN, A. et. al. Antidepressant medication and suicide in Sweden. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**; [S.l.], v. 10, n. 6, p. 525-530, Oct/Nov 2001.
22. RIHMER, Z. Can better recognition and treatment of depression reduce suicide rates? A brief review. **Eur Psychiatry**, Paris, v. 16, p. 406-409, 2001.
23. BARBUJ, C. et. al. Antidepressant drug use in Italy since the introduction of SSRIs: national trends, regional differences and impact on suicide rates. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, Berlin, v. 34, p. 152-156, 1999.
24. GILL, D.; HATCHER, S. Antidepressants for depression in medical illness. **The Cochrane Library**, Oxford, n. 4, 2000.
25. WALSH, T. B. et. al. Placebo Response in Studies of Major Depression Variable, Substantial, and Growing. **JAMA**, Chicago, v. 287, p. 1840-1847, 2002.
26. MACGILLIVRAY, S. et. al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, London, v. 326, p. 1014-1017, May 2003. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/326/7397/1014?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075297452507\\_6525&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=326&firstpage=1014&resourceype=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/326/7397/1014?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075297452507_6525&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=326&firstpage=1014&resourceype=1,2,3,4)
27. ANDERSON, I. M. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. **Depression Anxiety**, New York, v. 7 (suppl 1), p. 11-17, 1998.
28. BURNETT, F. E.; DINAN, T. G. The clinical efficacy of venlafaxine in the treatment of depression. **Rev Contemp Pharmacother**, [S.l.], v. 9, p. 303-320, 1998.
29. KROENKE, K. et al. Similar Effectiveness of Paroxetine, Fluoxetine, and Sertraline in Primary Care: a Randomized Trial. **JAMA**, Chicago, v. 286, p. 2947-2955, 2001.
30. MACKAY, F. R. et. al. Newer antidepressants: a comparison of tolerability in general practice. **Br J Gen Pract**, London, v. 49, p. 892-896, 1999.
31. HOTOPF, M.; HARDY, R.; LEWIS, G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. **Br J Psychiatry**, London, v. 170, p. 120-127, 1997.
32. FURUKAWA, T. A.; MCGUIRE, H.; BARBUJ, C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. **BMJ**, London, v. 325, p. 991-995, Nov 2002. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/325/7371/991?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075297676418\\_6645&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=325&firstpage=991&resourceype=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/325/7371/991?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075297676418_6645&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=325&firstpage=991&resourceype=1,2,3,4)
33. GUAIANA, G.; BARBUJ, C.; HOTOPF, M. Amitriptyline versus other types of pharmacotherapy for depression (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2003.
34. MELTZER, H. et. al. **Mental health of children and adolescents in Great Britain**. London: Stationery Office, 2000.
35. COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINES. **Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in children and adolescents with major depressive disorder (MDD)**. Disponível em: [www.mhra.gov.uk/](http://www.mhra.gov.uk/). Acessado em 16 jan 2004.
36. KAPLAN, C. A. Depression in childhood: drugs may be useful. **BMJ**, London, v. 300, n. 6734, p. 1260-1261, May 1990.
37. AMBROSSINI, P. J. et. al. Antidepressant treatments in children and adolescents I: affective disorders. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, Baltimore, v. 32, p. 1-6, 1993.
38. ANDERSON, R. Depression in childhood: a psychoanalytic approach. **BMJ**, London, v. 300, n. 6734, p. 1261-1262, May 1990.
39. HAZELL, P. Depression in children: may go unnoticed and untreated. **BMJ**, London, v. 325, p. 229-230, Aug 2002. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/325/7358/229?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075298726248\\_7114&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=325&firstpage=229&resourceype=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/325/7358/229?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075298726248_7114&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=325&firstpage=229&resourceype=1,2,3,4)
40. HAZELL, P. et. al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents: (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2002.
41. HAZELL, P. et. al. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents: (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 4, 2003. Abstract disponível em: <http://www.cochrane.de/cochrane/revabstr/ab002317.htm>
42. RAMCHANDANI, P. Treatment of major depressive disorder in children and adolescents: most selective serotonin reuptake inhibitors are no longer recommended. **BMJ**, London, v. 328, p. 3-4, Jan 2004. Disponível em: [http://bmj.com/cgi/reprint/328/7430/3?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075298805402\\_7155&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=328&firstpage=3&resourceype=1,2,3,4](http://bmj.com/cgi/reprint/328/7430/3?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&andorexactitle=&andorexactitleabs=&andorexactfulltext=&searchid=1075298805402_7155&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=328&firstpage=3&resourceype=1,2,3,4)
43. COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINES. **Use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in children and adolescents with major depressive disorder (MDD)**. Disponível em: [www.mhra.gov.uk/](http://www.mhra.gov.uk/). Acessado em 16 jan 2004.
44. HOFFBRAND, S.; HOWARD, L.; CRAWLEY, H. Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review). **The Cochrane Library**, Oxford, n. 2, 2003. Abstract disponível em: <http://212.49.218.202/abstracts/ab002018.htm>
45. REYNOLDS III, C. F. et al. Nortriptyline and Interpersonal Psychotherapy as Maintenance Therapies for Recurrent Major Depression. A Randomized Controlled Trial in Patients Older Than 59 Years. **JAMA**, Chicago, v. 281, p. 39-45, 1999.
46. GATH, D.; ILES, S. Depression and the menopause. **BMJ**, London, v. 300, p. 1287-1288, May 1990.

## Nº 6 - Reposição hormonal

© Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2003. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: SEN lote 19, Brasília - DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>

E-mail: [webmaster.hse@bra.ops-oms.org](mailto:webmaster.hse@bra.ops-oms.org)

Responsável pelo projeto de Medicamentos e Tecnologias:

Nelly Marin Jaramillo - OPAS/OMS

Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica:

Norberto Rech - Ministério da Saúde

Coordenação da publicação: Adriana Mitsue Ivama - OPAS/OMS

Texto e pesquisa: Lenita Wannmacher

Revisão de Texto: Ana Beatriz Marinho de Noronha

Consultor de Comunicação: Carlos Wilson de Andrade Filho - OPAS/OMS

Normalização: Centro de Documentação (CEDOC) - OPAS/OMS

Layout e Diagramação: Formatos Design

Conselho Editorial:

Antonio de Pádua Python Cyrino (UNESP), Cláudia Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ), Paulo Picon (UFRGS), Paulo Sérgio Dourado Arrais (UFC), Rogério Hoefler (CEBRIM).

Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados

é uma publicação do Projeto de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde - Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.



ISSN 1810-0791

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.