

DEPRESSÃO EM ADULTOS NÃO RESPONSIVOS AO PRIMEIRO MEDICAMENTO

RESUMO

Introdução: Pacientes que não respondem à primeira proposta medicamentosa de agentes antidepressivos constituem um grupo específico, cabendo ao clínico conhecer seu manejo, uma vez que as taxas de remissão para inibidores seletivos da recaptação de serotonina são de cerca de 30% a 35%. Nesses casos, o tratamento é assunto de discussões. Debater e analisar as abordagens e métodos para melhorar o reconhecimento e manejo é útil na prática clínica, justificando o relato deste caso, que contribuirá para novos estudos a fim de definir um melhor tratamento. **Objetivo:** Apresentar um caso clínico de depressão em adulto não responsivo a primeira abordagem medicamentosa. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 25 anos, relata que há um ano iniciou sintomas de anedonia, tristeza inexplicada, choro fácil, cefaleia, sonolência, desatenção, irritabilidade, dificuldade de memória e “sensação de cabeça vazia”. Após 3 meses evoluiu com piora da anedonia, associada a ideação suicida. Iniciado tratamento medicamentoso na atenção básica com fluoxetina (início com 20mg com aumento após um mês para 40mg diárias) e amitriptilina, esta última já cessada. Referenciada, a paciente demonstra baixa resposta dos sintomas ao uso do antidepressivo após um mês e três semanas de uso. Refere hipercolestolemia como história patológica pregressa e nega uso de álcool e/ou drogas e eventos traumáticos durante a vida. No exame mental apresentou-se orientada, com humor deprimido e insight preservado. Diante do quadro atual, foi interrompida a fluoxetina, com substituição por venlafaxina 75mg pela manhã por 10 dias e 150mg após. Foi realizada psicoeducação da paciente e orientação quanto a contraindicação a suspensão abrupta da droga. **Discussão:** A maioria dos pacientes com depressão devem ser manejados no serviço de atenção primária, devendo o tratamento ser desviado à atenção secundária apenas nos casos mais graves e singulares². A eficácia do tratamento precisa ser avaliada em um prazo de 2 a 4 semanas após o início da medicação. Apesar de parte da literatura utilizar a monoterapia ou pequenas combinações de fármacos, na prática clínica vários pacientes necessitam de duas ou mais estratégias medicamentosas para alcançar a remissão dos sintomas. Há evidências de que após o primeiro uso de um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina sem êxito é plausível a troca na mesma classe ou para classe diferente^{8,9,10}. **Conclusão:** Dada a proporção considerável de pacientes deprimidos que não alcançam resultado ideal com a primeira seleção de antidepressivos e os potenciais danos envolvidos, é fundamental conhecer e traçar novas estratégias para modificação dessa resposta inadequada.

Palavras-chave: Depressão; Adultos; Antidepressivos; Falha de Tratamento.

Depression in adults unresponsive to first drug

ABSTRACT

Introduction: Patients who don't respond to the first proposal for antidepressant agents compose a separate group, and the clinical doctor must know their management, since remission rates to selective serotonin reuptake inhibitors are about 30% to 35%. In such cases treatment is a matter of discussion. Discussing and analyzing approaches and methods for improving recognition and management is useful in clinical practice, justifying the case report, which contribute to new studies. **Objective:** report a clinical case of depression in adult not responsive to the first drug approach. **Case report:** 25 years old woman, reported a year ago started with symptoms of anhedonia, unexplained sadness, frequent cries, headache, somnolence, inattention, irritability, memory loss and "empty head feeling". After 3 months, the patient evolved with anhedonia worsening associated with suicidal ideation. Pharmacological treatment started in basic attention with fluoxetine (20 mg in the beginning, following 40 mg daily after 1 month) and amitriptyline (already suspended). Referenced, the patient shows low antidepressant response after 1 month and 3 weeks of treatment. The patient refers hypercholesterolemia as previous pathological history and denies use of alcohol and illicit drugs and traumatic events during the life. In the mental exam the patient was oriented, with depressed mood and preserved insight. In view of the current condition, fluoxetine was discontinued, with venlafaxine replacement 75 mg in the morning during 10 days and 150 mg after this period. Psychoeducation and orientation against the abrupt discontinuation of the drug was made. **Discussion:** Most patients with depression should be managed in the primary care service, and treatment should be diverted to secondary care only in the most serious and singular cases². The effectiveness of the treatment needs to be evaluated within 2 to 4 weeks after starting the medication. Although part of the literature uses monotherapy or small combinations of drugs, in clinical practice, several patients need two or more drug strategies to achieve remission of symptoms. There are evidences that after the first use of a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor without success, switching to the same class or to a different class is plausible^{8,9,10}. **Conclusion:** Given the proportion of depressed patients who do not achieve the optimal outcome with the first selection of antidepressants and damage done, it is critical to know and track new tools to chance this inappropriate response.

Key-words: Depression; Adults; Antidepressants; Treatment Failure.

INTRODUÇÃO

Dados do estudo Carga Global de Doenças (*Global Burden of Disease – GBD*), lançado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) nos anos 90, mostram que os transtornos depressivos unipolares representam um fardo enorme para a sociedade e se destacam entre as principais causas de ônus no meio de todas as doenças.¹

A maioria dos pacientes com depressão devem ser manejados no serviço de atenção primária, devendo o tratamento ser desviado à atenção secundária apenas nos casos mais graves e singulares². O reconhecimento e manejo dessa condição na atenção primária pode ser melhorado^{3,4}.

Pacientes que não respondem à primeira proposta medicamentosa de agentes antidepressivos constituem um grupo separado⁵, cabendo ao clínico conhecer seu manejo, uma vez que as taxas de remissão para inibidores seletivos da recaptação de serotonina são de cerca de 30% a 35%⁶.

O artigo discute abordagens e métodos para melhorar o reconhecimento e manejo desses casos na atenção primária, incluindo diretrizes e revisões atuais sobre o tema.

RELATO DE CASO

Anamnese

Paciente LFSC, sexo feminino, 25 anos, branca, noiva, natural e residente em Juiz de Fora, auxiliar administrativo. Compareceu a consulta no serviço de psiquiatria com queixa principal de “Não melhorei com o remédio para depressão que o médico passou”.

Paciente relata que há um ano iniciou sintomas de tristeza inexplicada, anedonia e choro fácil. Associadamente refere cefaléia, sonolência, desatenção, irritabilidade, dificuldade de memória e “sensação de cabeça vazia”. Há três meses evoluiu com piora dos sintomas, sobretudo anedonia e choro fácil, associada a ideação suicida, quando foi atendida e medicada na atenção básica com fluoxetina (início com 20mg com aumento após um mês para 40mg diárias) e amitriptilina, esta última já cessada. Em uso de fluoxetina, a paciente vem encaminhada da ABS com queixa de baixa resposta dos sintomas ao uso do antidepressivo após um mês e três semanas de uso.

Na busca ativa de sintomas a paciente refere hipersonia, diminuição do apetite, sem alteração de peso. Quando questionada, nega sintomas psicóticos, episódios maníacos e sintomas de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e outros transtornos ansiosos.

Quanto à história de patologias pregressas, a paciente relata hipercolesterolemia. Nega outras comorbidades. Em relação às patologias familiares, a paciente nega transtornos psiquiátricos ou outros.

Questionada sobre hábitos de vida e relações sociais, a paciente refere bom relacionamento com a mãe e o irmão, com quem mora; relata não ter muito contato com o pai após divórcio ainda na infância. Não se recorda de eventos traumáticos ao longo da vida. Nega uso de álcool e drogas. Refere bom vínculo com o noivo, com quem se relaciona à distância. Refere timidez por toda a adolescência, mas não preenche critérios para transtorno de ansiedade social (TAS). Paciente evangélica, atualmente afastada de atividades religiosas.

Avaliação do estado mental

Tabela 1. Avaliação do estado mental

AValiação DO EXAME MENTAL	
Aparência	Adequada
Atitude e comportamento	Adequada
Memória	Dificuldade
Consciência ou sensorio	Orientada
Fala e processos de pensamento	Sem alteração
Conteúdo de pensamento	Ideação suicida
Percepção	Adequada
Humor e afeto	Tristeza, anedonia
Insight	Preservado

Fonte: os próprios autores

Exame físico

Ao exame físico, paciente em bom estado geral, com fâcies de tristeza e chorosa. Corada e hidratada. Frequência cardíaca de 105 bpm; pressão arterial 120x100mmHg. Sem alterações dignas de nota nos aparelhos cardiovascular e respiratório.

Hipótese diagnóstica

Feita a hipótese diagnóstica de episódio depressivo leve a moderado não responsivo à primeira terapia medicamentosa.

Conduta

Foi feita interrupção de fluoxetina, psicoeducação da paciente quanto à sua condição e orientação de retorno às atividades diárias, como práticas física e religiosa. Prescrita venlafaxina 75mg pela manhã por 10 dias e 150mg após esse período. Também foi realizada orientação quanto aos efeitos adversos de venlafaxina e contraindicação a suspensão abrupta da droga. Agendado retorno em 4 semanas para nova avaliação.

METODOLOGIA

Relato de caso com análise de diagnóstico, condutas e prognóstico embasada na literatura publicada digitalmente nas seguintes bases de dados: PubMed (by MEDLINE), EMBASE, LILACS (by BVS) e Cochrane Library. Ademais, buscamos artigos na literatura cinzenta por meio de referenciais e o Google Scholar. O estudo ainda não possui número de protocolo do Comitê de Ética e Pesquisa.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

O intuito do tratamento na fase aguda para o transtorno depressivo é a remissão completa e que o paciente retorne com as atividades de vida diária.⁸ A eficácia do tratamento precisa ser avaliada em um prazo de 2 a 4 semanas após o início da medicação.⁹ A presença, após pelo menos 3 semanas de humor deprimido e anedonia e/ou mais de 3 dos sintomas menores pode configurar um quadro de não resposta. Já foi constatado que pacientes que alcançam a remissão, diferente daqueles apenas com resposta (redução de pelos menos 50% dos sintomas), possuem menor probabilidade de recaída e taxas pequenas de suicídio.¹⁰ Apesar de parte da literatura utilizar a monoterapia ou pequenas combinações de fármacos, na prática clínica vários pacientes necessitam de duas ou mais estratégias medicamentosas para alcançar a remissão dos sintomas, devido a individualidade, efeitos adversos, tolerabilidade e outros fatores.

O Guideline da Sociedade Americana de Psiquiatria para tratamento de Transtorno Depressivo aponta alguns motivos potenciais para a não resposta medicamentosa: Diagnóstico impreciso, dose inadequada de medicação ou frequência de psicoterapia, não adesão ao tratamento, má seleção de estratégias terapêuticas, duração inadequada do tratamento, efeitos colaterais persistentes ou não toleráveis, fatores farmacocinéticos e farmacodinâmicos que afetam a ação da

medicação e transtornos médicos ou psiquiátricos concomitantes não tratados, incluindo transtornos por uso de substâncias. Desse modo, os sintomas leves ou residuais (resposta sem remissão) devem ser evitados, uma vez que vários estudos o associam a incapacidade psicossocial e de atividade diária, quando se compara com a remissão completa e há chance de ocorrer uma recaída três vezes mais rápida. É imprescindível, devido a esses motivos, finalizar a fase aguda do tratamento no tempo adequado e de acordo com a remissão.

A persistência do quadro depressivo, ou a redução incompleta dos sintomas não é incomum e pode ser o estopim para o abandono do tratamento. Alguns estudos indicam que as taxas de remissão para inibidores seletivos da recaptação de serotonina são de cerca de 30% a 35%⁶, possuindo um significado substancial, uma vez que são as drogas de 1ª linha.² Há evidências de que após o primeiro uso de um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina sem êxito é plausível a troca na mesma classe ou para classe diferente.^{8,9,10}

Um grande ensaio clínico randomizado duplo cego, Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), analisou a eficácia de tratamentos distintos para adultos (18 a 75 anos) com transtorno depressivo não responsivos ao tratamento inicial com antidepressivo em uma amostra de 4000 pacientes ambulatoriais. Para isso, ocorreu a divisão em 4 níveis de tratamento diferentes: no primeiro, todos receberam doses de citalopram por no máximo 14 semanas; no segundo nível estavam aqueles que obtiveram resposta (mas não remissão), os que não responderam e pacientes que não toleram os efeitos colaterais do citalopram. O nível 2 embasou-se em sete opções de tratamento, incluindo três esquemas de progressão da dose (citalopram + bupropiona SR, citalopram + buspirona, citalopram + TCC – Terapia Cognitiva Comportamental) e quatro esquemas de troca (bupropiona SR, sertralina, venlafaxina XR, TCC). Nesse nível os participantes receberam a medicação e/ou psicoterapia por 12 semanas. O nível 3 e 4 possuem estratégias mais aprofundadas que não concernem diretamente com o objetivo do nosso estudo.^{10,11,12}

Os resultados do STAR*D revelaram que no nível 1, aproximadamente um terço dos participantes atingiram a remissão dos sintomas, enquanto que 10 a 15% responderam, mas não chegaram a remissão. Além disso, a média do tratamento para aqueles que alcançaram a remissão foi próximo a sete semanas e quase seis semanas para os participantes melhorarem o suficiente (redução de 50% dos sintomas).¹⁰ Dados que contradizem outras literaturas^{2,13}, o que pode ser explicado pela metodologia de randomização estratificada do estudo, que tende a aumentar captação de indivíduos pelo fato de desconsiderar algumas variáveis que seriam excludentes para outros

estudos sobre o tema. Ademais, os pacientes eram consultados em média de 5 a 6 vezes durante as 12 semanas.

No estágio 2, cerca de 25% dos participantes ficaram livres de sintomas e todos os fármacos do grupo de troca tiveram tolerabilidade semelhantes. Os indivíduos que adicionaram a bupirona vivenciaram mais efeitos adversos e obtiveram menor grau de diminuição dos sintomas, quando comparado com a bupropiona.^{10,14} Além disso, como nesse nível havia permissão para trocar ou adicionar medicações, grande parcela foi conveniente para não simultaneidade dessas estratégias. Isso pode sugerir que a maioria dos participantes aceitam outras estratégias medicamentosas frente a não responsividade de um primeiro medicamento. Outros resultados do estágio 2 evidenciam que em caso de falha terapêutica com um Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (ISRS), aproximadamente um quarto dos pacientes que escolherem outro medicamento terá um desfecho positivo, mesmo que a escolha seja por droga da mesma classe. Contudo, na condição de optarem por incluir um novo medicamento ao ISRN a taxa de melhora é de 1/3. Pacientes que precisaram de vários estágios de tratamento manifestaram sintomas mais contundentes e mais comorbidades psiquiátricas comparado aos que permaneceram em apenas um nível de tratamento.

Percebe-se, portanto, que a classificação de um paciente como não responsivo é um ato médico que deve ser feito com cautela, analisando diversas variáveis e o contexto da atenção primária e não deve ser substituído por escalas de classificação.²

CONCLUSÃO

A falha em alcançar e manter a remissão completa dos sintomas não é incomum em pacientes deprimidos tratados com a seleção inicial de antidepressivos.

Poucos pacientes da atenção primária recebem estratégias de otimização¹⁵. Conhecendo esses pacientes como susceptíveis a maior probabilidade de recaída e maiores taxas de suicídio, portadores de um transtorno prevalente e de grande impacto, os médicos de atenção básica devem adotar estratégias para modificar a resposta inadequada ao tratamento antidepressivo inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004 May;184:386-92.
- 2 National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. London: NICE, 2004. (National Clinical Practice Guideline No 23.)
- 3 Williams JW, Gerrity M, Holsinger T, Dobscha S, Gaynes B, Dietrich A. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Mar-Apr;29(2):91-116.
- 4 Tylee A, Walters P. Underrecognition of anxiety and mood disorders in primary care: why does the problem exist and what can be done? *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 2:27-30.
- 5 Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990 Jun;51 Suppl:39-47; discussion 48-50.
- 6 Sloan J. What Alternatives to First-Line Therapy for Depression Are Effective? Primary Care Companion, *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 Suppl 1:10-5.
- 7 Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 13:23-9
- 8 American Psychiatric Association. Practice Guideline For the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. Third Edition, 2010.
- 9 Timonen M, Liukkonen T. Management of depression in adults. *Clinical Review. BMJ* 2008; 336:435-9.
- 10 Snyor M, Schaffer A, Levitt A. The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):126–135
- 11 The National Institute of Mental Health. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. NIMH Practical Clinical Trials.
- 12 Pigott, E. The STAR*D Trial: It Is Time to Reexamine the Clinical Beliefs That Guide the Treatment of Major Depression. *Can J Psychiatry* 2015;60(1):9–13.
- 13 A.J. Rush et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled Clinical Trials* 25 (2004) 119–142.

14 Trivedi HA, Fava M, Wisniewski RS, Michael TE, Quitkin F, Warden D, et al. STAR*D Study Team*. Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression. The new england journal of medicine (354;12) 23, Março, 2006.

15 McIntyre RS, Muller A, Mancini DA, Silver ES. What to do if an initial antidepressant fails? Canadian Family Physician. Abril, 2003. Vol.49.