

Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 1ª parte: tratamento agudo e de continuação do transtorno depressivo maior

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder
World J Biol Psychiatry. 2002;3(1):5-43. Review

MICHAEL BAUER¹, PETER C. WHYBROW¹, JULES ANGST², MARCIO VERSIANI³, HANS-JÜRGEN MÖLLER⁴,
FORÇA-TAREFA DA WFSBP SOBRE DIRETRIZES DE TRATAMENTO PARA TRANSTORNOS DEPRESSIVOS UNIPOLARES⁵

¹ Universidade da Califórnia Los Angeles (UCLA), Instituto e Hospital Neuropsiquiátrico, Departamento de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Los Angeles, CA, EUA

² Universidade de Zurique, Departamento de Psiquiatria, Zurique, Suíça

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Psiquiatria, Rio de Janeiro, Brasil

⁴ Universidade de Munique, Departamento de Psiquiatria, Munique, Alemanha

⁵ Força-Tarefa da WFSBP sobre Diretrizes de Tratamento para Transtornos Depressivos Unipolares

Peter C. Whybrow (Presidente, EUA), Jules Angst (Presidente Conjunto; Suíça), Marcio Versiani (Presidente Conjunto; Brasil), Michael Bauer (Secretário; EUA/Alemanha), Hans-Jürgen Möller (Ex-Presidente da WFSBP; Alemanha), Hervé Allain (França), Ian Anderson (Reino Unido), José L. Ayuso-Gutierrez (Espanha), David Baldwin (Reino Unido), Per Bech (Dinamarca), Otto Benkert (Alemanha), Michael Berk (Austrália), Istvan Bitter (Hungria), Marc L. Bourgeois (França), Graham Burrows (Austrália), Giovanni Cassano (Itália), Marcelo Cetkovich-Bakmans (Argentina), John C. Cookson (Reino Unido), Delcir da Costa (Brasil), Mihai D. Gheroghe (Romênia), Gerardo Heinze (México), Teruhiko Higuchi (Japão), Robert M. Hirschfeld (EUA), Cyril Höschl (República Tcheca), Edith Holsboer-Trachster (Suíça), Siegfried Kasper (Áustria), Cornelius Katona (Reino Unido), Martin B. Keller (EUA), Parmanand Kulhara (Emirados Árabes Unidos), David J. Kupfer (EUA), Yves Lecrubier (França), Brian Leonard (Irlanda), Rasmus W. Licht (Dinamarca), Odd Lingjaerde (Noruega), Henrik Lublin (Dinamarca), Julien Mendlewicz (Bélgica), Philip Mitchell (Austrália), Eugene S. Paykel (Reino Unido), Stanislaw Puzynski (Polônia), A. John Rush (EUA), Janusz K. Rybakowski (Polônia), Isaac Schweitzer (Austrália), Jürgen Unützer (EUA), Per Versteergaard (Dinamarca), Eduard Vieta (Espanha), Kazuo Yamada (Japão)

Este manuscrito é uma tradução do trabalho publicado em 2005 realizada com a autorização dos respectivos autores.

Tradução: Dra. Vilma Ribeiro de Souza Varga

Revisão técnica: Dr. Orestes Forlenza

Resumo

Estas diretrizes práticas para o tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares foram desenvolvidas por uma Força-Tarefa internacional da Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (WFSBP). O objetivo ao desenvolver tais diretrizes foi rever sistematicamente todas as evidências existentes referentes ao tratamento de transtornos depressivos unipolares e produzir uma série de recomendações práticas com significado clínico e científico, baseadas nas evidências existentes. Têm como objetivo seu uso por todos os médicos que atendam e tratem pacientes com essas afecções. Os dados usados para o desenvolvimento das diretrizes foram extraídos primariamente de várias diretrizes e painéis nacionais de tratamento para transtornos depressivos, bem como de metanálises e revisões sobre a eficácia dos antidepressivos e outras intervenções de tratamento biológico identificadas por uma busca no banco de dados MEDLINE e Cochrane Library. A literatura identificada foi avaliada quanto à força das evidências sobre sua eficácia e, então, categorizada em quatro níveis de evidências (A a D). Esta primeira parte das diretrizes abrange definição, classificação, epidemiologia e evolução dos transtornos depressivos unipolares, bem como tratamento das fases aguda e de manutenção. As diretrizes se referem primariamente ao tratamento biológico

(incluindo antidepressivos, outros medicamentos psicofarmacológicos e hormonais, eletroconvulsoterapia, fototerapia, estratégias terapêuticas complementares e novas) de adultos jovens e também, embora em menor grau, de crianças, adolescentes e adultos idosos.

Bauer M, et al. / Rev Psiqu Clin. 2009;36(2):17-57

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior, tratamento agudo, tratamento de manutenção, diretrizes baseadas em evidências, tratamento biológico, farmacoterapia, antidepressivos.

Abstract

These practice guidelines for the biological treatment of unipolar depressive disorders were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). The goal for developing these guidelines was to systematically review all available evidence pertaining to the treatment of unipolar depressive disorders, and to produce a series of practice recommendations that are clinically and scientifically meaningful based on the available evidence. These guidelines are intended for use by all physicians seeing and treating patients with these conditions. The data used for developing these guidelines have been extracted primarily from various national treatment guidelines and panels for depressive disorders, as well as from meta-analyses and reviews on the efficacy of antidepressant medications and other biological treatment interventions identified by a search of the MEDLINE database and Cochrane Library. The identified literature was evaluated with respect to the strength of evidence for its efficacy and was then categorized into four levels of evidence (A-D). This first part of the guidelines covers disease definition, classification, epidemiology and course of unipolar depressive disorders, as well as the management of the acute and continuation-phase treatment. These guidelines are primarily concerned with the biological treatment (including antidepressants, other psychopharmacological and hormonal medications, electroconvulsive therapy, light therapy, adjunctive and novel therapeutic strategies) of young adults and also, albeit to a lesser extent, children, adolescents and older adults.

Bauer M, et al. / Rev Psiqu Clin. 2009;36(2):17-57

Keywords: Major depressive disorder, acute treatment, continuation treatment, evidence-based guidelines, biological treatment, pharmacotherapy, antidepressants.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos seguintes indivíduos por seu apoio na preparação destas diretrizes: Dr. Jürgen Unützer, Los Angeles, por suas valiosas contribuições no preparo do primeiro esboço; Dr. Uma Rao, Los Angeles, pelos comentários sobre o Capítulo 4.2, Dra. Victoria Hendrick, Los Angeles, sobre o Capítulo 4.5 e Dr. Christoph Hiemke, Mainz, Alemanha, sobre os Capítulos 2.1.7 e 2.1.8; Jacqueline Klesing e Ilka Lachmair, Munique, e Trina Haselrig, Los Angeles, pela assistência geral e editorial.

Conteúdo

Sumário Executivo de Recomendações

1 Transtornos depressivos unipolares

- 1.1 Introdução
- 1.2 Objetivo e público-alvo das diretrizes da WFSBP
- 1.3 Métodos de pesquisa na literatura e de extração dos dados

- 1.4 Classificação das recomendações baseadas em evidências
- 1.5 Epidemiologia e evolução do transtorno depressivo maior
- 1.6 Indicações e objetivos do tratamento para transtorno depressivo maior

2 Tratamento da fase aguda do transtorno depressivo maior

- 2.1 Antidepressivos
 - 2.1.1 Classificação e eficácia
 - 2.1.2 Eficácia e tolerabilidade comparativas
 - 2.1.3 Quadro clínico específico que influencia o plano de tratamento
 - 2.1.4 Avaliação da Eficácia do Tratamento Inicial
 - 2.1.5 Quando declarar falha do tratamento inicial
 - 2.1.6 Reavaliação do diagnóstico e otimização dos antidepressivos
 - 2.1.7 Monitoração dos fármacos terapêuticos
 - 2.1.8 Farmacocinética e farmacogenética dos antidepressivos
 - 2.1.9 Opções de tratamento para o paciente com resposta parcial e o não-responsivo

- 2.1.9.1 Estratégia 1: Mudar para um novo antidepressivo de classe diferente
- 2.1.9.2 Estratégia 2: Mudar para um novo antidepressivo da mesma classe
- 2.1.9.3 Estratégia 3: Combinar dois antidepressivos de classes diferentes
- 2.1.9.4 Estratégia 4: Potencialização dos antidepressivos
 - 2.1.9.4.1 Lítio
 - 2.1.9.4.2 Hormônios tireoideanos
 - 2.1.9.4.3 Outras estratégias de potencialização farmacológica

2.1.10 Depressão resistente ao tratamento

- 2.2 Ervas medicinais
- 2.3 Eletroconvulsoterapia
- 2.4 Psicoterapia
 - 2.4.1 Combinando antidepressivos e psicoterapia
- 2.5 Fototerapia
- 2.6 Terapia Complementar
 - 2.6.1 Antipsicóticos
 - 2.6.2 Tranqüilizantes/ansiolíticos
 - 2.6.3 Privação de sono
 - 2.6.4 Exercícios físicos
- 2.7 Novas estratégias terapêuticas
 - 2.7.1 Estimulação magnética transcraniana (EMT)
 - 2.7.2 Estimulação do nervo vago (ENV)
 - 2.7.3 Redutores dos esteróides e antagonistas dos receptores do CRH
 - 2.7.4 Antagonistas dos receptores da substância P
 - 2.7.5 Outras abordagens novas

3 Tratamento do transtorno depressivo maior na fase de continuação

4 Tratamento em circunstâncias especiais

- 4.1 Depressão concomitante com outras afecções psiquiátricas
 - 4.1.1 Transtornos ansiosos
 - 4.1.2 Abuso/dependência de substâncias psicoativas
 - 4.1.2.1 Transtorno primário do humor com abuso comórbido de substâncias psicoativas
 - 4.1.2.2 Transtorno do humor induzido por substâncias psicoativas
- 4.2 Tratamento de depressão em crianças e adolescentes
 - 4.2.1 Epidemiologia, quadro clínico e evolução
 - 4.2.2 Tratamento de fase aguda para crianças e adolescentes com TDM
 - 4.2.3 Tratamento de fase de continuação para crianças e adolescentes com TDM
- 4.3 Tratamento da depressão em idosos
 - 4.3.1 Depressão resistente ao tratamento em idosos

- 4.4 Depressão por uma condição clínica geral
- 4.5 Tratamento de depressão durante a gravidez e a lactação

5 Referências

Resumo Executivo das Recomendações

Recomendações Gerais

O tratamento específico é indicado a pacientes que preencham os critérios de diagnóstico de episódio depressivo maior (DSM-IV) ou episódio depressivo moderado a intenso (CID-10). Antes do início do tratamento, deve-se desenvolver e implementar um plano de tratamento abrangente com base no histórico e na experiência em tratamentos anteriores, no subtipo clínico atual, nos achados da avaliação, na intensidade da doença e no risco de suicídio. Outros transtornos psiquiátricos e somáticos concomitantes, medicamentos não-psiquiátricos ou fatores de estresse psicossocial que poderiam contribuir para uma síndrome depressiva ou interferir no tratamento precisam ser minuciosamente considerados. Independentemente da escolha da intervenção de tratamento específico, deve-se dar início e continuidade, durante todo o tratamento, a componentes de controle psiquiátrico e de “apoio psicoterapêutico” geral. Esses componentes incluem: determinar o plano e o ambiente de tratamento; estabelecer e manter uma aliança terapêutica; monitorar e reavaliar as condições psiquiátricas, inclusive o risco de suicídio; reavaliar a adequação do diagnóstico; monitorar a resposta do paciente ao tratamento, os efeitos colaterais e as doenças clínicas gerais; e potencializar a adesão ao tratamento, fornecendo orientações aos pacientes e às famílias. O objetivo final da fase de tratamento agudo é obter a remissão. Cada vez mais evidências indicam que a medicação de fase aguda em doses adequadas deve durar pelo menos seis semanas, e a definição do grau completo de redução de sintomas, de 8 a 10 semanas. O grau de benefício recebido com o tratamento adequado parece aumentar com a intensidade da depressão. O objetivo da fase de manutenção do tratamento é prevenir uma recidiva precoce, eliminar sintomas residuais e restaurar aos pacientes seu nível anterior de funcionamento psicossocial e profissional. O tratamento bem-sucedido dos pacientes com depressão por meio de antidepressivos inclui a orientação aos pacientes e às suas famílias sobre as opções de tratamento existentes, o tempo necessário para se obter uma resposta, os efeitos colaterais precoces no tratamento e como lidar com eles e o curso esperado para o tratamento.

Recomendações de Tratamento Específico

Os antidepressivos são o tratamento de primeira escolha para episódios depressivos maiores (episódio depressivo moderado a intenso). A escolha de um antidepressivo

depende de vários fatores que devem ser considerados: experiência anterior com a medicação (resposta, tolerabilidade, efeitos adversos), afecções clínicas atuais e uso concomitante de medicamentos não-psiquiátricos, efeitos colaterais de curto e longo prazos do medicamento, características atípicas do episódio depressivo, subtipo clínico da depressão, experiência do médico no uso da medicação, antecedentes de adesão à medicação, antecedentes de parentes em primeiro grau que tenham respondido a uma medicação, preferências do paciente, custo e disponibilidade dos antidepressivos específicos. Não há evidências definitivas de que qualquer classe de antidepressivos seja mais eficaz ou tenha início de ação mais rápido que outra, embora possa haver pequenas diferenças para subtipos clínicos. Há indícios de que os antidepressivos tricíclicos (ATCs) (amitriptilina e clomipramina) e a venlafaxina sejam mais eficazes que os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) nos pacientes com depressão grave hospitalizados. Os pacientes depressivos com características atípicas se beneficiam particularmente dos inibidores irreversíveis da monoamina oxidase (IMAOs). Os antidepressivos diferem quanto ao perfil de efeitos colaterais, potencial de interação com outros medicamentos e segurança na superdosagem. Os antidepressivos de segunda e terceira gerações (“mais modernos”) (como ISRSs, mirtazapina, nefazodona, reboxetina e venlafaxina) em geral são mais bem tolerados que os antidepressivos de primeira geração (“mais antigos”) ATCs e tetracíclicos e têm menor probabilidade de interrupção de sua administração. Independentemente da escolha inicial do antidepressivo, cerca de 30% a 50% das depressões não responderão suficientemente ao tratamento de primeira escolha realizado de modo adequado. Recomenda-se, então, revisão do diagnóstico, adequação do tratamento inicial e dos fatores de estresse psicossocial subjacentes. Foram propostas várias estratégias de tratamento para depressões que não respondam ou respondam apenas parcialmente a uma primeira tentativa realizada adequadamente com um antidepressivo. Os principais tipos de estratégias empregados são: (1) mudança para um novo antidepressivo de uma classe farmacológica diferente; (2) mudança para um novo antidepressivo dentro da mesma classe farmacológica; (3) combinar dois antidepressivos de classes diferentes; (4) potencializar o antidepressivo com outros agentes (p.ex., lítio, hormônio da tireóide, pindolol, estrogênio, buspirona) para ampliar a eficácia do antidepressivo; e (5) combinar o antidepressivo a uma intervenção psicoterapêutica. Entre as estratégias, a potencialização com lítio é a mais proeminente e mais bem documentada. A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada terapia de primeira escolha em situações especiais, quando é necessário o alívio rápido da depressão (p.ex., depressão psicótica grave, depressão grave com retardo psicomotor, “verdadeira” ou “absoluta” depressão resistente ao tratamento, recusa contínua de alimentos, alto potencial

para suicídio) e em pacientes que tenham apresentado uma resposta positiva prévia à ECT.

1 Transtornos depressivos unipolares

1.1 Introdução

Os transtornos depressivos unipolares caracterizam-se por sintomas depressivos apenas, sem histórico de episódio maníaco, misto ou hipomaníaco. Esse critério os distingue do grupo de transtornos afetivos bipolares. Entre os transtornos depressivos unipolares, podem-se diferenciar três grupos principais (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994) (os diagnósticos correspondentes do CID-10 são dados entre parênteses; World Health Organization, 1992):

- Transtorno depressivo maior (TDM) – episódio único ou recorrente (CID-10: episódio depressivo ou transtorno depressivo recorrente);
- Transtorno distímico (CID-10: distímia) e outros transtornos depressivos crônicos (TDM em remissão incompleta e TDM crônico);
- “Depressões subliminares” (transtorno depressivo não especificado de outra forma [NEOF], incluindo transtorno depressivo menor (DMin), transtorno depressivo breve recorrente [DBR] e depressão sintomática subsindrômica [DSS]) (CID-10: episódio depressivo não especificado, transtorno afetivo não especificado e outros transtornos afetivos, transtorno depressivo breve recorrente).

O transtorno depressivo maior (TDM) é o mais estudado entre os transtornos depressivos unipolares. Desse modo, as recomendações incluídas nas diretrizes focarão tratamento agudo, de continuação (1ª Parte) e de manutenção (2ª Parte) do transtorno depressivo maior. As recomendações para o tratamento de outros transtornos depressivos crônicos e das depressões subliminares também serão dadas na 2ª Parte destas diretrizes (Bauer *et al.*, no prelo).

1.2 Objetivo e público-alvo das diretrizes da WFSBP

Estas diretrizes da WFSBP fornecem uma atualização dos conhecimentos contemporâneos de transtornos depressivos unipolares e recomendações baseadas em evidências para seu tratamento. Foram desenvolvidas pelos autores e houve consenso com a Força-Tarefa da WFSBP sobre Transtornos Depressivos Unipolares, consistindo em 46 pesquisadores e médicos clínicos internacionais. O objetivo ao desenvolver tais diretrizes foi analisar sistematicamente todas as evidências existentes pertinentes ao tratamento de transtornos depressivos unipolares e produzir uma série de recomendações que tenham significado clínico e científico. Também houve intenção de reunir várias opiniões de especialistas respeitados cientificamente e representantes internacionais

sobre o tratamento mais atualizado e apropriado para esses transtornos. Houve alguns aspectos em que não foi possível chegar a um consenso dentro da Força-Tarefa. Em tais casos, o Presidente e o Presidente Conjunto tiveram de tomar uma decisão final. As opiniões mais divergentes surgiram nas seguintes áreas: classificação dos antidepressivos, posicionamento e eficácia da erva-de-são-joão (p.ex., seria um antidepressivo?), uso e eficácia dos benzodiazepínicos como tratamento complementar para transtornos depressivos, uso dos neurolépticos para o tratamento dos transtornos depressivos não-psicóticos e posicionamento da psicoterapia nas diretrizes para o tratamento biológico dos transtornos depressivos.

As diretrizes têm como alvo o uso na prática clínica por *todos* os médicos que atendam e tratem pacientes com essas afecções. Devem ser consideradas como diretrizes somente porque a decisão final referente ao procedimento de tratamento em particular precisa ser tomada pelo médico assistente responsável, à luz do quadro clínico apresentado pelo paciente e das opções de diagnóstico e de tratamento existentes.

As diretrizes referem-se primariamente ao tratamento biológico (somático) (p.ex., antidepressivos, outros medicamentos psicofarmacológicos e hormonais, eletroconvulsoterapia, fototerapia) de adultos jovens, mas também, embora em menor grau, de crianças adolescentes e adultos idosos. Não abordam transtornos depressivos que se manifestam nos transtornos afetivos bipolares (que serão cobertos por diretrizes separadas da WFSBP). As intervenções com tratamento psicoterapêutico são cobertas apenas de modo sucinto, mas são fornecidas referências para mais leituras. Como a disponibilidade de medicamentos, tratamentos e procedimentos de diagnóstico varia consideravelmente entre os países, os autores incluíram várias opções de tratamento diferentes nas diretrizes.

1.3 Métodos de pesquisa na literatura e de extração de dados

Os dados usados para o desenvolvimento dessas diretrizes foram extraídos das seguintes fontes: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Depression Guidelines Panel (AHCPR, 1993); AHCPR Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies (AHCPR, 1999); American Psychiatric Association (APA) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Revisão (American Psychiatric Association, 2000); British Association for Psychopharmacology Revised Guidelines for Treating Depressive Disorders (Anderson et al 2000); Canadian Psychiatric Association e Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT, Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders (CANMAT, 2000); Canadian Consensus Guidelines for

the Treatment of Seasonal Affective Disorder (Lam e Levitt, 1999); Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN, Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Affektive Erkrankungen (DGPPN 2000); American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Depressive Disorders (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1998); The Cochrane Library; metanálises sobre a eficácia dos antidepressivos identificadas por uma busca no banco de dados de MEDLINE (até agosto de 2001); importantes artigos de revisão pertinentes, identificados por uma busca no banco de dados de MEDLINE e livros didáticos e a experiência clínica individual dos autores e membros da Força-Tarefa sobre Transtornos Depressivos Unipolares da WFSBP. Com respeito aos dados originais citados, foram considerados somente artigos de pesquisa publicados em jornais com revisão paritária em inglês antes de agosto de 2001.

1.4 Classificação das recomendações baseadas em evidências

As evidências encontradas em pesquisa na literatura e a extração dos dados foram resumidas e categorizadas para refletir sua suscetibilidade ao viés (Shekelle *et al.*, 1999). Cada recomendação de tratamento foi avaliada quanto à força das evidências para sua eficácia, segurança e exequibilidade¹. No entanto, os custos diários do tratamento não foram considerados em razão da variabilidade dos custos da medicação no mundo todo. Utilizaram-se quatro categorias de evidências:

Nível A: Boas evidências baseadas em pesquisas apoiando a recomendação. Este nível é atingido se as evidências baseadas em pesquisa para eficácia forem dadas de pelo menos três estudos moderadamente grandes, positivos, randomizados controlados (duplo-cegos) (ERC). Ademais, pelo menos um destes três estudos precisa ter sido bem conduzido e controlado com placebo.

Nível B: Evidências razoáveis baseadas em pesquisas apoiando a recomendação. Isto inclui evidências de eficácia de pelo menos dois estudos moderadamente grandes randomizados e duplo-cegos (podem ser dois ou mais estudos de comparação ou um estudo de comparação e um estudo controlado com placebo) e um ou mais estudos prospectivos, moderadamente grandes (tamanho da amostra ≥ 50 participantes), abertos e naturalistas.

Nível C: Evidências mínimas baseadas em pesquisas apoiando a recomendação. Este nível será atingido se um estudo randomizado duplo-cego com um tratamento de comparação e um estudo prospectivo

¹ Enfatiza-se que uma avaliação de eficácia graduada tem suas limitações. A força de uma recomendação reflete as evidências científicas nas quais se baseia, e não necessariamente sua importância. Os níveis de recomendação aplicam-se apenas ao tratamento, e não a outros aspectos.

aberto/série de casos (com tamanho de amostra ≥ 10 participantes) tiverem mostrado eficácia, ou pelo menos dois estudos prospectivos abertos/séries de casos (com um tamanho de amostra ≥ 10 participantes) tiverem mostrado eficácia.

Nível D: Evidências baseadas em opiniões de especialistas (dos autores e membros da Força-Tarefa da WFSBP sobre Depressão Unipolar) apoiando pelo menos um estudo prospectivo aberto/série de casos (tamanho da amostra ≥ 10 participantes).

Sem nível de evidências: Opinião de especialistas para procedimentos e princípios gerais de tratamento.

1.5 Epidemiologia e evolução do transtorno depressivo maior

O TDM é um transtorno do humor grave, associado a morbidade e mortalidade significativas e que afeta indivíduos de todas as idades e raças. O recente estudo Global Burden of Disease (GBD), feito pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mostrou variações por país e região, mas os padrões e tendências referentes aos transtornos depressivos são notavelmente semelhantes no mundo todo (Murray e Lopez, 1997a,b). O TDM caracteriza-se por episódios depressivos maiores (EDMs) únicos ou recorrentes. A característica essencial de um episódio depressivo maior é um período de pelo menos duas semanas de humor depressivo com anormalidades das funções neurovegetativas (apetite, perda de peso, distúrbios do sono), da atividade psicomotora (p.ex., perda de energia e de interesses, agitação ou retardo), da cognição (sentimentos de inutilidade, de falta de esperança ou de culpa inadequada), bem como ansiedade e idéias suicidas (Tabela 1). O TDM tem prevalência mediana durante a vida de 16,1% (variação de 4,4 a 18) (Wittchen, 2000). Manifesta-se em cerca de 5% a 10% da população adulta durante um período um ano, tendo as mulheres risco mais alto que os homens (a proporção é de aproximadamente 2:1) (Regier *et al.*, 1993; Kessler *et al.*, 1994; Picinelli e Gomez-Homem, 1997). Uma revisão de estudos epidemiológicos realizados em vários países e continentes indicou que a mediana da prevalência para o transtorno depressivo maior em adultos com 18 a 65 anos de idade é de 3,1 (variação de 1,7% a 3,7%) (Wittchen, 2000).

É difícil avaliar a idade de início do TDM porque o primeiro episódio freqüentemente é leve e fica sem tratamento e, algumas vezes, é reconhecido muitos anos mais tarde em análise retrospectiva. O TDM pode começar em qualquer idade, até mesmo na infância e na adolescência (Capítulo 4.2), mas há dois picos — na terceira e na quinta décadas (Angst e Preisig, 1995; American Psychiatric Association, 2000). Estima-se que a idade média de início de um TDM fique em torno dos 30 anos (Wittchen, 2000).

Sexo feminino, um episódio prévio de depressão maior e antecedentes familiares positivos em parentes em primeiro grau são os fatores de risco mais consistentemente descritos para uma doença depressiva. Estudos

com famílias e gêmeos indicaram que o TDM é um distúrbio genético complexo, sendo 1,5 a 3 vezes mais comum entre parentes biológicos em primeiro grau de pessoas com esse transtorno do que entre a população geral (Maier *et al.*, 2000; Sullivan *et al.*, 2000).

Um episódio depressivo não tratado dura cerca de seis meses ou mais (Angst e Preisig, 1995; Solomon *et al.*, 1997; American Psychiatric Association, 2000). A farmacoterapia moderna ameniza o sofrimento durante episódios agudos da afecção, e ensaios clínicos controlados com placebo mostram resposta e remissão ocorrendo de modo mais rápido em grupos tratados ativamente. Estudo prospectivo de 27 anos com 186 pacientes depressivos unipolares que preenchiam os critérios de DSM-III para depressão maior verificou diminuição do episódio (ciclo) com aumento do número de episódios (Angst e Preisig, 1995). No entanto, um estudo prospectivo de 10 anos com 258 participantes tratados de transtorno depressivo maior unipolar mostrou que a duração dos episódios afetivos recorrentes continuou relativamente uniforme ao longo do tempo e que tinha, em média, aproximadamente 20 semanas (Solomon *et al.*, 1997). O TDM é um transtorno recorrente, e 50% a 85% dos pacientes que têm um episódio eventualmente terão mais um episódio (Keller *et al.*, 1986; Mueller *et al.*, 1999). Também há evidências em número cada vez maior de que alguns que apresentam um episódio depressivo maior terão uma evolução de doença durante a vida toda com episódios depressivos maiores recorrentes ou outras formas de transtornos depressivos crônicos, como o TDM recorrente sem recuperação completa entre os episódios ou os que estão, no momento, num episódio depressivo maior crônico ou em “depressão dupla” (depressão maior e transtorno distímico juntamente) (encontram-se mais informações sobre transtornos depressivos crônicos na 2ª Parte destas diretrizes) (Bauer *et al.*, no prelo) (Brunello *et al.*, 1995; Angst, 1999a; Judd *et al.*, 1998; Judd *et al.*, 2000b). Entre 9% e 24% dos pacientes com diagnóstico inicial de um episódio depressivo maior passarão por uma mudança de diagnóstico ao longo do tempo, principalmente para transtorno bipolar (Angst e Preisig, 1995; Solomon *et al.*, 1997).

Embora o prognóstico de um episódio depressivo seja bom e a maioria dos pacientes retorne à função normal quando um episódio termina, em 20% a 30% dos casos, em lugar da remissão completa, alguns sintomas depressivos persistem cronicamente (Keller *et al.*, 1986; Angst, 1986; Scott, 1988; Paykel, 1994; Judd *et al.*, 1998; veja também a 2ª Parte destas diretrizes [Bauer *et al.*, no prelo]). O TDM se associa a morbidade e mortalidade consideráveis e, para muitos, um episódio inicial de depressão evolui para uma doença crônica recorrente e debilitante com comprometimentos significativos e difusos da função psicossocial (Klerman e Weissman, 1992; Mintz *et al.*, 1992; Judd *et al.*, 2000a; Hirschfeld *et al.*, 2000). Estudos investigando os efeitos da depressão

Tabela 1. Classificação e critérios de transtorno depressivo maior (DSM-IV) e episódio depressivo (CID-10)

DSM-IV ^a (código)	CID-10 ^b (código)
Transtorno depressivo maior A. Episódio único (296.2x) B. Recorrente (293.x)	A. Episódio depressivo <ul style="list-style-type: none"> • Leve (F32.0): pelo menos dois sintomas típicos mais pelo menos dois outros sintomas comuns; nenhum dos sintomas intenso • Moderada (F32.1): pelo menos dois sintomas típicos mais pelo menos três outros sintomas comuns; alguns sintomas acentuados • Grave (32.2): todos os três sintomas típicos mais pelo menos quatro outros sintomas comuns; alguns sintomas de intensidade alta
Critérios resumidos para episódio depressivo maior: A. Ao longo das 2 últimas semanas, 5 das seguintes características devem estar presentes a maior parte do dia ou quase todos os dias (é preciso incluir 1 ou 2): <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor depressivo 2. Perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades 3. Perda ou ganho de peso significativo (mais de 5% de alteração em 1 mês) ou aumento ou diminuição do apetite quase todos os dias 4. Insônia ou hipersonia 5. Agitação ou retardo psicomotor (observado por outros) 6. Cansaço ou perda de energia 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (não simplesmente auto-recriminação a respeito de estar doente) 8. Diminuição da capacidade de pensar ou de se concentrar ou indecisão (por relato subjetivo ou observação de outros) 9. Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer) ou idéias suicidas recorrentes ou tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio B. Os sintomas podem causar sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento social, profissional ou de outras áreas de função importantes. C. Os sintomas não se devem a um fator ou doença física/orgânica (p.ex., abuso de drogas, medicação, afecção clínica geral). D. Os sintomas não são mais bem explicados por luto (embora este possa ser complicado por depressão maior).	Critérios resumidos de episódio depressivo: Duração mínima do episódio: cerca de 2 semanas Sintomas típicos: <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor depressivo 2. Perda de interesse e prazer 3. Redução da energia; aumento do cansaço Outros sintomas comuns: <ol style="list-style-type: none"> 1. Redução da concentração e da atenção 2. Redução da auto-estima e da autoconfiança 3. Idéias de culpa e inutilidade 4. Agitação ou retardo psicomotor 5. Idéias ou atos de dano a si próprio ou suicídio 6. Distúrbios do sono 7. Diminuição do apetite.

^a 4ª Revisão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders da American Psychiatric Association* (American Psychiatric Association, 1994)

^b 10ª Revisão da *Classificação Internacional de Doenças* (Organização Mundial da Saúde, 1992)

sobre a qualidade de vida relacionada à saúde demonstram decréscimos que são iguais aos dos pacientes com doenças clínicas crônicas ou que até os excedem, podendo ser citados como exemplos a cardiopatia isquêmica ou o diabetes melito (Wells *et al.*, 1989b; AHCPR, 1999; Unützer *et al.*, 2000a).

A conseqüência mais séria do TDM é o suicídio. Estima-se que cerca de 50% dos pacientes depressivos façam pelo menos uma tentativa de suicídio durante a vida. Já está bem estabelecido que os pacientes com transtornos afetivos têm risco de suicídio mais elevado do que a população geral (Angst, 1999b). No entanto, nenhum fator de risco ou classificação de subtipo diagnóstico demonstrou prever confiavelmente o suicídio (Bostwick e Pankratz, 2000). Em uma metanálise recente, a prevalência de suicídio durante a vida baseou-se na intensidade do ambiente de tratamento. A análise

mostrou que pacientes clinicamente depressivos que haviam sido hospitalizados por risco de suicídio têm, durante a vida, risco de suicídio de 8,6%. Os pacientes com transtornos afetivos hospitalizados sem especificação quanto ao potencial suicida têm uma taxa de suicídio durante a vida de 4%. A prevalência de suicídio durante a vida toda para populações mistas de pacientes internados ou não foi de 2,2%, e abaixo de 0,5% para a população sem doenças afetivas (Bostwick e Pankratz, 2000). A depressão também aumenta substancialmente o risco de morte por doença cardiovascular (Wulsin *et al.*, 1999).

O recente *Global Burden of Disease Study* estimou que a depressão maior unipolar seja o quarto maior contribuinte para a carga global de doença (mortalidade e incapacidade prematuras). Com o acréscimo do suicídio, a carga da depressão maior unipolar aumentou quase

40% (Murray e Lopez, 1997a). Por volta do ano de 2020, projeta-se que o TDM seja o segundo maior contribuinte para a carga global de doença, atrás apenas de doença cardíaca (Murray e Lopez, 1997b).

Além do sofrimento pessoal dos indivíduos e de sua família, a depressão impõe custos significativos sobre a sociedade (Brunello *et al.*, 1995). Como a depressão não costuma ser diagnosticada apropriadamente, sendo subtratada (Wells *et al.*, 1989a; Üstün e Sartorius, 1995; Unützer *et al.*, 2000b; Young *et al.*, 2001) e como começa a afetar muitas pessoas numa idade relativamente baixa, causa custos por um período mais longo. É importante determinar o custo econômico da doença, que inclui os custos totais diretos com atendimento à saúde e os custos indiretos (estimou-se que os últimos sejam muito mais altos que os custos diretos). Os custos diretos incluem aqueles com tratamento da saúde mental e todos os outros gastos de atendimento à saúde. Os custos indiretos incluem fatores tão variados quanto a produtividade perdida associada à morbidade e à mortalidade da depressão (Booth *et al.*, 1997). Estima-se que o custo anual dos totais de depressão sejam de aproximadamente US\$43,7 bilhões nos Estados Unidos (Greenberg *et al.*, 1993).

1.6 Indicações e objetivos do tratamento para transtorno depressivo maior

Indica-se tratamento antidepressivo específico a pacientes que satisfaçam os critérios diagnósticos para um episódio depressivo maior (DSM-IV) ou um episódio depressivo moderado a intenso (CID-10) (veja critérios e discrepâncias entre estes dois sistemas de classificação na Tabela 1). Os atuais critérios diagnósticos em ambos os sistemas de classificação representam um consenso clínico e histórico sobre os sintomas e sinais mais proeminentes e importantes da doença depressiva. Os indivíduos afetados apresentam ampla variação

de sintomas e sinais clínicos (Fava e Kendler, 2000). Também se deve enfatizar que a síndrome clínica da depressão maior/episódio depressivo compreende um grupo heterogêneo de diferentes tipos de depressão, variando das afecções determinadas biologicamente (antigamente chamadas “endógenas”) às mais dependentes de eventos (antigamente chamadas “reativas”) (Tabela 2). No entanto, não se demonstrou que seja útil, em geral, estabelecer distinção entre esses diferentes tipos quando se fazem as recomendações de tratamento (Anderson *et al.*, 2000).

Antes do início do tratamento, deve-se desenvolver um plano de tratamento abrangente com base no histórico de tratamentos anteriores, achados clínicos atuais (p.ex., presença de sintomas psicóticos, de agitação, de ansiedade ou de sintomas atípicos), intensidade da doença e do risco de suicídio. Sempre que possível, devem-se considerar as preferências e experiências de tratamento anteriores do paciente. Se houver indicação (p.ex., se houver concomitância de características psicóticas ou potencial suicida), deve-se cogitar a necessidade de tratamento com o paciente hospitalizado em um estabelecimento especializado.

Há objetivos agudos, intermediários e de longo prazo para o tratamento de transtorno depressivo maior. O objetivo final da fase aguda do tratamento é obter a remissão. Há um consenso de que os critérios para remissão devam envolver pelo menos duas coisas: o paciente deve estar assintomático (não satisfazer os critérios para diagnóstico do transtorno e ter mínimos sintomas residuais) e ter melhora das funções psicossocial e profissional. O objetivo intermediário é impedir a recidiva, eliminar qualquer sintoma residual e restaurar os pacientes ao seu nível anterior de funcionamento. O objetivo de longo prazo é impedir episódios futuros (profilaxia) (AHCPR, 1993; American Psychiatric Association, 2000; Bauer e Helmchen, 2000).

Tabela 2. Classificação clínica tradicional de transtornos depressivos e códigos correspondentes na CID-9^a e CID-10^b

Classificação clínica tradicional	Classificação na CID-10	Código na CID-10	Código na CID-9
Depressão endógena unipolar	Episódio depressivo ^c	F 32	296.1
	Transtorno depressivo recorrente ^c	F 33	296.1
Depressão endógena bipolar	Transtorno afetivo bipolar, episódio de depressão no momento	F31	296.3
Depressão neurótica	Distímia	F34.1	300.4
Reação de ajuste	Transtornos de ajuste	F43.2	309
Reação depressiva breve	Reação depressiva breve	F43.22	309.0
Reação depressiva prolongada	Reação depressiva prolongada	F43.21	309.1
Depressão orgânica em afecção física	Transtorno depressivo orgânico	F06.32	294.8
Demência senil com características depressivas	Demência, sintomas predominantemente depressivos	F03.x3	290.2

^a 9^a Revisão da Classificação Internacional de Doenças (Organização Mundial da Saúde, 1978)

^b 10^a Revisão da Classificação Internacional de Doenças (Organização Mundial da Saúde, 1992)

^c Intensidade corrente do episódio: leve (F32.0, F33.0), moderada (F32.1, F33.1), alta (F32.2, F33.2)

A evolução típica de um episódio depressivo maior, incluindo o risco de recorrência e a abordagem de tratamento estruturada correspondente, foi representada em um modelo desenvolvido por Kupfer *et al.* (Kupfer, 1993). Nesse modelo, as três fases de tratamento correspondem aos três estágios da doença: (1) terapia aguda, (2) terapia de continuação e (3) terapia de manutenção. A *fase aguda* da terapia cobre o período do início do tratamento à remissão, que é o objetivo terapêutico primário (geralmente atingido com uma pontuação ≤ 7 na Escala para Depressão de Hamilton com 17 itens) (Frank *et al.*, 1991; Kupfer, 1993). O termo “resposta ao tratamento” descreve um estado de melhora das condições do paciente com qualidade suficiente que dê ao médico que faz o tratamento a impressão de um grau de melhora global pelo menos moderado e redução $\geq 50\%$ da sintomatologia depressiva (Thase, 1990). Se o nível pré-mórbido de funcionamento for inteiramente restabelecido pela terapia aguda, considera-se que há remissão (veja definições dos termos relacionados à resposta ao tratamento no Capítulo 2.1.4) (Kupfer, 1993). A *fase de continuação* vem após a fase aguda para preservar e estabilizar a remissão. É a fase em que o tratamento se prolonga por certo período a fim de prevenir um retorno da depressão. Se a síndrome depressiva retornar durante a terapia de continuação, terá ocorrido recidiva. Quando o paciente estiver assintomático por aproximadamente seis meses, terá ocorrido recuperação do episódio. A recuperação poderá ser confirmada pela ausência contínua de sintomas depressivos depois de suspensa a medicação. Recuperação aplica-se apenas a episódios individuais da doença e não implica que o paciente esteja livre de recorrências se a terapia profilática for descontinuada (Bauer e Helmchen, 2000). O *tratamento de manutenção* por longo prazo visa à prevenção de um novo episódio de depressão. As diretrizes para o tratamento de manutenção de transtorno depressivo maior unipolar será dada na 2ª Parte destas diretrizes (Bauer *et al.*, no prelo).

2 Tratamento da fase aguda do transtorno depressivo maior

Estas diretrizes começam no ponto onde: (1) foi feito o diagnóstico de transtorno depressivo maior por um médico de acordo com um dos dois sistemas de classificação estabelecidos, a Classificação Internacional de Doenças (CID-10; World Health Organization, 1992) ou o Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994); (2) foram minuciosamente considerados outros transtornos psiquiátricos concomitantes (mania, transtornos esquizoafetivos, abuso/dependência de álcool ou substâncias psicoativas, transtornos ansiosos, transtornos alimentares, transtornos de personalidade) e distúrbios somáticos (p.ex., endócrinos, neurológicos, auto-imunes, distúrbios infecciosos, carcinomas) e (3) outros fatores (p.ex., medicamentos não-psiquiátricos

ou fatores de estresse psicossocial) que poderiam contribuir para uma síndrome depressiva ou interferir no tratamento. Deve-se enfatizar que é tarefa do médico a avaliação inicial de depressão, incluindo um cuidadoso exame somático.

Os tratamentos mais comuns para transtorno depressivo maior serão analisados a seguir, com um enfoque sobre intervenções no tratamento somático. Existem vários medicamentos para serem usados isoladamente ou combinados. Independentemente da escolha da intervenção de tratamento específica, os componentes da conduta psiquiátrica e do “apoio psicoterapêutico” geral (Thase e Howland, 1994; American Psychiatric Association, 2000) devem ser iniciados e continuados durante o tratamento inteiro. Esses componentes incluem: determinar o plano de tratamento e o local do tratamento; estabelecer e manter uma aliança terapêutica; monitorar e reavaliar a adequação do diagnóstico; monitorar a resposta do paciente ao tratamento, os efeitos colaterais e as condições médicas gerais e aumentar a adesão ao tratamento, fornecendo orientação aos pacientes e familiares (American Psychiatric Association, 2000). Durante a fase aguda do tratamento, recomendam-se consultas uma ou duas vezes por semana. Durante a fase de continuação, a frequência das consultas pode variar, mas recomenda-se a cada um a dois meses.

2.1 Antidepressivos

Uma das conquistas mais importantes no tratamento da depressão maior foi o desenvolvimento dos antidepressivos. Desde a introdução do primeiro antidepressivo tricíclico (ATC), a imipramina, em 1957, foram introduzidos no arsenal farmacoterapêutico muitos tipos diferentes de antidepressivos. Atualmente há pelo menos 35 antidepressivos diferentes disponíveis no mundo todo; entretanto, varia consideravelmente a disponibilidade nos mercados de países individuais (Tabela 3).

Os antidepressivos “mais modernos” foram desenvolvidos para atuar especificamente nos sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, mas com menos efeitos colaterais, início de ação mais rápido e menos toxicidade que os ATCs (Leonard, 1995; Feighner, 1999; Montgomery, 1999; Möller, 2000). No entanto, as classes de antidepressivos atualmente à disposição diferem um pouco em sua eficácia antidepressiva. Não existem evidências definitivas de que qualquer classe de antidepressivos seja mais eficaz ou tenha início de ação mais rápido do que outra, embora possa haver diferenças para alguns tipos de depressão (veja adiante) (AHCPR, 1993; Potter e Schmidt, 1997; AHCPR, 1999; American Psychiatric Association, 2000; Anderson, 2001). Também não há diferença clara quanto à eficácia entre os antidepressivos individuais. Todos os antidepressivos atualmente à disposição produzem respostas ao tratamento de 50% a 75% em pacientes com depressão moderada a intensa.

Tabela 3. Antidepressivos: modo de ação e doses comumente usadas

Nome genérico ^a (em ordem alfabética)	Classificação Estrutural Tradicional	Classificação Funcional/Ação Farmacológica Primária ^b	Dose de Início ^c (mg/dia)	Dose Padrão ^d (mg/dia)	Níveis Plasmáticos ^e (Faixa terapêutica) (ng/mL)
Amineptina		IRD	100	200-300	
Amitriptilina ^f	ATC	IRN>IRS	25-50	100-300	80-200
Amoxapina	ATetraC	IRN>IRS	50	100-400	
Bupropiona ^g		IRD	150	150-450	
Citalopram		IRS	20	20-40 (60)	
Clomipramina ^h	ATC	IRS>IRN	25-50	100-250	175-300
Desipramina	ATC	IRN	25-50	100-300	100-300
Dibenzepina	ATC	IRN>IRS	120-180	240-720	
Doslepinina	ATC	IRN>IRS	75	75-150	
Dotiepinina	ATC	IRN>IRS	25-50	100-300	
Doxepina	ATC	IRN>IRS	25-50	100-300	
Fluoxetina		IRS	20	20-40 (60)	
Fluvoxamina		IRS	50	100-250	
Imipramina	ATC	IRN>IRS	25-50	100-300	175-300
Isocarboxazida ⁱ	IMAO		20	20-60	
Lofepamina	ATC	IRN	70	140-210	
Maprotilina	ATetraC	IRN	25-50	150-225	
Mianserina		5-HT ₂ , α ₁ , + α ₂	30	60-120	
Milnaciprana		IRS + IRN	50-100	100-200	
Mirtazapina		5-HT ₂ + 5-HT ₃ , α ₂ >α ₁	15	15-45	
Moclobemida		IRMA (MAO-A)	150	300-600	
Nefazodona		5-HT ₂ >IRS	100	300-600	
Nortriptilina	ATC	IRN	25-50	75-200	70-170
Paroxetina		IRS	20	20-40(60)	
Fenelzina ⁱ		IMAO	15	30-90	
Protriptilina	ATC	IRN>IRS	10	20-60	
Reboxetina		IRN	4-8	8-12	
Sertralina		IRS	50	50-200	
Setiptilina	ATetraC	5-HT ₂ , α ₁ +α ₂	3	3-6	
Tianeptina	ATC	ERS	12,5	25-37,5	
Tranilcipromina ⁱ		IMAO	10	20-60	
Trazodona		5-HT ₂ , α ₁ > IRS	50-100	200-600	
Trimipramina	ATC	IRN>IRS	25-50	100-300	
Venlafaxina		IRS+IRN	37,5-75	75-375	200-450
Viloxazina		IRN	100	200-500	

^a Disponibilidade nos mercados difere consideravelmente entre os países.

^b Veja abreviações; extraídas de: Richelson, 1994; Bezchlibnyk-Butler e Jeffries, 1996; Anderson et al., 2000; Kent, 2000; Richelson, 2001.

^c Podem ser necessárias doses mais baixas para iniciar nos adultos idosos (>60) ou em pacientes com doença clínica comórbida (especialmente doenças cardiovasculares; veja texto).

^d As doses-padrão, em geral, são mais baixas no Japão.

^e Dados somente para os antidepressivos com faixa terapêutica bem estabelecida (Perry et al., 1994).

^f Dor crônica.

^g Abandono do tabagismo.

^h Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

ⁱ Transtornos ansiosos (transtornos de pânico, TEPT, fobia social).

^j Transtorno da ansiedade generalizada.

Abreviações:

α₁ = antagonismo no receptor alfa₁,

α₂ = antagonismo no receptor α₂.

IRD = inibição da recaptção da dopamina.

5-HT₂ = antagonismo no receptor 5-HT₂.

5-HT₃ = antagonismo no receptor 5-HT₃.

IMAO = inibição irreversível da monoamina oxidase (MAO).

IRN = inibição da recaptção da noradrenalina.

IRS = inibição da recaptção da serotonina (5-HT).

ERS = estimulação da recaptção da serotonina.

IRMA = inibição reversível da monoamina oxidase A (MAO-A).

ATC = antidepressivo tricíclico.

ATetraC = antidepressivo tetracíclico.

Desse modo, a seleção de um antidepressivo em particular para um determinado paciente depende de vários fatores que devem ser considerados (adaptado de AHCPR, 1993): experiência anterior com a medicação (resposta positiva/negativa), afecções clínicas concomitantes que possam piorar com o uso de antidepressivos selecionados, uso concomitante de medicamentos não-psiquiátricos que possam levar a interações medicamentosas negativas, efeitos colaterais de curto e de longo prazos do medicamento (efeitos colaterais que afetam a qualidade de vida e são críticos para a satisfação e a adesão dos pacientes), características atípicas do episódio depressivo, tipo de depressão, experiência do médico no uso da medicação, antecedentes do paciente quanto à adesão à medicação, antecedentes da resposta dos parentes em primeiro grau à medicação, preferências do paciente e custo e disponibilidade dos antidepressivos específicos. Deve-se enfatizar que certos indivíduos podem mostrar resposta consistente a uma classe de antidepressivos, mesmo que isto não se reflita particularmente no subtipo clínico.

O tratamento bem-sucedido de pacientes depressivos com medicamentos específicos inclui a orientação dos pacientes e de suas famílias quanto às opções de tratamento existentes, tempo necessário para se obter a resposta, efeitos colaterais precoces, como lidar com estes e duração esperada para o tratamento. Para reduzir os efeitos colaterais precoces que podem interferir na adesão ao medicamento, é particularmente recomendável um início lento da administração da medicação (veja Tabela 3). As dificuldades e barreiras à adesão à medicação devem ser antecipadas e abordadas de maneira proativa em cada contato com o paciente. Os efeitos colaterais de curto e longo prazos são grandes contribuintes para a descontinuação do tratamento.

2.1.1 Classificação e eficácia

As classificações de antidepressivos usados na prática clínica se baseiam principalmente em fatores históricos, bem como em propriedades estruturais e farmacológicas, mas infelizmente nem sempre seguem uma abordagem sistemática. Tradicionalmente, os antidepressivos foram agrupados nas seguintes categorias principais: antidepressivos tricíclicos, antidepressivos tetracíclicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) (incluindo os IMAOs irreversíveis e os inibidores reversíveis da monoamina oxidase A [IRMA]) e “outros” antidepressivos (incluindo os inibidores da recaptção de serotonina-noradrenalina [IRSNs], antagonistas dos receptores 5-HT₂, inibidores da recaptção da noradrenalina [IRNs], inibidores da recaptção de dopamina-noradrenalina). Tais categorias são usadas nestas diretrizes; entretanto, em virtude dessa classificação não-sistemática, os antidepressivos são relacionados na Tabela 3 em ordem alfabética.

Está bem estabelecida a eficácia dos antidepressivos “mais antigos”, incluindo tricíclicos, tetracíclicos e inibidores irreversíveis da MAO no tratamento de transtorno depressivo maior em numerosos estudos controlados com placebo (todas as classes Nível A) (Khan *et al.*, 2000; Storosum *et al.*, 2001). Estima-se, com base em ensaios clínicos duplo-cegos, que 50% a 75% dos pacientes com depressão maior moderada a intensa respondam aos antidepressivos tri e tetracíclicos, em comparação a 25% a 33% dos tratados com placebo (American Psychiatric Association, 2000). No entanto, a magnitude do efeito é um tanto modesta, em comparação ao placebo, nas formas mais leves de depressão maior, particularmente nos estudos de atendimento primário (Nível A) (Paykel *et al.*, 1988; Anderson *et al.*, 2000).

De maneira semelhante, numerosos ensaios clínicos controlados e duplo-cegos demonstraram eficácia superior dos ISRSs, em comparação ao placebo (Nível A) (Bech *et al.*, 2000; Khan *et al.*, 2000; Mace e Taylor, 2000). Um recente artigo abrangente da Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, 1999) indicou que os antidepressivos “mais modernos” (definidos como aqueles lançados no mercado desde 1980, incluindo os ISRSs) são tratamentos eficazes para depressão maior e têm eficácia semelhante a dos antidepressivos “mais antigos” (lançados no mercado antes de 1980, incluindo os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos e os inibidores irreversíveis da MAO). Numerosos ensaios clínicos provaram que os antidepressivos “mais modernos” são mais eficazes que placebo, apresentando taxas de resposta de 50% para o tratamento ativo, em comparação a 32% para placebo (Nível A) (AHCPR, 1999).

Embora sua eficácia seja comparável à dos antidepressivos tricíclicos, os IMAOs “mais antigos” (irreversíveis) (incluindo a tranilcipromina e a fenelzina) geralmente não são considerados tratamentos de primeira escolha em razão do risco de uma crise hipertensiva potencialmente fatal ou síndrome da serotonina (veja adiante) em pacientes que ingerem alimentos contendo tiramina (p.ex., queijo envelhecido, carnes envelhecidas ou curadas, molho de soja e condimentos com soja, peixe salgado e vinho tinto) ou usam certos medicamentos (American Psychiatric Association, 2000).

2.1.2 Eficácia e tolerabilidade comparativas

Os numerosos tricíclicos têm eficácia igual, mas diferem quanto ao perfil de efeitos colaterais, com uma vantagem para a segunda geração em relação à primeira (Nível A) (Tabela 4) (Hotopf *et al.*, 1997). Em relação aos ISRSs, o grupo de antidepressivos atualmente mais prescrito no mundo todo, recente metanálise de 20 estudos comparativos sobre tratamento agudo com os cinco ISRSs atualmente disponíveis (Tabelas 3 e 4) não mostrou diferença significativa entre os compostos individuais (Nível A) (Edwards e Anderson, 1999). Embora faltem

Tabela 4. Perfis de efeitos colaterais dos antidepressivos^a

Nome enérico (em ordem alfabética)	Ânticolinérgico ^b	Náuseas/ gastrointestinais	Sedação	Insônia/ agitação	Disfunção sexual	Hipotensão ortostática	Ganho de peso	Efeitos adversos específicos	Letalidade na superdosagem
Amineptina	-	+	-	++	+	+	+	Risco de abuso (efeitos semelhantes aos das anfetaminas)	Baixa
Amitríptilina	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Amoxapina	+++	-	+	++	+	+	+		Alta
Bupropiona	+	+	-	+	-	-	-		Baixa
Citalopram	-	++	-	++	++	-	-		Baixa
Clomipramina	+++	+	+	+	++	++	++	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Moderada
Desipramina	+	-	-	++	+	+	+	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Dibenzepina	+	-	+	-	+	+	+	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Moderada
Doslepiná	++	-	++	-	+	+	+	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Dotiepiná	+++	-	+++	-	+	+++	+++	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Doxepina	+++	-	+++	-	++	+++	+++	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Fluoxetina	-	++	-	++	++	-	-	Efeitos inibitórios sobre CYP2D6 ^d	Baixa
Fluvoxamina	-	++	+	++	++	-	-	Efeitos inibitórios sobre CYP1A2, CYP2C19 ^d	Baixa
Imipramina	++	-	+	++	+	++	++	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Isocarboxazida	+	+	-	+=	+	++	+	Crise hipertensiva ^e ; risco de síndrome da serotonina ^f	Alta

Tabela 4. Perfis de efeitos colaterais dos antidepressivos^a (continuação)

Nome enérico (em ordem alfabética)	Ânticolinérgico ^b	Náuseas/ gastrointestinais	Sedação	Insônia/ agitação	Disfunção sexual	Hipotensão ortostática	Ganho de peso	Efeitos adversos específicos	Letalidade na superdosagem
Lofepamina	+	-	+	++	+	+	+	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Baixa
Maprotilina	++	-	++	-	-	++	++	Aumento do risco de crises convulsivas	Alta
Mianserina	+	-	++	-	-	+	+	Discrasia sanguínea (rara)	Baixa
Milnaciprana	-	++	-	++	++	-	-		Baixa
Mirtazapina	-	-	++	-	-	+	++		Baixa
Moclobemida	+	+	-	+	-	-	-		Baixa
Nefazodona	+	+	++	-	-	+	+	Efeitos inibitórios sobre CYP3A4 ^d	Baixa
Nortriptilina	+	-	+	+	+	+	+	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Paroxetina	+	++	-	++	++	-	-	Efeitos inibitórios sobre CYP2D6 ^d	Baixa
Fenelzina	+	+	+	++	++	++	+	Crise hipertensiva; ^e risco de síndrome da serotonina ^f	Alta
Protriptilina	+++	-	+	++	+	++	+	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Reboxetina	-	+	-	++	+	++	-		Baixa
Sertralina	-	++	-	++	++	-	-		Baixa
Setiptilina	+	-	++	-	+	+	+		Moderada
Tianeptina	+	+	-	+	-	-	-	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Baixa
Tranilcipromina	+	+	+	++	+	++	+	Crise hipertensiva; ^e risco de síndrome da serotonina ^f	Alta
Trazodona	-	+	++	-	++	+	+	Priapismo (raro)	Baixa
Trimipramina	++	-	+++	-	+	++	++	Alterações do ECG ^c ; pode baixar o limiar para crises convulsivas	Alta
Venlafaxina	-	++	-	++	++	-	-	Hipertensão	Baixa
Viloxazina	-	+	-	++	-	-	-		Baixa

Categories de força dos efeitos colaterais: +++ (alto/forte), ++ (moderado), + (leve), - (muito pouco/ausente).

^a Estes perfis de efeitos colaterais dos antidepressivos não são abrangentes e são para comparação aproximada apenas. Os detalhes sobre os fármacos e as advertências e interações em potencial devem ser consultados em livros/revisões (p.ex., Bezchlibnyk-Butler e Jeffries, 1996; Benkert e Hippus, 2000; Kent, 2000), na literatura primária ou nas informações completas de prescrição que constam da bula do medicamento.

^b Estes se referem a sintomas comumente causados por bloqueio dos receptores muscarínicos, incluindo boca seca, sudorese, visão turva, constipação e retenção urinária.

^c Atrasos de condução.

^d Somente os efeitos inibitórios sobre as enzimas do CYP450 hepático que demonstraram ser clinicamente relevantes; veja detalhes em Brasen (1998) e Kent (2000).

^e Aumento do risco quando há consumo de alimentos contendo tiramina e fármacos simpatomiméticos.

^f Em combinação com serotonérgicos.

diferenças robustas em tolerabilidade, efeitos colaterais e risco teórico de interações medicamentosas, existem diferenças sutis que podem ser importantes para selecionar o ISRS apropriado para determinado paciente (Edwards e Anderson, 1999; Peretti *et al.*, 2000; Stahl, 2000). Para pacientes não internados, metanálises revelaram eficácia global comparável dos IMAOs irreversíveis “mais antigos” (fenelzina, isocarboxazida e tranilcipromina) (Nível A) (Thase *et al.*, 1995; American Psychiatric Association, 2000). Em uma metanálise, o “mais recente” inibidor seletivo reversível da MAO-A, a moclobemida, demonstrou ser discretamente menos eficaz, porém mais bem tolerado, que os IMAOs “mais antigos” (Nível B) (Lotufo-Neto *et al.*, 1999). A moclobemida demonstrou eficácia igual, em comparação à imipramina, num ensaio clínico controlado com placebo (Versiani *et al.*, 1989).

Em geral, não há diferenças clinicamente significativas de eficácia e efetividade entre os antidepressivos tricíclicos e os ISRSs (Nível A) (Möller *et al.*, 1994; Anderson, 2000; American Psychiatric Association, 2000; Bech *et al.*, 2000; Geddes *et al.*, 2001). Há evidências, a partir de uma metanálise, incluindo 102 EACs, de que os ATCs possam ser mais eficazes que os ISRSs em pacientes hospitalizados (que freqüentemente apresentam características melancólicas) e em pacientes com doença grave (Nível A) (Anderson, 2000; American Psychiatric Association, 2000). No entanto, em outra metanálise de menos EACs, usando metodologia diferente, verificou-se que a vantagem dos ATCs em relação aos ISRSs não chegou à significância estatística (Geddes *et al.*, 2001). Outra metanálise recente de 186 EACs revelou que a amitriptilina é menos tolerada que os tricíclicos/tetracíclicos e ISRSs, embora um número um pouco maior de pacientes tratados com amitriptilina tivesse recuperação do que os tratados com um antidepressivo alternativo (Barbui e Hotopf, 2001). Ao contrário, os ISRSs são, em geral, mais bem tolerados que os ATCs e mostram taxas mais baixas de descontinuação do tratamento de modo geral (Nível A) (Simon *et al.*, 1996; AHCPR, 1999; Anderson, 2000; Bech *et al.*, 2000; Peretti *et al.*, 2000). Os ISRSs são mais seguros e têm perfis de tolerabilidade mais altos em comparação aos antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, produzindo menos efeitos colaterais anticolinérgicos e menos toxicidade cardiovascular (Nível A) (Mace e Taylor, 2000; Peretti *et al.*, 2000). Desse modo, os ISRSs e outros “antidepressivos mais modernos” são os medicamentos de primeira escolha para depressão leve a moderada, particularmente no paciente não internado e em ambiente de atendimento primário, bem como nos pacientes com doenças cardiovasculares (Kasper, 1997; Shores *et al.*, 1998).

Em relação à eficácia comparativa entre os antidepressivos “mais modernos”, recentes metanálises sugeriram eficácia superior da venlafaxina em comparação aos ISRSs (Einarson *et al.*, 1999; Thase *et al.*, 2001; Anderson, 2001).

Os efeitos colaterais variam entre as classes e, em certo grau, entre agentes individuais (Tabela 4). Afecções clínicas não-psiquiátricas concomitantes favorecem alguns agentes em relação a outros em razão de seu perfil de efeitos colaterais. Por exemplo, para pacientes com coronariopatia, indicam-se medicamentos que não reduzam a pressão arterial e não estejam associados a alterações da condução cardíaca (p.ex., bupropiona, ISRSs, mianserina). Entre os tricíclicos, as aminas secundárias (p.ex., desipramina, nortriptilina) têm menos efeitos colaterais em comparação às aminas terciárias (p.ex., amitriptilina, imipramina). Se os tricíclicos forem selecionados para o idoso, as aminas secundárias serão preferidas por sua taxa mais baixa de efeitos colaterais anticolinérgicos. Os efeitos colaterais mais freqüentes dos ATCs e tetracíclicos são: anticolinérgicos/antimuscarínicos (boca seca, constipação, visão embaçada, retenção urinária e taquicardia), cardiovasculares (bloqueio alfa-adrenérgico, hipotensão ortostática, bradiaritmias, taquicardia), anti-histaminérgicos (sedação), ganho de peso e neurológicos (mioclonias leves, crises convulsivas nas superdosagens, delírio em pacientes idosos) (Tabela 4). Portanto, os ATCs e tetracíclicos não devem ser usados por pacientes com distúrbios cardiovasculares moderados a intensos (Shores *et al.*, 1998), glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia da próstata, quando houver comprometimento cognitivo, crises convulsivas e *delirium*.

Os efeitos colaterais mais freqüentes dos ISRSs são: gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), ativação/inquietação (exacerbação da inquietação, agitação, distúrbios do sono), disfunção sexual (perda da função erétil ou ejaculatória nos homens, perda da libido e anorgasmia em ambos os gêneros) e neurológicos (exacerbação de enxaqueca, cefaléias e cefaléias de tensão) (Tabela 4). Os ISRSs devem ser usados com certa cautela quando esses sintomas preexistirem e puderem ser exacerbados com o tratamento. É contra-indicado o uso de ISRSs combinados ou pouco antes/depois de tratamento com IMAO em razão do risco de síndrome serotoninérgica. Essa síndrome costuma ser resultado da interação entre inibidores irreversíveis da MAO e ISRSs, mas também pode ocorrer com outros serotoninérgicos (p.ex., clomipramina, L-triptofano, fenfluramina, bupropiona, venlafaxina, milnacipram, nefazodona e trazodona). O quadro clínico mais freqüente da síndrome serotoninérgica é de alterações do estado mental, inquietação, mioclonias, hiper-reflexia, tremores, dor abdominal, diarreia (Sternbach, 1995). Os antidepressivos com menor risco de disfunção sexual são (em ordem alfabética): amineptina, bupropiona, mirtazapina, moclobemida e nefazodona (Ferguson, 2001; Montejo *et al.*, 2001; veja as diretrizes sobre conduta nos efeitos colaterais sexuais dos antidepressivos, Zajecka, 2001). A Tabela 4 traz mais informações sobre os efeitos colaterais mais freqüentes dos outros antidepressivos mais modernos.

Uma análise de 206 ensaios clínicos randomizados e controlados avaliando a tolerabilidade dos antidepressivos “mais modernos” *versus* “mais antigos” para depressão (principalmente depressão maior) indicou as seguintes diferenças entre os medicamentos “mais recentes” e os ATCs (AHCPR, 1999): em comparação aos ISRSs, os ATCs resultaram em taxas significativamente mais altas de boca seca (diferença de taxas [DT] de 30%), constipação (DT de 12%), tonturas (DT de 11%), embaçamento visual (DT de 4%) e tremores (DT de 4%). Em comparação aos ATCs, os ISRSs resultaram em taxas significativamente mais altas de diarreia (DT de 10%), náuseas (DT de 10%), insônia (DT de 7%) e cefaléia (DT de 3%). Menos pacientes tomando ISRSs ou inibidores reversíveis da MAO descontinuaram o tratamento em razão de efeitos adversos, em comparação aos ATCs (AHCPR, 1993).

2.1.3 Quadro clínico específico que influencia o plano de tratamento

O grau de benefício com o tratamento adequado parece aumentar com a intensidade da depressão. Para episódios depressivos leves, o benefício do tratamento com antidepressivos é incerto; orientação, apoio e resolução dos problemas são as alternativas de tratamento (Anderson *et al.*, 2000). Indivíduos com um episódio depressivo maior frequentemente apresentam características e sintomas além dos exigidos para satisfazer o DSM-IV (ou CID-10) (Tabela 1). Há uma certa indicação de que diferentes subtipos de depressão maior respondam diferencialmente às várias classes de antidepressivos.

TDM com características melancólicas (as características típicas incluem perda do prazer em todas as atividades ou na maioria delas e/ou falta de reatividade do humor a estímulos geralmente agradáveis, despertar matinal muito antes da hora, piora matinal, perda de peso significativa, retardo psicomotor/agitação e uma qualidade distinta de humor depressivo diferente do luto): A maioria dos pacientes que preenchem os critérios do DSM-IV para subtipo melancólico apresenta quadros graves, mas nem todos os pacientes com “depressão grave” necessariamente têm características melancólicas. Os pacientes hospitalizados frequentemente apresentam características melancólicas. De acordo com metanálises, a paroxetina (Tignol *et al.*, 1992), a venlafaxina (Entsuah *et al.*, 1995) e a moclobemida (Angst e Stabl, 1992) são mais eficazes do que placebo em pacientes depressivos melancólicos e tão eficazes quanto os ATCs (Nível A). Nos estudos dinamarqueses DUAG, as taxas de remissão dos pacientes depressivos hospitalizados, a maioria dos quais com características melancólicas, foram significativamente mais altas naqueles tratados com clomipramina, em relação à paroxetina, ao citalopram e à moclobemida (Danish University Antidepressant Group 1986, 1993, 1999). Também há algumas evidências de que a amitriptilina e a clomipramina, bem como

a venlafaxina, possam ser mais eficazes que os ISRSs no tratamento de pacientes com depressão melancólica grave (Perry, 1996; Anderson, 2001).

TDM com características atípicas (as características são responsividade do humor em relação a eventos, hipersonia, ganho de peso, cansaço intenso, sensação de peso nos membros inferiores, sensibilidade à rejeição como traço de personalidade): Há algumas evidências de que os pacientes depressivos com características atípicas se beneficiem particularmente dos IMAOs irreversíveis (Nível B) (Quitkin *et al.*, 1991; Nierenberg *et al.*, 1998a). Em metanálise, fenelzina e tranilcipromina pareceram ser mais eficazes que a imipramina em pacientes não internados com características atípicas (Thase *et al.*, 1995).

Depressão suicida: O suicídio é um risco relevante nos pacientes com depressão maior. Tal risco deve ser avaliado no início e regularmente ao longo do tratamento (a frequência de tais avaliações depende da intensidade do potencial suicida, da presença de fatores de risco para suicídio e do local de tratamento). Os seguintes fatores se associam a um alto risco de suicídio: doença afetiva, pequeno controle de impulsos, sexo (homens entre 20 e 30 anos e acima dos 50 anos; mulheres entre 40 e 60 anos), antecedentes de tentativa de suicídio anterior, antecedentes familiares de comportamento suicida, antecedentes familiares positivos de transtorno afetivo de início precoce, abuso de substâncias psicoativas (particularmente álcool), estado civil (solteiro, divorciado ou viúvo), mudança súbita do *status* socioeconômico (perda de emprego, problemas financeiros, aposentadoria não desejada) e falta de apoio (Blumenthal, 1990; Appleby, 1992; Nordstrom *et al.*, 1995a,b; Angst, 1999b; Bostwick e Pankratz, 2000). Se o paciente tiver pensamentos ou intenções suicidas, será necessária a vigilância de perto, podendo-se considerar a internação numa ala psiquiátrica. Pode ser necessária a internação sem o consentimento do paciente. Os cuidados imediatos e intensivos devem ser iniciados, incluindo farmacoterapia agressiva e psicoterapia que aborde fatores psicossociais. Não existe uma medicação “anti-suicida” específica e com ação aguda, mas se recomenda não usar um antidepressivo que aumente a agitação (Tabela 4). Muitos médicos acrescentaram, com êxito, um neuroléptico ou benzodiazepina (Furukawa *et al.*, 2001) ao esquema de tratamento. Para pacientes considerados com probabilidade de superdosagem, recomenda-se prescrição de suprimento de antidepressivos potencialmente letais (p.ex., ATCs ou IMAO irreversíveis) apenas para uma semana a cada vez e que o antidepressivo escolhido seja o mais seguro em casos de superdosagem (Tabela 4; AHCPR, 1993). Em casos de potencial suicida grande, pode-se considerar a ECT precocemente (Capítulo 2.3). Também há algumas indicações de que o lítio tenha atividade “anti-suicida” quando administrado de forma profilática (v. 2ª Parte destas diretrizes [Bauer *et al.*, no prelo]).

Há informações sobre recomendações do tratamento para *TDM com características psicóticas (depressão delirante)* no Capítulo 2.6.1 (Antipsicóticos); para *TDM com padrão sazonal* no Capítulo 2.5 (Fototerapia); e para *TDM com características ansiosas (Depressão “Ansiosa”)* no Capítulo 4.1.1 (Transtornos ansiosos).

2.1.4 Avaliação da eficácia do tratamento inicial

Para avaliar a eficácia do tratamento inicial, é necessário administrar um antidepressivo por período definido e depois realizar uma avaliação da resposta do paciente (isto pode incluir o uso de escalas de autoavaliação pelo paciente e/ou escalas de classificações de observadores, como a escala Clinical Global Impression [CGI; Guy, 1976], a Hamilton Rating Scale for Depression [HRSD; Hamilton, 1960], a Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS; Montgomery e Åsberg, 1979] ou a Bech-Rafaelsen Melancholia Scale [BRMS; Bech e Rafaelsen, 1986]) (Rush e Kupfer, 2001). Para esclarecer os termos relevantes de resposta ao tratamento, sugerem-se os seguintes critérios:

- Falta de resposta: diminuição $\leq 25\%$ da intensidade dos sintomas basais
- Resposta parcial: diminuição de 26% a 49% da intensidade dos sintomas basais
- Resposta: diminuição $\geq 50\%$ da intensidade dos sintomas basais
- Resposta com sintomas residuais: resposta com remissão parcial
- Remissão: ausência de sintomas, definida por pontuação absoluta na escala (algumas vezes chamada resposta cheia ou remissão completa).

Evidências cada vez mais numerosas indicam que os ensaios clínicos de medicação de fase aguda devam durar pelo menos 6 semanas, e a definição da extensão completa da redução dos sintomas, de 8 a 10 semanas (Rush e Kupfer, 2001). Deve-se enfatizar que os responsivos nem sempre têm remissão (apenas aproximadamente dois terços das depressões responsivas não-resistentes têm remissão em ensaios clínicos de oito semanas). Koran *et al.* (2001) mostraram que 40% dos responsivos finalmente têm remissão durante a fase de continuação do tratamento. Se o tratamento inicial precisar ser descontinuado por efeitos colaterais intoleráveis, será justificado mudar para um tratamento diferente (veja adiante opções adicionais de tratamento).

2.1.5 Quando declarar falha do tratamento inicial

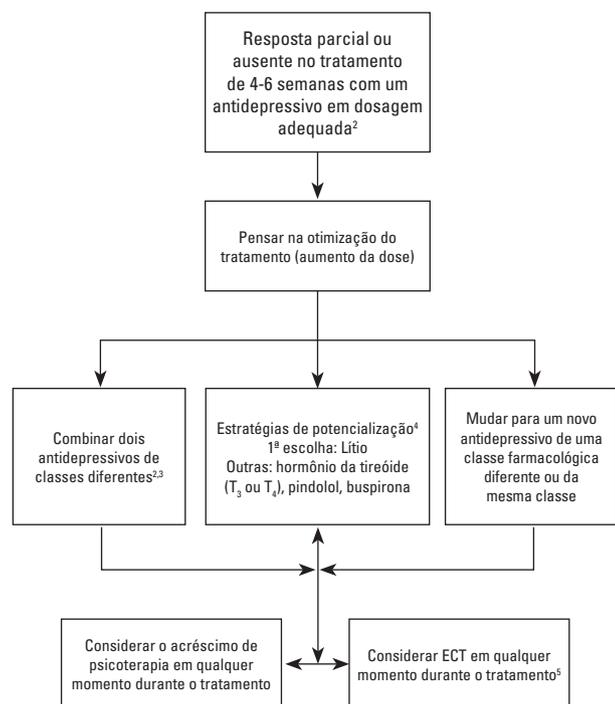
O médico precisa decidir quando descontinuar a medicação em uso. Mudar a estratégia de tratamento cedo demais pode levar a falsas conclusões, como a de que a medicação não esteja tendo efeito, e desestimular o paciente. Ao contrário, persistir ao longo de um período longo demais sem nenhuma resposta pode levar ao

prolongamento desnecessário do sofrimento do paciente e da duração do episódio. Desse modo, parece crucial escolher o momento certo para pensar numa mudança do plano de tratamento.

Se o paciente não demonstrar melhora depois de quatro semanas de tratamento com um antidepressivo em dose apropriada (Tabela 3), torna-se menos provável que ele/ela responda a esta medicação em particular mais tarde. Se o paciente demonstrar resposta parcial depois de quatro a seis semanas, torna-se mais provável que responda depois de 8 a 12 semanas de terapia. Dados de um ensaio controlado com fluoxetina sugeriram que, se o paciente não tiver tido uma redução de pelo menos 20% a 25% da intensidade dos sintomas após quatro semanas, então a probabilidade de uma resposta após 8 semanas será de cerca de 20% (Nierenberg *et al.*, 1995). Há algumas evidências de que os adultos idosos possam levar mais tempo para demonstrar resposta aos antidepressivos (até 12 semanas). Isso pode ser particularmente verdadeiro com a fluoxetina em razão de sua meia-vida muito longa, atingindo um *steady-state* somente depois de quatro a seis semanas. Em casos com resposta parcial nos quais sejam proeminentes as características de transtornos de personalidade e de estressores psicossociais, recomenda-se um prolongamento da tentativa de tratamento por 2 a 4 semanas (Frank e Kupfer, 1990).

2.1.6 Reavaliação do diagnóstico e otimização dos antidepressivos

Antes de se considerar a mudança da estratégia de tratamento, um primeiro passo deve ser a reavaliação do diagnóstico e a avaliação da adesão ao esquema de tratamento em uso. Deve-se analisar a adesão do paciente à medicação e, no caso de falta de adesão, suas razões devem se tornar um foco da intervenção terapêutica. Fatores farmacocinéticos que afetam os níveis plasmáticos dos antidepressivos também podem ser levados em consideração. Se for possível obtê-los, os níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos podem ser úteis para avaliação da adequação de uma tentativa de uso desses medicamentos (veja adiante e Tabela 3). É aconselhável fazer uma análise dos achados dos exames físicos e dos resultados laboratoriais para evitar deixar passar despercebidos afecções clínicas gerais coexistentes, medicamentos não-psiquiátricos ou abuso oculto de substância psicoativa que possam estar por trás ou associados ao episódio depressivo. Também devem-se considerar os estressores psicossociais persistentes como razão para falta de resposta ao tratamento. Também se recomenda a reavaliação da adequação da dose da medicação. Pode-se obter uma otimização do tratamento pelo aumento da dose do antidepressivo, particularmente em pacientes que tenham recebido apenas uma dose moderada (Figura 1).



¹ resposta parcial: 26%-49% de diminuição da intensidade dos sintomas basais; falta de resposta: ≤ 25% de diminuição da intensidade dos sintomas basais.

² Veja Tabela 3.

³ cuidado ao combinar inibidores irreversíveis da MAO (Capítulos 2.1.9.1 e 2.1.9.3).

⁴ Veja Tabela 5.

⁵ Veja indicações no Capítulo 2.3.

Figura 1. Gráfico de fluxo — Opções terapêuticas para os respondentes parciais para os não-responsivos¹ ao tratamento inicial com um antidepressivo em transtornos depressivos maiores.

2.1.7 Monitoração dos fármacos terapêuticos

A monitoração dos fármacos terapêuticos (MFT) consiste em dosar a concentração plasmática de um medicamento para averiguar se as concentrações estão acima, abaixo ou dentro de uma faixa terapêutica ótima. Outras indicações para MFT são determinar a absorção e a adesão à medicação e se um paciente é metabolizador “rápido” ou “lento” (veja adiante). A MFT é instrumento importante para avaliar a resposta clínica (pelo menos em alguns ATCs; a Tabela 3 traz as faixas; Perry *et al.*, 1994), determinando efeitos tóxicos e monitoração de interações medicamentosas indesejáveis. Especificamente, a MFT pode identificar o subgrupo de pacientes que tenham risco de desenvolver níveis plasmáticos excessivos de ATCs que possam resultar em toxicidade para o sistema nervoso central e para o sistema cardiovascular (Preskorn e Fast, 1991; Perry *et al.*, 1994; Brøsen, 1996).

Diferentemente de alguns ATCs, não há relação clara entre a eficácia clínica e a concentração plasmática dos ISRSs nem qualquer limiar que defina concentrações tóxicas. Portanto, não se recomenda a monitoração de rotina dos níveis plasmáticos de ISRSs; entretanto, eles podem influenciar as estratégias de posologia clínica e, desse modo, reduzir os custos do medicamento em

pacientes depressivos idosos (Lundmark *et al.*, 2000). Além disso, deve-se considerar que a depressão é fator de risco significativo de falta de adesão ao tratamento clínico (DiMatteo *et al.*, 2000). A MFT pode, portanto, ser útil em situações em que se suspeite de pouca adesão e quando houver falha terapêutica ou eventos tóxicos em dosagens clinicamente usadas (Rasmussen e Brøsen, 2000).

2.1.8 Farmacocinética e farmacogenética dos antidepressivos

As concentrações plasmáticas e a resposta aos antidepressivos variam consideravelmente entre os pacientes tratados com dosagens semelhantes. A maioria dos antidepressivos e antipsicóticos é metabolizada pelo sistema polimórfico do citocromo P450 (CYP450), um grupo grande de isoenzimas relacionadas localizadas primariamente no fígado. Das mais de 50 isoenzimas humanas identificadas até o momento, citocromo P4501A2 (CYP1A2), CYP2C, CYP2D6 e CYP3A4 são as mais importantes responsáveis por catalisar a biotransformação dos psicotrópicos. A isoenzima CYP2D6 é a enzima primária que catalisa mais de 30 fármacos clinicamente usados, incluindo todos os antidepressivos tricíclicos, vários neurolepticos, opiáceos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antiarrítmicos e a maioria dos ISRSs (Brøsen, 1998).

Metabolizadores “lentos” (“pobres”) são indivíduos que não possuem atividade da isoenzima CYP450 ou nos quais ela é limitada em decorrência de polimorfismo genético (existe polimorfismo genético se um gene do CYP450 com alelo variante estiver presente em pelo menos 1% da população). Os metabolizadores “rápidos” (ou “extensivos”) são aqueles que têm uma ou mais isoenzimas de CYP450 que se biotransformam em taxa acelerada em decorrência de polimorfismo genético. Cerca de 7% dos caucasianos são metabolizadores “lentos”, e tais pacientes podem desenvolver reações adversas aos medicamentos quando tratados com doses recomendadas, por exemplo, de ATCs. Ao contrário, os metabolizadores “ultra-rápidos”, com múltiplos genes CYP2D6, podem exigir doses mais altas de tais medicamentos para a terapia ótima (Bertilsson *et al.*, 1997). No entanto, somente 10% a 30% dos fenótipos metabolizadores ultra-rápidos podem ser diagnosticados por alelos duplicados (Løvlie *et al.*, 2001). São necessárias mais pesquisas para caracterizar a maioria dos metabolizadores ultra-rápidos. O nível médio de atividade de CYP2D6 é mais baixo nas populações asiáticas do que nas caucasianas em razão de mutação comum que causa diminuição da atividade da enzima (CYP2D6*10). Em alguns pacientes nos quais há sugestão de falta de adesão (em decorrência de baixos níveis plasmáticos do medicamento, apesar de altas doses), pode ser informativa uma combinação de MFT e genotipagem. Existem agora, em alguns países, análises genéticas (genotipagem) adequadas para

laboratórios de rotina para análise de enzimas metabolizadoras importantes (p.ex., CYP2D6, CYP2C19). Tais análises podem auxiliar na identificação dos indivíduos que são metabolizadores lentos ou rápidos de certos antidepressivos (Bertilsson *et al.*, 1997; Tanaka e Hisawa, 1999; Steimer *et al.*, 2001).

Podem ocorrer interações medicamentosas farmacocinéticas quando interagem os fármacos metabolizados pela mesma isoenzima CYP450. O primeiro tipo de interação ocorre quando uma isoenzima CYP450 é estimulada por certos agentes que afetam o metabolismo de medicamentos metabolizados pela mesma enzima (indução). Essa interação resulta em diminuição dos níveis plasmáticos e, em geral, de redução do efeito clínico. O segundo tipo de interação ocorre quando dois agentes metabolizados pela mesma enzima competem pelo processo de eliminação (inibição). Esta interação resulta em aumento dos níveis plasmáticos e, potencialmente, em efeitos tóxicos (para informações sobre interações medicamentosas entre os antidepressivos freqüentemente prescritos e outros medicamentos, veja Michalets, 1998; Kent, 2000; Kennedy *et al.*, 2001). Além da indução e da inibição, o metabolismo dos fármacos no fígado é afetado por polimorfismos genéticos, idade, nutrição, doença hepática e substâncias químicas endógenas (Michalets, 1998). O mais importante é que pode ser fundamental a detecção de interações medicamentosas para tratar pacientes com doenças comórbidas que tomem medicamentos não-psicotrópicos (Kent, 2000).

Os ISRSs variam amplamente em sua interação qualitativa e quantitativa com isoenzimas CYP450. CYP2D6 é inibida pelos ISRSs (a fim de diminuir a potência: paroxetina, norfluoxetina e fluoxetina) (Hiemke e Härtter, 2000). A atividade inibitória de CYP2D6 da sertralina, do citalopram e da fluvoxamina é de relevância clínica desprezível (Baumann, 1996). Em razão de suas potentes propriedades de inibição de CYP2D6, o uso concomitante de fluoxetina ou paroxetina pode levar a um aumento dos antidepressivos tricíclicos no plasma, como se mostra para a amitriptilina e a trimipramina (Baumann, 1996; Kent, 2000). A fluvoxamina é um forte inibidor de CYP1A2 e de CYP2C19, ambos os quais contribuem para o metabolismo da maioria das aminas terciárias (Chiba e Kobayashi, 2000). A norfluoxetina, principal metabólito da fluoxetina, e a nefazodona são inibidores de CYP3A4, outra enzima envolvida nas reações de fase I de múltiplos psicotrópicos. Se os ISRSs inibidores das isoenzimas CYP forem combinados com ATCs, a dose do ATC deve ser mais baixa do que o habitual, e as concentrações plasmáticas do ATC devem ser monitoradas durante o curso do tratamento. Embora os antidepressivos “mais recentes” (venlafaxina, mirtazapina ou reboxetina) também sejam metabolizados por meio dos sistemas do CYP450, associam-se a poucas interações medicamentosas, em comparação aos ISRSs (Kent, 2000).

2.1.9 Opções de tratamento para o paciente com resposta parcial e o não-responsivo

Independentemente da escolha inicial de antidepressivo, cerca de 30% a 50% das depressões não responderão suficientemente ao tratamento (Thase e Rush, 1995). Foram propostas várias estratégias de tratamento para as depressões que não respondam ou respondam apenas parcialmente a uma primeira tentativa adequadamente realizada com um antidepressivo (Amsterdam, 1991; Nolen *et al.*, 1994). Os principais tipos de estratégias empregadas são: (1) mudar para um novo antidepressivo de uma classe farmacológica diferente (p.ex., de um ISRS para um ATC); (2) mudar para um novo antidepressivo dentro da mesma classe farmacológica (p.ex., de um ISRS para outro); (3) combinar dois antidepressivos de diferentes classes (p.ex., um ATC mais um ISRS); (4) potencializar o antidepressivo com outros agentes (p.ex., lítio ou hormônio da tireóide) para aumentar a eficácia do antidepressivo; e (5) combinar o antidepressivo a uma intervenção psicoterapêutica (Capítulo 2.4.1). Essas estratégias foram estudadas com vários agentes e combinações, porém a maioria destes não foi submetida à investigação científica rigorosa ou incluiu pequenos grupos de estudo. Além disso, a maior parte dos tratamentos combinados usados é derivada de pontos de vista teóricos e não é sustentada por dados de estudos controlados e duplo-cegos. Desse modo, são limitados os dados empíricos referentes à escolha da estratégia apropriada. Isto é especialmente verdade em relação a mudanças para um antidepressivo com mecanismo de ação neuroquímico diferente e para combinar múltiplos antidepressivos, duas estratégias alternativas muitas vezes aplicadas para tratamento de segunda escolha na prática clínica.

Atualmente, não há consenso claro sobre qual estratégia deva ser favorecida para o paciente não-responsivo, já que, até agora, não foi conduzido nenhum ensaio clínico que tenha desenho randomizado e duplo-cego para responder a esta pergunta (Crismon *et al.*, 1999). Alguns autores argumentam a favor de estratégias de potencialização porque, ao contrário de outras estratégias, algumas das estratégias de potencialização, como o uso do lítio, têm sido repetidamente investigadas em ensaios controlados com placebo. Serão analisados, a seguir, o nível de evidências, as vantagens e as desvantagens das diferentes estratégias de tratamento para o paciente parcialmente responsivo ou não-responsivo.

2.1.9.1 ESTRATÉGIA 1:

MUDAR PARA UM NOVO ANTIDEPRESSIVO DE CLASSE DIFERENTE

Com a introdução de um número cada vez maior de diferentes classes de antidepressivos, mudar para um antidepressivo diferente se tornou estratégia comum nas falhas de tratamento com o antidepressivo inicial (Crismon *et al.*, 1999). Para depressões que não

mostrem resposta, pode ser benéfico mudar para um antidepressivo de outra classe com mecanismo de ação diferente. Quando ISRSs e ATCs estão envolvidos, cerca de 50% dos pacientes que não respondem a uma classe responderão à outra (Nível B) (Thase e Rush, 1995). Também há evidências de que as depressões que deixam de responder a um ATC possam se beneficiar substancialmente de um inibidor irreversível da MAO (Nível B) (AHCPR, 1993).

A vantagem dessa estratégia é que minimiza a polifarmácia, o que ajuda a prevenir toxicidade e interações medicamentosas negativas e pode aumentar a adesão do paciente. Mudar também pode levar a menos efeitos colaterais ou a efeitos mais toleráveis. Uma das desvantagens é a perda de eficácia parcial ao mudar do antidepressivo inicial e o período relativamente longo até que o segundo agente possa desenvolver sua atividade antidepressiva (demora até o início da ação, em comparação à potencialização ou à combinação). Recomenda-se que o primeiro antidepressivo seja diminuído gradual e lentamente, em lugar de ser descontinuado abruptamente, pois isso pode causar sintomas de abstinência, particularmente se a medicação tiver sido administrada por longo período. Mudar de um inibidor da MAO ou para um deles é algo que se realiza com cautela e um período de *wash-out* de duas semanas entre os dois medicamentos.

2.1.9.2 ESTRATÉGIA 2:

MUDAR PARA UM NOVO ANTIDEPRESSIVO DA MESMA CLASSE

Antidepressivos da mesma classe não têm necessariamente o mesmo perfil farmacológico ou a mesma configuração química. Desse modo, os antidepressivos da mesma classe podem, de fato, ter diferentes resultados e efeitos colaterais no mesmo paciente. Isso foi exposto especialmente numa série de estudos abertos, mostrando que os pacientes não responsivos a um ISRS têm uma chance de 40% a 70% de responder a um segundo ISRS (Nível C) (Thase e Rush, 1997). Mudar de um ATC para outro é algo que não está bem estudado, e os resultados não têm sido promissores (as taxas de resposta ficam entre 9% e 27%) (Nelson, 1998).

2.1.9.3 ESTRATÉGIA 3:

COMBINAR DOIS ANTIDEPRESSIVOS DE CLASSES DIFERENTES

Acrescentar um segundo antidepressivo ao tratamento já em andamento com um antidepressivo pode produzir uma resposta diferente do que qualquer dos dois medicamentos isoladamente. As combinações racionais de antidepressivos se aproveitam de mecanismos de ação complementares para conferir benefícios sinérgicos. As razões em apoio de tal tratamento combinado incluem evitar o abandono da resposta parcial com monoterapia e o medo de piora dos sintomas da depressão quando se descontinua um medicamento com um efeito parcial. As desvantagens

dessa estratégia incluem aumento do risco de interações medicamentosas, potencialização dos efeitos colaterais e custos dos medicamentos.

Embora costume ser aplicada na prática clínica, há poucos dados controlados apoiando a utilidade e a eficácia dessa estratégia (Nível C, aplica-se a todas as combinações). O acréscimo de um ATC a um ISRS ou vice-versa e também muitas outras combinações diferentes de antidepressivos foram tentados, sendo o êxito variável (Nelson, 1998). Entre as combinações de antidepressivos não-ATC, a potencialização da fluoxetina com a mianserina foi eficaz e segura em dois estudos controlados (Dam *et al.*, 1998; Ferreri *et al.*, 2001). A combinação de vários ISRSs com mirtazapina mostrou resultados promissores em estudos abertos (Carpenter *et al.*, 1999). Acrescentar um ISRS a um ATC pode causar aumento do nível sanguíneo e diminuição da eliminação do antidepressivo tricíclico, levando a um aumento do risco de toxicidade da medicação tricíclica (Capítulo 2.1.8). Combinar inibidores irreversíveis da MAO com ISRSs e outros antidepressivos que atuam sobre o sistema serotoninérgico (p.ex., clomipramina, venlafaxina) é algo que precisa ser estritamente evitado pelas interações potencialmente fatais (síndrome serotoninérgica). De maneira semelhante, deve-se evitar a combinação de um ISRS com L-triptofano.

2.1.9.4 ESTRATÉGIA 4:

POTENCIALIZAÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS

Esse tipo de terapia de potencialização envolve acrescentar *um segundo agente, que não um antidepressivo*, ao esquema de tratamento quando não se obtém resposta ou ela é apenas parcial, tendo-se como objetivo a otimização do tratamento. As estratégias de potencialização têm algumas vantagens. Elas eliminam o período de transição de um antidepressivo para o outro e são construídas sobre uma resposta parcial. Conseqüentemente, quando funcionam, as estratégias de potencialização podem ter efeito rápido. Em segundo lugar, os pacientes que têm alguma resposta podem ficar relutantes em arriscar perder aquela melhora e, nesta situação, a potencialização pode ser benéfica. Foram descritas numerosas estratégias de potencialização para depressão resistente ao tratamento. A Tabela 5 resume as principais estratégias de potencialização farmacológica e apresenta os níveis de evidências empíricas de eficácia documentadas para cada uma destas estratégias.

2.1.9.4.1 Lítio

Entre as estratégias relacionadas na Tabela 5, o lítio é a principal e mais bem documentada estratégia de potencialização, tendo mais de 27 estudos abertos e 10 ensaios controlados com placebo na fase de tratamento agudo da depressão maior (Nível A). Desse modo, recomenda-se acrescentar o lítio ao tratamento em andamento com antidepressivo como primeira escolha

Tabela 5. Estratégias de tratamento biológico para pacientes com resposta parcial ou não-responsivos com transtornos depressivos maiores

Estratégia de tratamento	Mecanismos / classificação do medicamento	Nível de evidência ^a	Referência / revisão
Potencialização Farmacológica^b			
Lítio	Estabilizador do humor	A	Bauer e Döpfmer, 1999
Valproato, carbamazepina	Anticonvulsivantes / estabilizadores do humor	C	Dietrich e Emrich, 1998
Pindolol	Antagonista dos auto-receptores 5-HT _{1A} , bloqueador dos beta-receptores	C	Perez <i>et al.</i> , 1999
Buspirona	Agonista dos receptores 5-HT _{1A} e D ₂	C	Landén <i>et al.</i> , 1998
Estimulantes	Liberação e inibição da recaptção de dopamina e noradrenalina	C	Nierenberg <i>et al.</i> , 1998b
Bromocriptina	Agonista da dopamina (D2)	C	Inoue <i>et al.</i> , 1996
Pergolida	Agonista da dopamina (D1/D2)	C	Boukoms & Mangini, 1993
Reserpina	Inibição da recaptção de aminas biogênicas	C	Zohar <i>et al.</i> , 1991
Olanzapina, risperidona	Agentes antipsicóticos Antagonismo de 5-HT ₂	C	Shelton <i>et al.</i> , 2001b Ostroff e Nelson, 1999
Potencialização hormonal			
Triiodotironina (T ₃)	Hormônio da tireóide	B	Aronson <i>et al.</i> , 1996
L-tiroxina (T ₄)	Hormônio da tireóide	C	Bauer e Whybrow, 2001
Estrogênio (somente mulheres)	Hormônio esteroide ovariano	C	Sherwin, 1991
Desidroepiandrosterona (DHEA)	Hormônio androgênico da supra-renal	C	Wolkowitz <i>et al.</i> , 1999
Variadas			
Cetoconazol, metirapona	Supressão periférica do cortisol	C	Wolkowitz & Reus, 1999
L-triptofano	Aminoácido essencial, precursor da 5-HT	C	Young, 1991
Não-farmacológica			
Eletroconvulsoterapia (ECT)	Estimulação elétrica para desencadear crise epileptiforme no cérebro	A	Nobler e Sackeim, 2000
Estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr)	Estimulação não-invasiva do córtex cerebral	C	Pascual-Leone <i>et al.</i> , 1996
Estimulação do nervo vago (ENV)	Sinais autônomos para as funções límbica e cortical	D	Rush <i>et al.</i> , 2000

^a Veja Capítulo 1.4.

^b Não inclui combinações de antidepressivos (veja Capítulo 2.1.9.3)

numa estratégia de potencialização. O lítio demonstrou ampliar os efeitos terapêuticos de um amplo espectro de antidepressivos, incluindo os ATCs (Joffe *et al.*, 1993; Katona *et al.*, 1995) e ISRSs (Katona *et al.*, 1995; Baumann *et al.*, 1996; Zullino e Baumann, 2001). Meta-análise incluindo nove estudos controlados com placebo confirmou que a potencialização com lítio é superior à potencialização com placebo na depressão maior unipolar, apresentando taxas de resposta de cerca de 40% a 50% entre os estudos (Bauer e Döpfmer, 1999). Relata-se que cerca de 20% dos pacientes respondam durante a primeira semana. A potencialização com lítio deve ser administrada por duas a quatro semanas para permitir avaliação da resposta do paciente. As doses de lítio recomendadas (600 a 1.200 mg/dia de carbonato de lítio) atingem caracteristicamente níveis sanguíneos de lítio de 0,6 a 0,8 mmol/L.

2.1.9.4.2. HORMÔNIOS TIREOIDEANOS

Estudos avaliando os efeitos dos hormônios tireoideanos no tratamento da depressão resistente ao tratamento enfocaram amplamente o T₃ como potencializador do hormônio da tireóide. Numerosas séries de casos e pelo menos 13 ensaios clínicos prospectivos (nove estudos abertos e quatro duplo-cegos controlados) avaliaram o uso de T₃, tendo a maioria dos estudos empregado 25 a 37,5 µg/dia para potencializar a resposta aos antidepressivos tricíclicos em não-responsivos (Nível B) (Joffe *et al.*, 1993; Bauer e Whybrow, 2001). Os estudos abertos demonstraram consistentemente que cerca de 50% dos não-responsivos a ATCs se convertem em responsivos em duas a três semanas depois do acréscimo de T₃. Um estudo controlado, duplo-cego e com três braços mostrou eficácia igual de potencialização com T₃ e lítio, em comparação ao placebo (Joffe *et al.*,

1993). No entanto, nem todos os estudos duplo-cegos controlados produziram resultados significativos favorecendo o T₃. Subseqüentemente, uma metanálise não encontrou resultados consistentes favorecendo a potencialização com T₃ (Aronson *et al.*, 1996). Além disso, a eficácia da potencialização do T₃ com os antidepressivos não-tricíclicos amplamente usados hoje, como os ISRSs, só foi estudada em uma série de casos. Um pequeno número de estudos abertos relatou taxas de resposta de cerca de 50% para os pacientes com depressão resistente ao tratamento que usaram doses mais altas suprafisiológicas de L-tiroxina (T₄) (Nível C) (Bauer *et al.*, 1998). O uso de hormônios da tireóide é particularmente recomendado para pacientes com hipotireoidismo subclínico (definido como um nível anormalmente alto de TSH, mas níveis normais de hormônio da tireóide periférico).

2.1.9.4.3. OUTRAS ESTRATÉGIAS DE POTENCIALIZAÇÃO FARMACOLÓGICA

O tratamento dos pacientes com depressão maior que usam ISRS e pindolol, um antagonista de 5-HT_{1A}/adrenoceptores β, acelerou acentuadamente a velocidade da resposta ao antidepressivo em pacientes que não tinham sido tratados previamente (Artigas *et al.*, 1996). Num grau menor, essa estratégia também foi estudada como estratégia de potencialização em pacientes com depressão resistente ao tratamento, mas os resultados foram contraditórios (Nível C) (Maes *et al.*, 1996; Perez *et al.*, 1999).

Os precursores da serotonina, L-triptofano e 5-hidroxitriptofano (5-HTP), foram estudados em transtornos depressivos com resultados contraditórios (Mendels *et al.*, 1975; Byerley *et al.*, 1987; Young, 1991; Shaw *et al.*, 2001). Alguns ensaios clínicos com amostras pequenas usando L-triptofano mostraram potencialização dos IMAOs e dos antidepressivos serotoninérgicos em pacientes com depressão refretária (Nível C) (Coppin *et al.*, 1963; Glassman e Platman, 1969; Ayuso Gutierrez e Alino, 1971).

Ao contrário de seu uso para tratar depressão psicótica (Capítulo 2.6.1), o uso de antipsicóticos para potencializar os antidepressivos em depressão maior não-psicótica aumentou recentemente na prática clínica. Um pequeno estudo controlado com placebo que usou olanzapina apóia esta estratégia em pacientes com depressão maior não-psicótica resistente ao tratamento (Nível C) (Shelton *et al.*, 2001b).

Foram estudadas, em menor grau, muitas outras estratégias de potencialização com diferentes perfis e alvos farmacológicos. No entanto, para todas essas estratégias faltam ensaios clínicos controlados com placebo em pacientes depressivos resistentes ao tratamento (Coryell, 2000) (a Tabela 5 mostra nível de evidência e sugere leituras complementares).

2.1.10 Depressão resistente ao tratamento

Até 50% dos pacientes não-respondedores a uma primeira tentativa de tratamento antidepressivo também não

responderão a um segundo curso de tratamento diferente. Um grupo residual de pacientes continua deprimido e não obtém alívio adequado nem nível satisfatório de funcionamento mesmo depois de dois ou mais cursos de tratamento adequados. Os pacientes que permanecem com sintomatologia depressiva significativa após duas tentativas de tratamento com antidepressivos diferentes realizadas adequadamente são considerados “resistentes ao tratamento”. Apesar de muitos deles serem ajudados por estratégias de tratamento descritas anteriormente (Nierenberg e Amsterdam, 1990; Möller, 1994; Nemeroff, 1996-97; Burrows e Norman, 1999), alguns desses pacientes desenvolvem uma evolução crônica da doença (Scott, 1998; Thase e Rush, 1995).

Sugere-se que o tratamento farmacológico inadequado e planos de tratamento não-sistematizados possam contribuir para o resultado desfavorável do tratamento. Na prática clínica, a resistência ao tratamento freqüentemente decorre de dosagem inadequada, da duração inadequada do tratamento com antidepressivos, ou de uso insuficiente do repertório terapêutico à disposição em caso de resposta incompleta (Montgomery, 1991; Nierenberg e Amsterdam, 1990; Guscott e Grof, 1991; Bauer e Helmchen, 2000). Alguns estudos indicam que somente uma minoria de pacientes resistentes ao tratamento tem resistência “absoluta”, e a maioria dos resistentes “relativos” pode ser ajudada substancialmente por abordagens rigorosas de tratamento, incluindo um curso de eletroconvulsoterapia (ECT) (Adli *et al.*, 2002). Os pacientes com histórico de resposta positiva à ECT podem ser candidatos à ECT imediata quando um novo episódio exigir tratamento.

Tentativas repetidas de tratamento clínico que não são realizadas adequadamente podem ser prejudiciais para o paciente e contribuir para um resultado negativo da depressão. Existem algumas evidências de que as tentativas repetidas de medicamentos, em si, associam-se à depressão resistente ao tratamento (Amsterdam e Hornig-Rohan, 1996). Dados sugerem que a probabilidade de responder a um antidepressivo declina num fator de aproximadamente 15% a 20% para cada tratamento medicamentoso anterior que tenha falhado (Amsterdam *et al.*, 1994). A suposição por trás do desenvolvimento de abordagens sistemáticas de tratamento (algoritmos) é que diminuir a variância e aumentar a adequação das estratégias de tratamento resultem em melhora dos resultados para os pacientes e evitem o desenvolvimento de refratariedade (Amsterdam e Hornig-Rohan, 1996; Gilbert *et al.*, 1998; Rush *et al.*, 1998, 1999). Supõe-se que os algoritmos de tratamento sejam instrumentos-chave na melhora da adesão aos esquemas de antidepressivos e em otimizar a execução do tratamento em termos de eficácia do tratamento e eficiência do custo. Tais algoritmos foram propostos, mas, até o presente momento, raramente foram estudados de forma rigorosa em ensaios clínicos controlados (Nível D) (Katon *et al.*, 1995;

Gilbert *et al.*, 1998; Hawley *et al.*, 1998; Rush *et al.*, 1999; Bauer e Helmchen, 2000; Adli *et al.*, 2002).

2.2 Ervas medicinais

Para os pacientes relutantes em tomar antidepressivos tradicionais, as ervas medicinais são uma alternativa em potencial. No entanto, as evidências de eficácia das ervas medicinais para o tratamento de depressão maior são incompletas, particularmente a depressão grave, e para o tratamento de longo prazo dos transtornos depressivos (Williams *et al.*, 2000).

Há evidências, de um número substancial de ensaios clínicos controlados, que sugerem que extratos da planta *Hypericum perforatum* (popularmente chamada erva-de-são-joão) sejam mais eficazes que placebo para o tratamento de curto prazo de transtornos depressivos leves a moderados (Nível A) (Kim *et al.*, 1999; Williams *et al.*, 2000; Linde e Mulrow, 2001). Metanálise do *Hypericum* para transtornos depressivos, incluindo 14 ensaios clínicos com 1.417 pacientes, confirmaram a eficácia superior da erva, em comparação ao tratamento com placebo (William *et al.*, 2000). No entanto, um recente ensaio clínico multicêntrico e controlado com placebo não encontrou benefícios da erva-de-são-joão, em comparação ao tratamento com placebo para pacientes com depressão maior moderada a grave (Shelton *et al.*, 2001a). Desse modo, com os dados disponíveis, a erva-de-são-joão não pode ser recomendada para o tratamento da depressão grave.

A dose padrão do *Hypericum* (erva-de-são-joão) é de 600 a 900 mg/dia. Parece ocorrer efeitos adversos menos frequentemente com a erva-de-são-joão, em comparação aos antidepressivos tricíclicos (Kim *et al.*, 1999). Há poucas informações sobre a eficácia e os efeitos colaterais de médio e longo prazo da erva (AHCPR, 1999; Linde e Mulrow, 2001). Há evidências de que o *Hypericum* possa interagir com alguns medicamentos prescritos (por exemplo, pode diminuir os níveis sanguíneos dos ATCs e de anti-retrovirais usados no tratamento da infecção pelo HIV). Os prestadores de atendimento à saúde devem considerar esse fato quando seus pacientes tomam *Hypericum* ou outras ervas. De igual modo, há preocupações sobre a pureza e a potência variável das ervas medicinais.

2.3 Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) envolve um estímulo elétrico que desencadeia no cérebro uma crise epiléptica terapêutica. A eficácia da ECT no tratamento de transtorno depressivo maior está bem estabelecida (Nobler e Sackeim, 2000; Fink, 2001). Uma série de ensaios clínicos randomizados e controlados demonstrou que a ECT é superior ao placebo, à ECT simulada e aos antidepressivos (ATCs) (Nível A) (American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy,

1990; AHCPR, 1993; American Psychiatric Association, 2000). A ECT se associa a uma taxa de remissão de 60% a 80%, tipicamente se obtendo resposta máxima depois de duas a quatro semanas (Kennedy *et al.*, 2001). No entanto, há poucos dados comparando a ECT com os ISRSs e os antidepressivos mais recentes (Wijeratne *et al.*, 1999).

Entre as indicações para ECT como tratamento de primeira escolha estão a depressão maior grave com sintomas psicóticos, depressão maior grave com retardo psicomotor, depressão maior resistente ao tratamento “verdadeira” ou “absoluta”, recusa alimentar ou outras situações especiais quando se exige alívio rápido da depressão (p.ex., com potencial grave de suicídio ou na gravidez) (American Psychiatric Association, 2000). A ECT como abordagem de primeira escolha também pode estar indicada aos pacientes que tenham apresentado resposta positiva anterior à ECT e a pacientes que prefiram a ECT por uma razão específica.

A ECT é cada vez mais combinada aos antidepressivos para melhorar a resposta da fase aguda, embora existam poucos dados que respaldem essa prática (Nível D) (American Psychiatric Association, 2000). Uma desvantagem da ECT é que, sem tratamento de seguimento, seus efeitos duram apenas alguns meses. Estima-se que a taxa de recidiva sem o tratamento de continuação fique entre 50% e 95% (Bourgon e Kellner, 2000), sendo a maioria das recorrências nos primeiros seis meses. Num estudo controlado da fase pós-ECT, a paroxetina demonstrou ser superior à imipramina e ao placebo para prevenir recorrência (Nível C) (Lauritzen *et al.*, 1996). Também se mostrou que a resistência à medicação e a maior intensidade da depressão pré-ECT são preditores de recorrência. Desse modo, a medicação administrada sem êxito antes da ECT não deve ser usada para prevenir a recorrência pós-ECT (Bourgon e Kellner, 2000; Nobler e Sackeim, 2000).

Embora a ECT seja um procedimento de tratamento muito eficaz, não é recomendada como terapia de primeira escolha para pacientes depressivos não-complicados e não-psicóticos em razão do potencial para riscos anestésicos. Outras deficiências da ECT são o estado confusional pós-ictal transitório e um comprometimento retrógrado da memória, que, na maioria dos casos, resolve-se depois de um curto período (Nobler e Sackeim, 2000). Em geral, a ECT é um procedimento seguro e, com exceção da elevação da pressão intracraniana, não há contra-indicações absolutas à ECT. Antes da implementação do tratamento, precisa ser realizada uma avaliação médica minuciosa do paciente, em estreita colaboração com um anestesista. Indica-se cautela aos pacientes com evidências de hipertensão intracraniana ou fragilidade cerebrovascular, bem como aos pacientes com doença cardiovascular, como infarto do miocárdio recente, isquemia do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas ou marca-passos ou aneurisma abdominal (American Psychiatric Association, 2000). A

ECT só pode ser realizada por um psiquiatra experiente nessa intervenção de tratamento.

A ECT é, em geral, bem tolerada, sendo a taxa de eventos adversos estimada em 0,4% (Kennedy *et al.*, 2001). Os efeitos adversos mais comuns são o comprometimento cognitivo objetivo (tipicamente amnésia retrógrada transitória que diminui durante um período de várias semanas pós-ECT) e comprometimento subjetivo da memória (autobiográfica). A ECT também pode causar elevação transitória da frequência cardíaca, da pressão arterial e da pressão intracraniana. Efeitos colaterais raros incluem cefaléias, dores musculares e náuseas (Datto, 2000; Nobler e Sackeim, 2000). Uma revisão abrangente concluiu não haver evidências sólidas de que a ECT cause lesão estrutural do cérebro (Devanand *et al.*, 1994).

A ECT é conduzida tipicamente em pacientes internados, mas está crescendo a prática de ECT ambulatorial, em grande parte por seu uso cada vez maior para tratamento de continuação e de manutenção (v. 2ª Parte destas diretrizes [Bauer *et al.*, no prelo]). Os tratamentos geralmente são administrados em dias alternados, três vezes por semana ou duas vezes por semana em alguns países. A administração menos freqüente produz menos comprometimento cognitivo, mas não demonstrou o mesmo benefício terapêutico. A ECT unilateral produz menos comprometimento da memória do que a ECT bilateral, mas o tratamento pode ser menos eficaz em alguns pacientes (Sackeim *et al.*, 1993). A colocação unilateral de eletrodos exige uma dose elétrica seis vezes acima do limiar para crises (definido como a dosagem elétrica mais baixa necessária para produzir uma crise generalizada adequada) para se ter a mesma eficácia que a colocação bilateral (Sackeim *et al.*, 1987). De maneira ideal, o curso de tratamento total deve visar à remissão da depressão e tipicamente envolve 6 a 12 sessões de ECT. Raramente excede 20 sessões.

2.4 Psicoterapia

Como já foi mencionado, estas diretrizes enfocam os tratamentos biológicos (somáticos) do transtorno depressivo maior. Portanto, os tratamentos psicoterapêuticos isolados ou combinados com farmacoterapia serão mencionados apenas brevemente e não serão fornecidos níveis de evidências. Em lugar disso, são dadas referências para leitura complementar.

A psicoterapia envolve um processo de aprendizagem no qual uma pessoa deprimida trabalha com um profissional de saúde para aprender habilidades que possam ajudar o paciente a superar os sintomas da depressão. A psicoterapia deve ser considerada como modalidade inicial de tratamento para pacientes com depressão leve a moderada e combinada aos antidepressivos para pacientes com formas mais graves de depressão e nos pacientes que tiveram respostas parciais aos antidepressivos ou que tiveram problemas

de adesão aos antidepressivos (Rush e Thase, 1999). A preferência do paciente por antidepressivos ou psicoterapia e a disponibilidade de psicoterapia devem ser consideradas quando se decide entre iniciar tratamento com antidepressivos ou psicoterapia.

Algumas psicoterapias breves estruturadas demonstram ser eficazes no tratamento da fase aguda da depressão maior (Frank *et al.*, 2000) e na prevenção da recidiva no tratamento em fase de continuação (Jarrett *et al.*, 2001). Essas terapias tendem a ser limitadas pelo tempo (6 a 20 sessões) e enfocam problemas atuais, e não do passado. Enfatizam a orientação do paciente sobre depressão e envolvem colaboração ativa dos pacientes e terapeutas. As psicoterapias eficazes para depressão mais bem estudadas incluem: terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Beck *et al.*, 1979; Glogauen *et al.*, 1998; Dobson, 1989; Gaffan *et al.*, 1995; Blackburn e Moore, 1997; DeRubeis *et al.*, 1999; Hollon *et al.*, 1992), terapia comportamental (Rehm, 1979; Bellack e Hersen, 1983; Lewinsohn e Clarke, 1984; Nezu, 1986; AHCP, 1993; Jarrett e Rush, 1994), terapia interpessoal (TIP) (Klerman *et al.*, 1984; Elkin *et al.*, 1989; Schulberg *et al.*, 1996) e sistema de análise cognitivo-comportamental de psicoterapia (SACCP) (McCullough, 2000). Há menos evidências empíricas da eficácia de outros tipos de psicoterapia (por exemplo, psicoterapia psicodinâmica), mas isto não significa que tais tratamentos não funcionem.

O tratamento de resolução de problemas (TRP) demonstrou, em um ensaio controlado randomizado, ser eficaz para transtornos depressivos no atendimento primário (Mynors-Wallis *et al.*, 2000). O TRP pode ser oferecido por não-especialistas depois de treinamento e, portanto, é uma alternativa com boa relação custo-eficácia às psicoterapias formais, que não costumam ser rápidas nem estar disponíveis em locais de atendimento primário de muitos países.

2.4.1 Combinando antidepressivos e psicoterapia

A farmacoterapia pode ser combinada à psicoterapia: (1) no início do tratamento; (2) quando um paciente deprimido não responde ou responde apenas parcialmente ao tratamento antidepressivo ou (3) quando um paciente deprimido não responde à psicoterapia como monoterapia inicialmente (Paykel *et al.*, 1999; Frank *et al.*, 2000; Scott *et al.*, 2000; Rush e Kupfer, 2001). Os benefícios em potencial de combinar farmacoterapia e psicoterapia incluem melhora da resposta ao tratamento, redução das taxas de recidiva, aumento da qualidade de vida e aumento da adesão à farmacoterapia (Segal *et al.*, 2001). Embora amplamente usada na prática clínica, há relativamente poucas evidências de EACs apoiando tal tratamento combinado (Rush e Kupfer, 2001). Um estudo recente de 12 semanas sobre tratamento com nefazodona, sistema de análise cognitivo-comportamental de psicoterapia (SACCP) (administrado por 16 a 20 sessões) e o tratamento combinado indica que o trata-

mento combinado é significativamente mais eficaz que o uso de qualquer dos dois tratamentos isoladamente em pacientes não internados com formas crônicas de transtorno depressivo maior (DSM-IV) (Keller *et al.*, 2000). Uma metanálise de 595 pacientes de seis protocolos de tratamento randomizados que tinham recebido o diagnóstico de depressão maior e estavam recebendo terapia cognitivo-comportamental, psicoterapia interpessoal (TIP) ou TIP mais farmacoterapia com antidepressivos (terapia combinada) produziu evidências apoiando a impressão clínica generalizada de que a terapia combinada seja superior ao uso de psicoterapia exclusivamente para o tratamento de depressões graves recorrentes (Thase *et al.*, 1997). Também há evidências de que os pacientes consideram o tratamento combinado mais aceitável e de que eles têm menos probabilidade de abandonar a terapia combinada, em comparação ao tratamento com um antidepressivo exclusivamente (de Jonghe *et al.*, 2001).

2.5 Fototerapia

O transtorno afetivo sazonal (TAS) é um subtipo distinto de depressão maior recorrente que apresenta um padrão sazonal (Rosenthal *et al.*, 1984; American Psychiatric Association, 1994). Estima-se que afete cerca de 5 a 10% da população geral, predominantemente mulheres (Kasper *et al.*, 1989; Rosen *et al.*, 1990). A depressão “de inverno”, na qual os pacientes apresentam sintomas de depressão clínica durante o outono e o inverno, com remissão completa durante a primavera e o verão, é o tipo mais comum de TAS.

Fototerapia ou tratamento com ISRSs é o tratamento de primeira escolha para TAS (Nível A) (Lam *et al.*, 1995; Ruhrmann *et al.*, 1998; Lee e Chan, 1999). Uma série de estudos demonstrou a eficácia e a boa tolerabilidade da fototerapia brilhante (artificial) em relação a condições de controle sem luminosidade na depressão “de inverno” (Nível A) (Eastman *et al.*, 1998; Terman *et al.*, 1998; Lewy *et al.*, 1998). A caixa de luz fluorescente, que fornece luz fluorescente branca com comprimentos de onda ultravioleta filtrados e que produz intensidades luminosas acima de 2.500 lux, é o aparelho preferido para fototerapia. A “dose” inicial para fototerapia é de 10.000 lux por 30 a 40 minutos por dia, administrados pela manhã por períodos de duas a quatro semanas. Alternativamente, caixas de luz emitindo 2.500 lux requerem duas horas de exposição por dia (Lam e Levitt, 1999). O posicionamento correto do paciente é importante (paciente sentado perto o suficiente da caixa de luz). Os pacientes geralmente mostram melhora em uma semana, mas leva até quatro semanas para que se atinja a resposta completa. Se não houver uma caixa de luz à disposição, poderá ser administrado “tratamento com luz natural” em pacientes com TAS por uma caminhada matinal ao ar livre diariamente por uma hora por duas semanas ou mais (Wirz-Justice *et al.*, 1996).

Os resultados dos estudos avaliando a eficácia da fototerapia na depressão não-sazonal têm sido controversos. Conseqüentemente, a fototerapia foi sugerida somente como tratamento complementar no transtorno depressivo maior crônico ou na distímia com exacerbações sazonais (Nível D) (American Psychiatric Association, 2000).

Não há contra-indicações absolutas à fototerapia nem evidências de que se associe a lesão ocular ou da retina. No entanto, pacientes com fatores de risco oculares devem passar por uma consulta oftalmológica antes do tratamento. Os efeitos colaterais comuns da fototerapia relatados pelos pacientes em ensaios clínicos incluem esforço visual ou distúrbios visuais, cefaléia, agitação ou se sentir “ligado”, náuseas, sedação e, muito raramente, hipomania ou mania. Esses efeitos colaterais, em geral, são leves e transitórios e se resolvem com o tempo ou com a redução da dosagem de luz (Lam e Levitt, 1999). “O tratamento com luz natural” pode ser inconveniente em latitudes geográficas mais altas. Combinar fototerapia com um antidepressivo pode potencializar a eficácia do tratamento. No entanto, os efeitos fotossensibilizantes em potencial dos neurolépticos fenotiazínicos (p.ex., clorpromazina), dos antidepressivos tricíclicos e do *Hypericum* devem ser considerados, e os pacientes que recebam ambos os tratamentos devem ser aconselhados a tomar as precauções apropriadas (American Psychiatric Association, 2000) (uma revisão abrangente sobre TAS é fornecida pelas Diretrizes de Consenso Canadenses para o Tratamento de Transtorno Afetivo Sazonal [Lam e Levitt, 1999]).

2.6 Terapia complementar

As intervenções que pretendem proporcionar efeitos complementares são denominadas terapias complementares (Thase *et al.*, 1998). Têm sido sugeridas terapias farmacológicas, bem como terapias complementares não-farmacológicas, para o tratamento de depressão maior. Muitos desses tratamentos podem ajudar a acelerar a resposta ao tratamento antidepressivo primário, controlar ansiedade/insônia e reduzir outros sintomas depressivos até que se atinja a recuperação completa.

2.6.1 Antipsicóticos

O transtorno depressivo maior pode associar-se a delírios e/ou alucinações; estes podem ser congruentes ou não-congruentes com o humor depressivo (American Psychiatric Association, 2000). Os pacientes com transtorno depressivo maior e características psicóticas têm uma taxa de resposta consideravelmente melhor à combinação de um antidepressivo mais um antipsicótico do que ao tratamento com qualquer dos dois componentes isoladamente (Nível A) (Spiker *et al.*, 1985; Rothschild *et al.*, 1993). Nesses pacientes, recomenda-se combinar um antidepressivo com um antipsicótico no início do trata-

mento (Nível A). Os antipsicóticos mais novos, isto é, os antipsicóticos “atípicos” (p.ex., amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona), são preferidos aos antipsicóticos “clássicos” (p.ex., clorpromazina, flufenazina, haloperidol, perazina) ou à clozapina em termos de seu perfil favorável de efeitos colaterais e de sua tolerabilidade. No entanto, não há dados controlados de comparações dos antipsicóticos “mais modernos” com os “mais antigos” na depressão psicótica. Geralmente, as doses de antipsicóticos administradas são mais baixas nos pacientes deprimidos do que as usadas na esquizofrenia. Como alguns antipsicóticos (tioridazina e droperidol) e antidepressivos tricíclicos podem causar alterações do ECG (alongamento de QTc), esses medicamentos poderão aumentar o risco de o paciente ter uma arritmia induzida por drogas, especialmente quando administrados em tratamento combinado e em pacientes mais idosos (Reilly *et al.*, 2000).

2.6.2 Tranqüilizantes/ansiolíticos

A maioria dos ensaios clínicos controlados mostraram que os benzodiazepínicos, com a possível exceção de algumas triazolobenzodiazepinas, como o alprazolam, para depressão leve a moderada, são menos eficazes que os antidepressivos padrão para tratar depressão maior (Nível A) (AHCP, 1993). Embora os tranqüilizantes (especialmente as benzodiazepinas) sejam freqüentemente usados como medicação complementar na prática clínica em todo mundo, muitos especialistas acreditam que o estado depressivo não melhora com benzodiazepínicos. Uma revisão recente relatou que, na maioria dos países, entre 30% e 60% dos pacientes deprimidos recebem co-administração de um antidepressivo e um tranqüilizante (Furukawa *et al.*, 2001). A razão para essa prática, mais provavelmente, é o rápido início de ação que reduz a ansiedade, a agitação e a insônia em muitos pacientes e a alta taxa (entre 33% e 85% entre os estudos) de ansiedade comórbida entre os pacientes com depressão maior.

Metanálise, incluindo nove ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, mostrou que o tratamento combinado de antidepressivo-benzodiazepínicos tem mais probabilidade de produzir resposta do que o tratamento com antidepressivo apenas (63% vs. 38%). Também mostrou que os pacientes no grupo do tratamento combinado tiveram 37% menos probabilidade de abandonar o tratamento que os pacientes no grupo com antidepressivo apenas (Nível A) (Furukawa *et al.*, 2001).

Em cada paciente individual, os benefícios em potencial do tratamento complementar com benzodiazepinas devem ser cuidadosamente considerados contra um possível prejuízo (inclusive sedação, comprometimento psicomotor e cognitivo, perda de memória, potencialização de outros depressores da parte central do sistema nervoso e depressão emergente do tratamento, desenvolvimento de dependência e síndromes da descontinuação). Os indivíduos predispostos correm maior risco de

desenvolver dependência e tolerância. Desse modo, não devem ser administrados benzodiazepínicos a pacientes com antecedentes de abuso/dependência de álcool ou de outras substâncias químicas. Também se recomenda que a duração da administração das benzodiazepinas, em pacientes depressivos, seja restrita a um período máximo de aproximadamente quatro semanas. As benzodiazepinas de ação curta e intermediária trazem risco maior de reações de rebote, de abstinência e de dependência, em comparação aos agentes de ação longa (Nelson e Chouinard, 1999).

O tratamento complementar com o ansiolítico buspirona, um agonista parcial de 5-HT_{1A} sem risco óbvio de desenvolver dependência, pode ser útil para controlar a ansiedade em pacientes depressivos (Nível C) (Davison, 2001).

2.6.3 Privação de sono

A privação total ou parcial de sono (PS) pode ser a única intervenção antidepressiva com acentuados efeitos benéficos no mesmo dia, proporcionando amenização transitória da depressão em cerca de 60% dos pacientes (Nível A) (Kuhs e Tölle, 1991; Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999). A privação de sono exclusivamente, de preferência a PS total, pode ser usada para tratar um paciente deprimido não medicado ou ser iniciada ao mesmo tempo que a medicação antidepressiva com o objetivo de acelerar a resposta à medicação. Também pode ser acrescentada como estratégia para potencializar uma terapia em andamento com antidepressivo (Van den Hoofdakker *et al.*, 1994; Kuhs *et al.*, 1996). A resposta à PS é mais pronunciada nos pacientes que manifestam variação do humor durante o dia e de dia para dia (Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999). É um tratamento complementar atraente para depressão maior porque age rapidamente, não é invasivo, é barato e bem tolerado pela maioria dos pacientes. No entanto, a maioria dos pacientes que respondem apresentam recidiva dos sintomas após uma noite de sono (Wu e Bunney, 1990). Geralmente, o efeito do antidepressivo pode ser replicado pela repetição da privação total de sono (Nível C) (Wiegand *et al.*, 2001) ou por combinação de privação de sono e um avanço do período do sono na fase subsequente (Nível D) (Riemann *et al.*, 1999). Outras estratégias para sustentar o efeito do antidepressivo incluem combinar PS e lítio, pindolol ou hormônio da tireóide (Nível D) (Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999).

2.6.4 Exercícios físicos

Há indicação, proveniente de estudos com jovens saudáveis, de que a atividade física possa ter efeitos positivos sobre o humor. Estudos abertos dos efeitos de curto prazo de um programa complementar diário de exercícios aeróbicos sugeriram melhoras de humor relativamente

rápidas (no dia 14) em pacientes com depressão maior (Dimeo *et al.*, 2001). Um EAC de 16 semanas que incluiu 156 pacientes idosos com TDM comparou sertralina e um programa de exercícios aeróbicos e verificou, ao seu final, que o exercício foi tão eficaz quanto a sertralina, mas que o grupo da sertralina teve um início de resposta mais rápido (Blumenthal *et al.*, 1999). No entanto, metanálise recente concluiu que a eficácia do exercício para reduzir os sintomas de depressão não pode ser determinada, no momento, em razão da falta de uma boa pesquisa de qualidade com populações clínicas (Lawlor e Hopker, 2001). Desse modo, são necessários mais ensaios clínicos controlados em depressão maior para se compreender melhor o papel do exercício como terapia complementar ou monoterapia para reduzir os sintomas de depressão (Nível C).

2.7 Nova estratégias terapêuticas

2.7.1 Estimulação magnética transcraniana

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é uma nova tecnologia para estimular de maneira não-invasiva os neurônios corticais por indução magnética usando um campo magnético breve e de alta intensidade (Pascual-Leone *et al.*, 1996; George *et al.*, 1999; McNamara *et al.*, 2001). Estudos controlados preliminares mostraram que a EMT repetitiva (EMTr) usada para estimular o córtex pré-frontal esquerdo diariamente por duas semanas proporciona melhora do humor em pacientes com depressão maior (George *et al.*, 1997; George *et al.*, 2000). Um estudo controlado com 70 pacientes com depressão maior recorrente mostrou evidências da eficácia de curto prazo da EMTr pré-frontal direita (Klein *et al.*, 1999).

Em 18 pacientes com depressão maior resistente, um estudo controlado, duplo-cego, mostrou que a EMTr pré-frontal esquerda não proporciona melhora significativamente maior do que o tratamento simulado (Loo *et al.*, 1999). No entanto, um curso de duas semanas de EMTr pré-frontal esquerda resultou em reduções estatisticamente significativas, mas clinicamente modestas, dos sintomas depressivos, em comparação à EMTr falsa, num grupo de pacientes não medicados com depressão maior resistente (Nível C) (Berman *et al.*, 2000).

Os efeitos colaterais e as alterações de longo prazo da função cerebral da EMTr são amplamente inexplorados. Foram descritos alguns casos de indução de crises epiléticas (Wassermann, 2000).

2.7.2 Estimulação do nervo vago (ENV)

A estimulação do nervo vago (ENV) é uma nova tecnologia para estimulação indireta do cérebro, que está disponível comercialmente na Europa desde 1994 e, nos Estados Unidos, desde 1997 para a epilepsia resistente a tratamento (George *et al.*, 2000). Envolve implantar um

marca-passo e conectá-lo ao nervo vago esquerdo, o qual envia sinais elétricos autônomos através do mesencéfalo para áreas límbicas e corticais. A ENV mostrou resultados promissores em um ensaio clínico de pacientes deprimidos resistentes ao tratamento (Nível D) (Rush *et al.*, 2000).

2.7.3 Redutores dos esteróides e antagonistas dos receptores do CRH

Já está bem estabelecido que o sistema de “estresse” hipotálamo-hipofisário-supra-renal (HHSR) está hiperativo na depressão maior, o que se reflete por alterações periféricas da homeostase do ACTH e do cortisol. Postula-se que hipersecreção central do hormônio liberador de corticotropina (CRH, sigla em inglês para *corticotropin-releasing hormone*) como mecanismo subjacente da hiperatividade do sistema HHSR na depressão (Nemeroff *et al.*, 1984; Holsboer, 2000). Subseqüentemente, sugeriu-se que o sistema HHSR possa ser um alvo potencial para intervenção farmacológica periférica (redutores de esteróides ou antiglicocorticóides) e central no controle da depressão (Barden *et al.*, 1995). Há evidências de uma série de ensaios clínicos abertos e de pequenos ensaios duplo-cegos de que vários agentes bloqueadores da síntese de corticosteróides (aminoglutetimida, cetoconazol, metirapona) possam trazer benefício clínico a pacientes com depressão não tratada e refratária, bem como com depressão associada a afecções hipercortisolêmicas (Nível C) (Murphy, 1997; Wolkowitz e Reus, 1999). Além disso, sugere-se que fármacos que interfiram diretamente na regulação de hormônios centrais do estresse, como os antagonistas dos receptores de corticosteróides e os antagonistas dos receptores de CRH, sejam uma nova classe em potencial de antidepressivos (Owens e Nemeroff, 1999; Holsboer, 2001). Um primeiro ensaio clínico aberto de um antagonista do receptor 1 do CRH produziu alguns resultados promissores (Nível D) (Zobel *et al.*, 2000).

2.7.4 Antagonistas dos receptores da substância P

A substância P é um neuropeptídeo abundante na periferia e no cérebro, localizada nas regiões que coordenam respostas ao estresse e que são críticas para a regulação do comportamento afetivo (p.ex., *locus ceruleus* e amígdala) (Maubach *et al.*, 1999). Dadas as múltiplas interações entre substância P e as vias noradrenérgicas e serotoninérgicas, sugere-se que a substância P esteja envolvida na fisiopatologia da depressão e da ansiedade. Num primeiro estudo duplo-cego e controlado com duração de seis semanas e comparando o antagonista dos receptores da substância P (MK-869), um ISRS (paroxetina) e placebo em pacientes não internados com depressão maior, os dois medicamentos ativos mostraram efeitos antidepressivos e ansiolíticos robustos e equivalentes (Nível D) (Kramer *et al.*, 1998).

O mecanismo de ação antidepressivo dos antagonistas dos receptores de substância P é desconhecido, porém estudos pré-clínicos mostraram que sua interação com os sistemas de monoaminas é diferente da interação vista com o uso de antidepressivos disponíveis (Kramer *et al.*, 1998). São necessários mais estudos clínicos para provar a hipótese de que os antagonistas dos receptores de substância P representem uma nova classe de antidepressivos ou ansiolíticos (Argyropoulos e Nutt, 2000).

2.7.5 Outras abordagens novas

Outras estratégias novas na farmacoterapia de depressão maior foram sugeridas, mas ainda não foram estudadas no homem ou comercializadas ou publicadas (Duman, 1998; Nemeroff, 1998; Nestler, 1998; Maubach *et al.*, 1999; Altar, 1999). Algumas destas seguem modelos fisiopatológicos mais tradicionais de depressão e incluem o desenvolvimento de novos agonistas/antagonistas dos receptores de serotonina ou noradrenérgicos (p.ex., agonistas seletivos dos receptores 5-HT_{1A}, antagonistas seletivos combinados dos receptores de serotonina e inibidores da recaptação de serotonina; Nemeroff, 1998; Maubach *et al.*, 1999). Outras novas estratégias visam antidepressivos “além” dos receptores e incluem a modulação de mecanismos pós-receptor, como as vias do mensageiro intracelular monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), e o sistema do fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (Duman *et al.*, 1997; Duman, 1998; Altar, 1999).

3 Tratamento do transtorno depressivo maior na fase de continuação

O objetivo do tratamento de continuação é diminuir a probabilidade de recidiva no período vulnerável após a recuperação sintomática (ou seja, impedir um retorno do episódio corrente de depressão) (AH CPR, 1993). Considera-se, em geral, a fase de continuação do tratamento como o período de seis meses imediatamente após a remissão completa. No entanto, alguns autores recomendam uma duração de até nove meses (Reimherr *et al.*, 1998; Hirschfeld, 2001; Rush e Kupfer, 2001). Em geral, os pacientes com histórico de longos episódios prévios seriam candidatos ao tratamento da fase de continuação por mais de seis a nove meses (p.ex., duração do episódio prévio: 15 meses; duração do episódio corrente: 2 meses; duração do tratamento bem-sucedido da fase aguda: 2 meses; duração recomendada do tratamento da fase de continuação: 11 meses; Rush e Kupfer, 2001). Como os sintomas residuais (remissão parcial) são fortes preditores de recidiva precoce, recomenda-se que o tratamento continue até que tais sintomas tenham desaparecido (Paykel *et al.*, 1995). A psicoterapia pode ser acrescentada à medicação de continuação se os sintomas depressivos residuais não diminuírem unicamente com a medicação (Fava *et al.*, 1998; Rush e Kupfer, 2001). De

igual modo, o tratamento da fase de continuação para depressão psicótica deve durar mais que o tratamento da depressão não-psicótica.

Nos ensaios clínicos de terapia de continuação controlados com placebo, as taxas de recidiva variaram de 31% a 80% para os pacientes que receberam placebo, em comparação com 0% a 31% daqueles que receberam medicação ativa com ATC (Prien e Kupfer, 1986; Prien, 1990). Vários estudos de fase de continuação envolvendo ISRSs (citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina), aminapetina, nefazodona e reboxetina foram completados com resultados semelhantes (Hirschfeld, 2001). Nestes últimos estudos, recidivaram 33% a 56% dos pacientes que não continuaram a medicação ativa depois da estabilização (ou seja, os que foram mudados para placebo), ao passo que recidivaram somente 7% a 26% dos que continuaram com medicação ativa (Hirschfeld, 2001). Recomenda-se que o mesmo antidepressivo usado com êxito para chegar ao alívio na terapia de fase aguda seja continuado na mesma dose durante a *fase de continuação* (Nível A) (Thase, 1999; Rush e Kupfer, 2001). Se não ocorrer recidiva durante a terapia de continuação, recomenda-se uma descontinuação gradual do antidepressivo, particularmente para aqueles que tomem drogas serotoninérgicas com meia-vida mais curta (Rosenbaum *et al.*, 1998). Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e imediatamente após a descontinuação para garantir a estabilidade da remissão (American Psychiatric Association, 2000). Se a diminuição gradual resultar em retorno dos sintomas, a medicação deverá ser continuada na dose original por pelo menos mais seis meses antes de se tentar novamente a descontinuação.

Há um número limitado de ensaios clínicos controlados de estratégias de potencialização e de ECT administrados na fase de continuação. Destes poucos estudos, há uma indicação de que o tratamento com antidepressivo além de ECT seja mais eficaz durante a fase de continuação do que o uso de antidepressivo exclusivamente (Nível B) (Gagné *et al.*, 2000).

Além disso, depois de um curso bem-sucedido de potencialização com lítio na fase aguda, sugere-se que o tratamento combinado usando antidepressivo e lítio seja mais eficaz do que a combinação de um antidepressivo e placebo na fase de continuação (Bauer *et al.*, 2000). Em outro estudo do tratamento de continuação, a terapia associando nortriptilina e lítio após ECT teve uma vantagem acentuada no tempo até a recidiva, superior ao placebo e ao tratamento unicamente com nortriptilina (Nível B para combinação antidepressivo-lítio na fase de continuação) (Sackeim *et al.*, 2001).

4 Tratamento em circunstâncias especiais

4.1 Depressão concomitante com outras afecções psiquiátricas

Os pacientes com sintomas depressivos ou com um episódio depressivo maior também podem sofrer de outra

afecção psiquiátrica (fora da área do humor) (AHCPR, 1993). Os transtornos mais comuns são ansiedade (Zinbarg *et al.*, 1994; Boland e Keller, 2000) e abuso/dependência de substâncias psicoativas (Roy *et al.*, 1991; Schuckit, 1994).

4.1.1 Transtornos ansiosos

Muitos indivíduos com depressão têm sintomas de ansiedade, e até 30% podem ter transtornos ansiosos (Wittchen *et al.*, 1999). O tratamento eficaz de depressão e ansiedade comórbidas requer o uso de medicamentos que tenham eficácia demonstrada para ambas condições (Bakish, 1999; Schatzberg, 2000). Todos os ISRSs atualmente disponíveis (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) demonstraram ser superiores ao placebo no tratamento de transtorno de pânico e agorafobia (Bakker *et al.*, 2000).

Alguns princípios devem ser considerados quando se tratam portadores de depressão e ansiedade. Os pacientes depressivos com sintomas proeminentes de ansiedade ou com transtornos ansiosos comórbidos, como transtorno de pânico, transtorno da ansiedade generalizada ou transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), podem ser tratados com eficácia usando os antidepressivos “mais recentes” (ISRSs, venlafaxina) (Nível A) (Fawcett e Barkin, 1998; Rudolph *et al.*, 1998) ou ATCs ou IMAOs, porém as medicações devem ser iniciadas em doses baixas (por exemplo, 5 mg de fluoxetina ou 10 mg de paroxetina) e aumentadas lentamente, conforme tolerado, até as doses terapêuticas plenas, porque podem causar uma piora transitória dos sintomas ansiosos antes que a ansiedade e a depressão respondam à intervenção. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) também se mostrou altamente eficaz no tratamento dos transtornos ansiosos.

Em alguns casos, o uso de ansiolíticos benzodiazepínicos, como o diazepam, lorazepam ou clonazepam, é útil para reduzir a ansiedade intensa durante as semanas iniciais de tratamento. No entanto, o uso de tais ansiolíticos por longo prazo é fortemente desestimulado porque pode resultar em sedação, piora dos sintomas depressivos, exacerbação da ansiedade (particularmente com o uso de medicamentos de ação curta), comprometimento cognitivo e motor, dependência psicológica e física.

Sintomas e transtornos obsessivo-compulsivos (TOC) também são comuns em pacientes com TDM. A clomipramina e os ISRSs, como a fluoxetina e a paroxetina, demonstraram eficácia no tratamento de TOC e TDM (Nível A) (Pigott e Seay, 1999; Schatzberg, 2000). Esses agentes são recomendados para tratar pacientes depressivos que tenham sintomas obsessivo-compulsivos ou TOC comórbido (American Psychiatric Association, 2000). No entanto, as doses de ISRSs para sintomas obsessivo-compulsivos e TOC comórbido são tipicamente mais elevadas (duas a três vezes) do que as doses para tratamento de depressão.

4.1.2 Abuso/dependência de substâncias psicoativas

As síndromes depressivas e o abuso de substâncias psicoativas frequentemente estão entrelaçados. Como isso tem implicações importantes para o tratamento, é essencial distinguir entre um transtorno depressivo primário com abuso/dependência de substâncias psicoativas comórbido e um transtorno de humor (depressivo) induzido por substâncias psicoativas (American Psychiatric Association, 1994). As pesquisas realçaram a alta prevalência (30% a 60%) de transtornos afetivos e ansiosos comórbidos em pacientes com abuso/dependência de substâncias psicoativas. Equivalentemente, um terço daqueles com transtorno afetivo relatam um histórico de abuso/dependência de substâncias psicoativas (Regier *et al.*, 1993; Scott *et al.*, 1998).

4.1.2.1 TRANSTORNO PRIMÁRIO DO HUMOR COM ABUSO COMÓRBIDO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Os pacientes com depressão maior têm risco aumento de uso de álcool, drogas ilícitas ou medicamentos prescritos (Schuckit, 1994). A utilização de substâncias psicoativas por pacientes com depressão tem importantes implicações para o tratamento da depressão. Isto pode diminuir a adesão do paciente a tratamentos para depressão e reduzir a eficácia dos tratamentos antidepressivos.

As pessoas que têm depressão e fazem uso inapropriado de substâncias psicoativas geralmente necessitam da abordagem terapêutica para ambos os problemas, porque raramente é suficiente tratar somente a depressão. As opções de tratamento para uso inapropriado de substâncias psicoativas variam amplamente. É importante estar ciente das opções locais de tratamento e encaminhar aqueles com problemas com drogas e/ou álcool para o serviço local apropriado e/ou um grupo de auto-ajuda. Por vezes, é prudente iniciar tratamento para o uso de substâncias psicoativas antes de introduzir um antidepressivo, porque os sintomas de depressão podem ter remissão com o tratamento bem-sucedido do problema com uso de substâncias psicoativas. As interações farmacocinéticas pelo uso concomitante de metadona e antidepressivos (p.ex, amitriptilina) podem levar à depressão respiratória e à sedação.

4.1.2.2 TRANSTORNO DO HUMOR INDUZIDO POR SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

O DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) define transtorno do humor induzido por substâncias psicoativas como alterações proeminentes e persistentes de humor que se julga ser secundário aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância psicoativa. A persistência dessas alterações de humor é evidenciada pelo aumento da taxa de depressão nos pacientes que usam ou são dependentes de álcool ou de drogas ilícitas, como cocaína, anfetaminas ou heroína. Por exemplo, em uma metanálise, 40% dos pacientes internados por abuso/

dependência de álcool também apresentavam síndromes depressivas (Berglund e Nordström, 1984).

Distingue-se a depressão induzida por substância psicoativa da depressão maior primária quando se relaciona a etiologia dos sintomas a uma substância. As depressões induzidas por substâncias psicoativas surgem somente durante estados de intoxicação ou de abstinência, ao passo que a depressão maior primária pode preceder o início do abuso de substâncias psicoativas ou ocorrer durante tempos de abstinência sustentada (American Psychiatric Association, 1994). Embora a farmacoterapia com antidepressivos possa ter um papel no tratamento de transtornos graves, os benefícios do uso desses medicamentos precisa ser avaliado contra o aumento do risco de efeitos colaterais ou de reações adversas em indivíduos que continuam a se envolver em uso inapropriado de substâncias psicoativas ou que tenham complicações clínicas associadas à dependência de drogas ou de álcool (Scott *et al.*, 1998). Abordagens psicossociais eficazes enfocam amplamente tratamentos breves empiricamente testados, como a terapia cognitiva. No entanto, são necessárias modificações de tais abordagens para garantir que as intervenções sejam moldadas às necessidades dos pacientes que exibem a comorbidade (Scott *et al.*, 1998).

4.2 Tratamento de depressão em crianças e adolescentes

4.2.1 Epidemiologia, quadro clínico e evolução

Uma proporção substancial de pacientes apresenta seu primeiro episódio de transtorno depressivo maior durante os anos pré-escolares, antes da puberdade ou na adolescência (Birmaher *et al.*, 1998). No entanto, o TDM é menos comum em crianças antes da puberdade (prevalência puntual de 1,8% a 2,5%) do que nos adolescentes (prevalência puntual de 2,9% a 4,7%) (Brent *et al.*, 1995; Kessler *et al.*, 2001). Em tais casos de TDM de início precoce (definido como o início antes dos 18 anos), os pacientes geralmente continuam a apresentar episódios de TDM durante a idade adulta (Birmaher *et al.*, 1996). Os adolescentes têm elevado risco de recorrência, com probabilidade cumulativa de 40% depois de dois anos e probabilidade de recorrência de 70% depois de cinco anos (Thorpe *et al.*, 2001). Não há diferença entre gêneros para as taxas de prevalência antes da puberdade, mas o TDM é mais freqüente no gênero feminino do que no masculino após a puberdade (Fleming e Offord, 1990). O TDM de início precoce é semelhante, de muitos modos, ao TDM dos adultos, mas a depressão maior de início precoce é uma forma particularmente séria de transtorno afetivo em razão da taxa alta de recorrência presente num período crítico do desenvolvimento. Além disso, os adolescentes com TDM de início precoce geralmente têm pior desenvolvimento psicossocial e acadêmico, aumento do risco de abuso de substâncias psicoativas, de mudança para doença bipolar e de sui-

cídio (Birmaher *et al.*, 1996; Kovacs, 1996). O TDM em crianças e adolescentes está freqüentemente presente com alguma forma de transtorno ansioso comórbido (incluindo TOC), transtorno de comportamento disruptivo ou abuso de substância psicoativa. A depressão com início precoce também costuma ser diagnosticada erroneamente como “transtornos de ajustamento da adolescência” ou “transtorno do déficit da atenção/hiperatividade” (TDAH) (Birmaher *et al.*, 1996).

4.2.2 Tratamento de fase aguda para crianças e adolescentes com TDM

A detecção precoce e a intervenção terapêutica são importantes para abrandar o prognóstico reservado da depressão de início precoce. Os antidepressivos podem comprovar sua utilidade em alguns casos e são especialmente recomendados para pacientes com depressão grave e com sintomas psicóticos (Birmaher *et al.*, 1998). Quase todos os ensaios clínicos duplo-cegos e controlados não relataram diferença significativa entre os ATCs e o placebo. Metanálise de 12 ensaios clínicos randomizados e controlados comparando a eficácia dos tricíclicos administrados por via oral com placebo, em sujeitos deprimidos com 6 a 18 anos, sugeriu que os ATCs mostram apenas efeitos moderados (Hazell *et al.*, 2001). Desse modo, o papel terapêutico dos ATCs (particularmente a desipramina e a imipramina) para crianças e adolescentes precisa ser seriamente pesado contra a letalidade da superdosagem, a possibilidade de morte súbita sem explicação (possivelmente relacionada a problemas de condução cardíaca; Wilens *et al.*, 1996) e a disponibilidade de medicamentos mais seguros e mais fáceis de monitorar (Geller *et al.*, 1999). Todos os estudos, exceto um, encontraram uma alta taxa de resposta de 50% a 70% com o placebo, sugerindo que crianças e adolescentes tenham mais probabilidade que os adultos de responder a um placebo.

Diferentemente dos ATCs, os ISRSs parecem ter eficácia superior, em comparação ao placebo, em crianças e adolescentes (Nível B). Num ensaio clínico de um ISRS randomizado e controlado com comparador, a fluoxetina demonstrou ser superior ao placebo, tendo taxa de resposta de 56%, em comparação a 33% com os ATCs (Emslie *et al.*, 1997). Em outro ensaio clínico randomizado e controlado, a paroxetina, mas não a imipramina, teve melhor taxa de resposta (67% e 58%, respectivamente) do que o placebo (55%) (Keller *et al.*, 2001). Os antidepressivos mais modernos ainda não foram estudados em EACs, mas pequenos estudos abertos com a venlafaxina (Mandoki *et al.*, 1997) e a nefazodona (Goodnick *et al.*, 2000) mostraram alguns resultados promissores (Nível D).

Em resumo, embora faltem dados suficientes de estudos de comparação direta com outros antidepressivos, os ISRSs parecem ser os antidepressivos de escolha na farmacoterapia de crianças e adolescentes (Nível B).

Infelizmente, são escassos os dados de farmacocinética e estudos de segurança sistemáticos do uso de ISRSs pela faixa etária pediátrica (Leonard *et al.*, 1997). Conquanto as crianças devam ser tratadas com doses mais baixas, a dosagem de ISRSs recomendada para adolescentes é semelhante à dos adultos. A ECT pode ser considerada para depressão com ideação suicida proeminente, sintomas psicóticos ou resistente ao tratamento (Thorpe *et al.*, 2001). Há dados muito limitados sobre o uso de outras estratégias (p.ex., potencialização com lítio ou hormônio da tireóide [T_3 ou T_4]) para a depressão resistente ao tratamento em indivíduos com depressão de início precoce. No entanto, as mesmas estratégias recomendadas para os adultos também podem ser usadas para crianças e adolescentes (Birmaher *et al.*, 1998).

As intervenções psicoterapêuticas mais promissoras para depressão em crianças e adolescentes são as individuais, e não as terapias familiares (Birmaher *et al.*, 1998). Entre as modalidades psicoterapêuticas, TCC e TIP são as principais abordagens e com melhores evidências para tratar TDM com início precoce. Esses tratamentos são particularmente eficazes para adolescentes (Harrington *et al.*, 1998). Uma revisão sistemática de seis EACs de TCC relatou que essa modalidade é tratamento eficaz para os sintomas depressivos e para transtornos depressivos leves, mas não os graves (Harrington *et al.*, 1998). Há uma certa indicação de que a TCC também possa ser útil como intervenção preventiva, embora isso ainda não tenha sido conclusivamente demonstrado. Não há EACs sistemáticos comparando os tratamentos psicológicos com a farmacoterapia (Thorpe *et al.*, 2001).

4.2.3 Tratamento de fase de continuação para crianças e adolescentes com TDM

Dada a alta taxa de recorrências de depressão, a terapia de continuação é recomendada para todas as crianças e adolescentes por pelo menos seis meses. Como em adultos, os antidepressivos devem ser continuados na mesma dose usada para atingir remissão dos sintomas agudos. Ao final da fase de continuação, para pacientes que não precisam de tratamento de manutenção, os medicamentos devem ser descontinuados gradualmente por pelo menos seis semanas. Psicoterapia adicional pode ajudar pacientes e famílias a consolidarem as habilidades aprendidas durante a fase aguda, a conviverem com as seqüelas psicossociais da depressão, a abordarem efetivamente os estressores ambientais e a compreenderem os conflitos internos que podem desencadear uma recorrência de quadros depressivos (Birmaher *et al.*, 1998).

4.3 Tratamento da depressão em idosos

O TDM em idosos é mais prevalente do que se publicara previamente. Pouco reconhecido e pouco tratado, o TDM em idosos também se associa a um mau prognóstico (Cole

et al., 1999; Katona, 2000; Steffens *et al.*, 2000). O tratamento do TDM, com eficácia e segurança, na população idosa talvez seja o mais difícil. Alterações da fisiologia associadas ao envelhecimento produzem diferenças clinicamente significativas no metabolismo e farmacocinética dos medicamentos nos pacientes idosos *versus* pacientes adultos mais jovens. Os idosos também têm maior probabilidade que os adultos mais jovens de receber tratamento para múltiplas doenças, o que aumenta o potencial de interações medicamentosas farmacodinâmicas e farmacocinéticas sérias (Preskorn, 1993).

Há relativamente poucos dados sobre o uso de antidepressivos nos pacientes idosos, em especial nos muito idosos (acima de 75 anos) e naqueles com comorbidade clínica significativa, demência ou problemas neurológicos (Capítulo 4.4; Flint, 1998; Roose e Suthers, 1998). Três metanálises de diferentes classes de antidepressivos em pacientes idosos deprimidos (acima de 55 anos ou com 60 anos ou mais) não mostraram diferenças significativas nos resultados por classes de antidepressivos em relação à eficácia ou à tolerabilidade (Mittmann *et al.*, 1997; McCusker *et al.*, 1998; Gerson *et al.*, 1999).

A nortriptilina, um composto tricíclico que tem amina secundária, foi o antidepressivo mais sistematicamente estudado no idoso. A escolha baseou-se na melhor tolerabilidade, especialmente em relação aos eventos adversos cardiovasculares, em comparação a outros antidepressivos tricíclicos e em virtude do conhecimento de uma faixa de níveis plasmáticos (70 a 170 ng/mL) associada à eficácia (Roose e Suthers, 1998). A eficácia e a segurança da nortriptilina para o tratamento de depressão maior em idosos foi bem estabelecida em estudos controlados com placebo e em ensaios clínicos comparando-a com outros antidepressivos (Nível A) (Flint, 1998; Roose e Suthers, 1998; Reynolds *et al.*, 2001). A eficácia e a segurança dos ISRSs nos pacientes idosos depressivos foi avaliada em alguns ensaios clínicos com a sertralina, a paroxetina e a fluoxetina (Nível A) (Dunner *et al.*, 1992; Tollefson *et al.*, 1995; Roose e Suthers, 1998; Mulsant *et al.*, 1999; Bondareff *et al.*, 2000). Num ensaio clínico randomizado e controlado comparando a sertralina com a fluoxetina, ambos os medicamentos tiveram eficácia semelhante para o tratamento de pacientes idosos deprimidos acompanhados ambulatorialmente (Newhouse *et al.*, 2000). Venlafaxina e reboxetina também mostraram eficácia em ensaios clínicos duplo-cegos comparativos (Katona *et al.*, 1999; Staab e Evans, 2000) (Nível B). Além disso, uma metanálise verificou eficácia da moclobemida em pacientes geriátricos (Nível A) (Angst e Stabl, 1992).

Em comparação aos adultos jovens, a resposta ao tratamento antidepressivo pode ser mais lenta nos adultos idosos e caracterizada por uma taxa mais alta de recidiva durante o tratamento na fase de continuação (Reynolds *et al.*, 1996). Há evidências de um estudo controlado com placebo da dotiepinina que sugere que os pacientes idosos possam continuar a se beneficiar do tratamento

ativo da fase de continuação por até 12 meses (Old Age Depression Interest Group, 1993).

Os efeitos colaterais cardiovasculares são uma preocupação em particular nos idosos. Num ensaio clínico que comparou o uso de paroxetina e nortriptilina para tratamento de pacientes depressivos com cardiopatia isquêmica, dos quais uma proporção considerável tinha mais de 60 anos, os dois medicamentos foram igualmente eficazes para depressão, mas a nortriptilina se associou a uma taxa significativamente mais alta de eventos adversos cardíacos sérios (Roose *et al.*, 1998). Os eventos adversos anticolinérgicos (p.ex., comprometimento cognitivo, constipação, retenção urinária) são mais uma questão importante na população idosa (Tabela 4). Num ensaio com pacientes depressivos idosos, a nortriptilina induziu cinco vezes mais anticolinérgicidade no soro do que a paroxetina, bem como mais eventos adversos anticolinérgicos (Pollock *et al.*, 1998).

Devido à eficácia igual de várias classes de antidepressivos, a escolha da medicação é determinada pela comparação dos perfis de efeitos colaterais. Como os pacientes mais idosos têm mais propensão à hipotensão ortostática e são mais sensíveis a outros eventos adversos, como os efeitos anticolinérgicos, os ISRSs e os outros antidepressivos mais recentes, em geral, são preferíveis aos ATCs (Nível A) (Katona, 2000). Os pacientes idosos tipicamente exigem uma dose oral mais baixa do que os adultos mais jovens. Em geral, encontram-se, nos idosos, concentrações plasmáticas mais altas para uma dada dose, em comparação aos adultos mais jovens (Anderson *et al.*, 2000; American Psychiatric Association, 2000).

4.3.1 Depressão resistente ao tratamento em idosos

A depressão maior resistente ao tratamento é um problema clínico comum em pacientes idosos deprimidos, acometendo até um terço dessa população. Afecções clínicas ou psiquiátricas comórbidas não identificadas e diagnóstico errado costumam contribuir para a resistência ao tratamento. Sintomas depressivos atípicos, como sintomas somáticos e cognitivos, e afecções clínicas comórbidas que podem, por si mesmas, produzir sintomas depressivos costumam tornar difícil a avaliação precisa da resposta aos antidepressivos nessa faixa etária (Mulsant e Pollock, 1998; Katona, 2000).

Nos adultos idosos, como nos pacientes adultos mais jovens, a escolha do antidepressivo certo, da dose certa e da duração certa do tratamento constituem as variáveis de tratamento essenciais para garantir uma resposta terapêutica ótima. As opções para depressão resistente ao tratamento em adultos idosos envolvem reconsideração do diagnóstico, otimização do tratamento e uso de abordagens terapêuticas alternativas, como mudança para outro agente, terapia combinada e eletroconvulsoterapia. Embora haja menos dados do que para os adultos jovens (Capítulo 2.1.9.4.1) que sustentem o uso

da potencialização com lítio, este parece ser um agente potencializador eficaz no tratamento da depressão em adultos idosos (Nível C) (Kushnir, 1986; Katona e Finch, 1991; Zimmer *et al.*, 1991; Uehlinger *et al.*, 1995). No entanto, o uso do lítio é mais problemático nos adultos idosos em razão de uma depuração plasmática menos eficiente e da interação com medicamentos concomitantes (Sproule *et al.*, 2000). O exame clínico regular e a monitoração regular dos níveis sanguíneos, visando a manter os níveis séricos de lítio dentro da faixa de 0,4 a 0,8 mmol/L (mEq/L), possibilitam que a maioria dos adultos idosos continue seguramente o tratamento com lítio (Katona e Finch, 1991).

A ECT é importante opção de tratamento para o tratamento de depressão em adultos idosos, já que as afecções clínicas comórbidas, a má tolerância aos medicamentos psicotrópicos e as frequentes características psicóticas são condições comuns nessa faixa etária. A ECT é segura nos pacientes idosos e possivelmente ainda mais eficaz no tratamento de depressão nos muito idosos (acima de 75 anos) e nos idosos “jovens” (60 a 74 anos) do que no tratamento de adultos jovens (< 59 anos) (Tew *et al.*, 1999; Manly *et al.*, 2000). A ECT tem sido mais eficaz que os antidepressivos, incluindo esquemas combinados e de potencialização, para o tratamento da depressão psicótica em idosos (Nível B) (Flint e Rifat, 1998).

4.4 Depressão por uma condição clínica geral

Várias condições clínicas não-psiquiátricas podem causar sintomas de depressão ou um episódio depressivo maior. Pelo DSM-IV, está presente um “transtorno do humor (depressão) secundário a condição médica geral” quando predomina uma alteração persistente do humor (humor depressivo) e quando há evidências, por histórico, exame físico ou achados laboratoriais, de que essa alteração do humor seja consequência fisiológica direta de uma condição médica geral. Tais condições incluem:

- Doenças neurológicas degenerativas (p.ex., doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, doença de Huntington);
- Doenças cerebrovasculares (p.ex., AVC);
- Outras doenças neurológicas (p.ex., epilepsia, tumores cerebrais);
- Doenças endócrinas (hipo e hipertireoidismo, hipo e hiperadrenocorticismo, hipo e hiperparatireoidismo, diabetes melito);
- Afecções metabólicas (p.ex., deficiência de vitamina B₁₂ e ácido fólico);
- Doenças auto-imunes sistêmicas (p.ex., lúpus eritematoso);
- Infecções virais e outras (p. ex., HIV, hepatite);
- Certos cânceres (p.ex., câncer do pâncreas e do pulmão).

A incidência de depressão durante a evolução das condições médicas (p.ex., infarto do miocárdio, câncer, diabetes melito) é de cerca de 25% e até de 40% a 50% em pacientes com transtornos neurológicos (AHCPR, 1993; Devanand *et al.*, 1996; Allain *et al.*, 2000). Taxas mais altas de depressão podem ocorrer em pacientes com condições médicas envolvendo diretamente o SNC (p.ex., 60% dos pacientes com doença de Cushing). A depressão freqüentemente tem pior prognóstico, e os pacientes quase sempre têm aumento de morbidade e de mortalidade. Costuma ocorrer na prática clínica um diagnóstico errado e um tratamento insuficiente do transtorno depressivo na pessoa fisicamente doente (Perez-Stable *et al.*, 1990; Üstün e Sartorius, 1995).

A estratégia geral, em tais casos, é tratar a condição médica primeiro, já que a depressão pode ser um efeito direto indesejável da doença ou de seu tratamento (AHCPR, 1993). Se a depressão maior persistir, será indicado o tratamento com antidepressivo. No entanto, em alguns casos, a depressão maior é tão intensa, que o tratamento com antidepressivo deve ser iniciado durante o tratamento da doença clínica. Para pacientes com transtornos depressivos reativos, parece apropriada a intervenção psicoterapêutica.

Uma revisão de 18 estudos randomizados cobrindo ampla faixa de doenças físicas mostrou que o tratamento com antidepressivos causou melhora significativa da depressão, em comparação com placebo ou nenhum tratamento (Nível A) (Gill e Hatcher, 2001). As evidências entre esses ensaios clínicos foram consistentes, com exceção de dois estudos de câncer, nos quais a mianserina provocou abandonos em número significativamente menor do que o placebo. Há um número insuficiente de estudos de alta qualidade para recomendar uma medicação em relação à outra com base em dados de eficácia no tratamento dos pacientes deprimidos com uma doença física concomitante. Os perfis de efeitos colaterais e farmacológicos do antidepressivo, a idade do paciente, a resposta prévia a um antidepressivo específico e as interações medicamentosas em potencial estão entre os fatores que precisam ser considerados quando se escolhe um antidepressivo em particular e suas dosagens (AHCPR, 1993).

A *depressão pós-AVC* provavelmente é uma das condições mais bem estudadas. Em estudos controlados com placebo, a nortriptilina foi superior em eficácia ao placebo (Nível A) (Lipsey *et al.*, 1984; Robinson *et al.*, 2000) e à fluoxetina no tratamento de depressão pós-AVC (Robinson *et al.*, 2000). O citalopram foi mais eficaz, em relação ao placebo, num estudo com duração de seis semanas pós-AVC (Andersen *et al.*, 1994).

São comuns os sintomas depressivos na *doença de Alzheimer*, mas a depressão grave é incomum. Quatro ensaios clínicos controlados com placebo em pacientes idosos com depressão e doença de Alzheimer foram conduzidos (Nível A). Três desses estudos mostraram eficácia da clomipramina, do citalopram ou da sertralina

(Nyth *et al.*, 1992; Petracca *et al.*, 1996; Lyketsos *et al.*, 2000). Um estudo com a imipramina não pôde encontrar tal diferença entre o fármaco ativo e o placebo (Teri *et al.*, 1991). Num estudo de comparação, a paroxetina e a imipramina foram eficazes no tratamento de depressão em pacientes idosos com demência coexistente, e não foram detectadas diferenças entre os grupos (Katona *et al.*, 1998). Também se encontrou eficácia semelhante num estudo comparando citalopram e mianserina (Karlsson *et al.*, 2000) e em mais um comparando fluoxetina e amitriptilina (Taragano *et al.*, 1997). Em geral, a taxa de resposta aos ISRSs é mais baixa nos pacientes depressivos com demência coexistente do que nos pacientes depressivos sem demência (revisão de Enns *et al.*, 2001).

Estudos abertos sugerem que os antidepressivos possam ser eficazes para tratar depressão na *doença de Parkinson* (DP) e, embora relatos de casos indiquem que os ISRSs possam piorar os sintomas motores da DP, esse efeito não foi confirmado no pequeno número de estudos abertos realizados até o momento (Nível C) (Zesiewicz *et al.*, 1999). Na DP com depressão comórbida, os ISRSs (sertralina, paroxetina) ou a moclobemida foram recomendados como tratamento de primeira escolha (Allain *et al.*, 2000). No entanto, a combinação entre ISRSs e o antiparkinsoniano selegilina aumenta o risco de o paciente desenvolver a síndrome serotoninérgica. Os ATCs não são recomendados para idosos com DP porque podem causar delírios e transtornos cognitivos (Allain *et al.*, 2000).

É importante considerar as interações medicamentosas quando se tratam pacientes deprimidos com doenças comórbidas e que tomam medicamentos não-psicotrópicos (Capítulo 2.1.8; Kent, 2000).

4.5 Tratamento de depressão durante a gravidez e a lactação

Apesar da freqüência da depressão em mulheres em idade fértil (risco durante a vida entre 10% e 25%) e nas grávidas (cerca de 9%), as informações que orientam as pacientes e os médicos para considerarem o tratamento durante a gravidez são limitadas (Nível C) (Wisner *et al.*, 2000; Altshuler *et al.*, 2001). O transtorno depressivo maior durante a gravidez é um problema terapêutico difícil (American Psychiatric Association, 2000). Três riscos primários se associam ao uso de medicação durante a gravidez: (1) teratogenicidade; (2) síndromes perinatais (toxicidade neonatal); e (3) seqüelas comportamentais pós-natais. Ao contrário dos estabilizadores do humor (lítio, carbamazepina e valproato), que têm uma teratogenicidade comprovada, os antidepressivos (ATCs e ISRSs) não parecem conferir aumento do risco de disgenesia de órgãos (Altshuler *et al.*, 1996, 2001). Os ATCs e os ISRSs não aumentaram o risco de morte intra-uterina ou de defeitos congênitos graves (Wisner *et al.*, 1999). Um estudo identificou diminuições do peso ao nascimento em lactentes expostos à fluoxetina no terceiro trimestre (Chambers *et al.*, 1996). O (neuro)desenvolvimento das

crianças cujas mães tomam ATCs ou fluoxetina durante a gestação não diferiu daquele dos controles (Nulman e Koren, 1996; Nulman *et al.*, 1997). Efeitos diretos dos medicamentos e sintomas transitórios de abstinência (p.ex., agitação e taquipnéia) ocorreram em alguns lactentes cujas mães foram tratadas com antidepressivos perto do término da gestação (Wisner *et al.*, 1999). O uso de antidepressivos durante a gravidez é apropriado em muitas situações clínicas e deve avaliar criteriosamente o risco de exposição pré-natal *versus* o risco de recidiva após a descontinuação do medicamento (tomada de decisão com base na relação de risco-benefício). A psicoterapia e a ECT devem ser consideradas como alternativas de tratamento importantes. Recomendam-se monitoração rigorosa e intervenções para as pacientes com riscos identificados (p.ex., baixo ganho de peso) (Wisner *et al.*, 1999).

Após o parto, muitas mulheres têm alto risco de início ou recorrência de transtorno do humor. A síndrome depressiva transitória por sete a 10 dias, denominada “melancolia pós-parto”, tipicamente não satisfaz os critérios para transtorno depressivo maior e não exige medicação (American Psychiatric Association, 2000). O termo “depressão pós-parto” se refere ao episódio depressivo maior que ocorre no prazo de quatro semanas após parto. Estudos mostraram de maneira consistente uma incidência de depressão em 10% a 15% das mães nas primeiras semanas depois do parto (Hoffbrand *et al.*, 2001). As mulheres com antecedentes de TDM têm risco de 25% a 50% de episódio depressivo pós-parto.

Como muitas mulheres que precisam de tratamento com antidepressivos podem desejar amamentar seus filhos, vários estudos recentes identificaram antidepressivos que podem ser usados seguramente durante o aleitamento (Nível C) (Wisner *et al.*, 1996; Hoffbrand *et al.*, 2001; Burt *et al.*, 2001). Quando se administra um psicotrópico, o lactente deve ser monitorado diariamente pela mãe à procura de alterações do sono, dos padrões de alimentação e do comportamento. A mãe deve alertar o médico se houver alguma razão para preocupação. Também é importante que o pediatra esteja ciente da exposição do lactente a medicamentos psicoativos através do leite materno (admitindo que a mãe consinta em que essa informação seja compartilhada). Os agentes mais estudados em mulheres lactantes são a paroxetina, a sertralina, a fluoxetina, a clomipramina e a nortriptilina (Stowe *et al.*, 2000; Hendrick *et al.*, 2001).

Declaração de conflitos de interesse

A preparação destas diretrizes da WFSBP não recebeu recursos financeiros de nenhuma organização comercial.

Referências

Adli M, Berghöfer A, Linden M, Helmchen H, Müller-Oerlinghausen B, Mackert A, Stamm T, Bauer M (2002) Effectiveness and feasibility of

- a standardized stepwise drug treatment algorithm for inpatients with depressive disorders - results of a two-year observational study. *J Clin Psychiatry*, In Press.
- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1993) Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care: Clinical Practice Guideline No. 5. AHCPR pub. No. 93-0550. Rockville, MD.
- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1999) Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AHCPR, Evidence-Based Practice Centers. AHCPR pub. No. 99-E014.
- Allain H, Schuck S, Mauduit N (2000) Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 320: 1287-1288.
- Altar CA (1999) Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 20: 59-61.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J (1996) Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 153: 592-606.
- Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, and The Expert Consensus Panel for Depression in Women (2001) The Expert consensus guideline series: treatment of depression in women. *Postgrad Med Special Report* 2001 (March): 1-116.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1998) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37 (Suppl): 63S-83S.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157 (Suppl): 1-45.
- American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy (1990) The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. AP Press, Washington, DC.
- Amsterdam JD (1991) (ed) Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York.
- Amsterdam JD, Hornig-Rohan M (1996) Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 19: 371-386.
- Amsterdam JD, Maislin G, Potter L (1994) Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18: 243-261.
- Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L (1994) Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 25: 1099-1104.
- Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58: 19-36.
- Anderson IM (2001) Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 57: 161-178.
- Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF (2000) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 14: 3-20.
- Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19 (Suppl 2): 47-52.
- Angst J (1999a) Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 6): 5-9.
- Angst J (1999b) Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 2): 57-62.
- Angst J, Preisig M (1995) Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 146: 5-16.
- Angst J, Stabl M (1992) Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 106 (Suppl): S109-S113.
- Appleby L (1992) Suicide in psychiatric patients: risk and prevention. *Br J Psychiatry* 161: 749-758.
- Argyropoulos SV, Nutt DJ (2000) Substance P antagonists: novel agents in the treatment of depression. *Expert Opin Investig Drugs* 9: 1871-1875.
- Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor D (1996) Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A metaanalysis. *Arch Gen Psychiatry* 53: 842-848.

- Artigas F, Romero L, de Montigny C, Blier P (1996) Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci* 19: 378-383.
- Ayuso Gutierrez JL, Alino JJ (1971) Tryptophan and an MAOI (nialamide) in the treatment of depression. A double-blind study. *Int Pharmacopsychiatry* 6: 92-97
- Bakish D (1999) The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 6): 20-24.
- Bakker A, van Balkom AJ, van Dyck R (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Int Clin Psychopharmacol* 15 (Suppl 2): S25-S30.
- Barbui C, Hotopf M (2001) Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 178: 129-144.
- Barden N, Reul JM, Holsboer F (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci* 18: 6-11.
- Bauer M, Hellweg R, Gräf KJ, Baumgartner A (1998) Treatment of refractory depression with high-dose thyroxine. *Neuropsychopharmacology* 18: 444-455.
- Bauer M, Döpfmer S (1999) Lithium augmentation in treatment-resistant depression - A meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 19: 427-434.
- Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle S, Müller-Oerlinghausen B (2000) Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 157: 1429-1435.
- Bauer M, Helmchen H (2000) General principles of the treatment of depressive and manic disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 305-316.
- Bauer M, Whybrow PC (2001) Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World J Biol Psychiatry* 2: 57-67.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders (In Press) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry*.
- Baumann P (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 31: 444-469.
- Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, Uehlinger C, Kasas A, Amey M, Jonzier-Perey M (1996) A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: A clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 16: 307-314.
- Bech P, Rafaelsen OJ (1986) The melancholia scale: development, consistency, validity and utility. In: Sartorius N, Ban TA (eds) *Assessment of Depression*. Springer, Berlin; Heidelberg, pp 259-269.
- Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD (2000) Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 176: 421-428.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G (1979) *Cognitive therapy of depression*. Guilford, New York.
- Bellack AS, Hersen M (1983) A comparison of social-skills training, pharmacotherapy, and psychotherapy for depression. *Behav Res Ther* 21: 101-107.
- Benkert O, Hippus H (2000) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2. überarbeitete Auflage. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Berglund M, Nordström G (1984) Mood disorders in alcoholism. *Curr Opin Psychiatry* 2: 428-433.
- Berman RM, Narasimhan M, Sanacora G, Miano AP, Hoffman RE, Hu XS, Charney DS, Boutros NN (2000) A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biol Psychiatry* 47: 332-337.
- Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G (1997) Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr Scand* 391 (Suppl): 14-21.
- Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (1996) *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, Perel J, Nelson B (1996) Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1427-1439.
- Birmaher B, Brent DA, Benson RS (1998) Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37: 1234-1238.
- Blackburn IM, Moore RG (1997) Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. *Br J Psychiatry* 171: 328-334.
- Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR (1999) Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med* 159: 2349-2356.
- Blumenthal SJ (1990) Youth suicide: risk factors, assessment, and treatment of adolescent and young adult suicidal patients. *Psychiatr Clin North Am* 13: 511-556.
- Boland RJ, Keller MB (2000) Other affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 217-230.
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter E, Clary CM, Batzar E (2000) Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 157: 729-736.
- Booth BM, Zhang M, Rost KM, Clardy JA, Smith LG, Smith GR (1997) Measuring outcomes and costs for major depression. *Psychopharmacol Bull* 33: 653-658.
- Bostwick JM, Pankratz VS (2000) Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry* 157: 1925-1932.
- Boukoms A, Mangini L (1993) Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? *Psychopharmacol Bull* 29: 207-211.
- Bourgon LN, Kellner CH (2000) Relapse of depression after ECT: a review. *J ECT* 16: 19-31.
- Brent DA, Ryan N, Dahl R, Birmaher (1995) Early-onset mood disorder. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, pp 1631-1642.
- Bräsen K (1996) Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 18: 393-396.
- Bräsen K (1998) Differences in interactions of SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 13 (Suppl 5): S45-S47.
- Brunello N, Burrows GD, Jönsson CPB, Judd LL, Kasper S, Keller MB, Kupfer DJ, Lecrubier Y, Mendlewicz J, Montgomery SA, Nemeroff CB, Preskorn S, Racagni G, Rush AJ (1995) Critical issues in the treatment of affective disorders. *Depression* 3: 187-198.
- Burrows GD, Norman TR (1999) Treatment-resistant unipolar depression. In: Lader M, Naber D (eds) *Difficult Clinical Problems in Psychiatry*. Martin Dunitz Ltd, London, pp 57-75.
- Burt VK, Suri R, Altshuler LL, Stowe ZN, Hendrick V, Muntean E (2001) The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 158: 1001-1009.
- Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW, Grosser BI (1987) 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol* 7: 127-137.
- CANMAT (Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) (2000) *Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders*. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 1S-90S.
- Carpenter LL, Jovic Z, Hall JM, Rasmussen SA, Price LH (1999) Mirtazapine augmentation in the treatment of refractory depression. *J Clin Psychiatry* 60: 45-49.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL (1996) Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 335: 1010-1015.
- Chiba K, Kobayashi K (2000) Antidepressants. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M (eds) *Metabolic Drug Interactions*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 233-243.
- Cole MG, Bellavance F, Asmaâ M (1999) Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156: 1182-1189.

- Coppen A, Shaw DM, Farrell JP (1963) Potentiation of antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* 1: 79-81.
- Coppen A, Shaw DM, Herzberg B, Maggs R (1967) Tryptophan in the treatment of depression. 2: 1178-1180.
- Coryell W (2000) Augmentation strategies for inadequate antidepressant response: a review of placebo-controlled studies. *Ann Clin Psychiatry* 12: 141-146.
- Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, Rush AJ, Hirschfeld RM, Kahn DA, DeBattista C, Nelson JC, Nierenberg AA, Sackeim HA, Thase ME (1999) The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 142-156.
- Dam J, Ryde L, Svejsø J, Lauge N, Lauritsen B, Bech P (1998) Morning fluoxetine plus evening mianserin versus morning fluoxetine plus evening placebo in the acute treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 31: 48-54.
- Danish University Antidepressant Group (1986) Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 90: 131-138.
- Danish University Antidepressant Group (1993) Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 28: 105-116.
- Danish University Antidepressant Group (1999) Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 18: 289-299.
- Datto CJ (2000) Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety* 12: 130-134.
- Davidson JR (2001) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 11): 46-50.
- De Jonghe F, Kool S, van Aalst G, Dekker J, Peen J (2001) Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *J Affect Disord* 64: 217-229.
- DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ, Simons AD (1999) Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. *Am J Psychiatry* 156: 1007-1013.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN (2000) Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie (Gaebel W, Falkai P, Redaktion) Band 5. Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen. Steinkopff, Darmstadt.
- Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA (1994) Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry* 151: 957-970.
- Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, Stern Y, Mayeux R (1996) Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 53: 175-182.
- Dietrich DE, Emrich HM (1998) The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 5): 51-58.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Crogan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 160: 2001-2007.
- Dimeo F, Bauer M, Varahram I, Proest G, Halter U (2001) Benefits from aerobic exercise in patients with major depression: a pilot study. *Brit J Sports Med* 35: 114-117.
- Dobson KS (1989) A metaanalysis of the efficacy of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 57: 414-419.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ (1997) A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 607-608.
- Duman RS (1998) Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* 44: 324-335.
- Dunner DL, Cohn JB, Walshe T 3rd, Cohn CK, Feighner JP, Fieve RR, Halikas JP, Hartford JT, Hearst ED, Settle EC Jr (1992) Two combined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 53 (Suppl): 57-60.
- Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, Meaden PM (1998) Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 55: 883-889.
- Edwards JG, Anderson I (1999) Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57: 507-533.
- Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ (1999) Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 21: 296-308.
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP, Fiester SJ, Parloff MB (1989) NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 46: 971-982.
- Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J (1997) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1031-1037.
- Enns MW, Swenson JR, McIntyre RS, Swinson RP, Kennedy SH (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VII. Comorbidity. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 77S-90S.
- Entsuh AR, Rudolph RL, Chitra R (1995) Effectiveness of venlafaxine treatment in a broad spectrum of depressed patients: a meta-analysis. *Psychopharmacol Bull* 31: 759-766.
- Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P (1998) Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 55: 816-820.
- Fava M, Kendler KS (2000) Major depressive disorder. *Neuron* 28: 335-341.
- Fawcett J, Barkin RL (1998) A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 59: 123-127.
- Feighner JP (1999) Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 4): 4-11.
- Ferguson JM (2001) The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3): 22-34.
- Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ (2001) Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 103: 66-72.
- Fink M (2001) Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 63: 1-15.
- Fleming JE, Offord DR (1990) Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29: 571-580.
- Flint AJ (1998) Choosing appropriate antidepressant therapy in the elderly. A risk-benefit assessment of available agents. *Drugs Aging* 13: 269-280.
- Flint AJ, Rifat SL (1998) The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT. *Int J Geriatr Psychiatry* 13: 23-28.
- Frank E, Kupfer DJ (1990) Axis II personality disorders and personality features in treatment-resistant and refractory depression. In: Roose SP, Glassman AH (eds) *Treatment Strategies for Refractory Depression*. American Psychiatric Press, Washington DC, pp 207-221.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissmann MM (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48: 851-855.
- Frank E, Thase ME, Spanier C, Cyranowski JM, Siegel L (2000) Psychotherapy of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 348-363.
- Furukawa T, Streiner DL, Young LT (2001) Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Update Software, Oxford.
- Gaffan EA, Tsaousis I, Kemp-Wheeler SM (1995) Researcher allegiance and meta-analysis: the case of cognitive therapy for depression. *J Consult Clin Psychol* 63: 966-980.
- Gagné GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH (2000) Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to longterm antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry* 157: 1960-1965.
- Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J (2001) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Update Software, Oxford.
- Geller B, Reising D, Leonard HL, Riddle MA, Walsh BT (1999) Critical review of tricyclic antidepressant use in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 513-516.

- George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM (1997) Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebocontrolled crossover trial. *Am J Psychiatry* 154: 1752-1756.
- George MS, Lisanby SH, Sackeim HA (1999) Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 56: 300-311.
- George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC (2000) Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 47: 287-295.
- Gerson S, Belin TR, Kaufman A, Mintz J, Jarvik L (1999) Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 7: 1-28.
- Gilbert DA, Altshuler KZ, Rago WV, Shon SP, Crismon ML, Toprac MG, Rush AJ (1998) Texas medication algorithm project: definitions, rationale, and methods to develop medication algorithms. *J Clin Psychiatry* 59: 345-351.
- Gill D, Hatcher S (2001) Antidepressants for depression in people with physical illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1. Update Software, Oxford.*
- Glassman AH, Platman SR (1969) Potentiation of a monoamine oxidase inhibitor by tryptophan. *J Psychiatr Res* 7: 83-88.
- Glogauen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM (1998) A metaanalysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord* 49: 59-72.
- Goodnick PJ, Jorge CA, Hunter T, Kumar AM (2000) Nefazodone treatment of adolescent depression: an open-label study of response and biochemistry. *Ann Clin Psychiatry* 12: 97-100.
- Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, Berndt ER (1993) The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 54: 405-418.
- Guscott R, Grof P (1991) The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician. *Am J Psychiatry* 148: 695-704.
- Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, pp 218-222.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56-62.
- Harrington R, Whittaker J, Shoebridge P (1998) Psychological treatment of depression in children and adolescents. A review of treatment research. *Br J Psychiatry* 173: 291-298.
- Hawley CJ, Pattinson HA, Quick SJ, Echlin D, Smith V, McPhee S, Sivakumar T (1998) A protocol for the pharmacologic treatment of major depression. A field test of a potential prototype. *J Affect Disord* 47: 87-96.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D (2001) Tricyclics in child and adolescent depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford.*
- Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler LL, Widawsky M, Wertheimer A, Brunhuber M (2001) Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 179: 163-166.
- Hiemke C, Härtter S (2000) Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 85: 11-28.
- Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, Kasper S, Schatzberg AF, Möller HJ, Healy D, Baldwin D, Humble M, Versiani M, Montenegro R, Bourgeois M (2000) Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry* 61: 268-275.
- Hirschfeld RM (2001) Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry* 179 (Suppl 42): s4-s8.
- Hoffbrand S, Howard L, Crawley H (2001) Antidepressant treatment for post-natal depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford.*
- Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD, Wiener MJ, Garvey MJ, Grove WM, Tuason VB (1992) Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 774-781.
- Holsboer F (2000) The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology* 23: 477-501.
- Holsboer F (2001) Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 62: 77-91.
- Hotopf M, Hardy R, Lewis G (1997) Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *Br J Psychiatry* 170: 120-127.
- Inoue T, Tsuchiya K, Miura J, Sakakibara S, Denda K, Kasahara T, Koyama T (1996) Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. *Biol Psychiatry* 40: 151-153.
- Jarrett RB, Rush AJ (1994) Short term psychotherapy of depressive disorders: current status and future directions. *Psychiatry* 57: 115-132.
- Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver PC (2001) Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 58: 381-388.
- Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C (1993) A placebocontrolled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 50: 387-393.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55: 694-700.
- Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, Paulus M, Leon AC, Maser JD, Endicott J, Coryell W, Kunovac JL, Mueller TI, Rice JP, Keller MB (2000a) Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57: 375-380.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB (2000b) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 157: 1501-1504.
- Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M (2000) A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 15: 295-305.
- Kasper S (1997) Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol* 17 (Suppl 1):19S-28S.
- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE (1989) Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 46: 823-833.
- Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, Robinson P, Russo J (1995) Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 273: 1026-1031.
- Katona CL (2000) Managing depression and anxiety in the elderly patient. *Eur Neuropsychopharmacol* 10 (Suppl 4): S427-S432.
- Katona CL, Finch E, JL (1991) Lithium augmentation for refractory depression in old age. In: Amsterdam JD (ed) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression.* Raven Press, New York, pp 177-184.
- Katona CL, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BA, Edwards DRL, Lock T, Burns RA, Robertson MM (1995) Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 166: 80-86.
- Katona CL, Hunter BN, Bray J (1998) A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 13: 100-108.
- Katona CL, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H (1999) Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affect Disord* 55: 203-213.
- Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld RMA (1986) The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry* 143: 24-28.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russell JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J (2000) A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342: 1462-1470.
- Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke G, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP (2001) Efficacy of paro-

- xetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 762-772.
- Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV, and the CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 38S-58S.
- Kent JM (2000) SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355: 911-918.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.
- Kessler RC, Avenevoli S, Ries Merikangas K (2001) Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. *Biol Psychiatry* 49: 1002-1014.
- Khan A, Warner HA, Brown WA (2000) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 57: 311-317.
- Kim HL, Streltzer J, Goebert D (1999) St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 187: 532-538.
- Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999) Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 56: 315-320.
- Klerman GL, Weissman MM, Rounsaville BJ, Chevron ES (1984) Interpersonal psychotherapy of depression. Basic Books, New York.
- Klerman GL, Weissman MM (1992) The course, morbidity, and costs of depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 831-834.
- Koran LM, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Howland RH, Friedman RA, DeBattista C, Klein D, Kocsis JH, Schatzberg AF, Thase ME, Rush AJ, Hirschfeld RM, LaVange LM, Keller MB (2001) Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *J Affect Disord* 65: 27-36.
- Kovacs M (1996) Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 705-715.
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ (1998) Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 281: 1640-1645.
- Kuhs H, Tölle R (1991) Sleep deprivation therapy. *Biol Psychiatry* 29: 1129-1148.
- Kuhs H, Farber D, Borgstadt S, Mrosek S, Tolle R (1996) Amitriptyline in combination with repeated late sleep deprivation versus amitriptyline alone in major depression. A randomised study. *J Affect Disord* 37: 31-41.
- Kupfer DJ (1993) Management of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl 2): 29-33.
- Kushnir SL (1986) Lithium-antidepressant combinations in the treatment of depressed, physically ill geriatric patients. *Am J Psychiatry* 143: 378-379.
- Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, Levitt AJ, Corral MR, Watson GD, Morehouse RL, Tam W, Joffe RT (1995) Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 152: 1765-1770.
- Lam RW, Levitt AJ (1999) (eds) Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder. Clinical & Academic Publishing, Vancouver, BC, Canada.
- Landén M, Björling G, Ågren H, Fahlén T (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 59: 664-668.
- Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Ohrstrom J, Black C, Bech P (1996) Relapse prevention by means of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy. *Acta Psychiatr Scand* 94: 241-251.
- Lawlor DA, Hopker SW (2001) The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 322: 763-767.
- Lee TM, Chan CC (1999) Dose-response relationship of phototherapy for seasonal affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 99: 315-323.
- Leonard BE (1995) Mechanisms of action of antidepressants. *CNS Drugs* 4 (Suppl 1): 1-12.
- Leonard HL, March J, Rickler KC, Allen AJ (1997) Pharmacology of the selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36: 725-736.
- Lewinsohn PM, Clarke G (1984) Group treatment of depressed individuals. The coping with depression course. *Advances in Behavioral Research and Therapy* 6: 99-114.
- Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, Ahmed S, Thomas KH, Blood ML, Jackson JM (1998) Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 55: 890-896.
- Linde K, Mulrow CD (2001) St. John's wort for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1. Update Software, Oxford.
- Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR (1984) Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1: 297-300.
- Loo C, Mitchell P, Sachdev P, McDermont B, Parker G, Gandevia S (1999) Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am J Psychiatry* 156: 946-948.
- Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME (1999) Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 20: 226-247.
- Løvlie R, Daly AK, Matre GE, Molven A, Steen VM (2001) Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 11: 2001-2007.
- Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, Reis M, Walinder J (2000) Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 101: 354-359.
- Lyketos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, Brandt J, Rabins PV (2000) Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry* 157: 1686-1689.
- Mace S, Taylor D (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother* 1: 917-933.
- Maes M, Vandoolaeghe E, Desnyder R (1996) Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord* 41: 201-210.
- Maier W, Schwab S, Rietschel M (2000) Genetics of Affective Disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 243-266.
- Mandoki MW, Tapia MR, Tapia MA, Sumner GS, Parker JL (1997) Venlafaxine in the treatment of children and adolescents with major depression. *Psychopharmacol Bull* 33: 149-154.
- Manly DT, Oakley SP Jr, Bloch RM (2000) Electroconvulsive therapy in old-old patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 8: 232-236.
- Maubach KA, Rupniak NM, Kramer MS, Hill RG (1999) Novel strategies for pharmacotherapy of depression. *Curr Opin Chem Biol* 3: 481-488.
- McCullough JP (2000) *Treatment for Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy*. Guilford Press, New York.
- McCusker J, Cole M, Keller E, Bellavance F, Berard A (1998) Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 158: 705-712.
- McNamara B, Ray JL, Arthurs J, Boniface S (2001) Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 31: 1141-1146.
- Mendels J, Stinnett JL, Burns D, Frazer A (1975) Amine precursors and depression. *Arch Gen Psychiatry* 32: 22-30.

- Michalets EL (1998) Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 18: 84-112.
- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS (1992) Treatments of depression and functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry* 49: 761-768.
- Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lancot KL, Liu BA, Shulman KI, Silver IL, Narango CA, Shear NH (1997) The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 46: 191-217.
- Möller HJ (1994) Non-response to antidepressants: risk factors and therapeutic possibilities. *Int Clin Psychopharmacol* 9 (Suppl 2): 17-23.
- Möller HJ (2000) Are all antidepressants the same? *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 6): 24-28.
- Möller HJ, Fuger J, Kasper S (1994) Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiatry* 27: 215-223.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F (2001) Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3): 10-21.
- Montgomery SA, Åsberg M (1979) A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382-389.
- Montgomery SA (1991) Selectivity of antidepressants and resistant depression. In: Amsterdam JD (ed) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York, pp 93-104.
- Montgomery SA (1999) New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 14): 10-15.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156: 1000-1006.
- Mulsant BH, Pollock BG (1998) Treatment-resistant depression late life. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 11: 186-193.
- Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd (1999) double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 20): 16-20.
- Murphy BE (1997) Antiglucocorticoid therapies in major depression: a review. *Psychoneuroendocrinology* 22 (Suppl 1): S125-S132.
- Murray CJL, Lopez AD (1997a) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1436-1342.
- Murray CJL, Lopez AD (1997b) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349: 1498-1504.
- Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F (2000) Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression primary care. *BMJ* 320: 26-30.
- Nelson JC (1998) Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 15): 35-41.
- Nelson J, Chouinard G (1999) Guidelines for the clinical use benzodiazepines: pharmacokinetics, dependency, rebound and withdrawal. *Canadian Society for Clinical Pharmacology*. *Can J Clin Pharmacol* 6: 69-83.
- Nemeroff CB (1996-97) Augmentation strategies in patients with refractory depression. *Depress Anxiety* 4: 169-181.
- Nemeroff CB (1998) Psychopharmacology of affective disorders the 21st century. *Biol Psychiatry* 44: 517-525.
- Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Kilts CD, Loosen PT, Vale W (1984) Elevated concentrations CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 226: 1342-1344.
- Nestler EJ (1998) Antidepressant treatments in the 21st century. *Biol Psychiatry* 44: 526-533.
- Newhouse PA, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Richter EM, Bartzar ED, Clary CM (2000) A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in depressed elderly outpatients. *J Clin Psychiatry* 61: 559-568.
- Nezu AM (1986) Efficacy of social problem solving therapy for unipolar depression. *J Consult Clin Psychol* 54: 196-202.
- Nierenberg AA, Amsterdam JD (1990) Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl 6): 39-47.
- Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M (1995) Early nonresponse to fluoxetine as a predictor poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 152: 1500-1503.
- Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Rosenbaum JF, Fava M (1998a) Course and treatment of atypical depression. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 18): 5-9.
- Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF (1998b) Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 5): 60-63.
- Nobler MS, Sackeim HA (2000) Electroconvulsive therapy. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 425-434.
- Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (eds) (1994) *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. Wiley & Sons, Chichester.
- Nordstrom P, Asberg M, Aberg-Wistedt A, Nordin C (1995a) Attempted suicide predicts suicide risk in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 92: 345-350.
- Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M (1995b) Survival analysis of suicide risk after attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand* 91: 336-340.
- Nulman I, Koren G (1996) The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 53: 304-308.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G (1997) Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 336: 258-262.
- Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum HE, Ofsti E, Eriksson S, Syversen S (1992) A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 86: 138-145.
- Old Age Depression Interest Group (1993) How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *Br J Psychiatry* 162: 175-182.
- Ostroff RB, Nelson JC (1999) Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. *J Clin Psychiatry* 60: 256-259.
- Owens MJ, Nemeroff CB (1999) Corticotropin-releasing factor antagonists in affective disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 8: 1849-1858.
- Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD (1996) Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 348: 233-237.
- Paykel ES (1994) Epidemiology of refractory depression. In: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (eds) *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. J Wiley & Sons, Chichester, pp 3-17.
- Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgwick P (1988) Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 14: 83-95.
- Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A (1995) Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 25: 1171-1180.
- Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, Jenaway A, Cornwall PL, Hayhurst H, Abbott R, Pope M (1999) Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 56: 829-835.
- Peretti S, Judge R, Hindmarch I (2000) Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 403 (Suppl 2000): 17-25.
- Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F (1999) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius*. *Arch Gen Psychiatry* 56: 375-379.
- Perez-Stable EJ, Miranda J, Munoz R, Ying Y (1990) Depression in medical outpatients: underrecognition and misdiagnosis. *Arch Int Med* 150: 1083-1088.
- Perry PJ (1996) Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 39: 1-6.

- Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S (1994) Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 14: 230-240.
- Petracca G, Teson A, Chemerinski E, Leiguarda R, Starkstein SE (1996) A double-blind placebo-controlled study of clomipramine in depressed patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8: 270-275.
- Piccinelli M, Gomez Homen F (1997) Gender differences in the epidemiology of affective disorders and schizophrenia. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Pigott TA, Seay SM (1999) A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 60: 101-106.
- Pollock BG, Mulsant BH, Nebes R, Kirshner MA, Begley AE, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd (1998) Serum anticholinergic activity in elderly depressed patients treated with paroxetine or nortriptyline. *Am J Psychiatry* 155: 1110-1112.
- Potter WZ, Schmidt ME (1997) Treatment of major depression: selection of initial drug. In: Rush AJ (ed) *Mood Disorders. Systematic Medication Management*. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 25: 1-16.
- Preskorn SH (1993) Recent pharmacologic advances in antidepressant therapy for the elderly. *Am J Med* 94 (Suppl 5A): 2S-12S.
- Preskorn SH, Fast GA (1991) Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 52 (Suppl): 23-33.
- Prien RF (1990) Efficacy of continuation drug therapy of depression and anxiety: issues and methodologies. *J Clin Psychopharmacol* 10: 86S-90S.
- Prien RF, Kupfer DJ (1986) Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained? *Am J Psychiatry* 143: 18-23.
- Quitkin FM, Harrison W, Stewart JW, McGrath PJ, Tricamo E, Ocepek-Weliksion K, Rabkin JG, Wager SG, Nunes E, Klein DF (1991) Response to phenelzine and imipramine in placebo nonresponders with atypical depression. A new application of the crossover design. *Arch Gen Psychiatry* 48: 319-323.
- Rasmussen BB, Brøsen K (2000) Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 22: 143-154.
- Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK (1993) The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry* 50: 85-94.
- Rehm LP (1979) *Behavior Therapy for Depression*. Academic Press, New York.
- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH (2000) QTc interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 355: 1048-1052.
- Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, Beasley CM Jr, Michelson D, Roback P, Sundell K (1998) Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 155: 1247-1253.
- Reynolds CF 3rd, Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Perel JM, Mazumdar S, Houck PR (1996) Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry* 153: 1288-1292.
- Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Katz IR, Lebowitz BD (2001) Chronic depression in the elderly: approaches for prevention. *Drugs Aging* 18: 507-514.
- Richelson E (1994) The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl A): 34-39.
- Richelson E (2001) Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 76: 511-527.
- Riemann D, König A, Hohagen F, Kiemen A, Voderholzer U, Backhaus J, Bunz J, Wesjack B, Hermlé L, Berger M (1999) How to preserve the antidepressive effect of sleep deprivation: A comparison of sleep phase advance and sleep phase delay. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249: 231-237.
- Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, Curdew K, Petracca G, Starkstein SE (2000) Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 157: 351-359.
- Roose SP, Suthers KM (1998) Antidepressant response in late-life depression. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 10): 4-8.
- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I (1998) Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 279: 287-291.
- Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovitz JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE (1990) Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 31: 131-144.
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 44: 77-87.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA (1984) Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 41: 72-80.
- Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT (1993) Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 54: 338-342.
- Roy A, DeJong J, Lamparski D, George T, Linnoila M (1991) Depression among alcoholics. Relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Arch Gen Psychiatry* 48: 428-432.
- Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R (1998) A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol* 18: 136-144.
- Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Hofflich G, Nickelsen T, Möller HJ (1998) Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med* 28: 923-933.
- Rush AJ, Crismon ML, Toprac MG, Trivedi MH, Rago WV, Shon SP, Altshuler KZ (1998) Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 20): 73-84.
- Rush AJ, Kupfer DJ (2001) Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (ed) *Treatment of Psychiatric Disorders*. Third Edition. American Psychiatric Publishing Inc, Washington, DC, pp 1417-1439.
- Rush AJ, Thase ME (1999) Psychotherapies for depressive disorders. In: Maj M, Sartorius N (eds) *WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry*. Volume 1 – Depressive Disorders. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, pp 161-206.
- Rush AJ, Rago WV, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP, Suppes T, Miller AL, Trivedi MH, Swann AC, Biggs MM, Shores-Wilson K, Kashner TM, Pigott T, Chiles JA, Gilbert DA, Altshuler KZ (1999) Medication treatment for the severely and persistently ill: the Texas medication algorithm project. *J Clin Psychiatry* 60: 284-291.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R (2000) Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 47: 276-286.
- Sackeim HA, Decina P, Portnoy S, Neeley P, Malitz S (1987) Studies of dosage, seizure threshold, and seizure duration in ECT. *Biol Psychiatry* 22: 249-68.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM (1993) Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 328: 839-846.
- Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J (2001) Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1299-1307.
- Schatzberg AF (2000) New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 11): 9-17.
- Schuckit MA (1994) Alcohol and depression: a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand* 377 (Suppl): 28-32.
- Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, Perel J, Lave J, Houck PR, Coulehan JL (1996) Treating major depression in primary care practice: eight month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 53: 913-919.
- Scott J (1988) Chronic depression. *Br J Psychiatry* 153: 287-297.

- Scott J, Gilvarry E, Farrell M (1998) Managing anxiety and depression in alcohol and drug dependence. *Addict Behav* 23: 919-931.
- Scott J, Teasdale JD, Paykel ES, Johnson AL, Abbott R, Hayhurst H, Moore R, Garland A (2000) Effects of cognitive therapy on psychological symptoms and social functioning in residual depression. *Br J Psychiatry* 177: 440-446.
- Segal ZV, Kennedy SH, Cohen NL and the CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 59S-62S.
- Shaw K, Turner J, Del Mar C (2001) Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for Depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3. Update Software, Oxford.*
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J (1999) Developing guidelines. *BMJ* 318: 593-596.
- Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Cristoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U (2001a) Effectiveness of St. John's Wort in major depression. A randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1978-1986.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY (2001b) A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158: 131-134.
- Sherwin BB (1991) Estrogen and refractory depression. In: Amsterdam JD (ed) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, Vol 2: Refractory Depression*. Raven Press, New York, pp 209-218.
- Shores MM, Pascualy M, Veith RC (1998) Depression and Heart Disease: Treatment Trials. *Semin Clin Neuropsychiatry* 3: 87-101.
- Simon GE, VonKorff M, Heiligenstein JH, Revicki DA, Grothaus L, Katon W, Wagner EH (1996) Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine versus tricyclic antidepressants. *JAMA* 275: 1897-1902.
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J (1997) Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1001-1006.
- Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH (1985) The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 142: 430-436.
- Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI (2000) Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 16: 165-177.
- Staab JP, Evans DL (2000) Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. *Depress Anxiety* 12 (Suppl 1): 63-68.
- Stahl SM (2000) Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry* 48: 894-901.
- Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL, Wyse BW, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC (2000) Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 57: 601-607.
- Steimer W, Muller B, Leucht S, Kissling W (2001) Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin Chim Acta* 308: 33-41.
- Sternbach H (1995) The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148: 705-713.
- Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, van Strik R, Broekmans AW (2001) Short-term efficacy of tricyclic antidepressants revisited: a meta-analytic study. *Eur Neuropsychopharmacol* 11: 173-180.
- Stowe ZN, Cohen LS, Hostetter A, Ritchie JC, Owens MJ, Nemeroff CB (2000) Paroxetine in human breast milk and nursing infants. *Am J Psychiatry* 157: 185-189.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS (2000) Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 157: 1552-1562.
- Tanaka E, Hisawa S (1999) Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J Clin Pharm Ther* 24: 7-16.
- Taragano FE, Lyketos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesana-Diaz E (1997) A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 38: 246-252.
- Teri L, Reifler BV, Veith RC, Barnes R, White E, McLean P, Raskind M (1991) Imipramine in the treatment of depressed Alzheimer's patients: impact on cognition. *J Gerontol* 46: P372-P377.
- Terman M, Terman JS, Ross DC (1998) A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry* 55: 875-882.
- Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, Dolata D, Begley AE, Reynolds CF 3rd, Sackeim HA (1999) Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old. *Am J Psychiatry* 156: 1865-1870.
- Thase ME (1990) Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl 6): 51-57.
- Thase ME (1999) Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 6): 15-19.
- Thase ME, Howland RH (1994) Refractory depression: relevance of psychosocial factors and therapies. *Psychiatr Ann* 24: 232-240.
- Thase ME, Rush AJ (1995) Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York, pp 1081-1097.
- Thase ME, Rush AJ (1997) When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 13): 23-29.
- Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ (1995) MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 12: 185-219.
- Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF 3rd, Pilkonis PA, Hurley K, Grochocinski V, Kupfer DJ (1997) Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1009-1015.
- Thase ME, Howland RH, Friedman ES (1998) Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 5): 5-12.
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL (2001) Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 178: 234-241.
- Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH; CANMAT Depression Work Group (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 63S-76S.
- Tignol J, Stoker MJ, Dunbar GC (1992) Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 7: 91-94.
- Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S (1995) A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr* 7: 89-104.
- Uehlinger C, Nil R, Amey B, Baumann P, Dufour H (1995) Citalopram-lithium combination treatment of elderly depressed patients: a pilot study. *Int J Ger Psychiatry* 10: 281-287.
- Unützer J, Patrick DL, Diehr P, Simon G, Grembowski D, Katon W (2000a) Quality adjusted life years in older adults with depressive symptoms and chronic medical disorders. *Int Psychogeriatr* 12: 15-33.
- Unützer J, Simon G, Belin TR, Datt M, Katon W, Patrick D (2000b) Care for depression in HMO patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 48: 871-878.
- Üstün TB, Sartorius N (1995) *Mental Illness in general health care: an international study*. Wiley, Chichester. Van den Hoofdakker RH, Gordijn, Kasper S (1994) Sleep deprivation in refractory depression. In: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD (eds) *Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions*. Wiley & Sons, Chichester, pp 129-142.
- Versiani M, Oggero U, Alterwain P, Capponi R, Dajas F, Heinze-Martin G, Marquez CA, Poleo MA, Rivero-Almanzor LE, Rossel L, Schmid-Burgk W, Udabe RU (1989) A double-blind comparative trial of moclobemide v. imipramine and placebo in major depressive episodes. *Br J Psychiatry* (Suppl 6): 72-77.
- Wassermann EM (2000) Side effects of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 12: 124-129.
- Wells KB, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Greenfield S, Ware JE Jr. (1989a) Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for service care. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262: 3298-3302.

- Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware JE (1989b) The functioning and wellbeing of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 262: 914-919.
- Wiegand MH, Lauer CJ, Schreiber W (2001) Patterns of response to repeated total sleep deprivations in depression. *J Affect Disord* 64: 257-260.
- Wijeratne C, Halliday GS, Lyndon RW (1999) The present status of electroconvulsive therapy: a systematic review. *Med J Aust* 171: 250-254.
- Wilens TE, Biederman J, Baldessarini RJ, Geller B, Schleifer D, Spencer TJ, Birmaher B, Goldblatt A (1996) Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 1491-1501.
- Williams JW Jr, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J (2000) A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 132: 743-756.
- Wirz-Justice A, Van den Hoofdakker RH (1999) Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 46: 445-453.
- Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, English J, Arendt J, Sand L (1996) 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord* 37: 109-120.
- Wisner KL, Perel JM, Findling RL (1996) Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 153: 1132-1137.
- Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E (1999) Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 282: 1264-1269.
- Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, Frank E (2000) Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 157: 1933-1940.
- Wittchen HU, Lieb R, Wunderlich U, Schuster P (1999) Comorbidity in primary care: presentation and consequences. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 7): 29-36.
- Wittchen HU (2000) Epidemiology of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 231-241.
- Wolkowitz OM, Reus VI (1999) Treatment of depression with antigluco-corticoid drugs. *Psychosom Med* 61: 698-711.
- Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E (1999) Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156: 646-649.
- World Health Organization (1978) *International Classification of Diseases*. 9th revision. WHO, Geneva.
- World Health Organization (1992) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders – Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. WHO, Geneva.
- Wu JC, Bunney WE (1990) The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 147: 14-21.
- Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE (1999) A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 61: 6-17.
- Young SN (1991) Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. *J Psychiatry Neurosci* 16: 241-246.
- Young AS, Klap R, Sherbourne CD, Wells KB (2001) The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 58: 55-61.
- Zajacka J (2001) Strategies for the treatment of antidepressant-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 3):35-43.
- Zesiewicz TA, Gold M, Chari G, Hauser RA (1999) Current issues in depression in Parkinson's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 7: 110-118.
- Zimmer B, Rosen J, Thornton JE, Perel JM, Reynolds CF 3rd (1991) Adjunctive lithium carbonate in nortriptyline-resistant elderly depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* 11: 254-256.
- Zinbarg RE, Barlow DH, Liebowitz M, Street L, Broadhead E, Katon W, Roy-Byrne P, Lepine JP, Teherani M, Richards J (1994) The DSM-IV field trial for mixed anxiety-depression. *Am J Psychiatry* 151: 1153-1162.
- Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F (2000) Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res* 34: 171-181.
- Zohar J, Kaplan Z, Amsterdam JD (1991) Reserpine augmentation in resistant depression: a review. In: Amsterdam JD (ed) *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology*, Vol 2: Refractory Depression. Raven Press, New York, pp 219-222.
- Zullino D, Baumann P (2001) Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 34: 119-127.