

RESUMO das Linhas de Conduta para Transtornos de Humor do Colégio Real de Psiquiatria da Austrália e Nova Zelândia – 2020

Ana Maria Sant'Ana - 31/07/2023

Fonte:

Malhi, Gin S et al. "The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders." *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* vol. 55,1 (2021): 7-117.
doi:10.1177/0004867420979353

Definição de Termos

Antes do resumo, apresentamos no quadro 1 a definição de termos que serão utilizados no resumo, num esforço de garantir melhor compreensão do texto.

Quadro 1 – Definição de Termos

- ◇ **Depressão Unipolar** (Depressão Maior)
- ◇ **Transtorno Bipolar I** (Clássico)
 - Mania ou hipomania com ou sem depressão
 - Sintomas psicóticos podem ocorrer durante episódios de mania
- ◇ **Transtorno Bipolar II** (Depressão Bipolar)
 - Depressão com hipomania
 - Geralmente o quadro inicia com depressão
- ◇ **Mania**

A mania é o que caracteriza o transtorno bipolar. Neste documento não há distinção entre Transtorno Bipolar I e II, e todas as síndromes caracterizadas por sintomas de mania/hipomania serão agrupadas sob a denominação "Transtorno Bipolar."

- ◇ **Estados mistos** – sintomas associados de mania e depressão.
- ◇ **Melancolia** – (antiga depressão endógena) – caracterizada por intensa anedonia, culpa excessiva, insônia terminal, humor mais deprimido pela manhã, agitação ou retardo psicomotor, anorexia significativa e emagrecimento.
- ◇ **Psicose** – caracterizada por delírios e alucinações (congruentes ou não com o humor) e perda da capacidade de julgamento. Caracteriza formas graves e pode estar presente tanto na fase de mania quanto depressão.
- ◇ **Ciclos**
 - Geralmente um dos polos predomina, mas alguns pacientes podem alternar mania e depressão num mesmo ciclo.
 - Varia de poucos episódios ao longo da vida até a ciclagem rápida, onde ocorrem ao menos 4 episódios ao ano
- ◇ **Recaída** – retorno do quadro durante o tratamento
- ◇ **Reincidência** – retorno do quadro após alta do tratamento

Transtornos de humor

Nível de Atenção responsável pelo acompanhamento dos pacientes

Tabela 1 – Nível de Atenção

Comunidade	Medidas de saúde pública que melhorem os conhecimentos em saúde Acesso a recursos de auto ajuda (intervenções digitais ou pela internet)
Primário	Depressão leve a moderada
Secundário	Transtorno Bipolar Depressão Maior com comprometimento funcional marcante, psicose ou melancolia formas resistentes ao tratamento
Terciário	Quadros de mania, depressão grave com intenção suicida, depressão psicótica e quadros refratários à medicação, com indicação de internamento involuntário quando não há competência para tomar decisões (mania severa, catatonia)

Lembrando da importância de serviços especializados no atendimento de crianças e adolescentes.

Princípios Gerais do Tratamento

Objetivos do Tratamento

É proposto um espectro de metas a serem atingidas durante os episódios e ao longo da vida, criando mecanismos de resiliência contra episódios futuros e possibilitando conviver com a doença e ter qualidade de vida.

Quadro 2 – Objetivos do Tratamento

→ **Alívio dos Sintomas**

→ **Retorno às funções normais**

→ **Desenvolvimento de Resiliência**

→ **Suporte para recuperação pessoal e qualidade de vida**

Modelo

As recomendações seguem um modelo que inclui **Ações, Escolhas e Alternativas**, conforme

breve explicação no quadro abaixo. Este resumo vai se concentrar nas Ações.

Quadro 3 – Modelo ‘Ações/Escolhas/Alternativas’

Ações

Tratamentos que são essenciais em todos os casos

1. **Instituir** hábitos de vida regulares
 - Higiene do sono
 - Dieta
 - Prática Regular de Atividade Física
2. **Abordar** (com apoio de equipe especializada de suporte)
 - Tabagismo
 - Uso de álcool e drogas
3. **Implementar** (com apoio de equipe multiprofissional)
 - Psicoeducação envolvendo paciente e familiares
 - Psicoterapia
 - Suporte Social – habitação, família, emprego
 - Supervisão – riscos, desfechos, monitoramento

Escolhas

Tratamentos disponíveis quando as Ações não são suficientes. Incluem Farmacoterapia e psicoterapia baseados em evidência em todos os casos.

Alternativas

Demais tratamentos a serem considerados.

Depressão

Antidepressivos são indicados em *monoterapia* somente em casos de Depressão Maior (Unipolar). Cada antidepressivo apresenta características distintas que podem auxiliar na escolha inicial, levando em consideração a eficácia e o padrão de efeitos colaterais. No entanto, a resposta individual é muito variável e o êxito em tratamentos anteriores deve sempre levado em consideração.

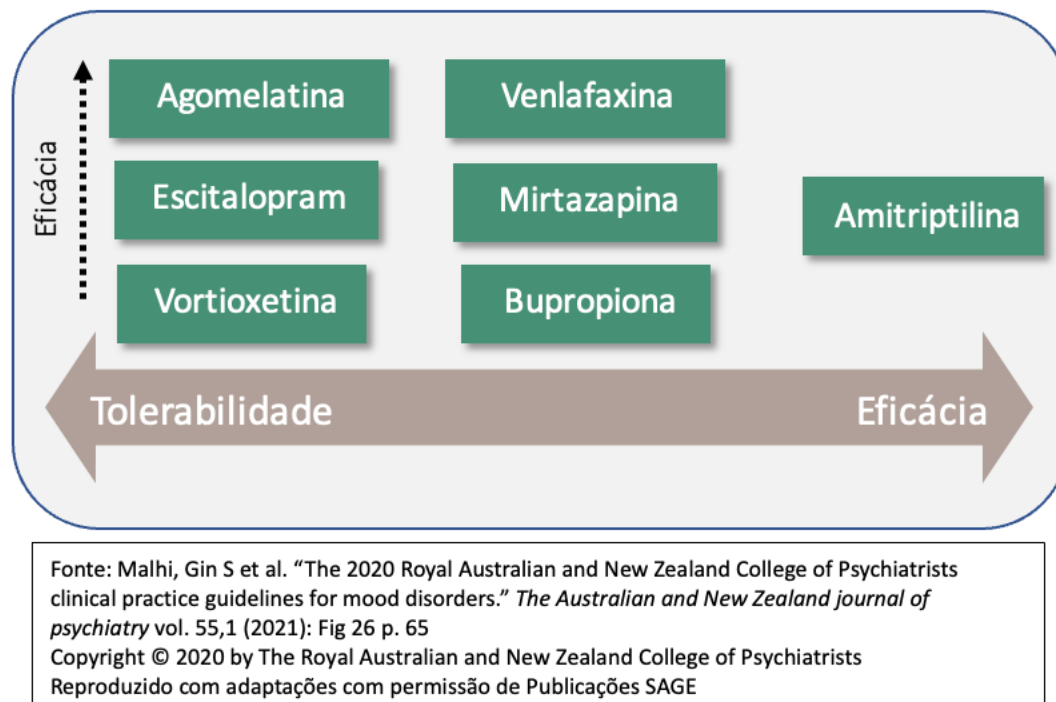
Escolhas

Indicação segundo Eficácia

As drogas de ESCOLHA estão posicionadas segundo eficácia e tolerabilidade na figura abaixo. As drogas à esquerda são as que apresentam a maior tolerabilidade, enquanto a eficácia aumenta no sentido contrário, mas também varia entre drogas numa mesma coluna,

diminuindo no sentido da linha superior para a inferior, embora o tamanho do efeito seja pequeno.

Figura 1 – Antidepressivos segundo Eficácia e Tolerância



Indicação segundo reações adversas

Ao prescrever um antidepressivo também é preciso considerar o perfil de reações adversas. As questões que mais preocupam os pacientes neste sentido são as disfunções sexuais, o ganho de peso e a sedação. A tabela abaixo apresenta alternativas com perfil mais favorável quando se procura evitar efeitos colaterais específicos.

Tabela 2 – Indicação de Antidepressivos segundo reações adversas a serem evitadas

O que se quer evitar	Indicações
Sedação	Fluoxetina, bupropiona, escitalopram, agomelatina, vortioxetina
Ganho de peso	ISRS, IRSN, agomelatina
Disfunção sexual	Bupropiona, mirtazapina, agomelatina
Efeitos cardíacos	Fluoxetina, sertralina, escitalopram, vortioxetina, agomelatina
ISRS – Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina	
IRSN – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina	

Indicação de acordo com o quadro clínico

A identificação de sintomas associados também contribui para a seleção dos medicamentos, o que contribui para que seja possível lançar mão de monoterapia com menos risco de interações medicamentosas ou eventos adversos. Na tabela 3 são apresentadas as drogas antidepressivas mais indicadas na dependência de características proeminentes em determinados quadros clínicos.

Tabela 3 – Indicação de antidepressivos segundo o quadro clínico do paciente

Condição	Indicações
ansiedade	ISRSN, ISRS
queixas cognitivas (aprendizagem, memória, tomada de decisão)	duloxetina, vortioxetina
distúrbios do sono	agomelatina, mirtazapina
fadiga	bupropiona
dor	duloxetina, tricíclicos
melancolia	tricíclicos
sintomas psicóticos (delírios congruentes com o humor)	associar antipsicótico
sintomas atípicos	IMAO (especialista)
ISRS – Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina ISRSN – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina IMAO – inibidores da monoamino oxidase	

Outras questões a considerar

Nos pacientes com maior risco de autoagressão e suicídio pode-se recorrer a drogas com menor potencial de dano no caso de overdose, na menor dose possível. Quando interações medicamentosas são uma preocupação, a mirtazapina é uma boa escolha. E alguns medicamentos apresentam mais facilidade na retirada, o que é vantajoso na substituição de um antidepressivo por outro. A tabela 4 auxilia na seleção do antidepressivo nos casos descritos acima.

Tabela 4 – Outras questões a se considerar ao indicar antidepressivos

O que se busca	Indicações
mais facilidade na troca	agomelatina, mirtazapina, ISRS*
segurança na overdose	duloxetina, agomelatina, mirtazapina, ISRS
menos interação medicamentosa	mirtazapina
*paroxetina faz sintomas significativos na retirada e fluoxetina tem meia vida longa	

Uso de suplementos

Metilfolato – há evidência de benefício principalmente no caso de polimorfismos específicos no gene MTHFR.

Ácidos graxos ômega-3 ricos em EPA – existe benefício comprovado na suplementação desde que se garanta a proporção de ao menos 60% de EPA em relação a EDA.

Alternativas

É possível avaliar a resposta ao tratamento a partir da terceira semana. Quando não há uma resposta adequada pode-se recorrer a três estratégias:

- Resposta parcial
 - Aumentar a dose até o limite superior recomendado
 - Associar droga potencializadora (ver abaixo)
- Resposta parcial ou ausente
 - Trocar por antidepressivo de outra classe terapêutica

Aumentos acima da dose máxima recomendada só devem ser considerados se houver ao menos melhora parcial. Na ausência de resposta não há qualquer benefício significativo com esta estratégia. Como regra geral, doses além da máxima recomendada devem ficar a cargo do especialista em contextos em que é possível a monitoração fina de parâmetros como o intervalo QTc para tricíclicos, escitalopram e citalopram, e nestes casos uma segunda opinião é recomendável. No caso de pacientes idosos é preciso ter ainda mais cuidado.

Potencialização

Para a potencialização do efeito dos antidepressivos, o lítio e os antipsicóticos de segunda e terceira geração são as drogas de escolha. Existem estudos sugerindo que liotironina (T3), metilfenidato, modafinil, minociclina e estrogênios em mulheres perimenopausa podem ter efeito potencializador, no entanto ainda não há recomendações definitivas a respeito.

Retirada do antidepressivo

Recomenda-se que a medicação antidepressiva seja mantida por um mínimo de 6 meses e que a manutenção não se estenda por mais de 3 anos. A psicoterapia tem papel importante na prevenção de reincidências.

A retirada abrupta da medicação provoca uma síndrome de abstinência com sintomas bem estabelecidos:

- ◇ sintomas semelhantes a estado gripal
- ◇ insônia
- ◇ náuseas
- ◇ alterações do equilíbrio
- ◇ transtornos sensitivos (sensação de choque, zumbido, parestesias)
- ◇ irritabilidade

Para evitar a síndrome é recomendada a retirada gradual com redução inicial para a menor dose terapêutica eficaz e em seguida ajustes semanais com redução em 50%. Se o paciente apresentar sintomas de abstinência mesmo assim, os ajustes podem ser realizados com intervalos mais prolongados ou pode-se recorrer a fracionamentos semanais mínimos.

Transtorno Afetivo Bipolar

Mania

Nos quadros de mania severa é fundamental avaliar a questão da segurança do paciente

- Proteger de autoagressão na fase aguda
- Proteger de riscos futuros – à reputação, aos relacionamentos e às finanças

Na presença de psicose e alterações cognitivas o paciente pode perder a capacidade de julgamento.

Escolhas

Os casos de mania podem ser tratados com Antipsicóticos de segunda geração (ASG) ou Estabilizadores de Humor (EH) em monoterapia ou combinados. Como os efeitos dos EH demoram mais, os ASG costumam ser utilizados primeiro.

Sempre lembrando que o ideal é o tratamento em monoterapia e com drogas de uso oral sempre que possível.

Nos quadros de mania o tratamento é focado em 3 componentes – mania, agitação e psicose, sendo que os 2 últimos nem sempre estão presentes.

Antipsicótico de Segunda Geração (ASG)

Atuam nos quadros de agitação e psicose que caracterizam casos severos de mania, sendo a primeira escolha nestas condições.

A tabela a seguir apresenta a sequência dos ASG mais indicados nos casos de mania. Todos agem também na agitação, exceto a cariprazina que ainda não foi testada neste sentido.

Tabela 5 – Antipsicóticos indicados nos quadros de mania, por ordem de eficácia

Aripiprazol

Asenapina

Risperidona

Quetiapina

Cariprazina

Estabilizadores de humor (EH)

Podem ser utilizados de 3 formas:

Como monoterapia nos casos de mania leve a moderada sem sintomas psicóticos ou agitação. Associados ao ASG nos casos sem resposta adequada.

Associados ao ASG tão logo se resolva a fase aguda, como drogas de manutenção.

Quadro 2 – Estabilizadores de Humor Indicados na Mania

Lítio

- Tem potente ação antimania
- É indicado como monoterapia em todo o espectro dos transtornos do humor, incluindo depressão unipolar e bipolar
- Potencializa o efeito de antidepressivos
- É o melhor agente na fase de manutenção
- Tem comprovada ação antissuicida
- Tem propriedades neuroprotetoras, preservando a função cognitiva em pacientes com transtorno bipolar

Valproato

- Tem ação antimania
- Não é recomendado para mulheres em idade fértil por risco de teratogenicidade e síndrome dos ovários policísticos

Depressão Bipolar

O tratamento destes casos é complexo pelo risco de alternar para quadro misto ou desencadear episódio de mania. Antidepressivos em monoterapia não são indicados e devem ser prontamente suspensos nos casos de viragem.

Tendo em vista a manutenção a longo prazo, a questão da tolerabilidade é critério importante na escolha. Podem ser utilizadas 2 classes de medicamentos, os EH e os ASG, com os primeiros tendo preferência tanto em relação à eficácia quanto à tolerabilidade. Os EH ainda apresentam a vantagem de possibilidade de dosagem do nível sanguíneo. As drogas desta classe são indicadas nas tabelas 6 e 7 por ordem de eficácia, lembrando que a diferença entre elas é pequena e qualquer droga pode ser utilizada como primeira opção.

Tabela 6 – Estabilizadores de Humor indicados na Depressão Bipolar

EH	Lítio
	Lamotrigina
	Valproato

Tabela 7 – Antipsicóticos indicados nos casos de Depressão Bipolar

ASG	Quetiapina
	Lurasodona
	Cariprazina

Episódios Mistos

Os episódios mistos são de difícil caracterização e há pouca evidência a respeito do tratamento. Pela complexidade do quadro, seu manejo é do especialista.

Os episódios mistos podem ocorrer em 4 situações:

- ◇ Misto Induzido por tratamento (viragem com uso de antidepressivo)
- ◇ Misto Transicional – ocorre nos períodos de transição entre depressão e mania e vice-versa.
- ◇ Misto por Ciclagem – em casos de ciclagem ultrarrápida não é incomum a mudança de um polo para outro em semanas, dias e até mesmo horas, dando a impressão da ocorrência simultânea de sintomas de ambos os polos. A rigor o caso não é misto, mas é difícil definir o episódio como mania ou depressão isolados quando não se atinge o critério diagnóstico de 1 semana para mania e 2 semanas para depressão.
- ◇ Misto idiopático – quadro clássico, intrínseco.

Abordagem pragmática

Episódio misto é qualquer estado de humor tradicionalmente atribuído a mania ou depressão que ocorre associado a sintomas característicos do polo oposto. Um exemplo seria um paciente com quadro de humor rebaixado, culpa e anedonia associado a pensamento acelerado e agitação.

Uma estratégia facilitadora é dividir estes quadros em 2 grandes grupos:

1. Bipolar misto – sem preponderância de um dos polos
2. Unipolar misto – onde há preponderância de um dos polos, sendo subdividido em
 - Depressivo misto
 - Maníaco Misto

Nos episódios mistos

- risco de suicídio é maior
- o comportamento imprevisível e errático dos pacientes confunde os cuidadores, que frequentemente não percebem o grau de comprometimento do paciente
- o quadro é facilmente confundido com transtornos de personalidade
- o diagnóstico pode passar despercebido quando há associação com abuso de substância

Independente da predominância dos sintomas, o que se pretende com o tratamento é:

- ◇ Não exacerbar sintomas do polo oposto
- ◇ Não exacerbar sintomas mistos

Para tanto é preciso dispor de medicamentos que associem propriedades antidepressiva,

antimania e estabilizadora de humor, e somente 3 agentes atendem a estes requisitos, e por este motivo constituem as ESCOLHAS.

Tabela 8 – Medicamentos indicados nos quadros mistos

Lítio
Valproato
Quetiapina

No transtorno bipolar misto em alguns casos a monoterapia pode ser suficiente, no entanto num quadro complexo onde é preciso ao mesmo tempo tratar os sintomas atuais e prevenir que outros sejam desencadeados, frequentemente são utilizadas associações.

Lítio e quetiapina ou lítio e valproato são combinações úteis nestas situações.

Manutenção do Transtorno Bipolar

Nesta fase o objetivo é manter a eutímia, evitar a reincidência e desenvolver a resiliência

- O controle dos sintomas agudos permite pleno engajamento na psicoterapia
- Com a melhora do quadro o risco de abandonar o tratamento é maior
- O retorno a antigos hábitos e ao trabalho aumentam o risco de recaídas por não aderência
- Nos casos crônicos com história de inúmeros episódios agudos a chance de reincidência é maior.

Os fármacos indicados nesta fase dependem da polaridade predominante, levando em consideração características de episódios anteriores, sem perder de vista o quadro recente. Como regra geral, o lítio é a droga de preferência para manutenção a longo prazo, pois previne tanto mania como depressão e permite monitoramento do nível sanguíneo. Quando há predominância de mania, aripiprazol é a primeira indicação e para os casos de depressão predominante a escolha é a lamotrigina, lembrando que a preferência do paciente deve ser sempre levada em consideração.

Tabela 9 – Medicamentos indicados na manutenção do Transtorno Afetivo Bipolar

Quadro Predominante	Droga de Escolha
Mania	aripiprazol
Depressão	Lítio

Resposta ao Tratamento

Resposta é um termo usado em pesquisa que significa melhora de ao menos 50% numa escala validada. Nesta lógica, os pacientes que não atingem a resposta esperada, seja parcial ou ausente, são diagnosticados como Depressão Resistente ao Tratamento (DRT), dando margem a considerar esses casos como intratáveis. Por este motivo é proposta uma nova denominação, a Depressão de Difícil Tratamento (DDT), que considera o manejo destes casos desafiador, porém possível.

Sempre que não houver uma resposta adequada é recomendado rever o diagnóstico inicial, avaliar a adesão ao tratamento e afastar causas subjacentes orgânicas irreversíveis. Intolerância a vários medicamentos, não concordância com o diagnóstico e a necessidade de tratamento também são questões a ser consideradas nos casos de DDT.

Diagnóstico de Depressão Resistente ao Tratamento

Tabela 10 - Ciclo MIDAS para avaliação da resposta ao tratamento

Original	Tradução Livre
Medication	Medicação
Increase in Dose	Incremento da Dose
Augmentation	Acréscimo de potencializador
Switch	Substituição

São necessários 3 ciclos MIDAS com antidepressivos de classes diferentes seguidos das alternativas antes de se considerar tratamentos físicos como eletroconvulsoterapia (ECT) ou eletroestimulação magnética transcraniana. Sendo que a ECT não deve ser considerada como último recurso, principalmente em condições particularmente responsivas como sintomas psicóticos e melancolia.

Paradigma de canalização da resposta

Neste paradigma a meta do tratamento é sempre a recuperação e uma resposta parcial não é encarada como uma falha, e sim um primeiro passo no sentido da recuperação. Este paradigma considera que a depressão é uma condição tratável e vai haver uma resposta sempre que um tratamento satisfatório seja administrado de forma apropriada.