

# BMJ Best Practice

## Depressão em adultos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	18
<b>Tratamento</b>	<b>21</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	29
Opções de tratamento	32
Novidades	59
<b>Acompanhamento</b>	<b>62</b>
Recomendações	62
Complicações	63
Prognóstico	64
<b>Diretrizes</b>	<b>65</b>
Diretrizes de diagnóstico	65
Diretrizes de tratamento	65
<b>Recursos online</b>	<b>68</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>69</b>
<b>Referências</b>	<b>71</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>91</b>

## Resumo

- ◇ Sintomas comuns incluem humor deprimido persistente, anedonia, alterações no sono e no apetite, culpa ou autocrítica, baixa concentração e energia reduzida.
- ◇ Afeta de 5% a 10% dos pacientes na atenção primária.
- ◇ Os fatores de risco incluem depressão prévia e história familiar de depressão. Luto recente, estresse ou afecção clínica podem contribuir nesse sentido.
- ◇ Para rastreamento e diagnóstico, os formulários de autoclassificação são úteis, mas o diagnóstico clínico é essencial. O rastreamento positivo deve desencadear anamnese completa, exame do estado mental, tratamento e acompanhamento.
- ◇ A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento com antidepressivos, psicoterapia ou uma combinação de ambos.
- ◇ A ideação suicida pode ocorrer antes do tratamento e, durante este, atingir sua intensidade máxima, de modo que se recomenda um acompanhamento rigoroso desde o início.

## Definição

De modo geral, os transtornos depressivos são caracterizados por humor deprimido persistente, perda de interesse e prazer (anedonia), transtorno neurovegetativo e energia reduzida, causando níveis variados de disfunção social e ocupacional. Os sintomas depressivos incluem humor depressivo, anedonia, alterações de peso, alterações na libido, perturbação do sono, problemas psicomotores, baixa energia, culpa excessiva, baixa concentração e ideação suicida. Em alguns casos, o humor não é triste, mas ansioso, irritável ou embotado.[1]

O transtorno depressivo maior é caracterizado pela presença de pelo menos 5 sintomas e pode ser classificado de espectro leve a grave. Os episódios graves podem incluir sintomas psicóticos como paranoia, alucinações ou incapacitação funcional.

A depressão subliminar (menor) é caracterizada pela presença de 2 a 4 sintomas depressivos, incluindo humor depressivo ou anedonia, com duração maior que 2 semanas.

O transtorno depressivo persistente (transtorno distímico) é caracterizado por pelo menos 2 anos de 3 ou 4 sintomas distímicos, presentes em mais dias que ausentes. Os sintomas distímicos são humor depressivo, alteração do apetite, perturbação do sono, baixa energia, baixa autoestima, baixa concentração e desesperança.

## Epidemiologia

Os transtornos depressivos são muito comuns e constam entre as principais causas de incapacitação em todo o mundo.[12] [13] [14] Em pessoas de 18 a 44 anos de idade, a depressão é a principal causa de incapacitação e morte prematura. A previsão é que a depressão seja a segunda principal causa de incapacitação em pessoas de todas as idades no ano 2020.[15] A prevalência da depressão maior é de 5% a 10% das pessoas observadas na atenção primária.[16]

Cerca de 20% dos adultos serão acometidos por um transtorno do humor que necessitará de tratamento em algum momento de suas vidas, e aproximadamente metade dessas pessoas poderá ser diagnosticada com um episódio depressivo maior.[15] As mulheres são duas vezes mais afetadas que os homens.[17] Em pacientes com um parente de primeiro grau afetado, o risco de depressão ao longo da vida aumenta de duas a três vezes. O primeiro episódio ocorre com mais frequência nos pacientes de 12 a 24 anos de idade e naqueles acima de 65 anos.[15]

## Etiologia

A etiologia da depressão continua não sendo bem compreendida. Os modelos integradores, que levam em consideração as variáveis biológicas e sociais, são os que refletem de forma mais eficaz a etiologia complexa. Existem fortes evidências de um componente genético para depressão, mas ainda não foram identificados fatores genéticos específicos.

A interação genético-ambiental provavelmente auxiliará a explicar a suscetibilidade à depressão; no entanto, as evidências são mistas. Existem relatórios confirmados de forma inconsistente que tratam da associação de uma variante do gene transportador da serotonina com a depressão somente nas pessoas que passaram por uma experiência de um grande estresse da vida.[18] Eventos estressantes da vida, personalidade e sexo também podem exercer influência.

## Fisiopatologia

Concentrações anormais de neurotransmissores, má regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e anormalidades dos sistemas do mensageiro secundário foram todas identificadas como possivelmente envolvidas na fisiopatologia da depressão.

Existem teorias fisiopatológicas dos neurotransmissores monoaminérgicos e depressão que tentam vincular os mecanismos de ação conhecidos dos antidepressivos a evidências relativas à função de neurotransmissores específicos e manifestações clínicas de depressão. Por exemplo, anormalidades na dopamina podem estar relacionadas a motivação e concentração[19] baixos níveis de noradrenalina (norepinefrina) e dopamina podem desempenhar um papel na fadiga e hipersonia,[20] e a regulação prejudicada da noradrenalina e serotonina podem contribuir para os sintomas físicos.[21]

A teoria de que a desregulação do eixo HHA é um componente da síndrome depressiva é embasada pelo achado consistente de uma falha, em indivíduos com depressão, de que uma dose em bolus do glicocorticoide dexametasona ao deitar não inibe o ritmo circadiano normal de cortisol na manhã seguinte (o teste de supressão com dexametasona), junto com outras evidências sugestivas. Foi detectada a possibilidade de pacientes com depressão terem um lado do hipocampo reduzido, possivelmente em função da exposição prolongada a doses elevadas de glicocorticoides no cérebro. A recuperação da depressão está associada com o retorno ao funcionamento normal do eixo HHA e o aumento do hipocampo.

## Classificação

### **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5)[2]**

O DSM-5 divide a depressão em:

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno depressivo persistente (distímia)
- Transtorno disfórico pré-menstrual
- Outros transtornos depressivos (decorrentes de abuso de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos, condições médicas, ou outras causas especificadas ou não).

Esses tipos de depressão são diferenciados com base na duração e no número de sintomas, além de humor triste e/ou anedonia, grau de comprometimento funcional e gravidade dos sintomas. Além disso, também é possível observar os sintomas depressivos como parte da ciclotímia ou do transtorno bipolar.

# Rastreamento

## Recomendações

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e o The Canadian Task Force on Preventative Care recomendam o rastreamento para a depressão na atenção primária.[46]

A US Preventive Services Task Force encontrou evidências convincentes para recomendar o rastreamento da depressão na população adulta geral, incluindo gestantes e mulheres pós-parto,[47] embora os organismos de saúde pública em alguns países, por exemplo, o Canadá, não recomendem a triagem de rotina. [48] Deve-se implementar sistemas para garantir um diagnóstico preciso, tratamento efetivo e acompanhamento adequado após o rastreamento.

## Ferramentas

Os instrumentos comuns para rastreamento e diagnóstico usados atualmente baseiam-se nos critérios do DSM-IV. Os instrumentos baseados no DSM-5 ainda não estão amplamente disponíveis; no entanto, houve muito poucas mudanças nos sintomas e critérios entre o DSM-IV e o DSM-5, de forma que não se esperam alterações significativas nos instrumentos de rastreamento.

O Questionário sobre a saúde do(a) paciente (PHQ-2) é derivado da ferramenta PRIME-MD (Avaliação de Transtornos Mentais na Atenção Primária) e avalia a depressão com rapidez e exatidão, com apenas 2 perguntas:[30] [31]

"Nas 2 últimas semanas, você se sentiu desanimado, deprimido, sem esperança?"

"Nas últimas 2 semanas, você sentiu pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?"

Uma resposta positiva a uma dessas perguntas justifica uma análise abrangente dos critérios do DSM-5 ou uma ferramenta equivalente.

O Questionário sobre a saúde do(a) paciente (PHQ-9) pode ser usado como uma ferramenta de diagnóstico e manejo da doença. O PHQ-9 é um questionário de 9 itens sobre a depressão que reflete os critérios do DSM-5. Ele classifica os sintomas atuais em uma escala de 0 (nenhum sintoma) a 3 (sintomas diários). Ele foi validado para o uso no ambiente da atenção primária. A repetição do PHQ-9 durante o tratamento permite que o médico monitore a resposta ao tratamento objetivamente.

## Rastreamento de gestantes e mulheres pós-parto

Evidências sugerem que o rastreamento de gestantes e mulheres pós-parto reduz o risco de depressão.[4] [5] [47] Os médicos devem fazer o rastreamento da depressão pós-parto usando a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo 4 a 6 semanas depois do parto. [Edinburgh Postnatal Depression Scale] Essa escala é um questionário de 10 itens para mulheres pós-parto. Um escore  $\geq 10$  sugere depressão.[32] [33] [34] Embora não avalie a gravidade da depressão, a escala avalia a ideação suicida.

## Prevenção secundária

Os pacientes e as suas famílias devem tomar cuidado durante as primeiras fases do tratamento medicamentoso, pois o risco de suicídio pode aumentar temporariamente.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Uma mulher de 45 anos de idade relata uma história de um mês de má qualidade do sono e humor irritável, no ambiente de divórcio recente e disputa em andamento com o ex-marido pela custódia dos 2 filhos adolescentes. Além disso, ela recebeu um feedback ruim na empresa em que trabalha pela incapacidade de cumprir prazos e agora está com medo de perder o emprego. Ela explica que os problemas no trabalho surgiram porque ela não está conseguindo manter a concentração focada no trabalho. Ela expressa sentimentos de inutilidade e às vezes se questiona sobre o porquê de viver. Ela tem se forçado a manter-se envolvida nas atividades dos filhos e nos outros interesses que ela costumava ter; ela sente como se estivesse apenas "passando um dia depois do outro". Ela já teve um episódio similar após o nascimento de seu segundo filho e conseguiu vencer o problema após vários meses. Existe história de suicídio na família; a mãe da paciente tirou sua própria vida quando a paciente tinha 10 anos de idade. Durante o exame físico, chamou a atenção o fato do pouco contato visual e lágrimas frequentes. Os seus exames, inclusive o hormônio estimulante da tireoide (TSH), são normais.

### Outras apresentações

Em idosos, a depressão pode se apresentar como redução no autocuidado, retardo psicomotor, irritabilidade e apatia. Esses pacientes também podem apresentar um transtorno cognitivo grave (déficit de memória) como resultado da depressão. Há várias ferramentas de diagnóstico disponíveis para essa população, como a Escala de Depressão Geriátrica,

#### [VIDEO: Escala de Depressão Geriátrica]

e, quando o comprometimento cognitivo é proeminente, a Escala Cornell de Depressão na Demência. [\[Cornell Scale For Depression in Dementia\]](#)

As mulheres que estão no período pós-parto estão sujeitas a um alto risco de depressão.<sup>[3]</sup> Evidências sugerem que o rastreamento de gestantes e mulheres pós-parto reduz o risco de depressão.<sup>[4] [5]</sup> Os médicos devem ficar atentos na gestação e nas semanas após o parto e, se necessário, fazer o rastreamento da depressão pós-parto usando a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo. [\[Edinburgh Postnatal Depression Scale\]](#)

Pacientes com diabetes, câncer, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), obesidade e outras afecções clínicas gerais têm taxas significativamente mais altas de depressão, que podem se apresentar de forma atípica com vários sintomas inexplicáveis, sem adesão terapêutica ou síndromes de dor crônica.<sup>[6] [7] [8] [9] [10] [11]</sup>

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

### História

Os pacientes podem apresentar uma história de humor depressivo, ansioso, irritável ou desanimado, anedonia, alterações de peso, alterações na libido, perturbação do sono, problemas psicomotores, baixa energia, culpa excessiva, baixa concentração ou ideação suicida.<sup>[1]</sup> Os pacientes frequentemente



apresentam história pessoal ou familiar de depressão. Alguns, mas certamente não todos, terão passado por uma situação recente de estresse, trauma ou perda ou apresentam uma afecção clínica comórbida. Em pacientes idosos, a depressão pode se apresentar como redução nos autocuidados, retardo psicomotor, irritabilidade e apatia. Esses pacientes também podem apresentar um transtorno cognitivo grave (deficit de memória) como resultado da depressão.

## Exame

Não existem achados definitivos de depressão no exame físico, embora a maioria dos pacientes apresente afeto depressivo, além de olhar cabisbaixo, sobrancelhas contraídas, lentificação psicomotora, latência da fala e expressões de culpa ou sentimento de culpa. O exame físico e o rastreamento cognitivo podem ser úteis para descartar afecções comuns frequentemente confundidas com depressão (isto é, hipotireoidismo, demência), e procurar doenças comumente concomitantes (isto é, obesidade, câncer, acidente vascular cerebral).

## Rastreamento da depressão

Os testes comumente usados para o rastreamento incluem a Avaliação de Transtornos Mentais na Atenção Primária (PRIME-MD), a Escala de Depressão com 9 itens (PHQ-9) do Questionário sobre a saúde do(a) paciente para adultos na atenção primária e a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo. [\[Edinburgh Postnatal Depression Scale\]](#) A US Preventive Services Task Force recomenda que as clínicas de atenção primária responsáveis pelo rastreamento de adultos tenham sistemas implantados para garantir que os resultados positivos do rastreamento sejam seguidos por um diagnóstico preciso, tratamento eficaz e acompanhamento cuidadoso.

## Diagnóstico de depressão

Para assegurar a precisão do diagnóstico, os médicos devem aplicar os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5), a todos os pacientes com suspeita de depressão ou que apresentem um teste de rastreamento positivo para depressão. A determinação do grau do episódio em leve, moderado ou grave, com ou sem psicose, proporciona informações para a decisão de tratamento.

- Critérios para a depressão maior: de acordo com o DSM-5,  $\geq 5$  sintomas depressivos, incluindo humor depressivo ou anedonia, por pelo menos 2 semanas.[\[2\]](#)

Para pacientes com demência que podem não ser prontamente capazes de reconhecer ou descrever sintomas devido a comprometimento cognitivo, a avaliação clínica é essencial para a descoberta de casos, e pode ser apoiada pelo uso de uma variedade de ferramentas diagnósticas.[\[29\]](#) Existem avaliações diagnósticas estruturadas especificamente para idosos e devem ser usadas no lugar da PRIME-MD ou do PHQ-9: por exemplo, a Escala de Depressão Geriátrica,

### [VIDEO: Escala de Depressão Geriátrica]

ou, para idosos com comprometimento cognitivo, a Escala Cornell de Depressão na Demência. [\[Cornell Scale For Depression in Dementia\]](#) Os médicos podem usar o PHQ-9 para obter a escala de gravidade da depressão atual e acompanhar a resposta ao tratamento.

## Exames diagnósticos

Exames laboratoriais simples devem ser realizados na investigação para excluir outras causas dos sintomas da depressão. Os exames iniciais incluem testes de função tireoidiana, perfil metabólico e



hemograma completo. Os níveis séricos de vitamina B12 e folato, além de o cortisol urinário de 24 horas, também podem ser informativos (e, caso elevados, são sugestivos de doença de Cushing).

## Fatores de risco

### **Fortes**

#### **idade >65 anos**

- A prevalência da depressão entre os pacientes clínicos ambulatoriais acima da faixa de 65 anos é de 7% a 36%, de acordo com o ambiente. Até 50% dos pacientes com doença de Alzheimer e doença de Parkinson desenvolvem um transtorno depressivo; seus cuidadores, independentemente da idade, também apresentam a um risco elevado.[22]

#### **estado pós-parto**

- Aproximadamente 19% das mulheres pós-parto têm um episódio depressivo maior durante os primeiros 3 meses depois do parto.[23] Mulheres com um transtorno psiquiátrico prévio, apoio social insatisfatório e gestação não planejada estão em risco mais alto.[3] Os programas para os pais podem melhorar a saúde psicossocial das mães em curto prazo.[24]

#### **história pessoal ou familiar de transtorno depressivo ou suicídio**

- A história familiar de depressão é associada a um risco 2 vezes mais elevado, mais comprometimento funcional, episódios mais longos, recorrência mais frequente e pensamentos persistentes de morte e suicídio.[25] A taxa de suicídio é duas vezes mais alta nas famílias de vítimas de suicídio.[26]

#### **corticosteroides**

- A depressão é um efeito adverso documentado.

#### **interferona**

- A depressão é um efeito adverso documentado e é tratável.[27]

#### **propranolol**

- A depressão é um efeito adverso documentado.

#### **contraceptivos orais**

- A depressão é um efeito adverso documentado.

#### **afecções médicas coexistentes (diabetes, infarto agudo do miocárdio [IAM], câncer, acidente vascular cerebral [AVC], obesidade)**

- Pacientes com diabetes, câncer, AVC, IAM e obesidade apresentam taxas significativamente mais altas de depressão.[6] [7] [8] [9] [10] [11]

#### **interação entre genes e ambiente**

- Não está claro se a interação ambiental de um gene X pode ajudar a explicar a suscetibilidade à depressão. Uma metanálise publicada em 2009 sustentou o achado prévio de que os eventos estressantes da vida têm uma relação potente com o risco de depressão. A adição do genótipo do transportador de serotonina (5-HTTLPR) não melhorou a predição do risco de depressão.[18]

**Fracos****isotretinoína**

- A depressão é um efeito adverso raro documentado.

**uso comórbido de substâncias**

- Pacientes depressivos podem abusar de drogas para "entorpecer a dor" ou lidar com sentimentos de baixa autoestima. Além disso, os efeitos químicos do uso de drogas podem causar o humor depressivo. Essas relações complexas dificultam as decisões sobre o tratamento.

**transtornos de personalidade**

- Alguns transtornos de personalidade ocorrem com mais frequência concomitantemente à depressão. A depressão combinada com um transtorno de personalidade pode ter um desfecho pior que a depressão sozinha; no entanto, os dados são mistos.[\[28\]](#)

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Fatores de risco importantes incluem idade avançada; parto, estresse ou trauma recente; afecções clínicas coexistentes (diabetes, câncer, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e obesidade); história pessoal ou familiar de depressão; certos medicamentos (por exemplo, corticosteroides) e sexo feminino.

**humor depressivo (comum)**

- De acordo com o DSM-5, o principal critério para o diagnóstico é: humor depressivo na maior parte do dia, quase todos os dias, por um período de 2 semanas, junto com 4 outros sintomas de depressão.[\[2\]](#)

**anedonia (comum)**

- De acordo com o DSM-5, o principal critério para o diagnóstico é: interesse ou prazer diminuídos em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias, por um período de 2 semanas, junto com 4 outros sintomas de depressão.[\[2\]](#)

**comprometimento funcional (comum)**

- De acordo com o DSM-5, sintomas que comprometem, por exemplo, as funções sociais ou ocupacionais.[\[2\]](#)

**Outros fatores de diagnóstico****alterações de peso (comum)**

- De acordo com o DSM-5, perda de peso significativa quando não se está em dieta, ganho de peso, diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias.[\[2\]](#)

**alterações na libido (comum)**

- Pode mostrar libido reduzida.

**perturbação do sono (comum)**

- De acordo com o DSM-5, insônia ou hipersonia quase todos os dias.[2]

**problemas psicomotores (comum)**

- De acordo com o DSM-5, agitação ou retardo psicomotores quase todos os dias.[2]

**baixa energia (comum)**

- De acordo com o DSM-5, fadiga ou perda de energia quase todos os dias.[2]

**culpa excessiva (comum)**

- De acordo com o DSM-5, sentimentos de falta de valor próprio ou culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias.[2]

**baixa concentração (comum)**

- De acordo com o DSM-5, capacidade diminuída para pensar ou se concentrar quase todos os dias.[2]

**ideação suicida (comum)**

- De acordo com o DSM-5, pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico.[2]

**transtorno bipolar excluído (comum)**

- De acordo com o DSM-5, não deve haver evidência de mania ou hipomania.[2]

**estão excluídos abuso de substâncias/efeitos colaterais de medicamentos (comum)**

- De acordo com os critérios de diagnóstico do DSM-5, não se deve fazer diagnóstico se os sintomas forem principalmente atribuídos a efeitos farmacológicos ou efeitos colaterais de medicamentos prescritos ou abuso de substâncias.[2]

**afecção clínica excluída (comum)**

- De acordo com o DSM-5, não deverá ser feito diagnóstico de transtorno depressivo maior se for possível atribuir os sintomas primariamente a uma afecção clínica somática.[2]

**esquizofrenia excluída (incomum)**

- De acordo com o DSM-5, a psicose crônica exclui o diagnóstico de transtorno depressivo maior se for possível atribuir os sintomas primariamente à doença psicótica crônica.[2]

# Exames diagnóstico

## Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>diagnóstico clínico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Depressão maior:[2] ≥5 dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representaram uma alteração na função prévia. Pelo menos um dos sintomas é humor depressivo ou perda de interesse ou prazer: humor depressivo na maior parte do dia, quase todos os dias, em autoavaliação ou observado por outras pessoas; interesse ou prazer diminuído em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias; perda de peso significativa quando não se está em dieta; ganho de peso, diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias; insônia ou hipersonia quase todos os dias; agitação ou retardo psicomotores quase todos os dias; fadiga ou perda de energia quase todos os dias; sentimentos de falta de valor próprio ou culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias; capacidade diminuída para pensar ou se concentrar quase todos os dias; pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico.</li> <li>Além disso, esses sintomas: causam comprometimento funcional (por exemplo, social, ocupacional); não apresentam relação com abuso de substância, efeitos colaterais de medicamentos, outra condição médica; não estão relacionados à reação de luto.</li> <li>Mulheres que apresentam alterações clinicamente significativas no humor junto de outros sintomas depressivos, ligados ao ciclo menstrual, podem justificar um diagnóstico de disforia pré-menstrual. Pacientes que apresentam sintomas depressíveis atribuídos a outra causa, como medicamentos psicoativos, efeitos colaterais de medicamentos ou afecção clínica, podem ser diagnosticados, respectivamente, com sintomas depressivos induzidos por substância específica, relacionados à medicação ou depressão secundária a uma condição médica somática específica. Caso contrário, depressão clinicamente significativa cujos sintomas não atendem aos critérios do DSM em número, duração ou gravidade pode ser diagnosticada como "outro transtorno depressivo especificado" (onde os motivos de não atenderem aos critérios são: por exemplo, "breve" ou "curta duração" ou "sintomas insuficientes") ou "transtorno depressivo não especificado" onde o motivo não foi estabelecido.</li> <li>Transtorno depressivo persistente: o paciente apresenta uma síndrome depressiva maior por 2 anos ou mais, ou 3 ou mais sintomas distímicos, incluindo humor depressivo, por ≥2 anos (&gt;1 ano em crianças e adolescentes). Os sintomas distímicos são os seguintes: humor depressivo, alterações do apetite, alterações no sono, baixa autoestima, fadiga, baixa concentração e desesperança.</li> </ul>	<b>Critérios de diagnóstico do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5), dependendo da subcategoria de depressão</b>
<b>perfil metabólico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cria um valor de referência e pode revelar distúrbios metabólicos.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Outras causas da fadiga, como anemia, devem ser descartadas.</li> </ul>	<b>normal</b>

Exame	Resultado
<b>testes da função tireoidiana (TFTs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um nível elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico sugere hipotireoidismo.</li> </ul>	normal
<b>questionário sobre a saúde do(a) paciente-2 (PHQ-2)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O PHQ-2</li> </ul> <p><b>[VIDEO: Triage de depressão (qualquer) por PHQ-2 de dois itens ]</b></p> <p>é derivado da ferramenta PRIME-MD (Avaliação de Transtornos Mentais na Atenção Primária) e avalia a depressão com rapidez e exatidão, com apenas 2 perguntas:[30] [31] "Nas 2 últimas semanas, você se sentiu desanimado, deprimido, sem esperança?" e "Nas últimas 2 semanas, você sentiu pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma resposta positiva a uma dessas perguntas leva a uma análise abrangente dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (4ª ed., texto revisado) (DSM-IV-TR) ou uma ferramenta equivalente.</li> </ul>	rastreamentos com resultado positivo para depressão na atenção primária
<b>PHQ-9</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O PHQ9 pode ser usado como uma ferramenta de diagnóstico e tratamento da doença. O PHQ-9 é um questionário de 9 itens sobre a depressão, que reflete os critérios do DSM-IV-TR. Ele classifica os sintomas atuais em uma escala de 0 (nenhum sintoma) a 4 (sintomas diários). Ele foi validado para o uso no ambiente da atenção primária. A repetição do PHQ-9 durante o tratamento permite que o médico monitore a resposta ao tratamento objetivamente.</li> </ul>	rastreamentos com resultado positivo para depressão na atenção primária
<b>Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os médicos devem fazer o rastreamento da depressão pós-parto usando a Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo 4 a 6 semanas depois do parto. <a href="#">[Edinburgh Postnatal Depression Scale]</a> Essa escala é um questionário de 10 itens para mulheres pós-parto. Um escore ≥10 sugere depressão.[32] [33] [34] Embora não avalie a gravidade da depressão, a escala avalia a ideação suicida.</li> </ul>	rastreamentos com resultado positivo para depressão no período pós-parto
<b>Escala de Depressão Geriátrica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O formulário breve contém 15 perguntas sim/não.</li> </ul> <p><b>[VIDEO: Escala de Depressão Geriátrica ]</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Essa escala não avalia a gravidade dos sintomas.[35] [36]</li> </ul>	>5 sugere depressão; >10 sugere fortemente depressão
<b>Escala Cornell de Depressão na Demência</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Essa escala é um questionário de 19 itens projetado para os pacientes geriátricos com demência. <a href="#">[Cornell Scale For Depression in Dementia]</a></li> <li>Essa escala não avalia a gravidade dos sintomas.[37]</li> </ul>	>10 sugere depressão provável; >18 indica depressão definida

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>cortisol livre de 24 horas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um nível elevado de cortisol urinário livre de 24 horas sugere a doença de Cushing.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>cianocobalamina (vitamina B12)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A deficiência de vitamina B12 é associada a anemia macrocítica, parestesia, entorpecimento e deficiência da memória.</li> </ul>	<b>normal</b>
<b>ácido fólico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foi observado que pacientes com depressão apresentam níveis séricos mais baixos de folato que pacientes normais ou psiquiátricos não deprimidos.[38]</li> </ul>	<b>normal</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Transtorno de adaptação com humor depressivo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esta é uma depressão subsindrômica com um evento precipitador claramente identificado. Geralmente não exige medicamento e remite com a resolução do estressor agudo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5.</li> </ul>
<b>Substância/medicamento - ou afecção clínica associada a outros transtornos depressivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas depressivos que não atendem aos critérios de diagnóstico para transtorno depressivo maior decorrente de uso de substância concomitante, efeitos colaterais de medicamentos ou afecção clínica somática, ou por outros motivos específicos ou não específicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>História médica e física, química, hematológica, e outros testes para descartar ou diagnosticar afecção clínica somática; revisão e monitoramento de medicamentos prescritos para possíveis efeitos colaterais; análise toxicológica para evidência de abuso de substâncias.</li> </ul>
<b>Transtorno bipolar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nesta afecção, o transtorno depressivo maior é acompanhado ou entremeado por um ou mais episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Transtorno disfórico pré-menstrual (TDPM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O TDPM é caracterizado por humor depressivo, ansiedade e irritabilidade durante a semana anterior à menstruação, e remite com a menstruação. O TDPM também tem sintomas de dor proeminentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5.</li> </ul>
<b>Reação de luto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sintomas depressivos podem estar presentes transitoriamente no luto normal. A duração e a expressão do luto normal variam entre os grupos raciais/étnicos.[39]</li> <li>Os sintomas mais consistentes com a depressão incluem culpa inadequada por ações relacionadas à morte da pessoa amada, pensamentos persistentes de morte (a culpa do sobrevivente, de que seria melhor morrer ou que deveria ter morrido junto com a pessoa amada, é considerada uma parte normal do luto), preocupação mórbida com a falta de valor próprio, retardo psicomotor acentuado, comprometimento funcional prolongada e acentuada e alucinações. Temporariamente, ouvir a voz ou ver a pessoa falecida é considerado dentro dos limites normais da perda.</li> <li>De acordo com o DSM-5, se o paciente tiver síndrome completa de transtorno depressivo maior, uma perda recente ou o estado de luto não exclui o diagnóstico ou os benefícios de um tratamento antidepressivo. No entanto, uma abordagem psicoterapêutica voltada ao luto tem maior probabilidade de ser bem-sucedida que abordagens psicoterapêuticas padrão para depressão.[40]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Demência</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A demência é caracterizada por alterações cognitivas (memória), sintomas psiquiátricos, alterações na personalidade, problemas de comportamento e alterações nas funções da vida diária.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um minixame do estado mental (MEEM)[41] ou exame neuropsiquiátrico deve ser conduzido se o diagnóstico for incerto.</li> <li>Exames laboratoriais focados (isto é, nível de hormônio estimulante da tireoide [TSH], de vitamina B12) devem ser considerados para as causas reversíveis de demência.</li> </ul>
<b>Transtornos de ansiedade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os transtornos de ansiedade ocorrem muitas vezes junto com a depressão. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por preocupação excessiva, tensão muscular, fadiga, hiperatividade autonômica e vigilância elevada; pacientes com depressão ansiosa podem aparentar ter TAG.[42] Transtornos de ansiedade específicos (isto é, transtorno de pânico, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo [TOC], transtorno do estresse pós-traumático [TEPT]) também devem ser considerados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Abuso de álcool</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes podem se queixar muitas vezes de insônia, pesadelos, falta de memória e nervosismo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O questionário CAGE tem 4 perguntas:</li> <li>C: alguma vez você sentiu que deveria reduzir o consumo de bebida alcoólica?</li> <li>A: as pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de consumir bebida alcoólica?</li> <li>G: você já teve sentimentos de culpa pela maneira como costuma consumir bebida alcoólica?</li> <li>E: você já teve que tomar uma bebida alcoólica logo cedo pela manhã para ficar mais calmo ou para se livrar da ressaca (abrir os olhos)?</li> <li>As respostas aos itens são classificadas como 0 ou 1, e um escore mais alto indica um problema com bebidas alcoólicas. Um escore total <math>\geq 2</math> é considerado clinicamente significativo.[43]</li> </ul>
<b>Anorexia nervosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Transtornos alimentares, como a anorexia nervosa, são mais comuns nas mulheres e caracterizados pelo distúrbio na percepção do peso, tamanho ou forma corporais, bem como recusa em manter um peso corporal saudável.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSM-5.</li> </ul>
<b>Hipotireoidismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sinais e sintomas associados incluem ganho de peso, constipação e fadiga.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um nível elevado de hormônio estimulante da tireoide (TSH) sérico sugere hipotireoidismo.</li> </ul>
<b>Efeitos adversos de medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O paciente deve ser questionado sobre o uso de glicocorticoides, interferona, levodopa, propranolol e contraceptivos orais. Os dados sobre a isotretinoína permanecem incertos.[44]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esses efeitos podem estar temporariamente associados ao início do medicamento.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Doença de Cushing</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Essa doença é associada à obesidade progressiva, manifestações dermatológicas, sinais de excesso de androgênio adrenal e desgaste dos músculos proximais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nível elevado de cortisol urinário livre de 24 horas.</li> </ul>
<b>Deficiência de vitamina B12</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Essa deficiência é associada à anemia macrocítica, parestesia, entorpecimento e deficiência da memória.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nível sérico reduzido de vitamina B12.</li> </ul>
<b>Apneia obstrutiva do sono (AOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas depressivos são uma consequência comum da apneia obstrutiva do sono (AOS) e podem ser revertidos por tratamento direcionado à AOS.[45]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudo do sono.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5)[2]

O DSM-5 divide a depressão em:

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno depressivo persistente (distímia)
- Transtorno disfórico pré-menstrual
- Outros transtornos depressivos (que não atendem aos critérios de transtorno depressivo maior decorrente de abuso de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos, condições médicas, ou outras causas especificadas ou não).

### Depressão maior[2]

Cinco ou mais dos seguintes sintomas estiveram presentes no mesmo período de 2 semanas e representaram uma alteração na função prévia. Pelo menos um dos sintomas é humor depressivo ou perda de interesse ou prazer:

- Humor depressivo na maior parte do dia, quase todos os dias, em autoavaliação ou observado por outras pessoas
- Interesse ou prazer diminuídos em todas ou quase todas atividades na maior parte do dia, quase todos os dias
- Perda de peso significativa quando não está em dieta, ganho de peso ou diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias
- Insônia ou hipersonia quase todos os dias
- Agitação ou retardo psicomotores quase todos os dias

- Fadiga ou perda de energia quase todos os dias
- Sentimentos de falta de valor próprio ou culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias
- Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar quase todos os dias
- Pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico.

Além disso, esses sintomas:

- Causam comprometimento funcional (por exemplo, social, ocupacional)
- Não são explicados melhor por abuso de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos, ou outras condições clínicas psiquiátricas ou somáticas.

Existem 3 níveis de gravidade para a depressão maior definidos no DSM-5:

- Leve: poucos ou nenhum sintoma a mais que o número exigido para o diagnóstico de depressão maior com comprometimento funcional menor
- Moderado: mais que o número de sintomas exigidos para o diagnóstico de depressão com maior intensidade e prejuízo funcional moderado.
- Grave: muitos sintomas a mais que o exigido para o diagnóstico de depressão, com comprometimento funcional intenso; características psicóticas, como alucinações ou paranoia, podem estar presentes.

## Transtorno depressivo (depressão subliminar ou menor)[2]

Essa designação de diagnóstico não existe no DSM-5, mas quando usada no passado referia-se a um paciente que apresentava de 2 a 4 sintomas depressivos, incluindo humor triste ou anedonia, por pelo menos 2 semanas.

## Transtorno depressivo decorrente de:

- Uso/abuso de substâncias/medicamentos: síndrome depressiva maior completa ou parcial atribuída a intoxicantes farmacêuticos ou outros
- Condição médica: síndrome depressiva maior completa ou parcial atribuída a outra afecção clínica somática
- Outro (especificado ou não) transtorno depressivo: síndrome depressiva maior atribuída a outra causa somática externa, ou uma síndrome depressiva que, por outra razão conhecida ou não, acaba por não atender à síndrome depressiva maior.

## Transtorno depressivo persistente[2]

Esse diagnóstico abrange e expande o agora não utilizado diagnóstico de "transtorno distímico". O paciente apresenta uma síndrome depressiva maior ou 3 ou 4 sintomas distímicos, incluindo humor depressivo, durante  $\geq 2$  anos. O comprometimento, se comparado com o transtorno depressivo maior, pode ser menos grave. Os sintomas distímicos são os seguintes:

- Humor depressivo
- Alterações do apetite
- Alterações no sono
- Baixa autoestima
- Fadiga
- Baixa concentração

- Desesperança.



## Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento são erradicar os sintomas de depressão, melhorar as funções diárias e a qualidade de vida, reduzir a probabilidade de suicídio, minimizar os efeitos adversos do tratamento e impedir a recidiva.[49] As modalidades de tratamento incluem medicação, psicoterapias, intervenções de suporte e eletroconvulsoterapia (ECT). Para pacientes com depressão submetidos a tratamento ambulatorial, existem benefícios significativos associados com o modelo colaborativo de cuidados crônicos, que incorpora treinamento de pacientes, suporte organizacional e recursos comunitários, entre outras intervenções multidisciplinares.[50] [51] O cuidado colaborativo parece ser eficaz tanto para pacientes com depressão isolada quanto para aqueles com depressão e comorbidades físicas crônicas.[52]

### **Alta severidade, não gestantes: retardo psicomotor psicótico, suicida e grave que impede as atividades da vida diária, catatonia ou agitação intensa**

Esses pacientes estão sujeitos a um risco elevado de suicídio, comportamento impulsivo e potencialmente autodestrutivo e complicações de saúde em função do autocuidado deficiente e da imobilidade. Encaminhamento a especialista, hospitalização, observação constante, tranquilização e/ou ECT podem ser necessários para manter o paciente seguro até que a terapia antidepressiva definitiva possa fazer efeito. As opções de tratamento farmacológicas e não farmacológicas para esses pacientes, depois que os riscos tenham sido estabilizados, são discutidas na seção dos pacientes com severidade moderada.

A avaliação do risco suicida é crítica nos pacientes de elevada severidade, sobretudo porque o risco pode aumentar no início do tratamento. Tentativas prévias de suicídio são o melhor preditor do cometimento de suicídio no futuro.[53] [54] Perguntar rotineiramente aos pacientes sobre a ideação suicida e reduzir o acesso a meios letais (principalmente armas) pode reduzir o risco de suicídio.[55] O acompanhamento próximo pelo telefone, por um psiquiatra treinado, pode ajudar a reduzir o risco de suicídio consumado após uma tentativa prévia.[56]

O encaminhamento para um especialista é indicado, e a hospitalização deve ser considerada, se os pacientes:

- Tiverem intenção ou ideação suicida significativa ou não tiverem suporte familiar adequado
- Tiverem a intenção de ferir os outros
- Forem incapazes de cuidar de si mesmos e manter adesão ao tratamento
- Tiverem sintomas psicóticos
- Tiverem agitação descontrolada acompanhada do risco de comportamento impulsivo
- Pacientes de elevada severidade frequentemente requerem tratamento intensivo ou hospitalização, acompanhados de farmacoterapia agressiva envolvendo agentes de várias classes; por isso, em geral é necessário o encaminhamento a um especialista para tratamento.

Em alguns pacientes de elevada severidade, a ECT pode ser considerada como tratamento de primeira linha. A ECT é realizada sob anestesia geral, 2 ou 3 vezes por semana, por um total de 6 a 12 tratamentos. Ela pode ser usada no início do tratamento para psicose, probabilidade de suicídio ou catatonia, ou mais tarde no tratamento das pessoas com depressão refratária ou intolerância a antidepressivos. A eletroconvulsoterapia (ECT) é frequentemente o tratamento de escolha para pacientes idosos gravemente deprimidos; é eficaz,[57] e evita as complicações que podem surgir da intolerância farmacológica e das interações medicamentosas com drogas somáticas.

É necessário que o paciente e o médico estejam completamente informados dos riscos potenciais, que são necessários para que o paciente forneça o consentimento informado. A taxa de mortalidade da ECT é estimada entre 1 a 4 mortes a cada 100,000 tratamentos,[58] [59] [60] significa que é um dos procedimentos mais seguros realizados sob anestesia geral. O risco de morte pode estar aumentado em pacientes com doença coronariana, devido a um aumento teórico do risco de isquemia durante a convulsão induzida. De acordo com uma revisão sistemática, a maioria dos pacientes relatou efeitos cognitivos adversos durante e logo após o tratamento, mais comumente perda de memória (amnésia anterógrada e retrógrada).[61] Este comprometimento parece ser de curta duração, de acordo com a avaliação objetiva,[62] embora uma proporção significativa de pacientes relate perda de memória persistente após ECT.[61] Esse risco potencial deve ser equilibrado com as evidências em favor de sua eficácia, especialmente em pacientes com depressão grave.

Para depressão maior com psicose, a combinação de antidepressivo e tratamento antipsicótico tende a ser eficaz quando a classe de medicamentos isolada demonstraria efeito inadequado.[63]

O comprometimento grave das atividades da vida diária por causa de catatonia ou retardo psicomotor aumenta a severidade da depressão, uma vez que pacientes inertes e acamados ou que não estão se alimentando adequadamente estão sujeitos ao risco de deterioração da saúde enquanto aguardam a resposta da farmacoterapia. Eles também podem necessitar de cuidados de suporte crônicos.

Pacientes agitados estão em um estado de elevada severidade por causa de seu estresse emocional elevado e do risco de violência impulsiva e, portanto, podem necessitar de tratamento sintomático com um neuroléptico ou um benzodiazepínico, ou possivelmente os dois, para tolerarem o período em que aguardam o efeito da terapia antidepressiva definitiva.

### **Severidade moderada, não gestantes: sintomas graves, comprometimento significativo, mas ausência de sintomas psicóticos, ausência de ideação suicida ou ausência de agitação intensa ou retardo psicomotor grave**

Os pacientes gravemente depressivos obtêm os maiores benefícios da combinação de antidepressivos com psicoterapia.[64] [65] 1[B]Evidence De fato, alguns especialistas não recomendam a prescrição rotineira de medicamentos sem outra intervenção. Um acompanhamento rigoroso e intervenções mínimas de suporte ou educacionais durante o início do tratamento podem não apenas melhorar a adesão ao medicamento, mas também reduzir o risco de automutilação ou suicídio que pode surgir nas fases iniciais da recuperação, quando a energia e a excitação aumentam, mas o humor continua deprimido.

Início do tratamento farmacológico

- Medicamentos antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento em curto prazo da depressão.[66] [67] [68] A eficácia em longo prazo do tratamento antidepressivo não é comprovada atualmente.
- Nenhuma diferença significativa foi demonstrada entre os antidepressivos quanto a segurança ou eficácia em geral,[69] embora uma grande metanálise de 522 ensaios clínicos randomizados e controlados tenha descoberto que, em estudos comparativos, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina, vortioxetina e agomelatina foram mais eficazes do que outros antidepressivos. [68] No entanto, a vortioxetina e a agomelatina são os medicamentos mais recentes e ainda são consideradas terapias emergentes.

- A escolha do medicamento deve ser baseada na preferência do paciente, tolerabilidade e evidência prévia de eficácia para o paciente. Alguns médicos também podem ter um limiar mais baixo para considerar o tratamento com um antidepressivo que demonstrou ser eficaz em um membro da família. Uma justificativa para isso é que uma pessoa que viu um membro da família responder a um medicamento em particular pode achar o tratamento com esse medicamento mais aceitável e pode ter expectativas de recuperação maiores. No entanto, esta não é uma abordagem baseada em evidências; os avanços na farmacogenômica (examinando o impacto de fatores genéticos hereditários na eficácia do tratamento e tolerabilidade para pacientes individuais) podem eventualmente apoiar (ou refutar) essa ideia.
- Um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), um inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN), um inibidor da recaptação de dopamina (por exemplo, bupropiona) ou um antagonista receptor do 5-HT<sub>2</sub> (por exemplo, mirtazapina) com psicoterapia concomitante são considerados terapias de primeira linha. De acordo com uma metanálise de dados de paciente individuais de 15 ensaios clínicos controlados sobre o tratamento da fase aguda da depressão maior, a mirtazapina pode ser um antidepressivo mais rapidamente efetivo que os ISRSs.[70]
- As semanas iniciais do tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) parecem estar associadas a um aumento do risco de pensamentos suicidas, apesar desse aumento do risco estar limitado a pacientes com menos de 25 anos de idade.[71] [72] [73] Os resultados de uma grande metanálise sugerem que em adultos com idade inferior a 25 anos, o risco de surgimento e agravamento da probabilidade de suicídio pode ser aumentado nas semanas 3-6 do tratamento (mas não nas semanas 1-2), o que é posterior ao que foi sugerido por outros estudos.[74] No entanto, o resultado da resposta ao antidepressivo é uma redução significativa na ideação suicida.[66] [75] O uso de ISRSs está associado a um risco pequeno, mas aumentado, de sangramento e hiponatremia.[76] [77]
- Os pacientes devem ser observados no acompanhamento 1 a 2 semanas após iniciar o tratamento e, em seguida, mensalmente nas próximas 12 semanas. O PHQ-9 pode ser usado para monitorar os sintomas com o passar do tempo. Os pacientes que apresentarem uma resposta parcial aos antidepressivos depois de 2 a 4 semanas devem ter a dose ajustada até o máximo tolerado.

A terapia antidepressiva bem-sucedida até o momento de remissão de todos os sintomas pode levar de 6 a 8 semanas; no entanto, os pacientes costumam começar a apresentar uma resposta apenas entre a 1ª e 2ª semanas de tratamento. Os médicos podem usar o PHQ-9 para avaliar objetivamente as alterações na gravidade do sintoma. Uma redução de 50% no escore dos sintomas constitui uma resposta adequada, e uma alteração de 25% a 50% no escore pode indicar a necessidade de modificar o tratamento.

#### Resposta inadequada ao tratamento medicamentoso de primeira linha

- Se a resposta à terapia de primeira linha for inadequada, a troca para um esquema de antidepressivo alternativo deve ser considerada.[78] [79] Isso pode ser apropriado se não tiver havido melhora dos sintomas nas 2 primeiras semanas de tratamento;[80] [81] no entanto, se houver alguma melhora, o tratamento deve ser continuado por pelo menos 6 a 8 semanas completas. É importante notar que, nos pacientes sem uma melhora inicial no tratamento com fluoxetina, a probabilidade de mudança para uma resposta positiva diminuiu proporcionalmente ao tempo em que os pacientes continuaram não apresentando melhora.[82]
- As opções alternativas à terapia de primeira linha incluem monoterapia com um antidepressivo tricíclico (por exemplo, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina ou nortriptilina) ou a terapia

combinada (isto é, ISRS ou IRSN mais bupropiona ou mirtazapina). Combinações de mais de um antidepressivo de diferentes classes podem melhorar o resultado; no entanto, as evidências não apoiaram consistentemente essa abordagem.[83] [84] [85]

- Em pacientes que não responderam aos antidepressivos convencionais, a ampliação com lítio é a melhor abordagem baseada em evidências; no entanto, é melhor iniciado por um psiquiatra por causa de sua janela terapêutica estreita e riscos de toxicidade inadvertida causada por doses excessivas e interações medicamentosas. Embora essas limitações tornem o lítio difícil de ser controlado como um tratamento de primeira linha, vale a pena notar que as evidências surgiram de um estudo de coorte finlandês para sugerir que a monoterapia com lítio não é apenas eficaz na prevenção da re-hospitalização após depressão grave, mas é mais eficaz sozinha do que quando combinada com antidepressivos.[86]
- Os inibidores da monoaminooxidase (MAOIs) são associados a um perfil mais grave de efeitos adversos e são recomendados apenas quando as demais opções não são eficazes. Eles não devem ser usados sem antes consultar um psiquiatra.
- Medicamentos antipsicóticos de segunda geração demonstram eficácia e seu uso está se disseminando.[87] Uma combinação comercialmente disponível de olanzapina/fluoxetina mostrou ser superior à monoterapia com fluoxetina e à monoterapia com olanzapina na produção da melhora inicial em pacientes que não responderam à tentativa com antidepressivos.[88] O aripiprazol, que foi aprovado pela FDA para ampliação dos antidepressivos, foi considerado um pouco mais eficaz como ampliação do que a mudança para um antidepressivo diferente em veteranos militares dos EUA com depressão resistente ao tratamento.[89] O brexpiprazol, um novo modulador da atividade da serotonina e da dopamina, é aprovado pela FDA como um tratamento adjuvante para o transtorno depressivo maior,[90] embora a evidência de sua eficácia derive de um número relativamente pequeno de estudos.[91] Ganho de peso e acatisia estão entre os efeitos adversos mais comumente relatados, e pequenos efeitos sobre glicose e lipídios também foram observados.[92] Embora tenha sido possível demonstrar algum benefício na metanálise dos dados do ensaio clínico, não ficou claro se o benefício compensa os riscos do uso desse tipo de medicamento para pessoas sem psicose.[93]

#### Duração do tratamento farmacológico após a remissão dos sintomas

- A duração da farmacoterapia contínua depende do curso prévio da doença. Evidências existem para mostrar risco reduzido de recaída quando os antidepressivos são mantidos por mais de 6 meses.[94] [95] [96] 2[A]Evidence O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão.[95] [96] 2[A]Evidence
- É aconselhável inclinar-se para o tratamento de manutenção indefinidamente se o paciente tiver tido múltiplos episódios e recidivas, resposta incompleta ao tratamento ou problemas complicadores, como abuso de substâncias, que podem tender a promover a recorrência.[97]

#### Psicoterapia e outros tratamentos não farmacológicos

- Além das estratégias farmacoterapêuticas para a depressão resistente ao tratamento, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) continuou a mostrar o mérito como uma modalidade de tratamento útil e é melhor do que o placebo farmacológico em todos os níveis de gravidade.[98] A resposta do tratamento à TCC é comparável à resposta antidepressiva em alguns estudos.[99] Ensaio de tratamento em etapas sugerem que a TCC pode ser particularmente benéfica quando usada durante a fase de continuação do tratamento; a TCC reduz o risco de recidiva/recorrência pelo menos tão bem quanto, e talvez melhor que, a continuação com antidepressivos.[100] [101] Em ensaios clínicos agrupados, a TCC baseada na atenção plena foi considerada particularmente

útil na prevenção de recidivas.[102] Também foi demonstrado que a TCC melhora os resultados do tratamento de depressão no cenário de atenção primária.[103]

- Os terapeutas costumam usar uma combinação de terapia cognitivo-comportamental (TCC)[3[B]Evidence e psicoterapia interpessoal (PTI)[104] 4[B]Evidence ou terapia de solução de problemas (TSP).[105] [106] A PTI pode melhorar a função interpessoal, enquanto a TCC parece ter um efeito duradouro que reduz o risco subsequente após o término do tratamento.[107] A PTI é útil apenas se o paciente tiver a capacidade de insight psicológico e estiver comprometido com o tratamento de longo prazo.[108] A frequência da TCC e da PTI é determinada pelo profissional da saúde. O tempo para a resposta é de aproximadamente 12 semanas. A terapia de solução de problemas (TSP) é focada no treinamento de atitudes e capacidades adaptativas para a solução de problemas.[105] [109]
- A ativação comportamental é uma alternativa menos cerebral e mais comportamental à TCC. Promove ativamente o retorno ao funcionamento e tem a vantagem de não requerer terapeutas de nível médico para administrá-la. Um ensaio clínico randomizado e controlado constatou que ela não é menos eficaz do que a TCC para adultos com depressão.[110]
- A ECT pode ser uma opção para os pacientes que não responderam ou são intolerantes aos antidepressivos;5[B]Evidence porém, a taxa de resposta é melhor para pacientes com depressão maior grave e de alta severidade do que para os com depressão moderada ou de baixa severidade.

### **Baixa severidade, não gestantes: sintomas com intensidade leve a moderada, comprometimento parcial, ausência de sintomas psicóticos, ausência de ideação suicida, ausência de agitação ou retardo psicomotores**

Os pacientes com depressão leve a moderada são igualmente beneficiados com a terapia cognitivo-comportamental3[B]Evidence ou antidepressivos[111] [112] 6[C]Evidence A psicoterapia combinada com medicamento não oferece vantagens demonstradas em curto prazo neste grupo. No entanto, a psicoterapia continuada com o manejo com antidepressivos é uma opção eficaz quando continuada nas fases agudas e em curso do tratamento.[65] A escolha inicial do tratamento deve ser orientada pela preferência do paciente e inclui:

- Antidepressivos
- Psicoterapia[113] [114] [115]
- Intervenções de suporte: livros de autoajuda, ioga, treinamento de relaxamento, fototerapia, exercícios físicos, tai-chi-chuan, musicoterapia e acupuntura.[116] [117] [118] [119] [120] [121] [122] [123] [124] [125]

#### **Tratamento com antidepressivos**

- Em alguns pacientes, é preferível utilizar antidepressivos, pois eles podem oferecer uma resposta mais rápida que a autoajuda ou a psicoterapia. Os antidepressivos mais comumente prescritos, ISRSs e IRSNs, oferecem taxas de resposta semelhantes e podem ser usados em primeira linha como monoterapia na doença leve a moderada.[126] Não há, essencialmente, nenhuma evidência consistente de que algum dos antidepressivos tradicionais seja superior a qualquer outro.[127]
- A escolha do medicamento deve ser baseada na preferência do paciente, tolerabilidade e evidência prévia de eficácia para o paciente. Alguns médicos também podem ter um limiar mais baixo para considerar o tratamento com um antidepressivo que demonstrou ser eficaz em um membro da família. Uma justificativa para isso é que uma pessoa que viu um membro da família



responder a um medicamento em particular pode achar o tratamento com esse medicamento mais aceitável e pode ter expectativas de recuperação maiores. No entanto, esta não é uma abordagem baseada em evidências; os avanços na farmacogenômica (examinando o impacto de fatores genéticos hereditários na eficácia do tratamento e tolerabilidade para pacientes individuais) podem eventualmente apoiar (ou refutar) essa ideia.

- Os pacientes devem ser observados no acompanhamento 1 a 2 semanas após iniciar o tratamento e, em seguida, mensalmente nas próximas 12 semanas. O PHQ-9 pode ser usado para monitorar os sintomas com o passar do tempo. Os pacientes que apresentarem uma resposta parcial aos antidepressivos depois de 2 a 4 semanas devem ter a dose ajustada até o máximo tolerado. O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão;<sup>[95] [96] 2[A]Evidence</sup> no entanto, alguns médicos recomendam que pacientes com recorrências e recidivas anteriores frequentes, que respondem de forma bem-sucedida a tratamento com antidepressivo, podem demandar terapia indefinida.

#### Psicoterapia

- A psicoterapia também é considerada uma opção de primeira linha na depressão leve a moderada. A psicoterapia parece ter um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes com depressão, além de reduções mensuráveis na gravidade dos sintomas depressivos.<sup>[128]</sup> A depressão leve tratada com psicoterapia pode ter menor probabilidade de evoluir para a depressão grave.<sup>[129]</sup> Em alguns pacientes, a psicoeducação isolada já consegue obter a remissão.<sup>[130]</sup>
- Os terapeutas costumam usar uma combinação de terapia cognitivo-comportamental (TCC)<sup>3[B]Evidence</sup> e psicoterapia interpessoal (PTI)<sup>[104] 4[B]Evidence</sup> ou terapia de solução de problemas (TSP).<sup>[105] [106]</sup> A PTI pode melhorar a função interpessoal, enquanto a TCC parece ter um efeito duradouro que reduz o risco subsequente após o término do tratamento.<sup>[107]</sup> A frequência da TCC e da PTI é determinada pelo profissional da saúde. O tempo para a resposta é de aproximadamente 12 semanas. Terapia psicodinâmica limitada por tempo também ganhou apoio empírico como tratamento para depressão maior.<sup>[131]</sup>

#### Intervenções de suporte

- Os livros de autoajuda são populares e a biblioterapia demonstrou mais eficácia que a ausência de tratamento.<sup>[132]</sup> As intervenções de ioga podem ter um efeito benéfico nos transtornos depressivos, mas existem variações significativas nas intervenções, relatórios e viabilidade.<sup>[133] [134] 7[C]Evidence</sup> Em pacientes que não estão na remissão, taxas mais altas de remissão foram observadas no grupo de exercícios de dose mais alta associado à continuação do tratamento com ISRS, em comparação com o do de exercício de dose baixa associado aos ISRSs.<sup>[135]</sup>
- Outras intervenções de suporte incluem treinamento de relaxamento, fototerapia, exercícios, tai-chi-chuan, musicoterapia e acupuntura.<sup>[116] [117] [119] [120] [122] [136] [137]</sup>
- A erva-de-são-joão é considerada eficaz para o tratamento da depressão leve a moderada.<sup>8[C]Evidence</sup> Ela também pode ser usada como terapia alternativa (apenas como monoterapia) se não houver resposta aos tratamentos de primeira e segunda linha.

### **Doença refratária ao tratamento (qualquer nível de severidade), não gestantes**

Embora existam algoritmos publicados quanto à abordagem para o tratamento de depressão refratária, na prática frequentemente ocorre de os algoritmos serem alterados ou descumpridos por variáveis que são exclusivas de um paciente individual. Por exemplo, os efeitos colaterais de medicamentos,



comorbidades clínicas ou tolerabilidade, aliado a fatores psicossociais, como vulnerabilidades temperamentais, padrões de comportamento e circunstâncias de vida, podem afetar o tratamento.

A reavaliação pode ser útil depois de um ciclo de tratamento aparentemente falho, uma vez que alguns sintomas residuais de depressão (por exemplo, evitação social, inversão de sono/vigília, atitude de desmoralização) podem refletir nas adaptações comportamentais à depressão, em vez de na doença em si. Nesses casos, a melhor forma de correção dos sintomas é a intervenção comportamental ou psicoterapia, em vez de uma nova tentativa medicamentosa. Com consultas de acompanhamento breves e intermitentes também é fácil perder oscilações de humor que podem ocorrer entre as sessões, indicativas de um transtorno de espectro bipolar em vez de pura depressão maior.

Se a resposta à terapia de primeira linha for inadequada, deve-se considerar aumentar ou mudar para um esquema antidepressivo alternativo.[78] [79] Isso pode ser apropriado caso não se constate nenhuma melhora nas 2 primeiras semanas de tratamento.[80] As opções alternativas incluem monoterapia com um antidepressivo tricíclico (por exemplo, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina ou nortriptilina) ou terapia combinada (isto é, ISRS ou IRSN associados a bupropiona ou mirtazapina). A adição de um antipsicótico atípico a um antidepressivo tem sido considerada controversa;[93] [138] no entanto, a ampliação com alguns agentes pode melhorar os resultados.[88] [139] [140] As estratégias de ampliação mais bem-sucedidas incluem o lítio, hormônio tireoidiano e psicoterapia.[141]

Se uma mudança farmacológica for indicada, a escolha de estratégia de ampliação versus mudança para um antidepressivo com atividade em um receptor neurotransmissor alternativo (por exemplo, passar de um medicamento serotoninérgico para um noradrenérgico ou vice-versa) dependerá de se o paciente já apresentou resposta parcial ao esquema atual, da urgência da necessidade de intervenção e do número de escolhas disponíveis restantes. Os médicos frequentemente desprezam as classes mais antigas de antidepressivos que já mostraram ser eficazes, como os tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase. Embora mais complicados de usar, eles ainda funcionam (embora os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) estejam associados a um perfil de efeitos adversos mais grave e são recomendados apenas sob supervisão de um especialista quando outras opções são ineficazes). Com a nortriptilina, isoladamente, é possível estabelecer que o paciente teve uma tentativa completa de dose terapêutica mediante a verificação dos níveis séricos.

## Episódios recorrentes

Os episódios recorrentes de depressão devem ser tratados com a mesma terapia antidepressiva que levou previamente à remissão, desde que as recidivas não ocorram durante um tratamento de manutenção adequado com esses medicamentos. Deve-se considerar o tratamento de manutenção pelo menos durante 3 a 5 anos, ou vitalício, para os pacientes no seu terceiro episódio de depressão.[96] Os pacientes com uma primeira recidiva e fatores de risco de novas recidivas (isto é, história familiar de transtorno bipolar, repetição em até 1 ano, início na adolescência, depressão grave, ou tentativa de suicídio e início súbito dos sintomas) também podem se beneficiar com a terapia de manutenção de longo prazo. A seleção e o sucesso desses tratamentos dependem do tipo e gravidade dos sintomas depressivos, mas muitas vezes dependem de tentativa e erro.

## Gestante

A depressão coincidindo com a gravidez cria um dilema clínico significativo. Por um lado, o feto pode ser prejudicado de alguma forma pela alta probabilidade de uso indevido de substâncias ou negligência à saúde ou suicídio por parte da mãe. Por outro lado, medicamentos antidepressivos ultrapassam a barreira placentária, com o potencial de causar dano iatrogênico ao feto.

Felizmente, os estudos sobre a segurança do uso de antidepressivos durante a gestação, em sua maior parte, somam um risco mínimo, se algum, ao feto.[142] [143] Infelizmente, há pouco estudo empírico na forma de comparações controladas de mulheres tratadas versus não tratadas, sobre as quais tomar uma decisão clínica baseada em evidências.[144] Faltam dados consistentes para dar suporte à tomada de decisão devidamente informada.[145] [146] [147] [148] [149] [150] [151]

Os riscos do antidepressivo podem se estender até e além do nascimento. Os resultados de uma revisão sistemática e metanálise descobriram que o uso materno de ISRS (mas não a depressão sem uso de ISRS) está associado a um risco aumentado de parto prematuro.[152] No entanto, outra revisão sistemática e metanálise descobriu que gestantes com depressão não tratada têm um risco aumentado de parto prematuro e baixo peso ao nascer em comparação com mulheres sem depressão, sugerindo que a depressão não tratada pode ser um fator de risco para o parto prematuro.[153] Irritabilidade transitória e outros sintomas remissivos de síndromes de descontinuação de antidepressivo afetam uma proporção substancial de neonatos expostos a antidepressivos no útero até o momento do parto.[154]

A evidência de uma relação entre depressão, tratamento antidepressivo e transtornos do espectro do autismo (TEA) é mista, com alguns estudos mostrando uma associação entre o uso de antidepressivos maternos durante a gestação e um risco ligeiramente aumentado de TEA na criança; outros estudos mostram risco aumentado de TEA em filhos de mães com transtorno psiquiátrico pré-natal e sem uso de antidepressivos.[155] [156] [157]

Está bem claro que mulheres que interrompem o medicamento antidepressivo provavelmente terão uma recidiva da depressão durante a gestação.[158] A própria depressão pode afetar negativamente o desenvolvimento fetal (por exemplo, causando hiperatividade e frequência cardíaca fetal irregular), aumentar os níveis de cortisol dos bebês, causar impacto no temperamento do bebê e influenciar o comportamento na infância e adolescência posteriores.[159]

A melhor recomendação que pode ser obtida de todos esses dados insuficientes e/ou contraditórios é que os médicos discutam cuidadosamente os riscos de continuar com o tratamento antidepressivo durante a gestação, contra o risco de interromper ou evitar antidepressivos e expor o feto aos efeitos deletérios da depressão pré-parto.

Apesar da falta de evidências consistentes de efeitos nocivos dos antidepressivos à saúde e desenvolvimento fetal e infantil, é uma questão sobre a qual não se pode ser muito cuidadoso. Informações atualizadas sobre possíveis danos causados por antidepressivos e outros produtos farmacêuticos podem ser encontradas em recursos como o Teratology Information Service do Reino Unido. [\[UK Teratology Information Service \(UKTIS\)\]](#)

No que diz respeito aos tratamentos não farmacológicos, a TCC está associada a um efeito robusto de tratamento moderado para o transtorno depressivo maior durante a gestação. Psicoterapia interpessoal também parece ter um efeito de tratamento robusto, mas em menor grau que a TCC.[160] Dados que apoiam a eficácia da estimulação magnética transcraniana (MCT) são limitados, mas, quando disponível, a MCT representa outro tratamento com pouca chance de um efeito adverso sobre o feto.[161]

Para mulheres com depressão maior na gestação, é importante ter em mente que a eletroconvulsoterapia não expõe o feto a qualquer risco conhecido, então pode ser o tratamento de escolha nas situações em que há preocupações sobre a eficácia e/ou os riscos do uso de antidepressivos.[162] [163]

## Depressão pós-parto

Mulheres com fatores de risco para depressão pós-parto devem ser submetidas a um rastreamento a fim de prevenir ou tratar imediatamente a depressão pós-parto. Há evidências de estudos combinados de que a TCC pode ser eficaz tanto para a prevenção quanto para o tratamento de sintomas depressivos pós-parto.[164] Um tratamento mais longo pode maximizar os benefícios psicoterapêuticos para as mães e seus filhos.

A farmacoterapia requer consideração cautelosa. Muitas mulheres em aleitamento materno optam por não ingerir medicamentos porque ficam preocupadas com a exposição do lactente. Os médicos devem ter um limite maior para prescrever medicações psicotrópicas durante a gravidez e a amamentação. A exposição fetal e neonatal, embora seja um risco estatisticamente pequeno, altera a equação fundamental de risco-benefício devido ao potencial de impacto a longo prazo no feto ou recém-nascido. Com o aumento da gravidade da depressão, a equação pode levar à farmacoterapia. Em mulheres que apresentaram episódios graves de depressão maior, é necessário pesar o baixo risco para o feto ou bebê contra o risco de a mãe ter uma depressão ou de comportamento negligente consigo mesma ou com a criança, ou ainda um comportamento suicida.

Informações atualizadas sobre possíveis danos a lactentes causados por antidepressivos e outros produtos farmacêuticos podem ser encontradas em recursos como o LactMed. [TOXNET: LactMed]  
Para informações mais detalhadas, consulte nosso tópico separado sobre depressão pós-parto.

## Transtorno afetivo sazonal

O transtorno afetivo sazonal (TAS) é um subtipo de depressão maior e ocorre nas mudanças das estações. O TAS ocorre mais comumente nas latitudes setentrionais e responde à fototerapia intensa ou com luz azul, preferivelmente combinada à TCC,[165] bem como a terapia adjuvante com medicamentos antidepressivos.

Para informações mais detalhadas, consulte nosso tópico separado sobre Transtorno afetivo sazonal.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo		( resumo )
<b>alta severidade, não gestantes: retardo psicomotor psicótico, suicida e grave que impede as atividades da vida diária, catatonia ou agitação intensa</b>		
1a	<b>hospitalização + encaminhamento psiquiátrico ± eletroconvulsoterapia (ECT)</b>	
mais	<b>antidepressivo de segunda ou terceira geração</b>	
adjunto	<b>manejo imediato dos sintomas com benzodiazepínico ± antipsicótico</b>	

**Agudo****( resumo )**

**severidade moderada, não gestantes:**  
sintomas graves, comprometimento significativo, mas ausência de sintomas psicóticos, ausência de ideação suicida ou ausência de agitação intensa ou retardo psicomotor grave

- |         |   |
|---------|---|
| 1a      | antidepressivo de segunda ou terceira geração                     |
| mais    | psicoterapia  |
| adjunto | manejo imediato dos sintomas com benzodiazepínico ± antipsicótico |
| 2a      | trocar para antidepressivo tricíclico ou terapia combinada        |
| mais    | psicoterapia  |
| 3a      | inibidor da monoaminoxidase (IMAO)                                |
| mais    | psicoterapia  |
| 4a      | eletroconvulsoterapia (ECT)                                       |

**baixa severidade, não gestantes:**  
sintomas com intensidade leve a moderada, comprometimento parcial, ausência de sintomas psicóticos, ausência de ideação suicida, ausência de agitação ou retardo psicomotores

- |      |  |
|------|--|
| 1a   | antidepressivo de segunda ou terceira geração              |
| mais | psicoterapia   |
| 1a   | intervenções de suporte                                    |
| 2a   | trocar para antidepressivo tricíclico ou terapia combinada |
| 3a   | erva-de-são-jão  |

**gestante**

- |      |   |
|------|---|
| 1a   | terapia antidepressiva ou eletroconvulsoterapia (ECT) |
| mais | psicoterapia  |

**Em curso****( resumo )****episódio recorrente**

Em curso		( resumo )
.....	1a	repetição do esquema indutor da remissão ou do tratamento de longo prazo

# Opções de tratamento

## Agudo

alta severidade, não gestantes:  
retardo psicomotor psicótico, suicida  
e grave que impede as atividades da  
vida diária, catatonia ou agitação  
intensa

1a

### **hospitalização + encaminhamento psiquiátrico ± eletroconvulsoterapia (ECT)**

- » O paciente deve ser encaminhado a um psiquiatra.
- » A avaliação do risco de suicídio é essencial.
- » A hospitalização deve ser considerada se os pacientes: tiverem intenção ou ideação suicida significativa ou não tiverem suporte familiar adequado; tiverem a intenção de ferir os outros; forem incapazes de cuidar de si mesmos e aderir ao tratamento; tiverem sintomas psicóticos ou apresentarem agitação descontrolada acompanhada do risco de comportamento impulsivo.
- » Se o paciente não quiser ser hospitalizado, deve-se envolver o suporte familiar e, se necessário, empregar meios legais para obrigá-lo a realizar o tratamento.
- » A ECT pode ser considerada um tratamento de primeira linha para pacientes depressivos que têm características psicóticas ou pensamentos suicidas ativos ou que não respondem ou são intolerantes aos antidepressivos.[15] 5[B]Evidence
- » A eletroconvulsoterapia (ECT) é frequentemente o tratamento de escolha para pacientes idosos gravemente deprimidos; é eficaz,[57] e evita as complicações que podem surgir da intolerância farmacológica e das interações medicamentosas com drogas somáticas. É necessário que o paciente e o médico estejam completamente informados dos riscos potenciais, que são necessários para que o paciente forneça o consentimento informado. A taxa de mortalidade da ECT é estimada entre 1 a 4 mortes a cada 100,000 tratamentos,[58] [59] [60] significa que é um dos procedimentos mais seguros realizados sob anestesia geral. O risco de morte pode estar aumentado em pacientes com doença coronariana, devido a um aumento teórico do risco de isquemia durante a convulsão induzida. Efeitos adversos cognitivos



## Agudo

de curto prazo (por exemplo, amnésia) são comuns,[61] e uma proporção significativa de pacientes relate perda de memória persistente após ECT.

» A ECT é realizada sob anestesia geral, em geral, 2 ou 3 vezes por semana, por um total de 6 a 12 tratamentos. A melhora geralmente é observada depois de vários tratamentos.[15] Pode ser usada no início do tratamento para psicose ou probabilidade de suicídio, ou mais tarde no tratamento com depressão refratária ou intolerância aos antidepressivos.

» Se o paciente puder ser mantido em segurança em uma unidade psiquiátrica e não tiver histórico de falta de resposta ao tratamento antidepressivo, então o tratamento antidepressivo de primeira, segunda ou terceira geração é indicado como uma alternativa à ECT. Benzodiazepina adjuvante e/ou antipsicótico também podem ser necessários antes da terapia antidepressiva fazer efeito.

**mais antidepressivo de segunda ou terceira geração**

### Opções primárias

» **citalopram**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluoxetina**: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã, doses >40 mg/dia podem ser administradas em 2 doses fracionadas

**OU**

» **fluvoxamina**: 50-150 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

**OU**

» **paroxetina**: 20-50 mg por via oral (liberação regular) uma vez ao dia

**OU**

» **sertralina**: 50-200 mg/dia por via oral

## Agudo

OU

» **venlafaxina**: 75 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 1-2 doses fracionadas inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias, máximo de 225 mg/dia; 75 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias conforme tolerado, máximo de 225 mg/dia

OU

» **duloxetina**: 40-60 mg/dia por via oral administrados em dose única ou 2 doses fracionadas

OU

» **bupropiona**: 100 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 100 mg três vezes ao dia de acordo com a resposta; 150 mg por via oral (liberação sustentada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 150 mg duas vezes ao dia a partir do dia 4; 150 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 300 mg uma vez ao dia na manhã do dia 4

OU

» **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar a dose gradualmente a cada 1-2 semanas, máximo de 45 mg/dia

OU

» **vilazodona**: 10 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, aumentar a dose gradualmente a cada semana, máximo de 40 mg/dia

OU

» **agomelatina**: 25 mg por via oral ao deitar, aumentar se necessário depois de 2 semanas para 50 mg ao deitar

### Opções secundárias

» **reboxetina**: 4 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar se necessário depois de

## Agudo

3-4 semanas para 10 mg/dia em doses fracionadas, máximo de 12 mg/dia

- » Os antidepressivos comumente usados estão listados acima; no entanto, esta lista não é exaustiva e a orientação local deve ser consultada.
- » A escolha do medicamento deve ser baseada na preferência do paciente, tolerabilidade e evidência prévia de eficácia para o paciente ou um membro da família.
- » Medicamentos antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento em curto prazo da depressão.<sup>[66] [67] [68]</sup> A eficácia em longo prazo do tratamento antidepressivo não é comprovada atualmente. Os benefícios aumentam com a gravidade da depressão.<sup>[166] [167]</sup> Nenhuma diferença consistente foi demonstrada entre os antidepressivos quanto a segurança ou eficácia em geral,<sup>[69]</sup> embora uma grande metanálise de 522 ensaios clínicos randomizados e controlados tenha descoberto que, em estudos comparativos, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina, vortioxetina e agomelatina foram mais eficazes do que outros antidepressivos.<sup>[68]</sup> No entanto, a vortioxetina e a agomelatina são os medicamentos mais recentes e ainda são consideradas terapias emergentes.
- » As semanas iniciais do tratamento com inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) parecem estar associadas a um aumento do risco de pensamentos suicidas, apesar desse aumento do risco estar limitado a pacientes com menos de 25 anos de idade.<sup>[71] [72]</sup> <sup>[73]</sup> Os resultados de uma grande metanálise sugerem que em adultos com idade inferior a 25 anos, o risco de surgimento e agravamento da probabilidade de suicídio pode ser aumentado nas semanas 3-6 do tratamento (mas não nas semanas 1-2), o que é posterior ao que foi sugerido por outros estudos.<sup>[74]</sup> No entanto, o resultado da resposta ao antidepressivo é uma redução significativa na ideação suicida.<sup>[66]</sup> <sup>[75]</sup> O uso de ISRSs está associado a um risco pequeno, mas aumentado, de sangramento e hiponatremia.<sup>[76] [77]</sup> Não se recomenda ISRS em alta dose para tratamento de depressão em pacientes refratários ao tratamento com dose média.<sup>[168]</sup>

## Agudo

» Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs; por exemplo, venlafaxina, duloxetine) são potentes inibidores da captação de serotonina e noradrenalina e fracos inibidores da recaptação da dopamina.

» Um inibidor da recaptação da dopamina (isto é, bupropiona) e um antagonista receptor de 5-HT<sub>2</sub> (isto é, mirtazapina) também podem ser usados como tratamento de primeira linha. Os antagonistas receptores de 5-HT<sub>2</sub> são inibidores potentes da recaptação de serotonina e noradrenalina e inibidores fracos da recaptação da dopamina.

» Foi constatado que a reboxetina (um inibidor de recaptação da noradrenalina) é inferior aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e mais fortemente associada com eventos adversos em uma metanálise.[169]

» O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão;[95] [96] 2[A]Evidence no entanto, alguns médicos recomendam que pacientes com recorrências e recidivas frequentes, que respondem satisfatoriamente ao tratamento com antidepressivo, podem demandar terapia indefinida.

» Os médicos podem usar o PHQ-9 para avaliar objetivamente as alterações na gravidade do sintoma. Uma redução de 50% no escore dos sintomas constitui uma resposta adequada, e uma alteração de 25% a 50% no escore pode indicar a necessidade de modificar o tratamento.

» É possível que o primeiro agente escolhido não seja efetivo, sendo necessário mudar para um agente alternativo de segunda ou terceira geração. Pode ser apropriada a alteração para um novo medicamento se não tiver havido melhora dos sintomas nas 2 primeiras semanas de tratamento;[80] [81] no entanto, se houver alguma melhora, o tratamento deve ser continuado por pelo menos 6 a 8 semanas completas.

» Em caso de alteração, considere uma troca de classe de medicamento; se o paciente estava usando ISRSs, experimente um IRSN. Se o tratamento não foi tolerado por causa de efeitos colaterais, procure usar um agente com menos efeitos colaterais ou com efeitos colaterais diferentes. Quando há a troca de um agente, retome o acompanhamento semanal até que uma resposta seja aparente e continue com a psicoterapia. No final de 4 tentativas, 60%

## Agudo

a 70% dos pacientes tendem a responder ao tratamento.

» Para pacientes que permanecem refratários ao tratamento, considere uma reavaliação diagnóstica ou verifique se pode estar havendo algum problema quanto à concordância em relação ao tratamento, ou ainda se fatores como abuso de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos ou afecção clínica podem estar interferindo no tratamento.

### adjunto **manejo imediato dos sintomas com benzodiazepínico ± antipsicótico**

#### Opções primárias

##### Para catatonia

» **lorazepam**: 1-2 mg por via oral/ intramuscular a cada 30-60 minutos quando necessário para alívio temporário de psicose ou agitação intensa, máximo de 8 mg

##### OU

##### Para insônia

» **quetiapina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

-ou-

» **trazodona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

##### OU

##### Para psicose ou agitação intensa

» **flufenazina**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 5 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

-ou-

» **risperidona**: 1 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 8 mg/dia

##### OU

##### Para ansiedade intensa ou agitação leve

» **quetiapina**: 25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia

--E/OU--

» **lorazepam**: 0.5 a 1 mg/dia por via oral administrado em 2-3 doses fracionadas inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

## Agudo

**-ou-**

» **clonazepam**: 0.25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

» O tratamento emergencial de sintomas de transtornos do humor visa a estabilizar a situação que, caso contrário, deixará o paciente sob perigo de impulsos suicidas ou autonegligência extrema, colocando outras pessoas em perigo por causa do comportamento imprevisível, impulsivo ou agressivo. O tratamento com um benzodiazepínico e/ou antipsicótico também pode proporcionar alívio imediato de insônia, ansiedade, agitação e pensamento ruminativo persistente enquanto se aguarda as várias semanas para a remissão significativa dos sintomas pelos antidepressivos ou pela ECT.

» Para pacientes com ansiedade intensa ou agitação leve, benzodiazepínicos são recomendados para sintomas somáticos, antipsicóticos são recomendados para inquietação e ruminações, e uma combinação é recomendada para ambos. Antipsicóticos são mais apropriados quando há risco de desenvolver dependência medicamentosa de um benzodiazepínico.

» Dose até eficácia: se o benzodiazepínico ou o antipsicótico não produzir efeito e for tolerado, aumente cautelosamente a dose de acordo com as orientações do fabricante. Se falhar na posologia máxima ou causar efeitos colaterais intoleráveis em doses mais baixas, mude para outro agente.

» Os pacientes não deverão dirigir enquanto estiverem tomando esses agentes tranquilizadores.

**severidade moderada, não gestantes: sintomas graves, comprometimento significativo, mas ausência de sintomas psicóticos, ausência de ideação suicida ou ausência de agitação intensa ou retardo psicomotor grave**

**1a**

**antidepressivo de segunda ou terceira geração**

### Opções primárias

» **citalopram**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

## Agudo

OU

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **fluoxetina**: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã, doses >40 mg/dia podem ser administradas em 2 doses fracionadas

OU

» **fluvoxamina**: 50-150 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

OU

» **paroxetina**: 20-50 mg por via oral (liberação regular) uma vez ao dia

OU

» **sertralina**: 50-200 mg/dia por via oral

OU

» **venlafaxina**: 75 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 1-2 doses fracionadas inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias, máximo de 225 mg/dia; 75 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias conforme tolerado, máximo de 225 mg/dia

OU

» **duloxetina**: 40-60 mg/dia por via oral administrados em dose única ou 2 doses fracionadas

OU

» **bupropiona**: 100 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 100 mg três vezes ao dia de acordo com a resposta; 150 mg por via oral (liberação sustentada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 150 mg duas vezes ao dia a partir do dia 4; 150 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar



## Agudo

para 300 mg uma vez ao dia na manhã do dia 4

**OU**

» **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar a dose gradualmente a cada 1-2 semanas, máximo de 45 mg/dia

**OU**

» **vilazodona**: 10 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, aumentar a dose gradualmente a cada semana, máximo de 40 mg/dia

**OU**

» **agomelatina**: 25 mg por via oral ao deitar, aumentar se necessário depois de 2 semanas para 50 mg ao deitar

### Opções secundárias

» **reboxetina**: 4 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar se necessário depois de 3-4 semanas para 10 mg/dia em doses fracionadas, máximo de 12 mg/dia

» Os antidepressivos comumente usados estão listados acima; no entanto, esta lista não é exaustiva e a orientação local deve ser consultada.

» A escolha do medicamento deve ser baseada na preferência do paciente, tolerabilidade e evidência prévia de eficácia para o paciente (ou um membro da família).

» Medicamentos antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento em curto prazo da depressão.[66] [67] A eficácia em longo prazo do tratamento antidepressivo não é comprovada atualmente. Os benefícios aumentam com a gravidade da depressão. [166] [167] Nenhuma diferença consistente foi demonstrada entre os antidepressivos quanto a segurança ou eficácia em geral,[69] embora uma grande metanálise de 522 ensaios clínicos randomizados e controlados tenha descoberto que, em estudos comparativos, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina, vortioxetina e agomelatina foram mais eficazes do que outros antidepressivos.[68] No entanto, a vortioxetina e a agomelatina são os medicamentos mais recentes e ainda são consideradas terapias emergentes.

## Agudo

- » As semanas iniciais do tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) parecem estar associadas a um aumento do risco de pensamentos suicidas, apesar desse aumento do risco estar limitado a pacientes com menos de 25 anos de idade.[71] [72] [73] Os resultados de uma grande metanálise sugerem que em adultos com idade inferior a 25 anos, o risco de surgimento e agravamento da probabilidade de suicídio pode ser aumentado nas semanas 3-6 do tratamento (mas não nas semanas 1-2), o que é posterior ao que foi sugerido por outros estudos.[74] No entanto, o resultado da resposta ao antidepressivo é uma redução significativa na ideação suicida.[66] [75] O uso de ISRSs está associado a um risco pequeno, mas aumentado, de sangramento e hiponatremia.[76] [77] Não se recomenda ISRS em alta dose para tratamento de depressão em pacientes refratários ao tratamento com dose média.[168]
- » Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs; por exemplo, venlafaxina, duloxetina) são potentes inibidores da captação de serotonina e noradrenalina e fracos inibidores da recaptação da dopamina.
- » Um inibidor da recaptação da dopamina (isto é, bupropiona) e um antagonista receptor de 5-HT<sub>2</sub> (isto é, mirtazapina) também podem ser usados como tratamento de primeira linha. Os antagonistas receptores de 5-HT<sub>2</sub> são inibidores potentes da recaptação de serotonina e noradrenalina e inibidores fracos da recaptação da dopamina.
- » Foi constatado que a reboxetina (um inibidor de recaptação da noradrenalina) é inferior aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e mais fortemente associada com eventos adversos em uma metanálise.[169]
- » O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão;[95] [96] 2[A]Evidence no entanto, alguns médicos recomendam que pacientes com recorrências e recidivas anteriores frequentes, que respondem de forma bem-sucedida a tratamento com antidepressivo, podem demandar terapia indefinida.
- » É possível que o primeiro agente escolhido não seja efetivo, sendo necessário mudar para um agente alternativo de segunda ou terceira geração. Considere uma troca de classe de medicamento; se o paciente estava

## Agudo

usando ISRSs, experimente um IRSN. Se o tratamento não foi tolerado por causa de efeitos colaterais, procure usar um agente com menos efeitos colaterais ou com efeitos colaterais diferentes. Quando há a troca de um agente, retome o acompanhamento semanal até que uma resposta seja aparente e continue com a psicoterapia. No final de 4 tentativas, 60% a 70% dos pacientes tendem a responder ao tratamento.

» Para pacientes que permanecem refratários ao tratamento, considere uma reavaliação diagnóstica ou verifique se pode estar havendo algum problema quanto à concordância em relação ao tratamento, ou ainda se fatores como abuso de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos ou afecção clínica podem estar interferindo no tratamento.

### mais psicoterapia

» A terapia comportamental cognitiva (TCC) continua a mostrar mérito e tem um desempenho melhor do que o placebo farmacológico em todos os níveis de gravidade da depressão.[98]

» Os terapeutas costumam usar uma combinação de TCC3[B]Evidence e psicoterapia interpessoal (PTI)[104] 4[B]Evidence ou terapia de solução de problemas (TSP).[105] [106]

» A PTI pode melhorar a função interpessoal, enquanto a TCC parece ter um efeito duradouro que reduz o risco subsequente após o término do tratamento.[107]

» A PTI é útil apenas se o paciente tiver a capacidade de insight psicológico e estiver comprometido com o tratamento de longo prazo.[108]

» A frequência da TCC e da PTI é determinada pelo profissional da saúde. O tempo para a resposta é de aproximadamente 12 semanas.

» A TSP é focada no treinamento de atitudes e capacidades adaptativas para a solução de problemas.[105] [109]

» A ativação comportamental é uma alternativa menos cerebral e mais comportamental à TCC. Promove ativamente o retorno ao funcionamento e tem a vantagem de não exigir terapeutas de nível médico para administrá-la. Um ensaio clínico randomizado e controlado constatou que ela não é menos eficaz do que a TCC para adultos com depressão.[110]

## Agudo

### adjunto

» Os benefícios da psicoterapia em pacientes gravemente depressivos podem ser limitados devido à gravidade da doença propriamente dita.

» Dados de ensaios clínicos sugerem um efeito sinérgico da TCC com a terapia antidepressiva na depressão resistente ao tratamento.<sup>[170]</sup>

### manejo imediato dos sintomas com benzodiazepínico ± antipsicótico

#### Opções primárias

##### Para insônia

» **quetiapina**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

-ou-

» **trazodona**: 25-50 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

##### OU

##### Para ansiedade intensa ou agitação leve

» **quetiapina**: 25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia

##### --E/OU--

» **lorazepam**: 0.5 a 1 mg/dia por via oral administrado em 2-3 doses fracionadas inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

-ou-

» **clonazepam**: 0.25 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

» Para pacientes com ansiedade intensa ou agitação leve, benzodiazepínicos são recomendados para sintomas somáticos, antipsicóticos são recomendados para inquietação e ruminações, e uma combinação é recomendada para ambos. Antipsicóticos são mais apropriados quando há risco de desenvolver dependência medicamentosa de um benzodiazepínico.

» Dose até eficácia: se o benzodiazepínico ou o antipsicótico não produzir efeito e for tolerado, aumente a dose de acordo com as orientações do fabricante. Se falhar na posologia máxima ou causar efeitos colaterais intoleráveis em doses mais baixas, mude para outro agente.

» Os pacientes não deverão dirigir enquanto estiverem tomando esses agentes tranquilizadores.

## Agudo

**2a trocar para antidepressivo tricíclico ou terapia combinada****Opções primárias**

» **amitriptilina**: 25-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **desipramina**: 25-200 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **doxepina**: 25-300 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **imipramina**: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

**OU**

» **nortriptilina**: 25-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar; ajustar a dose de acordo com o nível sérico do medicamento (faixa: 50-150 nanogramas/mL)

**OU****Terapia combinada**

» **citalopram**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**-ou-**

» **fluoxetina**: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã, doses >40 mg/dia podem ser administradas em 2 doses fracionadas

**-ou-**

» **fluvoxamina**: 50-150 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

**-ou-**

» **paroxetina**: 20-50 mg por via oral (liberação regular) uma vez ao dia

**-ou-**

» **sertralina**: 50-200 mg/dia por via oral

**-ou-**

» **venlafaxina**: 75 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 1-2 doses fracionadas inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4

## Agudo

dias, máximo de 225 mg/dia; 75 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias conforme tolerado, máximo de 225 mg/dia

--E--

» **bupropiona**: 100 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 100 mg três vezes ao dia de acordo com a resposta; 150 mg por via oral (liberação sustentada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 150 mg duas vezes ao dia a partir do dia 4; 150 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 300 mg uma vez ao dia na manhã do dia 4

-ou-

» **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar a dose gradualmente a cada 1-2 semanas, máximo de 45 mg/dia

-ou-

» **lítio**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **aripiprazol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **olanzapina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **brexpiprazol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A monoterapia com um antidepressivo tricíclico (ADT; por exemplo, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina ou nortriptilina) é uma opção de tratamento de segunda linha. Os ADTs são inibidores da recaptação de noradrenalina e serotonina e são usados com menos frequência por causa de seus múltiplos efeitos adversos.

» Terapia combinada: uma variedade de estratégias de aumento teve sucesso no reforço da resposta ao antidepressivo em alguns casos.<sup>[171]</sup> A ampliação com lítio é a melhor abordagem baseada em evidências; no entanto, é melhor iniciado por um psiquiatra por causa de sua janela terapêutica estreita e riscos de toxicidade inadvertida causada por doses excessivas e interações medicamentosas. A adição de bupropiona aos ISRSs pode reforçar a resposta ao antidepressivo e pode reduzir os efeitos adversos sexuais associados aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação serotoninina-

## Agudo

adrenalina (IRSs).<sup>[172] [173]</sup> A adição de mirtazapina aos IRSs pode melhorar a resposta ou tratar os efeitos adversos.<sup>[174]</sup> A adição de inibidores da monoaminoxidase aos IRSs ou antidepressivos tricíclicos não é recomendada porque pode desencadear a síndrome serotoninérgica (marcada por confusão, náuseas, instabilidade autonômica e hiper-reflexia). A adição de um antipsicótico atípico a um antidepressivo tem sido considerada controversa;<sup>[138]</sup> no entanto, a ampliação com alguns agentes pode melhorar os resultados.<sup>[139]</sup>

» O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão;<sup>[95] [96] 2[A]Evidence</sup> no entanto, alguns médicos recomendam que pacientes com recorrências e recidivas anteriores frequentes, que respondem de forma bem-sucedida a tratamento com antidepressivo, podem demandar terapia indefinida.

### mais psicoterapia

» A terapia comportamental cognitiva (TCC) continua a mostrar mérito e tem um desempenho melhor do que o placebo farmacológico em todos os níveis de gravidade da depressão.<sup>[98]</sup>

» Os terapeutas costumam usar uma combinação de TCC<sup>3[B]Evidence</sup> e psicoterapia interpessoal (PTI)<sup>[104] 4[B]Evidence</sup> ou terapia de solução de problemas (TSP).<sup>[105] [106]</sup>

» A PTI pode melhorar a função interpessoal, enquanto a TCC parece ter um efeito duradouro que reduz o risco subsequente após o término do tratamento.<sup>[107]</sup>

» A PTI é útil apenas se o paciente tiver a capacidade de insight psicológico e estiver comprometido com o tratamento de longo prazo.<sup>[108]</sup>

» A frequência da TCC e da PTI é determinada pelo profissional da saúde. O tempo para a resposta é de aproximadamente 12 semanas.

» A TSP é focada no treinamento de atitudes e capacidades adaptativas para a solução de problemas.<sup>[105] [109]</sup>

» A ativação comportamental é uma alternativa menos cerebral e mais comportamental à TCC. Promove ativamente o retorno ao funcionamento e tem a vantagem de não exigir terapeutas de nível médico para administrá-la. Um ensaio clínico randomizado e controlado constatou



## Agudo

que ela não é menos eficaz do que a TCC para adultos com depressão.[110]

» Dados de ensaios clínicos sugerem um efeito sinérgico da TCC com a terapia antidepressiva para pacientes com depressão resistente ao tratamento.[170]

### 3a inibidor da monoaminoxidase (IMAO)

#### Opções primárias

» **isocarboxazida**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 10 mg/dia a cada 2-4 dias até 40 mg/dia (administrados em 2-4 doses fracionadas) até o final da primeira semana, pode-se aumentar em incrementos de 20 mg/semana daí em diante, máximo de 60 mg/dia administrados em 2-4 doses fracionadas

OU

» **fenelzina**: 15 mg três vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 90 mg/dia, quando o benefício máximo for alcançado, reduzir lentamente ao longo de várias semanas até a dose de manutenção de 15 mg uma vez ao dia ou 15 mg uma vez ao dia administrados em dias alternados

OU

» **selegilina transdérmica**: adesivo cutâneo de 6 mg/24 horas uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 3 mg/dia a cada 2 semanas de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/24 horas

OU

» **tranilcipromina**: 10 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 10 mg/dia a cada 1-3 semanas, máximo de 60 mg/dia

» Os IMAOs raramente são usados. Eles têm muitas interações medicamentosas e interações com alimentos e não devem ser usados em pacientes com hipertensão. Geralmente, não são usados na atenção primária e não devem ser usados sem antes consultar um psiquiatra.

» O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão;[95] [96] 2[A]Evidence no entanto, alguns médicos recomendam

## Agudo

mais

que pacientes com recorrências e recidivas anteriores frequentes, que respondem de forma bem-sucedida a tratamento com antidepressivo, podem demandar terapia indefinida.

### psicoterapia

- » A terapia comportamental cognitiva (TCC) continua a mostrar mérito e tem um desempenho melhor do que o placebo farmacológico em todos os níveis de gravidade da depressão.[98]
  - » Os terapeutas costumam usar uma combinação de TCC3[B]Evidence e psicoterapia interpessoal (PTI)[104] 4[B]Evidence ou terapia de solução de problemas (TSP).[105] [106]
  - » A PTI pode melhorar a função interpessoal, enquanto a TCC parece ter um efeito duradouro que reduz o risco subsequente após o término do tratamento.[107]
  - » A PTI é útil apenas se o paciente tiver a capacidade de insight psicológico e estiver comprometido com o tratamento de longo prazo.[108]
  - » A frequência da TCC e da PTI é determinada pelo profissional da saúde. O tempo para a resposta é de aproximadamente 12 semanas.
  - » A TSP é focada no treinamento de atitudes e capacidades adaptativas para a solução de problemas.[105] [109]
  - » A ativação comportamental é uma alternativa menos cerebral e mais comportamental à TCC. Promove ativamente o retorno ao funcionamento e tem a vantagem de não exigir terapeutas de nível médico para administrá-la. Um ensaio clínico randomizado e controlado constatou que ela não é menos eficaz do que a TCC para adultos com depressão.[110]
  - » Dados de ensaios clínicos sugerem um efeito sinérgico da TCC com a terapia antidepressiva para pacientes com depressão resistente ao tratamento.[170]
- 4a eletroconvulsoterapia (ECT)**
- » A ECT é uma opção para os pacientes que não responderam ou são intolerantes aos antidepressivos.5[B]Evidence
  - » A taxa de mortalidade da ECT é estimada entre 1 a 4 mortes a cada 100,000 tratamentos,[58] [59] [60] significa que é um dos procedimentos mais seguros realizados

## Agudo

sob anestesia geral. O risco de morte pode estar aumentado em pacientes com doença coronariana, devido a um aumento teórico do risco de isquemia durante a convulsão induzida. Efeitos adversos cognitivos de curto prazo (por exemplo, amnésia) são comuns,[61] e uma proporção significativa de pacientes relate perda de memória persistente após ECT.

» A ECT é realizada sob anestesia geral, duas ou três vezes por semana, por um total de 6 a 12 tratamentos. A melhora geralmente é observada depois de vários tratamentos.[15]

**baixa severidade, não gestantes: sintomas com intensidade leve a moderada, comprometimento parcial, ausência de sintomas psicóticos, ausência de ideação suicida, ausência de agitação ou retardo psicomotores**

### 1a antidepressivo de segunda ou terceira geração

#### Opções primárias

» **citalopram**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia

**OU**

» **fluoxetina**: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã, doses >40 mg/dia podem ser administradas em 2 doses fracionadas

**OU**

» **fluvoxamina**: 50-150 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia

**OU**

» **paroxetina**: 20-50 mg por via oral (liberação regular) uma vez ao dia

**OU**

» **sertralina**: 50-200 mg/dia por via oral

**OU**

## Agudo

» **venlafaxina**: 75 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 1-2 doses fracionadas inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias, máximo de 225 mg/dia; 75 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias conforme tolerado, máximo de 225 mg/dia

**OU**

» **duloxetina**: 40-60 mg/dia por via oral administrados em dose única ou 2 doses fracionadas

**OU**

» **bupropiona**: 100 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 100 mg três vezes ao dia de acordo com a resposta; 150 mg por via oral (liberação sustentada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 150 mg duas vezes ao dia a partir do dia 4; 150 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 300 mg uma vez ao dia na manhã do dia 4

**OU**

» **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar a dose gradualmente a cada 1-2 semanas, máximo de 45 mg/dia

**OU**

» **vilazodona**: 10 mg por via oral uma vez ao dia por 7 dias, aumentar a dose gradualmente a cada semana, máximo de 40 mg/dia

**OU**

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia nos dias 1 e 2, aumentar para 150 mg uma vez ao dia no dia 3, máximo de 300 mg/dia

**OU**

» **agomelatina**: 25 mg por via oral ao deitar, aumentar se necessário depois de 2 semanas para 50 mg ao deitar

## Agudo

## Opções secundárias

» **reboxetina**: 4 mg por via oral duas vezes ao dia, aumentar se necessário depois de 3-4 semanas para 10 mg/dia em doses fracionadas, máximo de 12 mg/dia

» Os antidepressivos comumente usados estão listados acima; no entanto, esta lista não é exaustiva e a orientação local deve ser consultada.

» A escolha do medicamento deve ser baseada na preferência do paciente, tolerabilidade e evidência prévia de eficácia para o paciente ou um membro da família.

» Medicamentos antidepressivos são superiores ao placebo no tratamento em curto prazo da depressão.[66] [67] [68] A eficácia em longo prazo do tratamento antidepressivo não é comprovada atualmente. Os benefícios aumentam com a gravidade da depressão.[166] [167] Nenhuma diferença consistente foi demonstrada entre os antidepressivos quanto a segurança ou eficácia em geral [69] embora uma grande metanálise de 522 ensaios clínicos randomizados e controlados tenha descoberto que, em estudos comparativos, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina, vortioxetina e agomelatina foram mais eficazes do que outros antidepressivos.[68] No entanto, a vortioxetina e a agomelatina são os medicamentos mais recentes e ainda são consideradas terapias emergentes.

» Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs por exemplo, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) parecem estar associados com um aumento do risco de pensamentos suicidas, apesar desse aumento do risco estar limitado a pacientes com menos de 25 anos de idade.[71] [72] [73] Os resultados de uma grande metanálise sugerem que em adultos com idade inferior a 25 anos, o risco de surgimento e agravamento da probabilidade de suicídio pode ser aumentado nas semanas 3-6 do tratamento (mas não nas semanas 1-2), o que é posterior ao que foi sugerido por outros estudos.[74] No entanto, o resultado da resposta ao antidepressivo é uma redução significativa na ideação suicida.[66] [75] O uso de ISRSs está associado a um risco pequeno, mas aumentado, de sangramento e hiponatremia.[76] [77] O tratamento com ISRS em altas doses em

## Agudo

pacientes refratários ao tratamento com doses médias não é recomendado.[168]

» Os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs; por exemplo, venlafaxina, duloxetina) são potentes inibidores da captação de serotonina e noradrenalina e fracos inibidores da recaptação da dopamina.

» Um inibidor da recaptação da dopamina (isto é, bupropiona) e um antagonista receptor de 5-HT<sub>2</sub> (isto é, mirtazapina) também podem ser usados como tratamento de primeira linha. Os antagonistas receptores de 5-HT<sub>2</sub> são inibidores potentes da recaptação de serotonina e noradrenalina e inibidores fracos da recaptação da dopamina.

» Foi constatado que a reboxetina (um inibidor de recaptação da noradrenalina) é inferior aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) e mais fortemente associada com eventos adversos em uma metanálise.[169]

» O tratamento deve ser continuado por 9 a 12 meses após a remissão;[95] [96] 2[A]Evidence no entanto, alguns médicos recomendam que pacientes com recorrências e recidivas anteriores frequentes, que respondem de forma bem-sucedida a tratamento com antidepressivo, podem demandar terapia indefinida.

» É possível que o primeiro agente escolhido não seja efetivo, sendo necessário mudar para um agente alternativo de segunda ou terceira geração. Considere uma troca de classe de medicamento; se o paciente estava usando ISRSs, experimente um IRSN. Se o tratamento não foi tolerado por causa de efeitos colaterais, procure usar um agente com menos efeitos colaterais ou com efeitos colaterais diferentes. Quando há a troca de um agente, retome o acompanhamento semanal até que uma resposta seja aparente e continue com a psicoterapia. No final de 4 tentativas, 60% a 70% dos pacientes tendem a responder ao tratamento.

» Para pacientes que permanecem refratários ao tratamento, considere uma reavaliação diagnóstica ou verifique se pode estar havendo algum problema quanto à concordância em relação ao tratamento, ou ainda se fatores como abuso de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos ou afecção clínica podem estar interferindo no tratamento.

**mais psicoterapia**

## Agudo

- » A terapia comportamental cognitiva (TCC) continua a mostrar mérito e tem um desempenho melhor do que o placebo farmacológico em todos os níveis de gravidade da depressão.[98]
- » Os terapeutas costumam usar uma combinação de TCC3[B]Evidence e psicoterapia interpessoal (PTI)[104] 4[B]Evidence ou terapia de solução de problemas (TSP).[105] [106]
- » A PTI pode melhorar a função interpessoal, enquanto a TCC parece ter um efeito duradouro que reduz o risco subsequente após o término do tratamento.[107]
- » A PTI é útil apenas se o paciente tiver a capacidade de insight psicológico e estiver comprometido com o tratamento de longo prazo.[108] A TSP é focada no treinamento de atitudes e capacidades adaptativas para a solução de problemas.[105] [109]
- » A frequência da TCC e da PTI é determinada pelo profissional da saúde. O tempo para a resposta é de aproximadamente 12 semanas.
- » Os benefícios da psicoterapia em pacientes gravemente depressivos podem ser limitados devido à gravidade da doença propriamente dita.
- » A ativação comportamental é uma alternativa menos cerebral e mais comportamental à TCC. Promove ativamente o retorno ao funcionamento e tem a vantagem de não exigir terapeutas de nível médico para administrá-la. Um ensaio clínico randomizado e controlado constatou que ela não é menos eficaz do que a TCC para adultos com depressão.[110]
- » Dados de ensaios clínicos sugerem um efeito sinérgico da TCC com a terapia antidepressiva em pacientes com depressão resistente ao tratamento.[170]

### 1a intervenções de suporte

- » Os livros de autoajuda são populares e a biblioterapia demonstrou mais eficácia que a ausência de tratamento.[132] A biblioterapia cognitiva mostrou desfechos semelhantes aos da psicoterapia.[175] Não existem dados sobre a biblioterapia sozinha.
- » Dois textos recomendados são Feeling good: the new mood therapy (Sentindo-se bem: a nova terapia do humor, tradução livre), de David D. Burns, e Managing anxiety and depression: a self-help guide (Gerenciando a



## Agudo

ansiedade e a depressão: um guia de autoajuda, tradução livre), de Nicholas Holdsworth e Roger Paxton.[176] [177] O primeiro baseia-se na abordagem da terapia cognitivo-comportamental. Uma metanálise observou uma grande melhora em 4 semanas, mas parece que os participantes tinham um nível educacional muito alto.[178]

» As intervenções de ioga podem ter um efeito benéfico nos transtornos depressivos, mas existem variações significativas nas intervenções, relatórios e viabilidade.[133] [134] 7[C]Evidence

» Outras intervenções incluem treinamento de relaxamento, fototerapia, exercícios, tai-chi-chuan, musicoterapia e acupuntura.[116] [117] [118] [119] [120] [122] [136]

## 2a trocar para antidepressivo tricíclico ou terapia combinada

### Opções primárias

» **amitriptilina**: 25-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **desipramina**: 25-200 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **doxepina**: 25-300 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **imipramina**: 75-300 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar

OU

» **nortriptilina**: 25-150 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar; ajustar a dose de acordo com o nível sérico do medicamento (faixa: 50-150 nanogramas/mL)

OU

### Terapia combinada

» **citalopram**: 20-40 mg por via oral uma vez ao dia  
-ou-

## Agudo

» **escitalopram**: 10-20 mg por via oral uma vez ao dia  
**-ou-**  
 » **fluoxetina**: 20-60 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã, doses >40 mg/dia podem ser administradas em 2 doses fracionadas  
**-ou-**  
 » **fluvoxamina**: 50-150 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia  
**-ou-**  
 » **paroxetina**: 20-50 mg por via oral (liberação regular) uma vez ao dia  
**-ou-**  
 » **sertralina**: 50-200 mg/dia por via oral  
**-ou-**  
 » **venlafaxina**: 75 mg/dia por via oral (liberação imediata) administrados em 1-2 doses fracionadas inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias, máximo de 225 mg/dia; 75 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 75 mg/dia a cada 4 dias conforme tolerado, máximo de 225 mg/dia

### --E--

» **bupropiona**: 100 mg por via oral (liberação imediata) duas vezes ao dia inicialmente, aumentar para 100 mg três vezes ao dia de acordo com a resposta; 150 mg por via oral (liberação sustentada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 150 mg duas vezes ao dia a partir do dia 4; 150 mg por via oral (liberação prolongada) uma vez ao dia pela manhã inicialmente, aumentar para 300 mg uma vez ao dia na manhã do dia 4  
**-ou-**  
 » **mirtazapina**: 15 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar, aumentar a dose gradualmente a cada 1-2 semanas, máximo de 45 mg/dia

» A monoterapia com um antidepressivo tricíclico (por exemplo, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina ou nortriptilina) é uma opção de tratamento de segunda linha. Os ADTs são inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina e são usados com menos frequência por causa de seus múltiplos efeitos adversos.

» Terapia combinada: uma variedade de estratégias de aumento teve sucesso no reforço da resposta ao antidepressivo em alguns casos.<sup>[171]</sup> A adição de bupropiona aos ISRSs pode reforçar a resposta ao antidepressivo e pode reduzir os efeitos adversos sexuais associados aos ISRSs e IRSNs.<sup>[172] [173]</sup> A adição de mirtazapina aos ISRSs pode melhorar

## Agudo

a resposta ou tratar os efeitos adversos.[174]  
A adição de inibidores da monoaminoxidase aos ISRSs ou antidepressivos tricíclicos não é recomendada porque pode desencadear a síndrome serotoninérgica (marcada por confusão, náuseas, instabilidade autonômica e hiper-reflexia).

» O tratamento deve ser continuado por 4 a 9 meses após a remissão.[95] 2[A]Evidence

3a

### erva-de-são-joão

» A erva-de-são-joão é considerada eficaz para o tratamento da depressão leve a moderada.8[C]Evidence Ela também pode ser usada como terapia alternativa (apenas como monoterapia) se não houver resposta aos tratamentos de primeira e segunda linha.

» Acredita-se que seu mecanismo de ação seja a inibição da recaptação da serotonina ou a redução dos receptores de serotonina na superfície das células.

» Tem um encorajador perfil de segurança; no entanto, numerosos relatórios indicam a possibilidade de interações medicamentosas clinicamente significativas, que devem ser levadas em consideração antes da prescrição.[179]

» Não deve ser administrada concomitantemente a outros antidepressivos, devido ao risco de síndrome serotoninérgica.

» As formulações podem variar; consulte a bula do produto para obter as diretrizes de dosagem.

## gestante

1a

### terapia antidepressiva ou eletroconvulsoterapia (ECT)

» Episódios graves: a eletroconvulsoterapia (ECT) é o tratamento de primeira escolha quando uma doença depressiva coloca o feto em risco seja por baixo autocuidado materno ou por suicídio. Essencialmente, a ECT não acarreta risco ao feto.[162] [163]

» Episódios moderados a graves: há poucos dados consistentes para sugerir que medicamentos antidepressivos sejam contraindicados durante a gestação; o risco da depressão não tratada para o feto tende a superar qualquer risco detectável de medicamentos antidepressivos.[142] No entanto, infelizmente, tem havido pouco estudo empírico

## Agudo

na forma de comparações controladas de mulheres tratadas versus não tratadas, sobre as quais tomar uma decisão clínica baseada em evidências.[144]

» Os riscos do uso de antidepressivos são mais aparentes no período neonatal: um neonato exposto a antidepressivos no útero pode potencialmente passar por síndrome de descontinuação semelhante à observada em pacientes adultos que suspenderam abruptamente os antidepressivos.[154]

» Apesar da falta de evidências consistentes de efeitos nocivos dos antidepressivos à saúde e desenvolvimento fetal e infantil, é uma questão sobre a qual o cuidado extra nunca é demais. Informações atualizadas sobre possíveis danos causados por antidepressivos e outros produtos farmacêuticos podem ser encontradas em recursos como o Teratology Information Service do Reino Unido. [UK Teratology Information Service (UKTIS)]

mais

### psicoterapia

» A TCC está associada a um efeito robusto de tratamento moderado para o transtorno depressivo maior durante a gestação. Psicoterapia interpessoal (PTI) também parece ter um efeito de tratamento robusto, mas em menor grau que a TCC.[160]

## Em curso

### episódio recorrente

1a

### repetição do esquema indutor da remissão ou do tratamento de longo prazo

» Os episódios recorrentes de depressão maior devem ser inicialmente tratados com a mesma terapia antidepressiva que levou previamente à remissão, desde que a recidiva não tenha ocorrido durante um tratamento de manutenção adequado com esses medicamentos.

» Os médicos devem considerar uma terapia de manutenção pelo menos durante 3 a 5 anos, ou vitalícia, para os pacientes no seu terceiro episódio de depressão. Os pacientes com uma primeira recidiva e fatores de risco de novas recidivas (isto é, história familiar de transtorno bipolar, repetição em até 1 ano, início na adolescência, depressão grave, ou tentativa de suicídio e início súbito dos sintomas) também podem se beneficiar com a terapia

## Em curso

de manutenção de longo prazo. A seleção e o sucesso desses tratamentos dependem do tipo e gravidade dos sintomas depressivos, mas muitas vezes dependem de tentativa e erro.

## Novidades

### Novos antidepressivos

Há uma variedade de agentes novos e antigos reformulados em desenvolvimento que, diferentemente de antidepressivos tradicionais, nem sempre têm um mecanismo de ação principal que envolve a neurotransmissão monoaminérgica.[180] [181] Dois antidepressivos aprovados para uso no transtorno depressivo maior nos EUA e em alguns outros países em 2013 baseiam-se em ensaios clínicos bem-sucedidos controlados por placebo. A levomilnaciprana, um enantiômero da milnaciprana (um medicamento aprovado para a fibromialgia e usado para a depressão na Europa), é um inibidor da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSN); já a vortioxetina combina a inibição da recaptação da serotonina com a modulação do receptor da serotonina. Os efeitos colaterais mais comuns para levomilnaciprana são cefaleia e náuseas. Neste momento, ainda existem evidências insuficientes quanto às vantagens ou desvantagens em relação aos outros antidepressivos disponíveis. Os efeitos colaterais mais comuns da vortioxetina são cefaleia, náuseas, vômitos e constipação.[182] Uma revisão Cochrane descobriu que a vortioxetina teve um desempenho melhor do que o placebo para o tratamento da depressão em adultos, mas não melhor do que os IRSNs (não foi comparada com inibidores seletivos da recaptação de serotonina [ISRSs]). Os resultados variaram amplamente entre os estudos.[183] Há evidências preliminares para sugerir que a vortioxetina pode melhorar a memória e a função executiva na depressão em maior extensão do que os antidepressivos estabelecidos.[182] A agomelatina, um agonista do receptor de melatonina, é eficaz e está disponível na Europa.[184]

### Estimulação magnética transcranial (EMT)

Os dados dão suporte a um efeito antidepressivo da EMT repetitiva de alta frequência administrada no córtex pré-frontal esquerdo.[185] Um banco de capacitores é descarregado rapidamente em uma bobina elétrica para produzir um pulso de campo magnético. Quando a bobina é colocada perto da cabeça do paciente, o campo magnético penetra no cérebro e induz um campo magnético no córtex cerebral. Um campo elétrico de intensidade suficiente despolariza os neurônios corticais, gerando potenciais de ação e levando a efeitos biológicos.[185] A ausência de psicose e a idade menos avançada podem prever o sucesso.[185] A revisão da literatura encontrou evidências inconsistentes de um benefício na depressão[186] [187] [188] [189] e algumas evidências de um efeito sinérgico com tratamento antidepressivo concomitante.[190] Em um estudo de durabilidade, foi demonstrado que o tratamento EMT apresenta efeitos duráveis e pode ser usado com sucesso como uma estratégia de resgate intermitente para impedir a recidiva iminente.[191] Com base em uma amostra de pequeno tamanho, parece ser segura e eficaz durante a gestação, embora os dados sejam limitados e mais estudos controlados sejam necessários.[161] O trabalho está em andamento para determinar se a variação nos parâmetros de tratamento pode afetar os resultados.[192] Outras evidências sugerem que a EMT não é diferente do tratamento simulado de EMT nos pacientes com depressão.[193] Estudos de larga escala são necessários.[194]

### Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais

Uma revisão sistemática e metanálise da eficácia de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) na depressão sugere que eles podem ser efetivos (particularmente o celecoxibe) e seguros para esta indicação; no entanto, são necessárias pesquisas adicionais para determinar em quais pacientes os AINEs podem ser mais efetivos.[195]

### Estimulação do nervo vago (ENV)

A ENV estimula o nervo vago cervical esquerdo usando um dispositivo disponível para venda chamado VNS Therapy System (sistema de terapia ENV).[196] [197] Um gerador, com o tamanho aproximado de um relógio de bolso, é implantado por via subcutânea na parede torácica esquerda e é conectado aos eletrodos bipolares fixados no nervo vago esquerdo.[198] O gerador é programado para aplicar pulsos elétricos leves em ciclos contínuos, normalmente com 30 segundos de estimulação seguidos por 5 minutos desligado.[198] A ENV foi aprovada no Canadá, Europa e EUA para o tratamento adjuvante de longo prazo da depressão crônica para pacientes de 18 anos de idade ou mais, que estejam apresentando um episódio depressivo maior e não tiveram uma resposta adequada a  $\geq 4$  tratamentos com antidepressivos adequados.[199] [200]

No entanto, uma metanálise não encontrou evidências conclusivas da eficácia da ENV no tratamento da depressão.[201]

## **Estimulação cerebral profunda (ECP)**

A ECP das estruturas no prosencéfalo teve efeitos promissores contra a depressão resistente ao tratamento em um pequeno grupo de indivíduos, mas está longe de ser um método de tratamento de rotina ou de baixo risco,[202] e os resultados são limitados pelo pequeno tamanho da amostra e dados de controle randomizados insuficientes.[203] [204]

## **Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)**

Semelhante à EMT na localização do tratamento e na tolerabilidade, mas usa corrente em vez de campo magnético. Embora o tamanho do efeito tenha sido semelhante ao da EMT em alguns estudos,[205] os resultados de outros ensaios foram misturados.[206] A ETCC parece apresentar um desempenho melhor para depressão aguda do que para depressão resistente ao tratamento e parece ser uma opção relativamente segura, com apenas efeitos adversos menores observados até o momento.[207]

## **Metilfenidato e hormônio tireoidiano**

Os benefícios do metilfenidato e do hormônio tireoidiano como monoterapia ou terapia combinada permanecem controversos.[208] [209] [210] [211] [212]

## **Nutracêuticos**

Foi descoberto que o uso adjuvante de nutrientes de grau farmacêutico, como S-adenosilmetionina (SAME), acetilcisteína, metilfolato, ácidos graxos ômega-3, vitamina D e outros, é eficaz na melhora da resposta ao antidepressivo em alguns estudos e agrega pouco, ou nenhum risco, ao paciente.[213] [214] [215] [216] O ácido fólico é particularmente interessante devido à observação de que os pacientes com depressão apresentam níveis séricos mais baixos de folato que pacientes sem depressão, incluindo pacientes psiquiátricos não deprimidos.[38] A suplementação com ácido fólico pode ser benéfica para pacientes deprimidos com deficiência de folato. A suplementação com folato também pode ser eficaz quando adicionada ao tratamento padrão com antidepressivos em pacientes que nunca foram tratados ou que são resistentes ao tratamento. No entanto, os resultados foram inconsistentes.[38] [217]

## **Tratamento computadorizado**

Existem evidências novas que dão suporte ao uso de terapia cognitivo-comportamental (TCC) baseada em computador,[218] [219] [220] [221] [222] [223] terapia de solução de problemas (TSP)[224] [225] e manejo de estresse.[226] No entanto, taxas altas de supressão são comuns.

## **Agentes específicos do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)**

A cetamina é um de inúmeros agentes específicos do NMDA que demonstrou ter algum sucesso no alívio da depressão;[227] no entanto, os dados são muito limitados para torná-lo um tratamento padrão para a depressão.[228] Em relatos de caso, séries de casos e ensaios clínicos selecionados, a cetamina mostrou ter um efeito rápido na redução dos escores de diversas escalas da depressão.[229] [230] Em um ensaio clínico multicêntrico, a cetamina intravenosa demonstrou eficácia sustentada ao longo de um período de 2 semanas.[231] Uma revisão sistemática de 60 artigos observando os efeitos colaterais em adultos com depressão tratados com doses únicas e repetidas de cetamina revelou que os efeitos colaterais agudos são comuns e que há maior probabilidade de que ocorram em pacientes que receberam cetamina intravenosa. A maioria dos efeitos colaterais teve resolução logo após a administração de medicamentos. Eles incluíam efeitos psiquiátricos (mais comumente ansiedade), psicotomiméticos, cardiovasculares e neurológicos. Os efeitos somáticos mais comuns foram cefaleia, tontura, dissociação, pressão arterial elevada e visão turva.[232] No entanto, sua segurança e eficácia para uso em longo prazo permanecem desconhecidas.[233] [234] O uso repetido de cetamina em outros grupos de pacientes foi vinculado à toxicidade urológica e hepática, a deficits cognitivos e à dependência.[232] As funções da escetamina (um antagonista do NMDA administrado por via intranasal) e do rapastinel (um agonista parcial administrado por



via intravenosa) no tratamento urgente do transtorno depressivo maior (quando o início rápido de ação é essencial) estão sendo investigadas.[235] [236] [237]

## **Farmacogenética**

O surgimento de testes genéticos rápidos e acessíveis levou ao uso cada vez mais difundido de testes genéticos para orientar a seleção de medicamentos antidepressivos para a depressão. Os testes geralmente transmitem dois tipos de informação: alguns dos testes detectam variantes alélicas de enzimas importantes que foram associadas empiricamente a variações na resposta ao tratamento; a maioria delinea as variantes das enzimas metabolizadoras hepáticas de um indivíduo.[238] Esta informação não revela quais medicamentos um indivíduo pode achar eficaz, mas sim se um paciente pode precisar de altas doses de um medicamento (sendo um metabolizador rápido que excreta o medicamento antes que ele possa perfundir adequadamente o cérebro), ou doses baixas ( para um metabolizador lento que pode achar que as doses recomendadas do medicamento têm efeitos colaterais intoleráveis). Estes testes podem melhorar o desfecho,[239] mas não provaram ser custo-efetivos na prática.

## Recomendações

### Monitoramento

#### Inicial

- A não adesão ao medicamento é comum e parece estar associada a uma série de desfechos clínicos adversos, incluindo maior gravidade da depressão e aumento do risco de recidiva e hospitalização.[248] Durante a fase de início e titulação de 8 a 12 semanas, as primeiras 2 semanas de terapia medicamentosa apresentam o mais alto risco de descontinuação. Um em quatro pacientes depressivos na atenção primária interrompe o medicamento durante o primeiro mês do tratamento, e 44% param em até 3 meses.[249]
- Os médicos podem ajudar os pacientes a continuar a terapia medicamentosa, oferecendo uma resposta rápida aos efeitos adversos e mantendo um contato próximo. Os médicos devem fazer o acompanhamento dos pacientes, pessoalmente ou por telefone, nessas 2 primeiras semanas para abordar os eventos adversos, a probabilidade de suicídio e a aceitação dos medicamentos e reforçar as mensagens educacionais. O acompanhamento telefônico por um enfermeiro treinado também é eficaz.[250]
- Há novas evidências de que uma breve intervenção psicossocial abordando barreiras ao tratamento antidepressivo (o Programa de Iniciação e Participação no Tratamento), ministradas em três sessões de 30 minutos nas primeiras 6 semanas de tratamento antidepressivo, pode melhorar as taxas de adesão ao tratamento em idosos em atenção primária.[251]

#### Continuação e manutenção

- Dependendo da velocidade, estabilidade e adequação da resposta, o tratamento para a depressão pode exigir um acompanhamento rigoroso por até 1 ano, a fim de ajustar ou ampliar a terapia.
- Durante a fase de manutenção de 12 semanas, os pacientes devem ser monitorados todo mês, pessoalmente ou por telefone. É importante que os médicos continuem avaliando a adesão ao tratamento, probabilidade de suicídio e efeitos adversos. Uma vez que a remissão dos sintomas seja adquirida, os pacientes devem continuar no esquema atual no mínimo por 9 a 12 meses. Os médicos devem ensinar aos pacientes e a suas famílias a autoavaliação dos sintomas e o risco de recidiva de episódios, e continuar repetindo o rastreamento dos pacientes em consultas regularmente agendadas.
- Os médicos podem usar o Questionário sobre a saúde do(a) paciente-9 (PHQ-9) para avaliar objetivamente as alterações na gravidade do sintoma. Uma redução de 50% no escore dos sintomas constitui uma resposta adequada, e uma alteração de 25% a 50% no escore pode indicar a necessidade de modificar o tratamento.
- As "vias de cuidados" no manejo da depressão tratam das múltiplas necessidades dos pacientes com depressão. Em vários ambientes da prática, foi demonstrado que os programas melhoram os cuidados. Os principais elementos das vias de cuidados podem incluir coordenação pelos gerenciadores dos cuidados, orientação dos profissionais, avaliação sistemática estruturada da resposta do paciente ao tratamento com um feedback para o profissional, encaminhamento para cuidados graduais para consulta psiquiátrica, cuidados psiquiátricos na clínica, suporte telefônico administrado pelo enfermeiro e chamadas educativas ou apoio mútuo.[50] [250] [252] [253] [254] [255] Pode haver maior participação para autoajuda e intervenções autoguiadas, como estratégias de ativação comportamental e terapia baseada na internet.[256] [257]

### Instruções ao paciente

Qualquer pessoa que esteja apresentando sintomas de depressão deve ser avaliada por um médico. Embora os indivíduos com depressão muitas vezes sintam que nada pode ajudá-los, existem tratamentos eficazes disponíveis. Os medicamentos e a psicoterapia são os tratamentos mais comuns.

Existem muitos tipos diferentes de medicamentos antidepressivos. Esses medicamentos podem demorar algumas semanas para se tornarem eficazes e devem ser tomados por muitos meses para impedir que os sintomas retornem. Os medicamentos são úteis para os pacientes com depressão leve, moderada ou grave e o médico ou psiquiatra ajudará a decidir qual deles é mais adequado para o paciente.

A psicoterapia ou terapia verbal também ajuda a maioria dos pacientes com depressão. A terapia verbal ajuda o paciente a explorar e mudar os pensamentos, atitudes e problemas de relacionamento associados à depressão. A depressão leve ou moderada pode ser tratada de forma eficaz apenas com a psicoterapia. A depressão grave exige a psicoterapia e os medicamentos antidepressivos.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>efeitos sexuais adversos dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs)</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
As opções de tratamento incluem: troca para um medicamento com um mecanismo de ação diferente (por exemplo, bupropiona ou mirtazapina ou trazodona) ou, na ausência de contraindicações, considerar um aumento com a sildenafil. <sup>[240] [241]</sup> A adição de bupropiona ou trazodona ao tratamento com ISRS também pode ser útil. <sup>[242]</sup>		
<b>risco de comportamento autolesivo</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Crianças, adolescentes e adultos jovens podem vivenciar um aumento transitório do risco de autolesão, mais intenso com rápido escalonamento da dosagem. <sup>[73]</sup>		
<b>ganho de peso indesejado com os antidepressivos</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
O ganho de peso é muito comum com a mirtazapina, mas também pode ser observado com ISRSs, venlafaxina e antidepressivos tricíclicos (ADTs). O medicamento do paciente pode ser trocado para a bupropiona.		
<b>agitação ou ativação excessiva com os antidepressivos</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
O medicamento do paciente pode ser trocado para outro ISRS, ou um antidepressivo tricíclico de baixa dose ou pode-se adicionar a mirtazapina. Os médicos podem considerar oferecer um ciclo curto de benzodiazepínicos, partindo da mínima dose eficaz possível, para superar a agitação de curto prazo associada ao início do ISRS.		
<b>mania manifestada</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Pacientes depressivos com transtorno afetivo bipolar não diagnosticado podem passar para a mania evidente se receberem um medicamento antidepressivo. Os pacientes devem ser submetidos a um rastreamento da história prévia de episódios maníacos (por exemplo, períodos de dias a semanas marcados por energia incomumente alta, euforia, insônia, hiperatividade ou cognição comprometida) antes que o tratamento com antidepressivos seja iniciado.</p> <p>Os pacientes que desenvolvem sintomas maníacos ou hipomaníacos depois de iniciar um antidepressivo devem ser avaliados pelo psiquiatra. A mania evidente sugere doença bipolar e exige a descontinuação do antidepressivo e o início de um estabilizador do humor, preferivelmente sob supervisão psiquiátrica. O início precoce da terapia medicamentosa com um estabilizador do humor no transtorno bipolar é importante.[243]</p>		
<b>mania decorrente da supressão do antidepressivo</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>A mania ou hipomania por supressão de antidepressivo é incomum, mas pode ocorrer com quase todos os medicamentos após a supressão súbita, a descontinuação gradual ou a redução na dose.[244]</p> <p>A síndrome pode ser autolimitada, ceder com a restituição do antidepressivo ou exigir um tratamento antimaniaco. Os estabilizadores do humor não protegem necessariamente contra a síndrome.[245]</p>		
<b>síndrome de descontinuação do antidepressivo</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
<p>Ocorre após a descontinuação abrupta de um medicamento antidepressivo tomado pelo menos por 6 semanas. Os sintomas típicos incluem os semelhantes aos da gripe (influenza), insônia, náusea, desequilíbrio, distúrbios sensoriais e hipervigilância.</p>		
<b>risco de suicídio no tratamento com ISRS</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>O uso de ISRSs pode estar associado a um aumento do risco de comportamento suicida em pacientes com menos de 25 anos de idade e a um risco reduzido em adultos com mais de 25 anos de idade.[49] [246] [247]</p>		

## Prognóstico

A remissão completa dos sintomas e o retorno à função normal são os objetivos do tratamento. Para os pacientes em seu primeiro episódio de depressão, o tratamento até a remissão pode demorar vários meses e deve ser continuado por no mínimo 9 a 12 meses após a remissão. Para pacientes que apresentaram episódios recorrentes ou nos quais a recidiva ou recorrência proporcionam um alto risco, evidências embasam um tratamento antidepressivo prolongado.[96]

A depressão reincide em cerca de um terço dos pacientes em até 1 ano após a descontinuação do tratamento e em mais de 50% dos pacientes durante toda a vida.[15] As evidências de que os antidepressivos podem impedir a recidiva não são claras.[96] [104] Depois de 15 anos, 87% dos pacientes sofrerão uma recidiva. Para pacientes com 3 episódios depressivos recorrentes, muitos especialistas defendem o tratamento de manutenção de longo prazo.

## Diretrizes de diagnóstico

### América do Norte

#### Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement

**Publicado por:** US Preventive Services Task Force

**Última publicação em:**  
2016

#### Practice guideline for the psychiatric evaluation of adults

**Publicado por:** American Psychiatric Association

**Última publicação em:**  
2015

#### Committee opinion no. 630: screening for perinatal depression

**Publicado por:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação em:**  
2015

#### Recommendations on screening for depression in adults (for clinicians and policy makers)

**Publicado por:** Canadian Task Force on Preventive Health Care

**Última publicação em:**  
2013

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017

**Publicado por:** British Association for Psychopharmacology

**Última publicação em:**  
2017

#### Depression in adults: recognition and management

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2016

#### Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines

**Publicado por:** British Association for Psychopharmacology

**Última publicação em:**  
2015

#### The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention

**Publicado por:** European Psychiatric Association

**Última publicação em:**  
2012

## Europa

### Position statement of the European Psychiatric Association (EPA) on the value of antidepressants in the treatment of unipolar depression

**Publicado por:** European Psychiatric Association

**Última publicação em:**  
2012

### Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2009

## Internacional

### Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder - update 2015

**Publicado por:** World Federation of Societies of Biological Psychiatry

**Última publicação em:**  
2015

### Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders

**Publicado por:** World Federation of Societies of Biological Psychiatry

**Última publicação em:**  
2013

## América do Norte

### Depression, adult in primary care

**Publicado por:** Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)

**Última publicação em:**  
2016

### Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder

**Publicado por:** American College of Physicians

**Última publicação em:**  
2016

### Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder

**Publicado por:** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)

**Última publicação em:**  
2016

### Management of major depressive disorder (MDD)

**Publicado por:** US Department of Veterans Affairs

**Última publicação em:**  
2016

### Practice guideline for the psychiatric evaluation of adults

**Publicado por:** American Psychiatric Association

**Última publicação em:**  
2015

## América do Norte

### The CANMAT Task Force recommendations for mood disorders and co-morbid conditions

**Publicado por:** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment

**Última publicação em:**  
2012

### Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder

**Publicado por:** American Psychiatric Association

**Última publicação em:**  
2010

### The management of depression during pregnancy

**Publicado por:** American Psychiatric Association; American College of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação em:**  
2009

## Oceania

### Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders

**Publicado por:** The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

**Última publicação em:**  
2015



## Recursos online

1. [Cornell Scale For Depression in Dementia](#) (*external link*)
2. [Edinburgh Postnatal Depression Scale](#) (*external link*)
3. [UK Teratology Information Service \(UKTIS\)](#) (*external link*)
4. [TOXNET: LactMed](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Sintomas depressivos: existem evidências de qualidade moderada de que uma combinação de farmacoterapia e psicoterapia melhora os sintomas depressivos em comparação com um desses tratamentos sozinho, em pessoas com depressão.  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Recidiva: existem evidências de alta qualidade de que o tratamento de continuação com medicamentos antidepressivos prescritos reduz a proporção de pessoas que apresentam recidiva em 1 a 3 anos, em comparação com o placebo.  
**Nível de evidência A:** Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Sintomas depressivos: existem evidências de qualidade moderada de que a terapia cognitiva melhora os sintomas depressivos em comparação com a ausência de tratamento em idosos em um ambiente comunitário ou ambulatorial.  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
4. Sucesso do tratamento: existem evidências de alta qualidade de que a psicoterapia interpessoal é efetiva na diminuição na depressão isoladamente ou em combinação com farmacoterapia.<sup>[104]</sup>  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
5. Sintomas depressivos: existem evidências de qualidade moderada de que a eletroconvulsoterapia (ECT) melhora os sintomas depressivos em 1 a 6 semanas de tratamento, em comparação com a ECT simulada ou medicamentos antidepressivos, em pessoas com depressão moderada a grave. A ECT foi associada a uma função cognitiva deficiente imediatamente depois do tratamento, comparada com a ECT simulada.  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
6. Sintomas depressivos: existem evidências de baixa qualidade de que os medicamentos antidepressivos prescritos (antidepressivos tricíclicos [incluindo os de baixa dose], inibidores seletivos de recaptação de serotonina, inibidores da monoaminoxidase ou venlafaxina) são eficazes para o tratamento de todos os graus de transtornos depressivos em comparação com o placebo.

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

7. Sintomas depressivos: existem evidências de baixa qualidade de que exercícios com alto gasto de energia podem ser mais eficazes para melhorar as taxas de resposta em 12 semanas.

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

8. Sucesso do tratamento: existem evidências de baixa qualidade de que a erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*) pode ser mais eficaz para tratar a depressão maior, comparada com o placebo.

**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

## Artigos principais

- Institute for Clinical Systems Improvement. Depression, adult in primary care. March 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, et al. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Mar 1;164(5):350-9. [Texto completo](#)
- Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012 Aug;169(8):790-804. [Texto completo](#)
- Mann JJ, Apter A, Bertolote J, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2064-74.
- Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;(7):CD004044.
- Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):572-9. [Texto completo](#)
- Vöhringer PA, Ghaemi SN. Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. *Clin Ther*. 2011 Dec;33(12):B49-61. [Texto completo](#)
- Miller M, Swanson SA, Azrael D, et al. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Intern Med*. 2014 Jun;174(6):899-909. [Texto completo](#)
- Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, et al. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013 Nov;17(54):1-190.
- Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med*. 2013;10(3):e1001403. [Texto completo](#)
- Bauer M, Severus E, Köhler S, et al; World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder - update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16:76-95. [Texto completo](#)
- Morgan, AJ, Jorm AF. Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2008 Aug 19;7:13. [Texto completo](#)
- Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):734-50. [Texto completo](#)

- Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr;70(4):436-43.
- Kaltenthaler E, Parry G, Beverley C, et al. Computerised cognitive-behavioural therapy for depression: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2008 Sep;193(3):181-4. [Texto completo](#)

## Referências

1. Whooley MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1942-50.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res*. 2001 Sep-Oct;50(5):275-85.
4. O'Connor E, Rossom RC, Henninger M, et al. Primary care screening for and treatment of depression in pregnant and postpartum women: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):388-406.
5. Institute for Clinical Systems Improvement. Depression, adult in primary care. March 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
6. Bottomley A. Depression in cancer patients: a literature review. *Eur J Cancer Care*. 1998 Sep;7(3):181-91.
7. Frasere-Smith N. The Montreal Heart Attack Readjustment Trial. *J Cardiopulm Rehabil*. 1995 Mar-Apr;15(2):103-6.
8. House A, Dennis M, Mogridge L, et al. Mood disorders in the year after first stroke. *Br J Psychiatry*. 1991 Jan;158:83-92.
9. Popkin MK, Callies AL, Lentz RD, et al. Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Jan;45(1):64-8.
10. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1989 Aug;149(8):1785-9.
11. Caruso R, Nanni MG, Riba M, et al. Depressive spectrum disorders in cancer: prevalence, risk factors and screening for depression: a critical review. *Acta Oncol*. 2017 Feb;56(2):146-55.
12. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.

13. Murray CJ, Lopez AD. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 10;349(9062):1347-52.
14. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, et al. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Mar 1;164(5):350-9. [Texto completo](#)
15. Remick RA. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. *CMAJ*. 2002 Nov 26;167(11):1253-60.
16. Katon W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hospital Psychiatry*. 1992 Jul;14(4):237-47.
17. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A, et al. A comprehensive nationwide study of the incidence rate and lifetime risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry*. 2014 May;71(5):573-81. [Texto completo](#)
18. Risch N, Herrell R, Lehner T, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 Jun 17;301(23):2462-71.
19. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64(3):327-37.
20. Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, et al. Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(suppl 6):S46-S49.
21. Greden JF. Physical symptoms of depression: unmet needs. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 7):S5-S11.
22. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 1;54(3):363-75.
23. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):1071-83.
24. Barlow J, Smailagic N, Huband N, et al. Group-based parent training programmes for improving parental psychosocial health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 17;(5):CD002020. [Texto completo](#)
25. Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Apr;56(4):322-7.
26. Runeson B, Asberg M. Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2003 Aug;160(8):1525-6.
27. Baraldi S, Hepgul N, Mondelli V, et al. Symptomatic treatment of interferon- $\alpha$ -induced depression in hepatitis C: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Aug;32(4):531-43.

28. Kool S, Schoevers R, de Maat S, et al. Efficacy of pharmacotherapy in depressed patients with and without personality disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2005 Nov;88(3):269-78.
29. Goodarzi ZS, Mele BS, Roberts DJ, et al. Depression case finding in individuals with dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 May;65(5):937-48.
30. Mulrow CD, Williams JW Jr, Gerety MB, et al. Case-finding instruments for depression in primary care settings. *Ann Intern Med*. 1995 Jun 15;122(12):913-21.
31. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, et al. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997 Jul;12(7):439-45.
32. Georgiopoulos AM, Bryan TL, Yawn BP, et al. Population-based screening for postpartum depression. *Obstet Gynecol*. 1999 May;93(5 Pt 1):653-7.
33. Wisner KL, Parry BL, Piontek CM. Clinical practice. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):194-9.
34. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987 Jun;150:782-6.
35. Sheikh JI, Yesavage JA, Brooks JO, 3rd, et al. Proposed factor structure of the Geriatric Depression Scale. *Int Psychogeriatr*. 1991;3:23-28.
36. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17:37-49.
37. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, et al. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry*. 1988 Feb 1;23(3):271-84.
38. Morris DW, Trivedi MH, Rush AJ. Folate and unipolar depression. *J Altern Complement Med*. 2008 Apr;14(3):277-85.
39. Casarett D, Kutner JS, Abraham J. Life after death: a practical approach to grief and bereavement. *Ann Intern Med*. 2001;134:208-215.
40. Shear MK, Wang Y, Skritskaya N, et al. Treatment of complicated grief in elderly persons: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014 Nov;71(11):1287-95. [Texto completo](#)
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
42. Zbozinek TD, Rose RD, Wolitzky-Taylor KB, et al. Diagnostic overlap of generalized anxiety disorder and major depressive disorder in a primary care sample. *Depress Anxiety*. 2012 Dec;29(12):1065-71. [Texto completo](#)
43. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry*. 1974 Oct;131(10):1121-3.



44. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg*. 2005 Jun;24(2):92-102.
45. Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, et al. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014 Nov 25;11(11):e1001762. [Texto completo](#)
46. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: the treatment and management of depression in adults. October 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
47. Siu AL; US Preventive Services Task Force (USPSTF), Bibbins-Domingo K, et al. Screening for depression in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):380-7. [Texto completo](#)
48. Canadian Task Force on Preventive Health Care; Joffres M, Jaramillo A, Dickinson J, et al. Recommendations on screening for depression in adults. *CMAJ*. 2013 Jun 11;185(9):775-82. [Texto completo](#)
49. Barbui C, Butler R, Cipriani A, et al. Depression in adults. *BMJ Clinical Evid*, Issue 16, 2006. [Texto completo](#)
50. Woltmann E, Grogan-Kaylor A, Perron B, et al. Comparative effectiveness of collaborative chronic care models for mental health conditions across primary, specialty, and behavioral health care settings: systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012 Aug;169(8):790-804. [Texto completo](#)
51. Richards DA, Hill JJ, Gask L, et al. Clinical effectiveness of collaborative care for depression in UK primary care (CADET): cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2013 Aug 19;347:f4913. [Texto completo](#)
52. Panagioti M, Bower P, Kontopantelis E, et al. Association between chronic physical conditions and the effectiveness of collaborative care for depression: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):978-89.
53. Brody DS, Thompson TL 2nd, Larson DB, et al. Recognizing and managing depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1995 Mar;17(2):93-107.
54. Gliatto MF, Rai AK. Evaluation and treatment of patients with suicidal ideation. *Am Fam Physician*. 1999 Mar 15;59(6):1500-6.
55. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, et al. Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA*. 2005 Oct 26;294(16):2064-74.
56. Vaiva G, Vaiva G, Ducrocq F, et al. Effect of telephone contact on further suicide attempts in patients discharged from an emergency department: randomised controlled study. *BMJ*. 2006 May 27;332(7552):1241-5.
57. Geduldig ET, Kellner CH. Electroconvulsive therapy in the elderly: new findings in geriatric depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Apr;18(4):40.

58. Watts BV, Groft A, Bagian JP. An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system. *J ECT*. 2011 Jun;27(2):105-8.
59. Kramer BA. Use of ECT in California, revisited: 1984-1994. *J ECT*. 1999 Dec;15(4):245-51.
60. Abrams R. The mortality rate with ECT. *Convuls Ther*. 1997 Sep;13(3):125-7.
61. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, et al. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ*. 2003 Jun 21;326(7403):1363.
62. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2010 Sep 15;68(6):568-77.
63. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, et al. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 30;(7):CD004044.
64. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 1995 May;12(3):185-219.
65. 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 Jun;131(1-3):24-36.
66. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, et al. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):572-9. [Texto completo](#)
67. Vöhringer PA, Ghaemi SN. Solving the antidepressant efficacy question: effect sizes in major depressive disorder. *Clin Ther*. 2011 Dec;33(12):B49-61. [Texto completo](#)
68. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Feb 20.[Epub ahead of print] [Texto completo](#)
69. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011 Dec 6;155(11):772-85. [Texto completo](#)
70. Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, et al. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Jul;25(4):189-98.
71. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomized controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005 Feb 19;330(7488):385.
72. Saperia J, Ashby D, Gunnell D. Suicidal behaviour and SSRIs: updated meta-analysis. *BMJ*. 2006 Jun 17;332(7555):1453.

73. Miller M, Swanson SA, Azrael D, et al. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Intern Med.* 2014 Jun;174(6):899-909. [Texto completo](#)
74. Näslund J, Hieronymus F, Lisinski A, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on rating-scale-assessed suicidality in adults with depression. *Br J Psychiatry.* 2018 Mar;212(3):148-154. [Texto completo](#)
75. Rucci P, Frank E, Scocco P, et al. Treatment-emergent suicidal ideation during 4 months of acute management of unipolar major depression with SSRI pharmacotherapy or interpersonal psychotherapy in a randomized clinical trial. *Depress Anxiety.* 2011 Apr;28(4):303-9. [Texto completo](#)
76. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):113-6.
77. Wright SK, Schroeter S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008 Jan;20(1):47-51.
78. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006 Sep;163(9):1531-41. [Texto completo](#)
79. Schlaepfer TE, Agren H, Monteleone P, et al. The hidden third: improving outcome in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2012 May;26(5):587-602.
80. Kemp DE, Ganocy SJ, Brecher M, et al. Clinical value of early partial symptomatic improvement in the prediction of response and remission during short-term treatment trials in 3369 subjects with bipolar I or II depression. *J Affect Disord.* 2011 Apr;130(1-2):171-9.
81. Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(suppl 3):S492-S498.
82. Posternak MA, Baer L, Nierenberg AA, et al. Response rates to fluoxetine in subjects who initially show no improvement. *J Clin Psychiatry.* 2011 Jul;72(7):949-54.
83. Rush AJ, Trivedi MH, Stewart JW, et al. Combining medications to enhance depression outcomes (CO-MED): acute and long-term outcomes of a single-blind randomized study. *Am J Psychiatry.* 2011 Jul;168(7):689-701. [Texto completo](#)
84. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017 Mar;21(1):13-23.
85. Henssler J, Bschor T, Baethge C. Combining antidepressants in acute treatment of depression: a meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can J Psychiatry.* 2016 Jan;61(1):29-43. [Texto completo](#)
86. Tiihonen J, Tanskanen A, Hoti F, et al. Pharmacological treatments and risk of readmission to hospital for unipolar depression in Finland: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2017 Jul;4(7):547-53.

87. Edwards SJ, Hamilton V, Nherera L, et al. Lithium or an atypical antipsychotic drug in the management of treatment-resistant depression: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013 Nov;17(54):1-190.
88. Tohen M, Case M, Trivedi MH, et al. Olanzapine/fluoxetine combination in patients with treatment-resistant depression: rapid onset of therapeutic response and its predictive value for subsequent overall response in a pooled analysis of 5 studies. *J Clin Psychiatry.* 2010 Apr;71(4):451-62.
89. Mohamed S, Johnson GR, Chen P, et al. Effect of antidepressant switching vs augmentation on remission among patients with major depressive disorder unresponsive to antidepressant treatment: the VAST-D randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Jul 11;318(2):132-45.
90. Thase ME, Hobart M, Augustine C, et al. EPA-0808 - efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole (opc-34712) in major depressive disorder (MDD): a phase iii, randomized, placebo-controlled study. *Eur Psychiatry.* 2014;29(suppl 1):1.
91. Yoon S, Jeon SW, Ko YH, et al. Adjunctive brexpiprazole as a novel effective strategy for treating major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2017 Feb;37(1):46-53.
92. Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antipsychotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2015 Sep;69(9):978-97.
93. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* 2013;10(3):e1001403. [Texto completo](#)
94. Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, et al. Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Feb;35(1):75-6.
95. Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003 Feb 22;361(9358):653-61.
96. El-Mallakh RS, Briscoe B. Studies of long-term use of antidepressants: how should the data from them be interpreted? *CNS Drugs.* 2012 Feb 1;26(2):97-109.
97. Bauer M, Severus E, Köhler S, et al; World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder - update 2015. *World J Biol Psychiatry.* 2015;16:76-95. [Texto completo](#)
98. Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S, et al. Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behavioural therapy: individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2017 Mar;210(3):190-6.

99. Gartlehner G, Wagner G, Matyas N, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017 Jun 14;7(6):e014912. [Texto completo](#)
100. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):63-73. [Texto completo](#)
101. Guidi J, Tomba E, Fava GA. The sequential integration of pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of the sequential model and a critical review of the literature. *Am J Psychiatry*. 2016 Feb 1;173(2):128-37. [Texto completo](#)
102. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, et al. Efficacy of mindfulness-based cognitive therapy in prevention of depressive relapse: an individual patient data meta-analysis from randomized trials. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jun 1;73(6):565-74.
103. Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: the CoBaT randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2014 May;18(31):1-167. [Texto completo](#)
104. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, et al. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2011 Jun;168(6):581-92. [Texto completo](#)
105. Bell AC, D'Zurilla TJ. Problem-solving therapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2009 Jun;29(4):348-53.
106. Kirkham JG, Choi N, Seitz DP. Meta-analysis of problem solving therapy for the treatment of major depressive disorder in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 May;31(5):526-35.
107. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):417-22.
108. De Mello MF, De Jesus Mari J, Bacaltchuk J, et al. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Apr;255(2):75-82.
109. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2007 Jan;22(1):9-15.
110. Richards DA, Ekers D, McMillan D, et al. Cost and outcome of behavioural activation versus cognitive behavioural therapy for depression (COBRA): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):871-80. [Texto completo](#)
111. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Nov;54(11):1009-15.
112. Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, et al. Comparative benefits and harms of antidepressant, psychological, complementary, and exercise treatments for major depression: an evidence report

- for a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016 Mar 1;164(5):331-41.
113. Cuijpers P, van Straten A, van Schaik A, et al. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2009 Feb;59(559):e51-60. [Texto completo](#)
114. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, et al. Psychotherapy for depression in adults: a meta-analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol.* 2008 Dec;76(6):909-22.
115. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, et al. Psychological treatment of depression: a meta-analytic database of randomized studies. *BMC Psychiatry.* 2008 May 16;8:36. [Texto completo](#)
116. Aalbers S, Fusar-Poli L, Freeman RE, et al. Music therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 16;11:CD004517.
117. Even C, Schröder CM, Friedman S, et al. Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2008 May;108(1-2):11-23.
118. Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM, et al. Bright light therapy as augmentation of pharmacotherapy for treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016 Oct 20;18(5).
119. Morgan, AJ, Jorm AF. Self-help interventions for depressive disorders and depressive symptoms: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2008 Aug 19;7:13. [Texto completo](#)
120. Sun YL, Chen SB, Gao Y, et al. Acupuncture versus western medicine for depression in China: a systematic review. *Chin J Evid Based Med.* 2008;8:340-5.
121. Herring MP, Puetz TW, O'Connor PJ, et al. Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012 Jan 23;172(2):101-11. [Texto completo](#)
122. Chi I, Jordan-Marsh M, Guo M, et al. Tai chi and reduction of depressive symptoms for older adults: a meta-analysis of randomized trials. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Jan;13(1):3-12.
123. Bridle C, Spanjers K, Patel S, et al. Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry.* 2012 Sep;201(3):180-5. [Texto completo](#)
124. Belvederi Murri M, Amore M, Menchetti M, et al; Safety and Efficacy of Exercise for Depression in Seniors (SEEDS) Study Group. Physical exercise for late-life major depression. *Br J Psychiatry.* 2015 Sep;207(3):235-42. [Texto completo](#)
125. Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, et al. Efficacy of bright light treatment, fluoxetine, and the combination in patients With nonseasonal major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016 Jan;73(1):56-63.



126. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):734-50. [Texto completo](#)
127. Gartlehner G, Thaler K, Hill S, et al. How should primary care doctors select which antidepressants to administer? *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):360-9.
128. Kolovos S, Kleiboer A, Cuijpers P. Effect of psychotherapy for depression on quality of life: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016 Dec;209(6):460-8. [Texto completo](#)
129. Cuijpers P, Koole SL, van Dijke A, et al. Psychotherapy for subclinical depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2014 Oct;205(4):268-74. [Texto completo](#)
130. Casañas R, Catalán R, del Val JL, et al. Effectiveness of a psycho-educational group program for major depression in primary care: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2012 Dec 18;12:230. [Texto completo](#)
131. Driessen E, Cuijpers P, de Maat SC, et al. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2010 Feb;30(1):25-36.
132. den Boer PC, Wiersma D, Van den Bosch RJ. Why is self-help neglected in the treatment of emotional disorders? A meta-analysis. *Psychol Med*. 2004 Aug;34(6):959-71.
133. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, et al. Yoga for depression: the research evidence. *J Affect Disord*. 2005 Dec;89(1-3):13-24.
134. Krogh J, Nordentoft M, Sterne JA, et al. The effect of exercise in clinically depressed adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):529-38.
135. Trivedi MH, Greer TL, Church TS, et al. Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. *J Clin Psychiatry*. 2011 May;72(5):677-84.
136. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 12;(9):CD004366. [Texto completo](#)
137. Sukhato K, Lotrakul M, Dellow A, et al. Efficacy of home-based non-pharmacological interventions for treating depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Jul 12;7(7):e014499. [Texto completo](#)
138. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *J Psychiatr Pract*. 2008 Jan;14(1):34-44.
139. Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Dec 12;386(10011):2404-12. [Texto completo](#)



140. Mohamed S, Johnson GR, Chen P, et al. Effect of antidepressant switching vs augmentation on remission among patients with major depressive disorder unresponsive to antidepressant treatment: the VAST-D randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Jul 11;318(2):132-45.
141. Hollinghurst S, Carroll FE, Abel A, et al. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: economic evaluation of the CoBaT Trial. *Br J Psychiatry*. 2014 Jan;204(1):69-76.
142. Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2013 Jan;170(1):12-20. [Texto completo](#)
143. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P, et al. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016 Jan;118(1):32-6. [Texto completo](#)
144. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017 May;31(5):519-52.
145. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006 Feb 9;354(6):579-87.
146. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Apr;70(4):436-43.
147. Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ*. 2015 Apr 17;350:h1798. [Texto completo](#)
148. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2397-407. [Texto completo](#)
149. McDonagh MS, Matthews A, Phillipi C, et al. Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):526-34.
150. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jun;212(6):795.e1-795.e12. [Texto completo](#)
151. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015 Jun 2;313(21):2142-51. [Texto completo](#)
152. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Nov;123(12):1900-7. [Texto completo](#)

153. Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016 Aug 1;73(8):826-37. [Texto completo](#)
154. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*. 2005 Feb 5-11;365(9458):482-7.
155. Rai D, Lee BK, Dalman C, et al. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ*. 2017 Jul 19;358:j2811. [Texto completo](#)
156. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, et al. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2798-806.
157. Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunskey Y, et al. The association between antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jan;78(1):e48-58.
158. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295:499-507.
159. Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. A systematic review. *Neuroscience*. 2017 Feb 7;342:154-66.
160. van Ravesteyn LM, Lambregtse-van den Berg MP, Hoogendijk WJ, et al. Interventions to treat mental disorders during pregnancy: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Mar 30;12(3):e0173397. [Texto completo](#)
161. Felipe RM, Ferrão YA. Transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression during pregnancy: a review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016 Oct-Dec;38(4):190-7. [Texto completo](#)
162. Pompili M, Dominici G, Giordano G, et al. Electroconvulsive treatment during pregnancy: a systematic review. *Expert Rev of Neurother*. 2014 Dec;14(12):1377-90.
163. Anderson EL, Reti IM. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. *Psychosom Med*. 2009 Feb;71(2):235-42.
164. Lee EW, Denison FC, Hor K, et al. Web-based interventions for prevention and treatment of perinatal mood disorders: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Feb 29;16:38. [Texto completo](#)
165. Rohan KJ, Meyerhoff J, Ho SY, et al. Outcomes one and two winters following cognitive-behavioral therapy or light therapy for seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*. 2016 Mar 1;173(3):244-51.
166. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008 Feb;5(2):e45. [Texto completo](#)
167. Calati R, Salvina Signorelli M, Balestri M, et al. Antidepressants in elderly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2013;147:1-8.

168. Adli M, Baethge C, Heinz A, et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Dec;255(6):387-400.
169. Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010;341:c4737. [Texto completo](#)
170. Wiles N, Thomas L, Abel A, et al. Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaT randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Feb 2;381(9864):375-84.
171. Fleurence R, Williamson R, Jing Y, et al. A systematic review of augmentation strategies for patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(3):57-90.
172. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, et al. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry*. 2006 Feb 1;59(3):203-10.
173. Spier SA. Use of bupropion with SRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety*. 1998;7(2):73-5.
174. Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, et al. Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jan;60(1):45-9.
175. Gregory RJ, Canning SS, Lee TW, et al. Cognitive bibliotherapy for depression: a meta-analysis. *Prof Psychol Res Pract*. 2004;35.
176. Holdsworth N, Paxton R. Managing anxiety and depression. London, U.K.: Mental Health Foundation; 1999.
177. Burns DD. Feeling good: the new mood therapy. New York, New York: Avon Books; 1999.
178. Anderson L, Lewis G, Araya R, et al. Self-help books for depression: how can practitioners and patients make the right choice? *Br J Gen Pract*. 2005 May;55(514):387-92. [Texto completo](#)
179. Schulz V. Safety of St. John's Wort extract compared to synthetic antidepressants. *Phytomedicine*. 2006;13:199-204.
180. Fornaro M. Beyond monoamines towards the development of novel antidepressants. *Journal of Psychopathology*. 2012;18:226-33. [Texto completo](#)
181. Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012 Mar;17(1):105-26.
182. Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(3):421-31.
183. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, et al. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 5;7:CD011520.

184. Taylor D, Sparshatt A, Varma S, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1888. [Texto completo](#)
185. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 2003 May;160(5):835-45.
186. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003493.
187. Herrmann LLE. Transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry*. 2009;8:130-134.
188. Allan CL, Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):163-9. [Texto completo](#)
189. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012 Feb;27(2):129-41.
190. Berlim MT, Van den Eynde F, Daskalakis ZJ. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation accelerates and enhances the clinical response to antidepressants in major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, and sham-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013 Feb;74(2):e122-9.
191. Janicak PG, Nahas Z, Lisanby SH, et al. Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimul*. 2010 Oct;3(4):187-99.
192. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Feb 1;74(2):143-52.
193. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2005Mar;30(2):83-90.
194. Lopez-Ibor JJ, Lopez-Ibor MI, Pastrana JI. Transcranial magnetic stimulation. *Curr Opin Psychiatry*. 2008 Nov;21(6):640-4.
195. Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1;71(12):1381-91.
196. Terry R, Tarver WB, Zabara J. An implantable neurocybernetic prosthesis system. *Epilepsia*. 1990;31(suppl 2):S33-S37.
197. Walsh SP, Kling MA. VNS and depression: current status and future directions. *Expert Rev Med Devices*. 2004 Sep;1(1):155-60.
198. Carpenter LL, Friehs GM, Tyrka AR, et al. Vagus nerve stimulation and deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Med Health RI*. 2006 Apr;89(4):137, 140-1.

199. Howland RH. Vagus nerve stimulation for depression and other neuropsychiatric disorders. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2006 Sep;44(9):11-4.
200. Murphy JV, Patil A. Stimulation of the nervous system for the management of seizures: current and future developments. *CNS Drugs.* 2003;17(2):101-15.
201. Martin JL, Martín-Sánchez E. Systematic review and meta-analysis of vagus nerve stimulation in the treatment of depression: variable results based on study designs. *Eur Psychiatry.* 2012 Apr;27(3):147-55.
202. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2016 May 1;73(5):456-64.
203. Naesström M, Blomstedt P, Bodlund O. A systematic review of psychiatric indications for deep brain stimulation, with focus on major depressive and obsessive-compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* 2016 Oct;70(7):483-91.
204. Mosley PE, Marsh R, Carter A. Deep brain stimulation for depression: Scientific issues and future directions. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Nov;49(11):967-78.
205. Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data. *Br J Psychiatry.* 2016 Jun;208(6):522-31. [Texto completo](#)
206. Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2017 Jun 29;376(26):2523-33. [Texto completo](#)
207. Palm U, Hasan A, Strube W, et al. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016 Dec;266(8):681-94.
208. Papakostas GI, Cooper-Kazaz R, Appelhof BC, et al. Simultaneous initiation (coinitiation) of pharmacotherapy with triiodothyronine and a selective serotonin reuptake inhibitor for major depressive disorder: a quantitative synthesis of double-blind studies. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009 Jan;24(1):19-25.
209. Obrocea GVM. Thyroid hormone augmentation in treatment-refractory depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2008;6(1):3-10.
210. Hardy SE. Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, including fatigue and apathy, in medically ill older adults and terminally ill adults. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009 Feb;7(1):34-59.
211. Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Aug;11(5):685-99.
212. Candy M, Jones L, Williams R, et al. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD006722.

213. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry*. 2016 Jun 1;173(6):575-87.
214. De Berardis D, Orsolini L, Serroni N, et al. A comprehensive review on the efficacy of S-adenosyl-L-methionine in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(1):35-44.
215. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2016 Mar 15;6:e756. [Texto completo](#)
216. Fernandes BS, Dean OM, Dodd S, et al. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2016 Apr;77(4):e457-66.
217. Bedson E, Bell D, Carr D, et al. Folate augmentation of treatment-evaluation for depression (FolATED): randomised trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014 Jul;18(48):vii-viii, 1-159. [Texto completo](#)
218. Spek V, Nyklíček I, Smits N, et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression in people over 50 years old: a randomized controlled clinical trial. *Psychol Med*. 2007 Dec;37(12):1797-806.
219. Kaltenthaler E, Parry G, Beverley C, et al. Computerised cognitive-behavioural therapy for depression: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2008 Sep;193(3):181-4. [Texto completo](#)
220. Alvarez LM, Sotres JF, Leon SO, et al. Computer program in the treatment for major depression and cognitive impairment in university students. *Comp Human Behav*. 2008 May;24(3):816-26.
221. Charova E, Dorstyn D, Tully P, et al. Web-based interventions for comorbid depression and chronic illness: a systematic review. *J Telemed Telecare*. 2015 Jun;21(4):189-201.
222. Karyotaki E, Riper H, Twisk J, et al. Efficacy of Self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a meta-analysis of individual participant data. *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):351-9.
223. Zhou T, Li X, Pei Y, et al. Internet-based cognitive behavioural therapy for subthreshold depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2016 Oct 21;16(1):356. [Texto completo](#)
224. Warmerdam L, van Straten A, Twisk J, et al. Internet-based treatment for adults with depressive symptoms: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2008 Nov 20;10(4):e44. [Texto completo](#)
225. van Straten A, Cuijpers P, Smits N. Effectiveness of a web-based self-help intervention for symptoms of depression, anxiety, and stress: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2008 Mar 25;10(1):e7.
226. Billings DW, Cook RF, Hendrickson A, Dove DC. A web-based approach to managing stress and mood disorders in the workforce. *J Occup Environ Med*. 2008 Aug;50(8):960-8.
227. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 23;(9):CD011612. [Texto completo](#)



228. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017 Apr 1;74(4):399-405.
229. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2013 Oct;170(10):1134-42. [Texto completo](#)
230. Kraus C, Rabl U, Vanicek T, et al. Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Mar;21(1):2-12.
231. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*. 2016 Aug 1;173(8):816-26.
232. Short B, Fong J, Galvez V, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018 Jan;5(1):65-78.
233. Covvey JR, Crawford AN, Lowe DK. Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan;46(1):117-23.
234. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, et al; APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry*. 2015 Oct;172(10):950-66. [Texto completo](#)
235. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, et al. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2016 Sep 15;80(6):424-31. [Texto completo](#)
236. Moskal JR, Burgdorf JS, Stanton PK, et al. The development of rapastinel (formerly GLYX-13); a rapid acting and long lasting antidepressant. *Curr Neuropharmacol*. 2016;15(1):47-56.
237. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):139-148.
238. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, et al. Pharmacokinetic pharmacogenetic prescribing guidelines for antidepressants: a template for psychiatric precision medicine. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jul;91(7):897-907.
239. Rosenblatt JD, Lee Y, McIntyre RS. Does pharmacogenomic testing improve clinical outcomes for major depressive disorder? A systematic review of clinical trials and cost-effectiveness studies. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jun;78(6):720-9.
240. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD003382. [Texto completo](#)



241. Nurnberg HG, Hensley PL. Selective phosphodiesterase type-5 inhibitor treatment of serotonergic reuptake inhibitor antidepressant-associated sexual dysfunction: a review of diagnosis, treatment, and relevance. *CNS Spectr*. 2003 Mar;8(3):194-202.
242. Demyttenaere K, Jaspers L. Review: bupropion and SSRI-induced side effects. *J Psychopharmacol*. 2008 Sep;22(7):792-804.
243. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):985-91.
244. Andrade C. Antidepressant-withdrawal mania: a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jul;65(7):987-93.
245. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):163-5.
246. Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G, et al. Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Aug;258(suppl 3):S3-S23.
247. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, et al. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1503-14.
248. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, et al. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:1-10.
249. Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*. 1995 Jan;33(1):67-74.
250. Wells KB, Sherbourne C, Schoenbaum M, et al. Impact of disseminating quality improvement programs for depression in managed primary care: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Jan 12;283(2):212-20. [Texto completo](#)
251. Sirey JA, Banerjee S, Marino P, et al. Adherence to depression treatment in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2017 Nov 1;74(11):1129-35.
252. Katon WJ, Schoenbaum M, Fan MY, et al. Cost-effectiveness of improving primary care treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Dec;62(12):1313-20.
253. Koike AK, Unutzer J, Wells KB. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1738-45.
254. Unutzer J, Katon W, Callahan CM, et al. Collaborative care management of late-life depression in the primary care setting: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Dec 11;288(22):2836-45. [Texto completo](#)

255. Wells KB. The design of Partners in Care: evaluating the cost-effectiveness of improving care for depression in primary care. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1999 Jan;34(1):20-9.
256. Soucy Chartier I, Provencher MD. Behavioural activation for depression: efficacy, effectiveness and dissemination. *J Affect Disord.* 2013 Mar 5;145(3):292-9.
257. Moritz S, Schilling L, Hauschildt M, et al. A randomized controlled trial of internet-based therapy in depression. *Behav Res Ther.* 2012 Aug;50(7-8):513-21.

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 22, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Dean F. MacKinnon, MD**

---

Associate Professor

Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD

DIVULGAÇÕES: DFM declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Dean F. MacKinnon would like to gratefully acknowledge Dr Roger S. McIntyre, Dr Tonya Fancher, and Dr Richard Kravitz, the previous contributors to this monograph. RSM has received research funds from Stanley Medical Research Institute and National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD). RSM is on the advisory board for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, France Foundation, GlaxoSmithKline, Janssen-Ortho, Solvay/Wyeth, Eli Lilly, Organon, Lundbeck, Biovail, Pfizer, Shire, and Schering-Plough. RSM is on the Speakers Bureau for Janssen-Ortho, AstraZeneca, Eli Lilly, Lundbeck, Biovail, and Wyeth. RSM has received research grants from Eli Lilly, Janssen-Ortho, Shire, and AstraZeneca. RSM has received travel funds from Bristol-Myers Squibb. TF declares that she has no competing interests. RK has received research grants from Pfizer on non-depression-related topics.

### // Colegas revisores:

#### **Scott McAfee, MD**

---

Director

Residency Training, St Vincent's Hospital, Manhattan, NY

DIVULGAÇÕES: SM declares that he has no competing interests.

#### **Dietmar Winkler, MD**

---

Department of Psychiatry and Psychotherapy

Medical University of Vienna, Vienna, Austria

DIVULGAÇÕES: DW has received lecture fees from CSC Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, and Pfizer, and has served as a consultant for GlaxoSmithKline.