



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia

**Normas de prescrição e utilização racional
de antidepressivos**

Bruna Filipa Oliveira Canaveira Paulino

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Pedro
Fidalgo Rocha

2015



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia

Normas de prescrição e utilização racional de antidepressivos

Bruna Filipa Oliveira Canaveira Paulino

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor João Pedro
Fidalgo Rocha

2015

Normas de prescrição e utilização racional de antidepressivos

DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



© 2015 Bruna Filipa Oliveira Canaveira Paulino

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Porque melhor que chegar ao destino, é chegar ao destino preservando o que de mais primoroso nos ofereceu o caminho...

E como uma história deve começar pelo princípio, agradeço em primeiro lugar à minha família: Àqueles que sempre estiveram perto - Um obrigado especial aos meus pais pela oportunidade que me deram de conhecer a vida e pela vida que me deram oportunidade de conhecer; E àqueles que mesmo longe, estiveram sempre perto - Um obrigado especial à minha madrinha, não por ter sido a minha referência, mas por aquilo que fez com que se tornasse a minha referência.

E como os amigos são a família que nós escolhemos, quero agradecer àqueles que guardo desde sempre, e àqueles que para sempre vou guardar!

E como é na universidade que se fazem amigos para a vida, quero agradecer à maravilhosa turma de MICF 2010-2015 por terem sido muito mais do que simples colegas, principalmente às duas pessoas que me ensinaram o que é ter irmãos: à Rita e à Bárbara, um obrigado especial!

E como não é só de livros que vive um estudante, quero agradecer à *Feminis Ferventis*, pelos melodiosos momentos de amizade e pelas experiências enriquecedoras que me proporcionou: A todos os elementos desta tuna, atuais ou não, obrigada!

E como sem formação nada disto era possível, quero agradecer a todas as pessoas que de uma forma ou de outra contribuíram para a sua existência, em especial a todos os professores da Universidade do Algarve que me acompanharam na minha passagem por esta instituição, à Farmácia Baptista e ao CHA – Unidade de Portimão, por terem enriquecido o meu percurso enquanto estagiária, e principalmente ao meu orientador: ao professor João Rocha, um grande obrigado pela paciência e tempo dispensados!

E porque num caminho existe sempre uma Estrela Guia...Obrigada!

RESUMO

A depressão *major* é um dos transtornos mentais mais comuns, incapacitantes e dispendiosos.

Desde a descoberta dos primeiros medicamentos eficazes para a depressão que têm sido desenvolvidos vários fármacos úteis para o tratamento da doença.

O consumo de antidepressivos tem sofrido um aumento ao longo dos anos, sendo Portugal um dos países em que esse aumento foi mais acentuado.

Os antidepressivos dividem-se em várias classes, tendo estas diferentes mecanismos de ação, efeitos adversos e interações medicamentosas.

Existem várias *guidelines* para o tratamento da depressão que, apesar de serem baseadas em evidências, podem diferir em recomendações específicas devido à influência de alguns fatores.

As *guidelines* da *American Psychiatric Association* e do *National Institute for Clinical Excellence* são das mais conhecidas e das mais amplamente aceites para o tratamento desta doença.

Em Portugal, existe uma norma para o tratamento da depressão, emitida pela Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos.

Assim, a presente dissertação apresenta, numa primeira parte, uma abordagem à depressão no que diz respeito à definição, prevalência, classificação, etiologia, e tratamento, numa segunda parte, os critérios de escolha para o tratamento da depressão, incluindo uma comparação entre as *guidelines* do *National Institute for Clinical Excellence*, a *guideline* da *American Psychiatric Association* e a norma portuguesa, e numa terceira parte, uma referência ao consumo de antidepressivos, nomeadamente, a sua evolução ao longo dos anos, incluindo também uma comparação entre Portugal e outros países.

Palavras-chave: *depressão, antidepressivos, guidelines, norma*

ABSTRACT

Major depression is one of the most common, costly and disabling mental disorders.

Since the discovery of the first effective medication for depression, several drugs useful for the treatment of disease have been developed.

The consumption of antidepressants has increased over the years, with Portugal being one of the countries where this increase was more pronounced.

Antidepressants are divided into various classes, with each one having different mechanisms of action, adverse effects and drug interactions.

There are several guidelines for the treatment of depression that, although being based on evidence, may differ on specific recommendations due to the influence of some factors.

The guidelines of the *American Psychiatric Association* and *National Institute for Clinical Excellence* are the best known and most widely accepted for the treatment of this disease.

In Portugal, there is a standard for the treatment of depression, issued by the *Direção-Geral da Saúde*, by joint proposal of the *Departamento da Qualidade na Saúde* and the *Ordem dos Médicos*.

Thus, this work presents, in one first part, an approach of depression with respect to the definition, prevalence, classification, etiology and treatment, in a second part, the selection criteria for the treatment of depression, including a comparison between guidelines of the *National Institute for Clinical Excellence*, the guideline of the *American Psychiatric Association* and the *norma portuguesa*, and in a third part, a reference to the consumption of antidepressants, in particular, its evolution over the years, also including a comparison between Portugal and other countries.

Keywords: *depression, antidepressants, guidelines, norma*

3.5. Comorbilidades	20
3.6. Estilo de vida.....	20
3.7. Contexto social.....	21
4. Tratamento	22
4.1. Alterações no estilo de vida	22
4.2. Psicoterapia	22
4.3. Terapêutica farmacológica.....	24
4.3.1. Classes de antidepressivos	24
4.3.1.1. Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs).....	24
4.3.1.2. Antidepressivos tricíclicos (ADTs).....	27
4.3.1.3. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs).....	28
4.3.1.4. Inibidores de recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSNs).....	29
4.3.1.5. Agonistas dos recetores da melatonina (Agomelatina).....	30
4.3.1.6. Bupropiom.....	31
4.3.2. Resistência ao tratamento	31
4.3.2.1. Relacionados com fatores clínicos	32
4.3.2.2. Relacionados com fatores farmacológicos	33
4.3.2.3. Relacionados com fatores neurobiológicos.....	34
Parte B. Prescrição de antidepressivos – Normas e <i>guidelines</i>	35
1. Organização das <i>guidelines</i> /norma	36
1.1. <i>Guidelines do National Institute for Clinical Excellence (NICE)</i>	36
1.1.1. <i>Guideline “Depression in adults”</i>	36
1.1.2. <i>Guideline “Depression in adults with a chronic physical health problem”</i>	37
1.1.3. <i>Guideline “Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and second care”</i>	37
1.2. <i>Guidelines da American Psychiatric Association (APA)</i>	38
1.3. Norma portuguesa	39
2. Critérios de classificação da depressão utilizados	40
3. Cuidados a ter com os doentes depressivos e com os seus familiares e/ou cuidadores	41
4. Riscos para o doente e para os outros	42
5. Identificação e diagnóstico da depressão	43
6. Tratamento da depressão.....	47

6.1. Escolha do tratamento	47
6.2. Medicação antidepressiva	55
6.2.1. Escolha do fármaco antidepressivo.....	56
6.2.2. Resposta ao tratamento	60
7. Prevenção de recaídas	64
8. Descontinuação do tratamento antidepressivo	65
9. Doentes físicos crónicos e crianças e jovens	66
10. Principais diferenças entre as <i>guidelines</i> /norma	66
Parte C. Consumo de antidepressivos.....	70
Conclusão	73
Referências bibliográficas	75

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico A.1.1. Prevalência anual (em %) das perturbações psiquiátricas (exceto perturbações esquizofrénicas e delirantes) em Portugal no ano de 2013	2
Gráfico C.1. Consumo de antidepressivos (em DHD) entre 2000 e 2012	70
Gráfico C.2. Evolução dos psicofármacos (em DHD) por subgrupo terapêutico, entre 2000 e 2012, em Portugal Continental	71
Gráfico C.3. Evolução da utilização dos antidepressivos (em DHD) em Portugal Continental entre 2000 e 2012.....	72

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela A.2.1. Códigos de diagnóstico do transtorno depressivo induzido por uma substância ou medicamento da ICD-10	12
Tabela B.10.1. Diferenças entre as <i>guidelines</i> do NICE e da APA relativamente ao tratamento da depressão ligeira a moderada.....	67
Tabela B.10.2. Diferenças entre as <i>guidelines</i> do NICE e da APA relativamente ao tratamento da depressão moderada a grave e grave e complexa	68

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HT – 5-hidroxitriptamina (serotonina)
- ACTH – Corticotrofina
- ADN – Ácido desoxirribonucleico
- ADT – Antidepressivos tricíclicos
- APA – *American Psychiatric Association*
- BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro
- CAMHS – *Child and Adolescent Mental Health Services*
- CBT – Terapia cognitiva comportamental
- CRH – Hormona libertadora da corticotrofina
- CYP – Citocromo P-450
- DSM – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- ECT – Terapia electroconvulsiva
- GR – Recetores de glucocorticoides
- ICD – *International Statistical Classification of Diseases*
- IMAO – Inibidor da monoaminoxidase
- IPT – Terapia interpessoal
- IRSN – Inibidor de recaptção da serotonina-noradrenalina
- ISRS – Inibidor seletivo de recaptção da serotonina
- MAO – Monoaminoxidase
- NICE – *National Institute for Clinical Excellence*
- SERT – Transportador da serotonina
- UE – União Europeia
- WHO – *World Health Organization*

PARTE A. DEPRESSÃO

1. DEFINIÇÃO E PREVALÊNCIA

A depressão refere-se a uma vasta gama de problemas de saúde mental caracterizados pela ausência de pensamentos positivos, pela perda de interesse e prazer nas atividades diárias, pela presença de tristeza, vazio e irritabilidade, por uma baixa autoestima, bem como por alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente as capacidades funcionais, interferindo com o dia-a-dia. ^{[1] [2] [3] [4]}

Segundo a *World Health Organization* (WHO), a depressão define-se como um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou baixa autoestima, perturbações no sono ou apetite, sensação de cansaço e falta de concentração. ^[5]

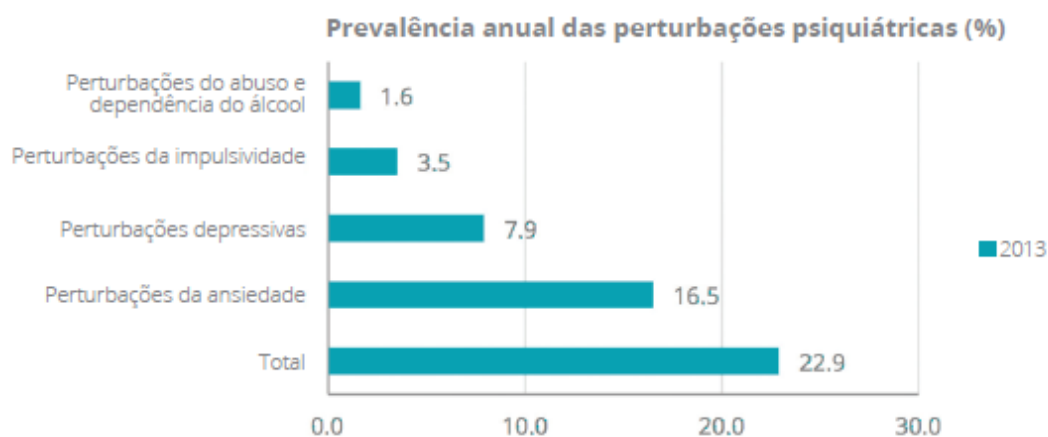
A depressão *major* é um dos transtornos mentais mais comuns, incapacitantes e dispendiosos, estando por isso associada à diminuição da qualidade de vida, perda de produtividade, custos elevados para o doente e para a sociedade, comprometimento funcional e elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. ^{[6] [7] [8]}

A depressão *major* tem uma prevalência estimada de 300 milhões de casos em todo o mundo. ^[9]

Para além disso, cerca de 5 a 12% dos homens e 9 a 26% das mulheres sofrem pelo menos um episódio de depressão ao longo da vida e cerca de 50% dos doentes sofrem um segundo episódio depressivo. ^[6] Por outro lado, a depressão torna-se crónica em 15 a 25% dos doentes. ^[10]

Em 2013, as perturbações depressivas eram as segundas perturbações psiquiátricas que mais afetavam a população portuguesa (7,9%), tal como se pode verificar pelo gráfico A.1.1., sendo que o total das perturbações psiquiátricas tinham uma prevalência de 22,9%. ^[11]

Gráfico A.1.1. Prevalência anual (em %) das perturbações psiquiátricas (exceto perturbações psicóticas esquizofrénicas e delirantes) em Portugal no ano de 2013. (Adaptado de ^[11])



De acordo com a WHO, por volta de 2020, a depressão *major* tornar-se-á a segunda doença com maior *disease burden*, a seguir à doença cardíaca. ^[12]

2. CLASSIFICAÇÃO

A classificação da depressão é controversa, sendo causa de grande debate entre os psiquiatras, dado que o diagnóstico é baseado na presença de determinados sintomas, que foram definidos arbitrariamente. ^[13] Os diferentes tipos de depressão têm causas e resultados distintos, respondendo de forma díspar ao tratamento. ^[13]

2.1. ICD-10

2.1.1. Episódio depressivo (F32)

Segundo a *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th* (ICD-10), versão de 2015, da WHO, num episódio depressivo (F32), o doente sofre uma diminuição de humor, energia e atividade. ^[14] As capacidades de satisfação, interesse e concentração são reduzidas e o cansaço é comum, mesmo após um esforço mínimo. ^[14] Normalmente, há distúrbios do sono e uma diminuição do apetite. ^[14] A autoestima e a autoconfiança são quase sempre reduzidas e mesmo na forma ligeira do episódio depressivo estão frequentemente presentes algumas ideias de culpa ou inutilidade. ^[14] O humor depressivo pouco varia ao longo dos dias, não responde às circunstâncias, e pode ser acompanhado de sintomas somáticos, tais como a perda de interesse e prazer, o acordar várias horas antes do horário habitual, a pioria da depressão

de manhã, o atraso psicomotor, a agitação, a perda de apetite, de peso e de libido. ^[14] Dependendo do número e da gravidade dos sintomas, um episódio depressivo pode ser classificado como ligeiro, moderado ou grave. ^[14]

Num episódio depressivo ligeiro (F32.0), estão normalmente presentes dois ou três sintomas supramencionados, que apesar de provocarem, usualmente, sofrimento ao doente, não o impedem, provavelmente, de continuar com a maioria das suas atividades. ^[14]

Num episódio depressivo moderado (F32.1), estão normalmente presentes quatro ou mais sintomas supramencionados e o doente está propenso a ter uma grande dificuldade em continuar com as suas atividades diárias. ^[14]

Num episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos (F32.2), estão marcados vários dos sintomas supramencionados, existindo, tipicamente, perda de autoestima e ideias de desvalorização ou culpa. ^[14] Os pensamentos e os atos suicidas são comuns e normalmente está presente uma série de sintomas somáticos. ^[7] Inclui um único episódio sem sintomas psicóticos de depressão agitada, de depressão *major* ou de depressão vital. ^[14]

Num episódio depressivo grave com sintomas psicóticos (F32.3), estão marcados os sintomas descritos num episódio depressivo grave sem sintomas psicóticos (F32.2) mas com a presença de alucinações, delírios, atraso psicomotor e quase inconsciência tão graves que tornam as atividades sociais diárias impossíveis. ^[14] Pode haver risco de vida por suicídio, desidratação ou inanição. ^[14] As alucinações e as ilusões podem ser ou não congruentes com o humor. ^[14] Inclui um único episódio de depressão *major* com sintomas psicóticos, de psicose depressiva psicogénica, de depressão psicótica ou de psicose depressiva reativa. ^[14]

A depressão atípica e os *single episodes of "masked" depression nonspecific* estão incluídos em “Outros episódios depressivos” (F32.8). ^[14]

A depressão sem qualquer especificação e o transtorno depressivo sem qualquer especificação estão incluídos em “Episódio depressivo não específico” (F32.9). ^[14]

2.1.2. Transtorno depressivo recorrente (F33)

Num transtorno depressivo recorrente (F33) há repetição dos episódios de depressão (F32), sem qualquer história de episódios independentes de exaltação do humor e aumento da energia (mania).^[14] Todavia, não podem ser episódios breves de exaltação ligeira de humor e hiperatividade imediatamente após um episódio depressivo, potenciadas, por vezes, por um tratamento antidepressivo.^[14] O primeiro episódio pode ocorrer em qualquer idade desde a infância até à velhice.^[14] O início pode ser agudo ou insidioso e a duração varia desde algumas semanas até vários meses.^[14] O risco de um doente com um transtorno depressivo recorrente ter um episódio de mania nunca desaparece completamente.^[14] Se tal ocorrer, o diagnóstico deve ser modificado para transtorno afetivo bipolar (F31).^[14]

Num transtorno depressivo recorrente com um episódio atual ligeiro (F33.0) há repetição de vários episódios de depressão, sendo o episódio atual ligeiro (F32.0), sem qualquer história de mania.^[14]

Num transtorno depressivo recorrente com um episódio atual moderado (F33.1) há repetição de vários episódios de depressão, sendo o episódio atual moderado (F32.1), sem qualquer história de mania.^[14]

Num transtorno depressivo recorrente com um episódio atual grave sem sintomas psicóticos (F33.2) há repetição de vários episódios de depressão, sendo o episódio atual grave sem sintomas psicóticos (F32.2), sem qualquer história de mania.^[14] Inclui a depressão endógena sem sintomas psicóticos, a depressão *major* recorrente sem sintomas psicóticos, a psicose maníaco-depressiva, na forma depressiva sem sintomas psicóticos e a depressão vital recorrente sem sintomas psicóticos.^[14]

Num transtorno depressivo recorrente com um episódio atual grave com sintomas psicóticos (F33.3) há repetição de vários episódios de depressão, sendo o episódio atual grave com sintomas psicóticos (F32.3), sem qualquer história de mania.^[14] Inclui a depressão endógena com sintomas psicóticos, a psicose maníaco-depressiva, na forma depressiva com sintomas psicóticos e episódios graves recorrentes de depressão *major* com sintomas psicóticos, psicose depressiva psicogénica, depressão psicótica e psicose depressiva reativa.^[14]

Num transtorno depressivo recorrente, atualmente em remissão (F33.4), o doente teve, no passado, dois ou mais episódios depressivos mas tem estado livre de sintomas depressivos há vários meses. ^[14]

Para além disso, incluem-se nos transtornos depressivos recorrentes, “Outros transtornos depressivos recorrentes” (F33.8) e “Transtornos depressivos recorrentes, não específicos” (F33.9), do qual faz parte a depressão unipolar sem outra especificação. ^[14]

2.1.3. Transtornos de humor (afetivos) persistentes (F34)

Os transtornos de humor persistentes e geralmente flutuantes em que a maioria dos episódios individuais não são suficientemente graves para justificar serem descritos como hipomania ou episódios depressivos ligeiros são classificados como transtornos de humor (afetivos) persistentes (F34). ^[14] Dado que eles podem durar muitos anos e, por vezes, a maior parte da vida adulta do doente, eles envolvem sofrimento e incapacidade consideráveis. ^[14] Em alguns casos, os episódios maníacos ou depressivos recorrentes ou isolados podem sobrepor-se a um transtorno afetivo persistente. ^[14]

Dentro dos transtornos depressivos de humor (afetivos), podem distinguir-se a ciclotimia e a distimia. ^[14]

A ciclotimia (F34.0) é a instabilidade de humor persistente que envolve numerosos períodos de depressão e euforia ligeira, em que nenhum dos quais é suficientemente grave ou prolongado para justificar um diagnóstico de transtorno bipolar afetivo (F31) ou transtorno depressivo recorrente (F33). ^[14]

A distimia (F34.1) é uma depressão crónica de humor com duração de, no mínimo, vários anos e que não é suficientemente grave ou que os episódios individuais não são suficientemente prolongados para se justificar um diagnóstico de transtorno depressivo recorrente ligeiro, moderado ou grave. ^[14]

Por outro lado, os transtornos de humor (afetivos) persistentes (F34) podem ser classificados como “Outros transtornos de humor (afetivos) persistentes” (F34.8) e “Transtornos de humor (afetivos) persistentes não específicos” (F34.9). ^[14]

2.2. DSM-V

No *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) da *American Psychiatric Association* (APA) a classificação dos transtornos mentais é harmonizada com a ICD da WHO. ^[15] Assim, os transtornos estão identificados pelos nomes de diagnóstico e números de código da ICD. ^[15]

2.2.1. Classificação

2.2.1.1. Transtorno disruptivo da desregulação do humor

Segundo o DSM-5, o transtorno disruptivo da desregulação do humor (F34.8 da ICD-10), caracteriza-se por explosões temperamentais graves recorrentes, manifestadas verbalmente ou através de agressões físicas, que não se justificam em intensidade ou duração dada a situação ou provocação. ^[15] Estas explosões temperamentais são inconsistentes com o nível de desenvolvimento e ocorrem, em média, três ou mais vezes por semana. ^[15] O estado de espírito entre as explosões é de irritação ou de raiva e é persistente durante a maior parte do dia e quase todos os dias, sendo observável por outrem. ^[15] Estes critérios devem estar presentes durante dois ou mais meses, sendo que durante todo esse tempo o doente não tem um período de duração de três ou mais meses consecutivos sem os mesmos. ^[15] Para além disso, estão presentes em pelo menos dois ou três locais, tais como em casa, na escola ou com os parceiros, sendo particularmente graves em pelo menos um destes. ^[15]

O diagnóstico não deve ser feito pela primeira vez antes dos 6 anos ou após os 18 anos de idade e os critérios supra mencionados começam a ser observados antes dos 10 anos. ^[15] Nunca pode ter ocorrido um período de mais de um dia durante o qual se verificaram todos os critérios, exceto a duração, para ser considerado um episódio maníaco ou hipomaníaco, sendo que a elevação do estado de espírito apropriada, tal como acontece antes ou durante um evento altamente positivo, não deve ser considerada um sintoma de mania ou hipomania. ^[15] Por outro lado, os comportamentos acima descritos não ocorrem exclusivamente durante um episódio de depressão *major*, não são mais corretamente explicados por qualquer outro transtorno mental e não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos induzidos por uma substância ou por outra condição médica ou neurológica. ^[15]

O diagnóstico do transtorno disruptivo da desregulação do humor pode coexistir com a depressão *major*, com a hiperatividade, com o transtorno de conduta e com o transtorno devido ao uso de substâncias. ^[15] No entanto, não pode coexistir com um transtorno desafiador opositivo, com o transtorno explosivo intermitente ou com o transtorno bipolar. ^[15] Quando se verificam tanto critérios de transtorno opositivo desafiador como de transtorno disruptivo da desregulação do humor, o diagnóstico deve ser unicamente transtorno disruptivo da desregulação do humor. ^[15]

2.2.1.2. Depressão *major*

Na depressão *major*, cinco ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes durante o período de pelo menos duas semanas e representam uma mudança funcional prévia, sendo que um dos sintomas é ou humor depressivo ou perda de interesse ou prazer: Estado de espírito deprimido durante a maior parte do dia, sendo que em crianças se pode considerar estado de espírito irritável; Perda de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades, durante a maior parte do dia e quase todos os dias; Perda ou ganho de peso significativas ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias, sendo que em crianças pode considerar-se uma falha no ganho de peso esperado; Insónia ou hipersónia praticamente todos os dias; Agitação ou retardação psicomotoras quase todos os dias, observáveis por outrem; Fadiga ou perda de energia quase todos os dias; Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada quase todos os dias; Capacidade de pensar ou concentração diminuídas ou indecisão, quase todos os dias; Pensamentos de mortes recorrentes e ideação suicida frequente. ^[15] Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas sociais, ocupacionais ou em outras áreas funcionais importantes. ^[15]

O episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos induzidos por uma substância ou por outra condição médica. ^[15] Por outro lado, a ocorrência de um episódio de depressão *major* não pode ser explicado mais corretamente por um transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, um transtorno esquizofreniforme, um transtorno delirante ou outros transtornos específicos ou não do espectro da esquizofrenia, bem como por outros transtornos psicóticos. ^[15] Para além disso, nunca pode ter existido um episódio maníaco ou hipomaníaco. ^[15] Isto não se aplica a episódios maníacos ou hipomaníacos induzidos por uma substância ou outra condição médica. ^[15]

Os códigos de diagnóstico para a depressão *major* estão relacionados com o facto de se tratar de um episódio único ou recorrente, com a gravidade, com a presença de fatores psicóticos e com o estado de remissão. ^[15] Assim, pode ter-se um episódio depressivo ligeiro único (F32.0 na ICD-10) ou recorrente (F33.0 na ICD-10), um episódio depressivo moderado único (F32.1 na ICD-10) ou recorrente (F33.1 na ICD-10), um episódio depressivo grave único (F32.2 na ICD-10) ou recorrente (F33.2 na ICD-10) e um episódio depressivo com fatores psicóticos único (F32.3 na ICD-10) ou recorrente (F33.3 na ICD-10). ^[15] Caso haja a presença de fatores psicóticos, estes devem ser especificados na classificação do episódio depressivo independentemente do seu grau de gravidade. ^[15] Para além disso, para um episódio depressivo ser considerado recorrente deve existir um intervalo de pelo menos dois meses consecutivos entre episódios separados em que não se verifiquem os critérios para a depressão *major*. ^[15] Por outro lado, pode ainda ter-se um episódio depressivo em remissão parcial único (F32.4 na ICD-10) ou recorrente (F33.41 na ICD-10), um episódio depressivo em remissão total único (F32.5 na ICD-10) ou recorrente (F33.42 na ICD-10) e um episódio depressivo não específico único (F32.9 na ICD-10) e recorrente (F33.9 na ICD-10). ^[15]

2.2.1.3. Distímia

Na distímia (transtorno depressivo persistente) (F34.1 na ICD-10), verifica-se um estado de espírito deprimido a maior parte do dia, durante mais do que menos dias de um período de pelo menos dois anos, sendo que em crianças e adolescentes o estado de espírito pode ser irritável e a duração deve ser de pelo menos um ano. ^[15] Para além disso, há a presença de dois ou mais dos seguintes sintomas: Falta ou excesso de apetite; Insónia ou hipersónia; Fadiga ou pouca energia; Baixa autoestima; Falta de concentração ou dificuldade na toma de decisões; Falta de esperança. ^[15]

Durante o período de dois anos do transtorno, ou um ano para crianças e adolescentes, o doente não está livre dos sintomas durante mais do que dois meses. ^[15] Ainda assim, os critérios para a depressão *major* podem estar continuamente presentes durante dois anos. ^[15] O episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos induzidos por uma substância ou por outra condição médica e o transtorno não pode ser explicado mais corretamente por um transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, um transtorno delirante ou outros transtornos específicos ou não do espectro da esquizofrenia, bem como por outros

transtornos psicóticos. ^[15] Para além disso, nunca pode ter existido um episódio maníaco ou hipomaníaco e os critérios nunca podem ser os de um transtorno ciclotímico. ^[15] Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas sociais, ocupacionais ou em outras áreas funcionais importantes. ^[15]

Dado que os critérios para um episódio de depressão *major* incluem quatro sintomas que estão ausentes na lista dos sintomas da distímia (transtorno depressivo persistente), um número muito limitado de indivíduos terá sintomas depressivos que persistam durante mais de dois anos mas que não tenham sintomas de um transtorno depressivo persistente. ^[15] Se todos os critérios para um episódio de depressão *major* se verificaram em algum momento do episódio atual da doença, deve ser dado um diagnóstico de depressão *major*. ^[15] Caso contrário, justifica-se o diagnóstico de outro transtorno depressivo específico ou não específico. ^[15]

Deve especificar-se caso o transtorno seja acompanhado por angústia ansiosa, fatores mistos, características melancólicas, características atípicas, características psicóticas congruentes ou não com o estado de espírito, início peri-parto, caso o transtorno esteja em remissão total ou parcial, caso o início seja precoce, ou seja, antes dos 21 anos de idade, ou tardio, ou seja, após os 21 anos de idade. ^[15] Para a maior parte dos últimos dois anos com transtorno depressivo persistente, caso todos os critérios para um episódio de depressão *major* não tenham sido cumpridos durante pelo menos os dois anos anteriores, deve especificar-se no diagnóstico “com síndrome distímico puro”. ^[15] Caso os critérios para um episódio de depressão *major* tenham sido cumpridos durante todo o período dos dois anos anteriores, deve especificar-se no diagnóstico “com episódio depressivo persistente”. ^[15] Caso os critérios para um episódio de depressão *major* sejam atualmente satisfeitos, mas já tenham existido períodos de pelo menos oito semanas nos últimos dois anos, no mínimo, com sintomas abaixo do limiar para ser considerado um episódio de depressão *major* completo, deve especificar-se no diagnóstico “com episódio de depressão *major* intermitente, com episódio atual”. ^[15] Caso todos os critérios para um episódio de depressão *major* não estejam a ser cumpridos mas tenha havido um ou mais episódios de depressão *major* nos últimos dois anos, deve especificar-se no diagnóstico “com episódios de depressão *major* intermitentes, sem episódio atual”. ^[15] Deve também especificar-se a gravidade atual do transtorno em ligeira, moderada ou grave. ^[15]

2.2.1.4. Transtorno pré-menstrual disfórico

Num transtorno pré-menstrual disfórico (N94.3 na ICD-10), um ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes, para a maioria dos ciclos menstruais ocorrentes no ano anterior, na última semana antes do início da menstruação, melhorando dentro de poucos dias após o início da mesma e tornando-se mínimos ou mesmo ausentes na semana após a menstruação: Instabilidade afetiva marcada, como por exemplo, mudanças de humor; Irritabilidade ou raiva marcadas ou aumento dos conflitos pessoais; Estado de espírito deprimido acentuado, sentimentos de falta de esperança e baixa autoestima; Ansiedade e tensão acentuadas e/ou sentimentos de se estar tenso ou no limite. ^[15] Para além disso, um ou mais dos seguintes sintomas deve estar presente no período supramencionado, que quando combinados com os sintomas anteriores devem perfazer um total de cinco sintomas, no mínimo: Perda de interesse nas atividades diárias; Falta de concentração; Apatia, cansaço precoce ou perda de energia acentuada; Mudança no apetite acentuada; Alimentação em demasia; Desejos de alimentos específicos; Insónia ou hiperiónia; Sensação de se estar a ser sobrecarregado ou fora de controlo; Sintomas físicos, tais como sensibilidade ou inchaço mamários, dores articulares ou musculares, sensação de inchaço ou ganho de peso. ^[15]

Todos estes sintomas estão associados a um sofrimento clinicamente significativo ou a uma interferência com o trabalho, com a escola, com as atividades sociais diárias ou com o relacionamento com os outros e devem ser confirmados por potenciais avaliações diárias durante pelo menos dois ciclos sintomáticos. ^[15]

O transtorno não é meramente um agravamento dos sintomas de outros transtornos, embora possa ocorrer a par de qualquer outro transtorno, e os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica. ^[15]

2.2.1.5. Transtorno depressivo induzido por uma substância ou medicação

Num transtorno depressivo induzido por uma substância ou medicação, há evidências, a partir da história, de exames físicos ou de achados laboratoriais de que os seguintes sintomas se desenvolveram durante ou logo após intoxicação por uma substância ou após a exposição a um medicamento ou a sua retirada, sendo que a substância ou o medicamento em questão devem ser capazes de os produzir: Perturbação proeminente e

persistente caracterizada por um estado de espírito deprimido ou diminuição acentuada do interesse ou prazer nas atividades diárias. ^[15] O transtorno não é mais bem explicado por um transtorno depressivo que não seja o induzido por uma substância ou medicamento. ^[15] Um transtorno depressivo independente de uma substância ou medicamento pode ser evidenciado pelas seguintes situações: Os sintomas depressivos precederam o início do uso da substância ou medicamento; Os sintomas persistem por um período significativo de tempo após a cessação da substância ou medicamento no caso de retirada aguda ou intoxicação grave; Existem outras evidências que sugerem a existência de um transtorno depressivo não induzido por uma substância ou medicamento, como por exemplo, uma história de episódios depressivos independentes recorrentes. ^[15]

Por outro lado, o transtorno causa um sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas sociais, ocupacionais, entre outras, e não pode ocorrer exclusivamente no decorrer de um delírio. ^[15]

Este diagnóstico deve ser feito em vez de um diagnóstico de intoxicação por substância ou retirada de uma substância somente se os sintomas supramencionados predominarem no quadro clínico e forem suficientemente graves para despertar uma atenção clínica. ^[15]

Os códigos de diagnóstico da ICD-10 dependem do tipo de substância ou medicamento que induz o transtorno depressivo e da presença de um transtorno do uso dessa mesma substância. ^[15]

Assim, se o transtorno do uso de uma substância for ligeiro e estiver em comorbilidade com um transtorno depressivo induzido por essa mesma substância, o 4º caracter do código da ICD-10 será o “1” e o diagnóstico será “transtorno ligeiro do uso de [substância] com transtorno depressivo induzido por [substância]”. ^[15] Caso o transtorno do uso de uma substância for moderado ou grave e estiver em comorbilidade com um transtorno depressivo induzido por essa mesma substância, o 4º caracter do código do código da ICD-10 será o “2” e o diagnóstico será, respetivamente, “transtorno moderado do uso de [substância] com transtorno depressivo induzido por [substância]” ou “transtorno grave do uso de [substância] com transtorno depressivo induzido por [substância]”. ^[15] Caso não haja a presença de um transtorno do uso de uma substância em comorbilidade com um transtorno depressivo induzido por essa mesma substância, o

4º caracter do código da ICD-10 será “9” e o diagnóstico será “transtorno depressivo induzido por [substância]”.^[15]

Na tabela A.2.1. estão especificados os diversos códigos de diagnóstico do transtorno depressivo induzido por uma substância ou medicamento da ICD-10.^[15]

Tabela A.2.1. Códigos de diagnóstico do transtorno depressivo induzido por uma substância ou medicamento da ICD-10 (Adaptado de^[15])

Substância	Com transtorno ligeiro do uso da substância/medicamento	Com transtorno moderado ou grave do uso da substância/medicamento	Sem transtorno do uso da substância/medicamento
Álcool	F10.14	F10.24	F10.94
Fenilciclidina	F16.14	F16.24	F16.94
Outro alucinogênio	F16.14	F16.24	F16.94
Inalador	F18.14	F18.24	F18.94
Opioide	F11.14	F11.24	F11.94
Sedativo, hipnótico ou ansiolítico	F13.14	F13.24	F13.94
Anfetamina (ou outro estimulante)	F15.14	F15.24	F15.94
Cocaína	F14.14	F14.24	F14.94
Outra substância (conhecida ou não)	F19.14	F19.24	F19.94

Caso se verifique, deve ainda especificar-se se o transtorno depressivo induzido por uma substância ou medicamento teve início durante uma intoxicação ou abstinência.^[15]

2.2.1.6. Transtorno depressivo atribuível a outra condição médica

Num transtorno depressivo atribuível a outra condição médica há evidências, através da história, exames físicos ou achados laboratoriais, de que o transtorno é a consequência fisiopatológica direta de uma outra condição médica. ^[15] Este transtorno é então caracterizado por um período proeminente e persistente assinalado por um estado de espírito de espírito deprimido e por uma diminuição acentuada do interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades do dia-a-dia. ^[15] Para além disso, o transtorno não pode ser mais bem explicado por outro transtorno mental, não pode ocorrer exclusivamente no decorrer de um delírio e causa um sofrimento clinicamente significativo ou um prejuízo em áreas sociais e ocupacionais, entre outras. ^[15]

Os códigos de diagnóstico da ICD-10 para um transtorno depressivo atribuível a outra condição médica dependem de especificadores. ^[15] Assim, se nenhum dos critérios para um episódio de depressão *major* for cumprido, deve especificar-se no diagnóstico do transtorno “com características depressivas” (F06.31). ^[15] Se todos os critérios forem cumpridos para um episódio de depressão *major* (exceto o facto de não poder ser atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica), deve especificar-se no diagnóstico “com episódio de depressão *major*” (F06.32). ^[15] Caso também estejam presentes sintomas de mania ou hipomania mas que não predominem no estado clínico deve especificar-se no diagnóstico “com fatores mistos” (F06.34). ^[15] Para além disto, no diagnóstico, deve também especificar-se o nome e o código da outra condição médica. ^[15]

2.2.1.7. Outros transtornos depressivos

Quando os critérios não são cumpridos para nenhum tipo de transtorno depressivo mas os sintomas são característicos de um transtorno depressivo, causando sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas sociais e ocupacionais, entre outras, o diagnóstico deve ser “outro transtorno depressivo específico” (F32.8), caso também se especifique o motivo pelo qual não são cumpridos os critérios de nenhum tipo de transtorno depressivo, ou “transtorno depressivo não específico” (F32.9), caso não se especifique o motivo pelo qual não são cumpridos os critérios de nenhum tipo de transtorno depressivo. ^[15]

2.2.2. O que mudou relativamente ao DSM-IV?

Comparando o DSM-5 com o DSM-IV podem verificar-se as seguintes diferenças: Ao contrário do que acontece no DSM-IV, no DSM-5, há a separação do capítulo “Transtornos de humor” em dois capítulos distintos - “Transtornos Depressivos” e “Transtorno bipolar e outros relacionados”.^[15]

Um novo diagnóstico, o transtorno disruptivo da desregulação do humor, foi incluído na DSM-5 para crianças até aos 18 anos de idade que apresentam irritabilidade persistente e episódios frequentes de descontrolo comportamental extremo de forma a responder às preocupações acerca dos potenciais excessos de diagnóstico e tratamento do transtorno bipolar em crianças.^[15] A sua inclusão neste capítulo deve-se à constatação de que as crianças com esse padrão de sintomas desenvolvem, tipicamente, ao longo da adolescência e da idade adulta, transtornos depressivos unipolares ou transtornos de ansiedade, em vez de transtornos bipolares.^[15]

No DSM-IV, o transtorno pré-menstrual disfórico encontrava-se no Apêndice B “Conjunto de critérios e eixos providenciados para um estudo mais aprofundado”, dado que não existia informação suficiente para justificar a sua inclusão como categoria oficial.^[15] No DSM-5, este transtorno foi incluído nos transtornos depressivos como categoria oficial.^[15]

O que era considerado distímia no DSM-IV, está agora referenciado como transtorno depressivo persistente, sendo que este também inclui a depressão *major* crónica categorizada no DSM-IV.^[15]

No DSM-5, é então reconhecida, através do especificador “com características mistas”, a coexistência de pelo menos três sintomas maníacos num episódio de depressão *major*, que são insuficientes para satisfazer os critérios de um episódio maníaco.^[15]

No DSM-IV, é critério de exclusão para um episódio de depressão *major*, a presença de sintomas depressivos que duram menos de 2 meses após a morte de um ente querido (exclusão luto).^[15] Esta exclusão está omissa no DSM-5 por vários motivos, como por exemplo, o reconhecimento de que o luto é um fator de *stress* psicossocial grave que pode conduzir a um episódio de depressão *major* em indivíduos vulneráveis, começando geralmente logo após a perda e podendo ter um risco adicional de sofrimento, sentimentos de inutilidade, ideação suicida, prejuízo na saúde, pior desempenho no trabalho e mau relacionamento com os outros.^[15] De forma a distinguir os sintomas

característicos do luto e da depressão *major* foi adicionada uma nota de rodapé detalhada ao DSM-5. ^[15]

Por fim, foi adicionado ao DSM-5 um novo especificador para indicar a presença de sintomas mistos aos transtornos depressivos e bipolar. ^[15]

3. ETIOLOGIA

Os mecanismos associados à origem da depressão *major* ainda não são completamente conhecidos ^[16].

3.1. Hipótese das monoaminas

Uma das hipóteses postuladas para explicar a origem dos sintomas depressivos foi a hipótese das monoaminas. ^[17]

Esta hipótese advém do facto dos agentes que atuam sobre as concentrações sinápticas de monoaminas poderem melhorar os sintomas depressivos e sugerem, desta forma, que a diminuição destes neurotransmissores é a principal causa dos sintomas depressivos. ^[17]

Atualmente, a hipótese mais conhecida para a origem da depressão parece então envolver os recetores monoaminérgicos e os eventos moleculares que esses recetores desencadeiam, inclusive a expressão genética. ^[17] Esta teoria postula que a diminuição de neurotransmissores causa uma regulação positiva compensatória dos recetores pós-sinápticos e que existe um defeito na transmissão do sinal entre a monoamina e o recetor. ^[17]

A nível molecular, a irregularidade seria na cascata de transmissão do sinal e na expressão genética correta. ^[17]

3.2. Situações traumáticas e envolvimento do sistema serotoninérgico

Por outro lado, as situações traumáticas, especialmente as situações de grande *stress* ocorridas na infância (abuso ou negligência infantil, perda parental...), estão associadas com o aumento do risco de doenças psiquiátricas, como por exemplo, a depressão. ^[18]

Um mecanismo comum para explicar as doenças psiquiátricas induzidas pelo *stress* é a desregulação do sistema serotoninérgico no sistema nervoso central, dado que, por exemplo, nos doentes depressivos verificam-se baixos níveis de triptofano, um precursor da serotonina. ^[18] A serotonina (5-HT) é uma monoamina que atua como um neurotransmissor ou neuromodulador. ^[19] A maioria dos corpos celulares

serotoninérgicos encontram-se nos núcleos dorsal e mediano da rafe mas enviam axônios para praticamente todo o cérebro, inclusive as regiões cortical, límbica, mesencéfalo e rombencéfalo. ^[19] O hipocampo e o córtex pré-frontal são regiões cortico-límbicas importantes para a regulação emocional. ^[18] Para além disso, a eficácia sináptica entre essas regiões do cérebro é afetada pela suscetibilidade ao *stress*. ^[18] A via de transmissão neuronal entre o hipocampo e o córtex pré-frontal é modulada pelo sistema serotoninérgico. ^[18] O recetor da serotonina 5-HT_{1A} desempenha então um papel fulcral na regulação emocional. ^[18] Situações de grande *stress* ocorridas na infância influenciam o sistema serotoninérgico. ^[18] Por exemplo, a separação materna aumenta a expressão do recetor 5-HT_{1A} do hipocampo. ^[18] Desta forma, as situações de grande *stress* ocorridas na infância exercem uma influência prolongada na função do recetor 5-HT_{1A}, alterando possivelmente, as respostas comportamentais ao *stress* na vida adulta. ^[18]

3.3. Interação entre fatores genéticos e ambientais

Também tem sido reconhecido que a genética pode ter um grande impacto na ocorrência da depressão. ^[20] Ainda assim, a vulnerabilidade genética não é capaz de explicar só por si o desenvolvimento da doença. ^[20] Estudos sobre a interação de fatores genéticos e ambientais têm começado a revelar pistas importantes para a etiologia da depressão. ^[21]

As interações gene-ambiente refletem um mecanismo causal onde uma ou mais variantes genéticas e um ou mais fatores ambientais contribuem para a causa de uma condição no mesmo indivíduo, sendo que os fatores genéticos influenciam a suscetibilidade às exposições ambientais. ^[20]

Deste modo, a depressão *major* resulta de uma complexa interação de genes vulneráveis e de fatores ambientais que atuam cumulativamente ao longo da vida do indivíduo. ^[20]

3.3.1. Polimorfismo no gene SLC6A4

Um polimorfismo localizado na região promotora do gene SLC6A4 (5-HTTLPR), que codifica o transportador da serotonina, SERT, tem sido amplamente estudado para o caso da depressão. ^[21] Este polimorfismo é caracterizado pela presença de um alelo curto (S) ou de um alelo longo (L), que diferem entre si relativamente à eficiência de transcrição, sendo que o alelo S está associado a uma baixa eficiência de transcrição da região promotora. ^{[20] [21]}

Caspi *et al.* foram os primeiros a mostrar a relação da interação gene-ambiente com o risco de desenvolvimento da depressão. [20] Eles reportaram que, aquando da exposição a situações de grande *stress*, nomeadamente, os maus tratos em criança, os indivíduos homozigóticos ou heterozigóticos para o alelo curto, S/S ou S/L, respetivamente, exibem mais sintomas depressivos, diagnósticos de depressão e comportamentos suicidas, comparativamente aos indivíduos homozigóticos para o alelo longo (L/L). [20] Estudos posteriores revelaram tanto resultados conformes como resultados não conformes com as descobertas originais, sendo que estas discrepâncias podem ter sido devidas, em parte, à variação entre os estudos no que diz respeito à seleção do tipo de situações de grande *stress* e do intervalo de tempo em que ocorrem, do tamanho da amostra e da avaliação da depressão. [20] [21]

Para além disso, também já foi reportado que a relação entre a interação do polimorfismo 5-HTTLPR com as situações de grande *stress* e a propensão para a depressão é moderada por outros polimorfismos noutros genes. [20]

3.3.2. Polimorfismos nos genes GR ou FKBP5

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é o maior sistema envolvido na resposta ao *stress* e a sua desregulação constitui um elemento importante na patogénese da depressão. [22] Este eixo controla a resposta ao *stress* através da regulação da hormona libertadora da corticotrofina (CRH) do hipotálamo, que por sua vez, medeia a secreção de corticotrofina (ACTH) pela hipófise, sendo que esta regula a síntese e a libertação adrenal de glucocorticoides, como por exemplo, o cortisol, que se liga aos recetores de glucocorticoides (GR). [20] [23] [24] [25] Estes recetores permanecem no citosol, no estado inativo, através da ligação à proteína FKBP5, um *co-chaperone* da proteína hsp90. Quando o cortisol se liga ao complexo GR-hsp90, o FKBP-5 adquire uma afinidade reduzida pelo complexo e é substituído por outro *co-chaperone*, denominado FKBP4, que promove a translocação dos recetores de glucocorticoides para o núcleo, levando à transcrição dos genes dependentes destes recetores. [20]

Uma alteração funcional nos recetores de glucocorticoides, também conhecida como resistência dos recetores de glucocorticoides, está frequentemente presente na depressão e tem sido associada com a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. [20] Esta hiperatividade deve-se ao facto deste eixo ser controlado através de um *feedback* negativo, pela ativação dos recetores de glucocorticoides. [22] Deste modo, dado o papel relevante dos recetores de glucocorticoides na regulação das respostas ao *stress* e dada a

evidência da resistência destes recetores na depressão, polimorfismos que envolvem os genes GR ou FKBP5 têm sido estudados como possíveis fatores genéticos para a vulnerabilidade à depressão. [20]

Para além disso, também tem sido mostrada uma forte interação entre os polimorfismos funcionais nos genes supramencionados e fatores ambientais, na propensão à depressão. [20]

3.3.3. Polimorfismo no gene BDNF

Outro gene que também pode modular o impacto do *stress* na vulnerabilidade à depressão é o que codifica o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). [20] O BDNF é uma neurotrofina amplamente expressa no cérebro, relacionada com o crescimento e sobrevivência neuronais e com a plasticidade sináptica, que desempenha um papel importante nas irregularidades estruturais do cérebro observadas em indivíduos depressivos, tais como um volume do hipocampo reduzido ou um défice cognitivo. [20]

O polimorfismo rs6265, localizado no gene promotor do BDNF, substitui o aminoácido valina pelo aminoácido metionina (Val66Met), influenciando a atividade da proteína BDNF. [20] [26] O alelo Met do polimorfismo Val66Met do BDNF tem sido associado com a redução da atividade do BDNF, diminuição da memória, redução do volume cerebral e alterações nos processos celulares. [20] Para além disso, os indivíduos heterozigóticos ou homozigóticos para o alelo Met, possuem níveis de cortisol elevados à noite, o que sugere uma alteração funcional no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. [20] Ademais, os indivíduos com este polimorfismo apresentam um maior risco de tentativa de suicídio e uma maior vulnerabilidade a situações de grande *stress*. [26] Desta forma, tem sido demonstrado que a associação da existência deste polimorfismo a uma situação de abuso sexual em criança, funciona como um fator preditivo de uma maior propensão à depressão em adulto. [20]

Vários estudos têm fornecido evidências adicionais de que a interação deste polimorfismo com situações de grande *stress* está relacionada com uma maior propensão à depressão. [20]

3.4. Epigenética e interação com fatores genéticos e ambientais

As alterações genéticas e os fatores ambientais têm mostrado interagir com fatores epigenéticos. [27] Epigenético refere-se a mudanças na estrutura da cromatina que estão na

base das alterações na expressão genética mas que não estão associadas com alterações na sequência de ADN. [27]

A metilação do ADN é um dos processos epigenéticos estudados como um potencial mecanismo para explicar os efeitos a longo prazo das situações traumáticas da infância na transcrição genética. [20] Assim, a sua contribuição para a ocorrência de patologias relacionadas com a exposição a situações de grande *stress*, tal como a depressão, tem sido extensivamente investigada. [20] A metilação do ADN requer a adição de um grupo metilo na posição 5' das citosinas nos dinucleotídeos CpG (citosina-fosfato-guanina). [27]

As alterações de metilação em regiões promotoras e potenciadoras do gene são particularmente importantes dado que reduzem o acesso de fatores de transcrição para elementos reguladores e promovem o silenciamento da expressão genética. [20]

Vários estudos têm mostrado que as situações traumáticas da infância deixam “marcas” epigenéticas duradouras, através de alterações na metilação do ADN. [27] Estas “marcas” podem, em algumas situações, ser observadas no ADN de tecido periférico (sangue ou células epiteliais) bem como do cérebro ou de células neuronais. [27] Assim, por exemplo, no contexto das situações traumáticas na infância, têm sido observadas alterações na metilação do ADN na região promotora do gene que codifica os recetores de glucocorticoides (GR) tanto nos locais CpG do tecido cerebral como nos locais CpG das células do sangue periférico. [27]

Por outro lado, outros estudos têm-se focado nos genes dos transportadores monoaminérgicos, nomeadamente, no gene que codifica o transportador da serotonina, SLC6A4. [27] Alterações na metilação da região promotora deste gene têm sido relacionadas tanto com fatores ambientais como com a depressão. [27] Contudo, os efeitos dessas alterações nem sempre são congruentes entre si. [27] Assim, em alguns estudos, verificou-se uma correlação positiva entre a diminuição da metilação da região promotora do gene SLC6A4 e a ocorrência de situações de grande *stress*. [27] Por outro lado, noutros estudos, verificou-se uma correlação positiva entre o aumento da metilação da região promotora do gene SLC6A4 e a ocorrência de situações de grande *stress* e de sintomas depressivos. [27]

Outro gene que também tem sido estudado no que diz respeito às alterações epigenéticas na depressão é o gene que codifica o fator neurotrófico derivado do cérebro, BDNF. [27]

Assim, alguns estudos mostraram um aumento da metilação do ADN em locais CpG do promotor do gene BDNF em indivíduos com sintomas depressivos, nomeadamente,

comportamentos suicidas, quando comparados com um grupo controle, ou seja, com indivíduos sem comportamentos suicidas. ^[27] No entanto, outro estudo que investigava a metilação do ADN do promotor do gene BDNF, encontrou uma redução da metilação em doentes depressivos quando comparados com indivíduos saudáveis. ^[27]

3.5. Comorbilidades

Por outro lado, a depressão é prevalente em indivíduos com doenças físicas, principalmente com as de maior gravidade, tais como o cancro, o acidente vascular cerebral ou a síndrome coronária aguda. ^[28]

Fortes evidências sugerem que os indivíduos com doenças físicas, principalmente os que sofrem de múltiplas doenças, têm um maior risco de desenvolvimento de depressão. ^[28] Isto verifica-se principalmente em indivíduos com predisposições genéticas e epigenéticas para a doença, com uma maior incapacidade, que sofreram de depressão no passado e que viveram situações de grande *stress*. ^[28]

Ainda no contexto da comorbilidade, esta também se verifica entre um transtorno de *stress* pós-traumático e a depressão *major*, sendo que, em várias amostras epidemiológicas, cerca de metade dos indivíduos que sofrem de um transtorno de *stress* pós-traumático sofrem também de depressão *major*. ^[29]

3.6. Estilo de vida

Recentemente, a relação entre a depressão e os hábitos do dia-a-dia, tais como a dieta, o exercício físico, o tabaco e o sono, tem sido alvo de grande interesse. ^[9]

Vários estudos indicam uma associação entre o hábito de fumar (ou a dependência pela nicotina) e a depressão *major*, existindo duas explicações para esta associação: O hábito de fumar e a depressão *major* têm os mesmos potenciais fatores de risco - genéticos e ambientais; Há uma relação causal entre o hábito de fumar e a depressão *major*, ou seja, a depressão *major* leva ao hábito de fumar ou o hábito de fumar leva à depressão *major*. ^[30]

Por outro lado, também existe uma relação entre a depressão e o consumo de álcool. ^[31] Dados de diversos países demonstram que um indivíduo alcoólico sofre mais frequentemente de transtornos de humor. ^[31]

Relativamente à prática de exercício físico, estudos epidemiológicos têm mostrado que uma atividade física adequada está associada com menos sintomas depressivos, ao

passo que uma atividade física reduzida pode ser um fator de risco para o desenvolvimento dos mesmos. ^[32]

Para além disto, também existe uma forte relação causal entre a insónia e a depressão, sendo esta provavelmente bidirecional. ^[32] Assim, a insónia pode aumentar o risco de depressão e esta, por sua vez, pode aumentar o risco de insónia. ^[32] As pesquisas têm então mostrado que os indivíduos com insónia crónica têm um maior risco de desenvolver depressão *major*. ^[32]

Por outro lado, tem sido sugerida uma relação complexa entre a dieta e a depressão: A dieta pode ter então um impacto no desenvolvimento e no curso da depressão, sendo que, os indivíduos com depressão podem, por sua vez, desenvolver hábitos de dieta não saudáveis. ^[9]

Revisões sistemáticas e meta-análises recentes indicaram que as dietas ocidentais não saudáveis, como por exemplo, ricas em *fast food*, carne, cereais refinados e doces, podem aumentar o risco de depressão, enquanto que as dietas saudáveis, como por exemplo, ricas em fruta, vegetais e peixe, podem ter um efeito protetor relativamente a esta doença. ^[9]

Assim, alguns estudos que analisaram os efeitos da depressão nos hábitos do dia-a-dia também sugeriram que os indivíduos que sofrem desta doença praticam um estilo de vida menos saudável do que os indivíduos saudáveis. ^[9]

Por outro lado, vários estudos demonstraram que a presença de sintomas depressivos está associada com hábitos alimentares não saudáveis, como por exemplo, um maior consumo de *fast food* e doces com elevado teor calórico bem como um menor consumo de frutas e vegetais. ^[9]

Contudo, as pesquisas sobre o efeito da depressão na qualidade geral da dieta ainda são escassas e levaram a resultados conflituosos. ^[9] Dado que um estilo de vida não saudável, como por exemplo, uma dieta pobre, pode promover o desenvolvimento e a progressão de comorbilidades comuns da depressão, tais como as doenças cardiovasculares, o estudo dos hábitos do dia-a-dia de doentes com depressão deverá ainda receber uma maior atenção. ^[9]

3.7. Contexto social

Os seres humanos são sociais por natureza e a exclusão social está por isso associada com um maior risco de desenvolvimento de transtornos de humor e sintomas depressivos. ^[16] Deste modo, a perda do cônjuge na 3ª idade é particularmente relevante para o desenvolvimento da depressão em idosos. ^[16] Por outro lado, têm sido reportadas

associações significativas entre a capacidade de socialização, o nível de autoestima e a depressão em adolescentes toxicodependentes. ^[16]

Ainda no contexto da socialização, têm sido extensivamente estudadas situações de grande *stress*, nomeadamente, o *bullying*, que, recentemente, tem sido visto como um grande risco de saúde pública. ^[16] Os transtornos de humor encontram-se então bastante presentes em vítimas de *bullying*. ^[16] Assim, os adultos que sofreram *bullying* na infância têm uma propensão duas vezes maior para tentarem o suicídio. ^[16]

Por outro lado, a competição excessiva no ambiente social também pode aumentar a vulnerabilidade ao *stress* e, conseqüentemente, a presença de sintomas depressivos. ^[16]

Desta forma, a origem da depressão é complexa, resultando da interação entre vários componentes, nomeadamente, os biológicos, os psicológicos e os sociais. ^{[17] [33]}

4. TRATAMENTO

O tratamento da depressão pode incluir as alterações no estilo de vida, a psicoterapia e a terapêutica farmacológica. ^[34]

4.1. Alterações no estilo de vida

A alteração de alguns hábitos do dia-a-dia pode ser uma opção potencialmente segura e de baixo custo para ajudar a gerir a depressão. ^[32]

Estas alterações têm como objetivo uma melhoria do bem-estar físico e mental, podendo estar associadas à terapêutica ou consistir numa medida preventiva da doença. ^[32] Podem então estar incluídas nestas, mudanças na dieta, na atividade física, no relaxamento, nos ciclos de sono-vigília, no equilíbrio entre o trabalho e o descanso, no hábito de fumar e no consumo de álcool ou substâncias ilícitas. ^[32] Ademais, pode ainda incluir-se nestas medidas a modificação dos comportamentos ambientais, embora as evidências ainda sejam incipientes. ^[32] Assim, a diminuição da exposição à poluição e o aumento do contacto com a natureza são áreas de atual investigação. ^[32]

4.2. Psicoterapia

As intervenções psicológicas desempenham um papel central no tratamento de transtornos depressivos, como alternativa ou em associação com fármacos antidepressivos. ^[35] Têm então sido desenvolvidas uma variedade de terapias com base

em abordagens cognitivas comportamentais, interpessoais, psicodinâmicas ou humanísticas. [35]

Dentro destas intervenções podem incluir-se a ativação comportamental, a terapia cognitiva comportamental, o aconselhamento, a terapia de casais, o guia de autoajuda, a terapia interpessoal, a terapia de resolução de problemas, a atividade física e a psicoterapia psicodinâmica a curto prazo. [1]

A ativação comportamental é uma intervenção psicológica estruturada discreta, com um período limitado de tempo, derivada de um modelo comportamental de transtornos afetivos, onde o terapeuta e o doente trabalham em colaboração para identificar os efeitos dos comportamentos nos sintomas atuais, estados sentimentais e/ou áreas problemáticas e visam reduzir os sintomas e os comportamentos problemáticos através de tarefas comportamentais. [1]

A terapia cognitiva comportamental é uma intervenção psicológica estruturada discreta, com um período limitado de tempo, derivada de um modelo comportamental de transtornos afetivos, onde o doente trabalha em colaboração com o terapeuta de forma a identificar os tipos e os efeitos dos pensamentos, das crenças e das interpretações nos sintomas atuais, estados sentimentais e/ou áreas problemáticas, desenvolve competências para identificar, monitorizar e em seguida, neutralizar os pensamentos problemáticos, crenças e interpretações relacionadas com os sintomas/problemas alvo e desenvolve capacidades apropriadas para enfrentar esses pensamentos, crenças e/ou áreas problemáticas. [1]

O aconselhamento é um processo sistemático que proporciona aos indivíduos uma oportunidade de explorarem e descobrirem formas de viver mais desenvoltas e com uma maior sensação de bem-estar. [1]

A terapia de casais é uma intervenção psicológica, com um período limitado de tempo derivada de um modelo de processo interativo nos relacionamentos onde a intervenção tem como objetivo ajudar os participantes a compreender os efeitos do relacionamento com os outros no desenvolvimento e/ou permanência de sintomas e problemas e alterar a origem dessas interações de forma a que possam desenvolver relações mais favoráveis e menos conflituosas. [1]

O guia de autoajuda é uma intervenção que é realizada pelo próprio indivíduo de forma a tratar a depressão, utilizando para isso uma variedade de livros ou outros manuais de autoajuda baseados numa intervenção fundamentada em evidências e elaborada especificamente para essa situação. [1]

A terapia interpessoal é uma intervenção psicológica estruturada discreta, com um período limitado de tempo derivada de um modelo interpessoal de transtornos afetivos que incide sobre questões interpessoais e onde o terapeuta e o doente trabalham em colaboração de forma a identificarem os efeitos dos conflitos interpessoais, da dor e perda e das capacidades sociais nos sintomas atuais, nos estados sentimentais e/ou problemas e visam reduzir os sintomas, aprendendo a lidar ou a resolver esses problemas. ^[1]

A terapia de resolução de problemas é uma intervenção psicológica estruturada discreta, com um período limitado de tempo que tem como objetivo que o indivíduo aprenda a lidar com áreas problemáticas específicas, trabalhando em colaboração com o terapeuta. ^[1]

A atividade física é definida como uma atividade física estruturada com uma frequência, intensidade e duração recomendadas para o tratamento da depressão, podendo ser individual ou em grupo. ^[1]

A psicoterapia psicodinâmica a curto prazo é definida como uma intervenção psicológica derivada de um modelo psicodinâmico/psicanalítico onde o terapeuta e o doente trabalham as introspeções relativas aos conflitos. ^[1]

4.3. Terapêutica farmacológica

Relativamente à terapêutica farmacológica, têm sido desenvolvidas várias classes de fármacos com atividade antidepressiva, nas quais se incluem os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), os antidepressivos tricíclicos (ADTs), os inibidores de recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSNs) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), entre outros. ^{[25] [36]}

4.3.1. Classes de antidepressivos

4.3.1.1. Inibidores da monoaminoxidase

Os IMAO foram os primeiros medicamentos usados no tratamento da depressão. ^[37] Foi então descoberto que a iproniazida, inicialmente desenvolvida para o tratamento da tuberculose, possuía efeitos de melhoria de humor nos indivíduos afetados por essa doença. ^[25] Mais tarde, aquando da descoberta dos efeitos inibidores da iproniazida sobre a monoaminoxidase (MAO), foram desenvolvidos outros IMAO, tais como a fenelzina, a isocarboxazida e a tranilcipromina. ^[25]

A MAO é uma enzima que está envolvida na metabolização de monoaminas endógenas, como por exemplo a noradrenalina, a serotonina e a dopamina e de

monoaminas exógenas, como por exemplo, a tiramina. [37] [38] Desta forma, a MAO desempenha um papel essencial na regulação dos níveis desses neurotransmissores. [37]

A MAO pode ser encontrada em qualquer parte do corpo, tendo uma maior concentração no fígado, nos rins, na parede intestinal e no cérebro. [37] Esta enzima tem dois subtipos, a isoenzima A (MAO-A) e a isoenzima B (MAO-B). [37] A MAO-A é encontrada principalmente no trato intestinal, no fígado, na placenta e nos neurónios adrenérgicos periféricos, metabolizando preferencialmente a serotonina. [25] [34] [37] [38] A MAO-B é encontrada principalmente no cérebro e no fígado, metabolizando preferencialmente a feniletilamina. [25] [34] [37] [38]

Assim, a MAO parece desempenhar um papel importante em vários transtornos psiquiátricos e neurológicos. [38]

Os IMAO podem ser classificados com base no facto de serem não seletivos ou seletivos para a MAO-A ou MAO-B e no facto do seu efeito ser reversível ou irreversível. [37]

A primeira geração de IMAO, nomeadamente a fenelzina, a isocarboxazida e a tranilcipromina, eram não seletivos e tinham um efeito irreversível. [37] [38] Embora estes inibidores possuíssem efeitos antidepressivos, provocavam efeitos secundários graves, tais como uma crise hipertensiva, quando eram tomados, por exemplo, em combinação com alimentos que continham tiramina. [37] [38] A existência destes efeitos secundários desencadeou o desenvolvimento da segunda geração de inibidores da MAO, que eram seletivos e possuíam um efeito irreversível, como por exemplo, a selegilina, inibidor seletivo da MAO-B e a clorgilina, inibidor seletivo da MAO-A. [37] [38] No entanto, a crise hipertensiva persistia, limitando assim o seu uso. [38]

Mais recentemente, foram desenvolvidos inibidores reversíveis seletivos da MAO-A, como por exemplo, a moclobemida, que possuem um melhor perfil de segurança em comparação com os inibidores irreversíveis. [37] [38]

Os IMAOs têm então sido usados no tratamento da depressão, especialmente em doentes que mostram resistência a outros fármacos, sendo que as suas propriedades antidepressivas resultam da inibição seletiva da MAO-A no sistema nervoso central, o que leva ao aumento dos níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina no cérebro. [38] Na verdade, ao utilizar-se a tomografia de emissão de positrões, encontrou-se um aumento acentuado dos níveis de MAO-A em doentes com depressão *major* em comparação com indivíduos saudáveis, sugerindo desta forma que níveis elevados de MAO-A podem ser a principal causa do défice de monoaminas na depressão. [38]

Os efeitos secundários dos IMAOs mais frequentemente reportados são a hipotensão ortostática, tonturas, sonolência, insónias e náuseas. ^[37] Para além disto, a crise hipertensiva devida a interações alimentares ou medicamentosas com IMAO é um dos efeitos tóxicos potencialmente fatais. ^[25] Um exemplo disto é a interação entre a utilização de IMAO e a ingestão de alimentos que contêm tiramina, tal como foi supracitado. ^[25] A MAO-A na parede intestinal e a MAO-A e a MAO-B no fígado normalmente degradam a tiramina ingerida na dieta. ^[25] Desta forma, aquando da inibição da MAO, a ingestão de alimentos que contêm tiramina, tais como queijos, vinho tinto ou favas, leva à sua acumulação em terminações nervosas e vesículas de neurotransmissores adrenérgicos, induzindo a libertação de noradrenalina e adrenalina. ^[25] Por sua vez, estas catecolaminas estimulam os recetores pós-sinápticos, na periferia, aumentando a pressão arterial excessivamente. ^[25]

Por outro lado, o uso concomitante de IMAOs e de medicamentos que contêm compostos simpaticomiméticos também pode provocar uma elevação da pressão arterial potencialmente fatal. ^[25]

Para além disso, também têm sido reportados episódios hipertensivos momentâneos independentes de interações com alimentos ou outros fármacos duas horas após a utilização de inibidores da MAO. ^[37] No entanto, são raros os casos em que evoluem para crises hipertensivas. ^[37]

Outro efeito adverso grave devido à administração crónica de IMAOs é a hepatotoxicidade, podendo até ser fatal. ^[25]

Ademais, embora sejam raros, também têm sido referidos casos de síndrome serotoninérgica devido à utilização de IMAOs em monoterapia. ^[25] ^[37] A síndrome serotoninérgica é caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, mioclonias, tremores, instabilidade autonómica, confusão, irritabilidade e agitação, podendo evoluir para o coma ou até mesmo para a morte. ^[25] Para evitar o risco de síndrome serotoninérgica, devem ser evitados os seguintes fármacos: Outros IMAOs, ISRSs, IRSNs, ADTs, mirtazapina, meperidina e outros agonistas opióides, entre outros. ^[25] ^[37]

Por outro lado, para evitar o risco de crise hipertensiva, devem ainda ser evitados medicamentos que contêm compostos simpaticomiméticos. ^[25]

4.3.1.2. Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Os antidepressivos tricíclicos têm sido utilizados para o tratamento clínico da depressão desde a década de 50.^[39] A ação antidepressiva destes fármacos foi descoberta no decorrer de ensaios clínicos realizados com doentes esquizofrênicos.^[25] Assim, apesar da imipramina ter mostrado um efeito antipsicótico limitado, apresentou uma ação antidepressiva.^[25] Embora os antidepressivos tricíclicos tenham sido bastante substituídos por novos antidepressivos, continuam a ser utilizados em diversas situações, tais como a depressão *major*, a dor crónica e neuropática, transtorno do défice de atenção e hiperatividade, síndrome de vômitos cíclicos, enurese noturna e distúrbios obsessivo-compulsivos.^[39]

Os antidepressivos tricíclicos possuem uma estrutura de três anéis e podem ser classificados em aminas terciárias, tais como a amitriptilina, a clomipramina, a imipramina e a trimipramina, e em aminas secundárias, tais como a nortriptilina.^[39]

Os efeitos antidepressivos destes fármacos são maioritariamente o resultado da inibição pré-sináptica da recaptação da serotonina e noradrenalina.^[39] Para além disto, estes fármacos possuem outros efeitos farmacológicos, tais como o antagonismo competitivo dos recetores muscarínicos e adrenérgicos alfa 1 e a inibição dos recetores de histamina H1.^[39] O antagonismo dos recetores de histamina H1 faz com que os antidepressivos tricíclicos possuam efeitos sedativos.^[25] Por outro lado, o antagonismo dos recetores muscarínicos de acetilcolina contribui para diversos efeitos anticolinérgicos, tais como visão turva, boca seca, taquicardia, constipação e retenção urinária.^[25] Outro efeito secundário dos antidepressivos tricíclicos é a hipotensão ortostática, sendo esta devida ao antagonismo dos recetores adrenérgicos alfa 1.^[25]

Para além disto, esta classe de antidepressivos pode ainda ter efeitos antiarrítmicos^[25]

Os antidepressivos tricíclicos não devem ser usados em simultâneo com inibidores da monoaminoxidase ou num período de 14 dias após o término da toma do mesmo dado que podem potencializar as ações das aminas simpaticomiméticas, havendo risco de hipertensão.^[25]

De forma a prevenir a existência de efeitos adversos aditivos não devem ser usados concomitantemente com os seguintes fármacos: fenotiazina (antipsicótico); fármacos antiarrítmicos; outros fármacos com efeitos anticolinérgicos, anti-histamínicos e antagonísticos alfa adrenérgicos.^[25]

4.3.1.3. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs)

A alterao quimica da estrutura dos antidepressivos triciclicos levou ao desenvolvimento do primeiro inibidor seletivo da recaptção da serotonina, a zimelidina.^[25] No entanto, dado que provocava efeitos adversos graves, acabou por ser retirado do mercado.^[25]

A fluoxetina e a fluvoxamina foram ento os primeiros inibidores seletivos de recaptção da serotonina mais largamente utilizados.^[25]

Comparativamente com os antidepressivos mais antigos, tais como os IMAOs e os ADTs, os ISRS tornaram-se mais bem-sucedidos clinicamente dado que reduziram a frequencia e a gravidade dos efeitos adversos que eram potencialmente prejudiciais e muitas vezes, obrigavam os doentes a terminar o tratamento.^[40]

O transportador da serotonina (SERT) medeia a recaptção pré-sináptica da serotonina, sendo este o processo primário pelo qual a neurotransmissao através da serotonina é terminada.^[25] Assim, inicialmente, o tratamento com um ISRS bloqueia a recaptção da mesma, aumentando e prologando, desta forma, a neurotransmissao serotoninérgica.^[25]

Para além disso, o tratamento crónico com inibidores seletivos de recaptção da serotonina desencadeia uma série de modificaoes neurofarmacológicas complexas que podem também estar envolvidas na sua eficácia clínica, tais como a dessensibilizao dos autoreceptores e dos transportadores de serotonina, a hiporregulao dos receptores de neurotransmissores, as alteraoes na transmissao do sinal, a mobilizao de neurotrofinas e o aumento da neurogénesis no hipocampo.^[40]

Sao exemplos de inibidores seletivos da recaptção da serotonina, a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, o citalopram, o escitalopram e a fluvoxamina.^{[25] [40]}

Tal como foi referido anteriormente, os ISRSs têm mostrado níveis de tolerabilidade e segurana melhores do que os ADTs e os IMAOs, que são devidos, provavelmente, à sua baixa afinidade por outros sistemas de neurotransmissores, tais como os receptores adrenérgicos alfa 1, os receptores muscarínicos, os receptores histamínicos ou os canais rápidos de sódio.^[artigo 151] Desta forma, os ISRSs possuem menos efeitos adversos anticolinérgicos, tais como boca seca, retenção urinária e confusao, um melhor perfil cardiovascular, um risco menor em caso de *overdose*, uma menor sedao e um menor risco de hipotensao ortostática.^{[25] [41]} Assim, o facto de estes antidepressivos apresentarem um perfil mais favorável de efeitos adversos comparativamente a outros

fármacos antidepressivos, pode levar a uma melhor adesão à terapêutica por parte dos doentes. [25]

No entanto, podem surgir algumas reações adversas durante o tratamento. [41] Devido à estimulação excessiva dos recetores cerebrais de serotonina 5-HT₂, efeitos adversos possíveis destes antidepressivos são a insónia e o nervosismo. [25] [41] [42] Por outro lado, a atividade excessiva dos recetores espinais de serotonina 5-HT₂ pode provocar disfunção sexual. [25] [42] Outros efeitos adversos possíveis são os gastrintestinais, tais como náuseas, diarreia e vômitos, devidos à estimulação excessiva dos recetores de serotonina 5-HT₃ no sistema nervoso central e na periferia. [25] [41] [42]

A administração concomitante de ISRSs e de IMAOs pode aumentar sinergicamente a serotonina cerebral extracelular, levando, desta forma, à síndrome serotoninérgica. [25] Assim, o tratamento com ISRSs não deve ser iniciado até 14 dias após o término de um tratamento com IMAOs. [25]

Por outro lado, a fluoxetina e principalmente a paroxetina, são inibidores potentes do CYP2D6, o que pode aumentar desproporcionalmente as concentrações plasmáticas de fármacos metabolizados por esse CYP aquando do aumento da dose dos mesmos. [25] Dado que a fluvoxamina inibe diretamente o CYP1A2 e o CYP2C19, que a fluoxetina e a fluvoxamina inibem o CYP3A4 e que estes CYPs estão envolvidos no metabolismo dos ADTs, o uso concomitante de ISRSs e de ADTs pode resultar num aumento da exposição dos antidepressivos tricíclicos. [25]

4.3.1.4. Inibidores de recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSNs)

A par com o início da utilização em larga escala dos ISRSs, a fluoxetina e a fluvoxamina, entraram em desenvolvimento clínico os inibidores seletivos de recaptção da noradrenalina. [25] Posteriormente a isto, deu-se então o desenvolvimento dos IRSNs, baseado no fundamento de que bloquear tanto o transportador da serotonina (SERT) como da noradrenalina (NET) pode melhorar a resposta ao tratamento. [25] Assim, os IRSNs, tais como a venlafaxina, a duloxetina e o milnaciprano, inibem tanto a recaptção da serotonina como a recaptção da noradrenalina, provocando um aumento da neurotransmissão serotoninérgica e/ou noradrenérgica que depende do fármaco, da dose e da potência em cada local. [25] [43]

Cada IRSN tem um efeito proporcional diferente sobre a inibição da recaptção da serotonina e da noradrenalina. [43] Exemplificando, a venlafaxina exerce um efeito mais potente sobre a inibição da recaptção da serotonina do que da noradrenalina. [43] Embora

numa menor proporção, a duloxetine também exerce um efeito mais potente sobre a inibição da recaptação da serotonina do que da noradrenalina. [43] Por outro lado, o milnaciprano é o IRSN que exerce um efeito mais proporcional na inibição da recaptação da serotonina e da noradrenalina. [43]

Tal como os ISRSs, os IRSNs têm vantagens em termos de segurança em relação aos antidepressivos tricíclicos, apresentando, no entanto, alguns efeitos adversos, tais como náuseas, constipação, insónia, cefaleias e disfunção sexual. [25] Para além disso, devido à inibição da recaptação da noradrenalina, podem causar, por exemplo, um aumento da pressão arterial, dos batimentos cardíacos e da sudorese. [3]

De forma semelhante aos ISRSs, também os IRSNs não devem ser tomados concomitantemente com os IMAOs. [25]

Relativamente ao metabolismo, tanto a venlafaxina como a duloxetine são metabolizadas pelo citocromo P-450, o que indica a possibilidade de interações com os fármacos também por ele metabolizados. [43]

4.3.1.5. Agonistas dos recetores de melatonina (Agomelatina)

A agomelatina foi sintetizada pela primeira vez em 1992. [46]

Este fármaco é um análogo estrutural da melatonina que tem uma ação agonista sobre os recetores da melatonina MT1 e MT2 e uma ação antagonista sobre recetores da serotonina 5-HT_{2C}. [47] [48]

A melatonina é excretada pela glândula pineal e normalmente regula o ritmo circadiano. [48] Assim, a agomelatina está envolvida na regulação de distúrbios do ritmo circadiano dado que reduz a temperatura corporal, aumenta as horas de sono e diminui o despertar durante o sono. [46] [48]

Em condições fisiológicas normais, a libertação da noradrenalina e da dopamina é inibida pela estimulação serotoninérgica dos recetores 5-HT_{2C}. [48] Desta forma, o antagonismo destes recetores pela agomelatina leva ao aumento da neurotransmissão da noradrenalina e da dopamina, estando este fármaco por isso envolvido no controlo do humor [46] [48]

Para além disto, também foi demonstrado que a agomelatina está envolvida no aumento da neurogénese no córtex pré-frontal e no hipocampo, no aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e no desencadeamento de vários sinais celulares. [49]

O bloqueio dos recetores de serotonina 5-HT_{2C} pode estar associado com uma resposta reduzida ao tratamento da disfunção erétil. [48] Para além disso, estudos concluíram que a administração deste fármaco em doses terapêuticas representa um risco de indução da lesão hepática, a qual é normalmente reversível. [46] Contudo, foi também reportada a ocorrência de casos graves e potencialmente letais de hepatotoxicidade, embora tenham sido raros. [46]

Cerca de 90% da agomelatina é metabolizada pelo CYP1A2, podendo desta forma, ocorrer interações entre este antidepressivo e outros fármacos também metabolizados por este CYP. [49]

4.3.1.6. Bupropiom

O bupropiom parece atuar através de vários mecanismos. [25]

Este fármaco é um inibidor da recaptação da dopamina e da noradrenalina. [44]

Para além disso, pode também estar envolvido na libertação pré-sináptica de noradrenalina e dopamina. [25]

O bupropiom é efetivo não somente em transtornos depressivos como também na dependência da nicotina e no transtorno do défice de atenção e hiperatividade. [45]

Possivelmente devido ao facto do bupropiom não ter uma atividade serotoninérgica, torna-se menos propenso a induzir efeitos adversos relacionados com a mesma, como por exemplo, a disfunção sexual e o ganho de peso. [45] No entanto, aquando da administração em doses mais elevadas do que a recomendada para a depressão, este fármaco pode aumentar significativamente o risco de convulsões. [25]

Este fármaco pode interagir com fármacos metabolizados pelo CYP2B6 dado que é a sua principal via metabólica. [25]

Apesar de não existirem evidências da metabolização do bupropiom pelo CYP2D6 e deste antidepressivo ser administrado frequentemente com ISRSs, devem ter-se em conta possíveis interações com fármacos metabolizados por este CYP até que seja demonstrada a segurança da combinação. [25]

4.3.2. Resistência ao tratamento

Embora haja vários tratamentos antidepressivos disponíveis, muitos doentes não respondem adequadamente a esses fármacos ou não toleram os seus efeitos adversos. [6]

[50] Desta forma, a resposta aos antidepressivos é variável. [51]

Ensaio clínicos recentes indicaram que somente cerca de metade dos doentes com depressão tratados inicialmente com um antidepressivo em monoterapia mostraram uma resposta favorável ao tratamento e que somente cerca de um terço atingiu remissão dos sintomas. [6]

A resistência ao tratamento significa não que a depressão não é tratável, mas que não responde imediatamente ao tratamento padrão. [10] Numa definição comum, a resistência ao tratamento entende-se como a não resposta ao tratamento farmacológico padrão mesmo se esse tratamento for apenas um dos vários tratamentos disponíveis para a depressão. [10] Por outro lado, a depressão é definida arbitrariamente como sendo resistente ao tratamento caso apresente resistência a dois medicamentos antidepressivos administrados numa dose adequada e durante um período de tempo suficientemente longo. [10]

Desta forma, seria bastante útil se fosse possível prever a resposta dos doentes aos antidepressivos e adaptar o tratamento de acordo com essa previsão de forma a melhorar essa resposta e de forma a permitir uma prescrição mais eficaz por parte dos médicos. [51]

Dentro dos mecanismos preditivos da resposta a antidepressivos podem destacar-se os relacionados com fatores clínicos, os relacionados com fatores farmacológicos e os relacionados com os fatores neurobiológicos. [52]

4.3.2.1. Relacionados com fatores clínicos

De entre os fatores clínicos, uma idade mais avançada tem sido associada a uma fraca resposta ao tratamento com antidepressivos. [52] No entanto, ainda não se sabe se a idade pode explicar esta diferença por si própria visto que as comorbilidades, tais como os transtornos cardíacos ou neurodegenerativos, podem aumentar o risco da falha total ou parcial da resposta aos antidepressivos em doentes com idade mais avançada. [52]

Para além disso, o sexo dos doentes também pode estar associado com as diferenças na resposta ao tratamento com antidepressivos. [52] De facto, um estudo sugeriu que os homens respondem mais favoravelmente à imipramina do que as mulheres e que as mulheres em pré-menopausa respondem mais favoravelmente à fluvoxamina do que os homens. [52]

Por outro lado, a falha na resposta ao tratamento com antidepressivos também pode estar relacionada com a não adesão à terapêutica. [52]

4.3.2.2.Relacionados com fatores farmacológicos

A disponibilidade dos antidepressivos nos alvos cerebrais é uma das condições essenciais para estes fármacos produzirem os seus efeitos terapêuticos. ^[52]

No entanto, o metabolismo dos fármacos pode afetar a sua distribuição, podendo este ser alterado por diversos fatores, tais como a idade, as comorbilidades, o sexo, a dieta, a dose e a genética, entre outros. ^[52]

Os fármacos antidepressivos são metabolizados maioritariamente no fígado. ^[52]

O citocromo P-450 é o principal responsável pelo metabolismo hepático. ^[52] Este citocromo abrange mais de 200 isoenzimas, tais como o CYP1A2, o CYP2B6, o CYP2D6, o CYP2C9, o CYP2C19 e o CYP3A4/5. ^[52] Polimorfismos nos genes dos CYPs têm mostrado estar associados com uma modificação na eliminação farmacocinética dos antidepressivos. ^[52]

Exemplificando, polimorfismos no CYP2D6 têm sido associados com uma grande variedade de doenças e com a capacidade de metabolização de antidepressivos. ^[53] Relativamente à metabolização de fármacos, os indivíduos podem ser classificados como lentos, intermédios, rápidos e ultrarrápidos. ^[53] A base genética que diferencia os vários tipos de metabolizadores parece estar associada com o número de cópias do gene. ^[53] Assim, descobriu-se que os metabolizadores ultrarrápidos possuem várias cópias do gene que codifica o CYP2D6, com uma influência direta na concentração do fármaco no plasma, e que 97% dos metabolizadores lentos possuem 4 alelos com défice de atividade. ^[53]

Por outro lado, a existência de polimorfismos no gene que codifica o CYP2C19 e a deteção de diferentes alelos desse gene também permitiu a diferenciação entre metabolizadores rápidos e lentos. ^[53] Para além disso, foi também reportada a existência de metabolizadores ultrarrápidos, tendo sido associada com uma menor concentração de escitalopram. ^[53]

Para além dos fatores genéticos, também os fatores ambientais podem influenciar a farmacocinética. ^[52]

Por outro lado, a resposta aos fármacos também pode estar relacionada com a existência de outras condições médicas, tais como a insuficiência hepática ou renal e a doença cardiovascular, e com possíveis interações com outros fármacos. ^[52]

4.3.2.3.Relacionados com fatores neurobiológicos

Dado que os ADTs e os inibidores de recaptção da serotonina aumentam a disponibilidade da serotonina na fenda sináptica, o envolvimento da serotonina na capacidade de resposta ao tratamento com antidepressivos tem sido alvo de investigação.^[52] Exemplificando, diferentes estudos indicaram que o polimorfismo no gene (SLC6A4) que codifica o SERT é um fator preditivo na capacidade de resposta ao tratamento com antidepressivos.^[52] Desta forma, demonstrou-se que os indivíduos com um genótipo SS (baixos níveis de expressão do transportador) têm uma menor capacidade de resposta ao tratamento com antidepressivos do que os indivíduos com um genótipo LL.^[54]

Por outro lado, têm sido estudados vários polimorfismos no gene SLC6A2, que codifica o transportador de recaptção da noradrenalina, associados com a capacidade de resposta ao tratamento com antidepressivos.^[52]^[53] Um desses polimorfismos é o G1287A (rs5569), em que o genótipo GG está associado a uma melhor resposta aos antidepressivos.^[53] Outro exemplo é o polimorfismo T-182C, tendo este sido relacionado num estudo com a resposta ao tratamento com milnaciprano.^[53] Assim, demonstrou-se que o alelo T está associado a uma melhor resposta a esse fármaco.^[53]

Por outro lado, há vários estudos que avaliam o papel do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na resposta aos antidepressivos.^[36] Assim, relativamente ao polimorfismo Val66Met no gene que codifica o BDNF, uma meta-análise demonstrou que os doentes heterozigóticos respondem melhor ao tratamento com fluoxetina do que os doentes homozigóticos.^[36] Pelo contrário, noutra estudo, foi demonstrado que o polimorfismo Val66Met está associado com uma resistência ao tratamento com antidepressivos.^[36]

Para além disto, também tem sido confirmada a contribuição da regulação do eixo HPA na resposta ao tratamento com antidepressivos.^[52] Exemplificando, foram encontradas evidências de que um polimorfismo funcional no gene GCCR, que codifica os recetores de glucocorticoides (GR), e uma série de polimorfismos no gene que codifica a proteína FKBP5 poderiam estar associados com a resposta ao tratamento de várias classes de antidepressivos.^[53]

Resumindo, existem vários mecanismos com uma potencial correlação com a resposta ao tratamento com antidepressivos, o que torna por isso, a resposta aos antidepressivos variável.^[51]^[52]

PARTE B. PRESCRIÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS – NORMAS E GUIDELINES

As *guidelines* de prática clínica são a base para a uniformização da prática clínica de cada um dos diversos ramos da medicina, inclusive da psiquiatria. ^[55]

Uma boa *guideline* deve ser capaz de identificar as decisões chave, tais como o diagnóstico, a estratégia de avaliação e a escolha do tratamento, de rever as evidências válidas e relevantes no que concerne aos benefícios, riscos e custos de decisões alternativas e de apresentar recomendações num formato conciso e atualizado. ^[55]

Para além disso, as *guidelines* devem utilizar as melhores evidências disponíveis e poder ser atualizadas regularmente, sem deixar espaço para qualquer ambiguidade. ^[55] Desta forma, elas devem assegurar da melhor maneira possível, que os padrões clínicos se mantêm rigorosos e que as boas práticas são seguidas pelos médicos. ^[55]

No entanto, por vezes, as *guidelines* não são lidas ou seguidas devido a dificuldades de implementação derivadas da falta de acordo ou da existência de ambiguidades. ^[55]

As principais *guidelines* americanas e europeias para o tratamento da depressão fornecem princípios básicos de tratamento semelhantes, tais como a individualização do plano de tratamento, a preparação do doente para um possível longo espaço de tempo do tratamento, a prestação de cuidados à base de medicação e o tratamento até à remissão. ^[56] Apesar de todas as *guidelines* serem baseadas em evidências, alguns fatores podem influenciar as diferenças em recomendações específicas, tais como a composição do grupo de consenso e a diversidade cultural. ^[56]

As *guidelines* da *American Psychiatric Association* (APA) e do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) são das mais conhecidas e das mais amplamente aceites. ^[55]

Em Portugal, existe uma norma para o tratamento da depressão, emitida pela Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos. ^[57]

1. ORGANIZAÇÃO DAS GUIDELINES/NORMA

1.1. Guidelines do National Institute for Clinical Excellence (NICE)

O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), do Reino Unido, possui três *guidelines* relativas ao tratamento da depressão: “*Depression in adults*”; “*Depression in adults with a chronic physical health problema*”; “*Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and secondary care*”.^[58]
^[59]^[60]

1.1.1. Guideline “Depression in adults”

A *guideline* “*Depression in adults*” faz recomendações acerca da identificação, tratamento e manutenção da depressão em adultos (idade igual ou superior a 18 anos), nos cuidados primários e secundários.^[58]

Esta *guideline* está dividida em sete tópicos: “*Guidance*” (1); “*Notes on the scope of the guidance*” (2); “*Implementation*” (3); “*Research recommendations*” (4); “*Other versions of this guideline*” (5); “*Related NICE guidance*” (6); “*Updating the guideline*” (7).^[58]

Antes de dar início ao desenvolvimento dos diversos tópicos, esta *guideline* faz referência aos critérios de classificação da depressão utilizados, aos doentes a que a mesma se dirige, bem como a várias diretrizes prioritárias para a sua implementação.^[58]

O primeiro tópico, “*Guidance*”, inclui numa primeira parte, uma série de cuidados a ter com os doentes depressivos e com os seus familiares e/ou cuidadores.^[58] Numa segunda parte, inclui o modelo “*Stepped care*”, o qual consiste em várias orientações relativas ao diagnóstico da depressão e numa série de intervenções a seguir de acordo com a gravidade da doença, com a resposta ao tratamento e com os efeitos adversos.^[58]

O segundo tópico, “*Notes on the scope of the guidance*”, inclui algumas notas relativas ao desenvolvimento da *guideline*.^[58]

O terceiro tópico, “*Implementation*”, faz referência a ferramentas desenvolvidas pelo NICE para auxiliarem as organizações esta *guideline*.^[58]

O quarto tópico, “*Research recommendations*”, inclui recomendações feitas pelo grupo de desenvolvimento da *guideline* para a pesquisa de diversas questões, baseadas na

revisão de evidências, de forma a melhorar a *guideline* e os cuidados ao doente no futuro. [58]

O quinto tópico, “*Other versions*”, faz referência a outras versões desta *guideline*, nomeadamente a *guideline* completa, que inclui detalhes sobre os métodos e as evidências usadas para o seu desenvolvimento. [58]

O sexto tópico, “*Related NICE guidance*”, inclui exemplos de outras *guidelines* relacionadas com o tema. [58]

O sétimo tópico, “*Updating the guideline*”, contém informações relativas à atualização da *guideline*. [58]

Esta *guideline* também possui vários anexos, entre os quais se incluem várias orientações relativas à avaliação da depressão e da sua gravidade. [58]

1.1.2. *Guideline “Depression in adults with a chronic physical health problem”*

A *guideline* “*Depression in adults with a chronic physical health problem*” faz recomendações acerca da identificação, tratamento e manutenção da depressão em adultos (idade igual ou superior a 18 anos) que também possuem um problema de saúde físico crónico, tais como cancro, doença cardíaca, diabetes ou uma desordem músculo-esquelética, respiratória ou neurológica. [59]

Esta *guideline* está igualmente organizada relativamente à *guideline* “*Depression in adults*”, sendo, no entanto, adaptada aos doentes que também possuem um problema de saúde físico crónico, tal como foi anteriormente referido. [59]

1.1.3. *Guideline “Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and secondary care”*

A *guideline* “*Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and secondary care*” abrange a identificação e o tratamento da depressão em crianças (dos 5 aos 11 anos) e em jovens (dos 12 aos 18 anos) nos cuidados primários, comunitários e secundários. [60]

Esta *guideline* está dividida em três tópicos: “*Recommendations*” (1); “*Research recommendations*” (2); “*Other Information*” (3). [60]

Antes de dar início ao desenvolvimento dos diversos tópicos, esta *guideline* faz referência aos critérios de classificação da depressão utilizados, aos doentes a que a mesma se dirige, aos maus tratos infantis e à sua relação com a depressão, a recomendações acerca de medicamentos, bem como a várias diretrizes prioritárias para a sua implementação. ^[60]

O primeiro tópico, “*Recommendations*”, inclui numa primeira parte, uma série de cuidados a ter com as crianças e doentes com depressão e com os seus familiares e/ou cuidadores. ^[60] Numa segunda parte, inclui o modelo “*Stepped care*”, que também alerta para as diferentes necessidades que as crianças e os jovens têm comparativamente aos adultos, dependendo das características da depressão e das circunstâncias pessoais e sociais, e as respostas que são exigidas pelos serviços, que envolvem tanto os profissionais de saúde, como os próprios doentes e os seus familiares e/ou cuidadores. ^[60] Numa terceira parte, faz referência a diversas situações que devem ou não promover a transferência para os serviços de adultos. ^[60]

O segundo tópico, “*Research recommendations*”, à semelhança das *guidelines* para adultos, também inclui recomendações feitas pelo grupo de desenvolvimento da *guideline* para a pesquisa de diversas questões, baseadas na revisão de evidências, de forma a melhorar a *guideline* e os cuidados ao doente no futuro. ^[60]

O terceiro tópico, “*Other informations*”, contém outras informações, tais como, por exemplo, *guidelines* relacionadas com o tema e notas relativas ao desenvolvimento da *guideline*. ^[60]

Após o desenvolvimento destes tópicos, esta *guideline* também contém um glossário com diversos conceitos úteis para a sua compreensão e uma série de informações relativas à mesma, como por exemplo, outras versões da *guideline*. ^[60]

1.2. Guideline da American Psychiatric Association (APA)

A *guideline* “*Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*”, desenvolvida pela *American Psychiatric Association*, está dividida em três partes: “*Treatment Recommendations*” (A); “*Background Information and Review of Available Evidence*” (B); “*Future Research Needs*” (C). ^[61]

Antes de dar início ao desenvolvimento destas partes, esta *guideline* contém diversas informações acerca da sua elaboração, como por exemplo, a organização e o processo de desenvolvimento. ^[61]

A parte A, “*Treatment Recommendations*”, inclui recomendações gerais e específicas relativas ao tratamento, estando dividida em três secções. ^[61] A secção I, “*Executive Summary*”, resume as principais recomendações da *guideline* de acordo com o respetivo grau de confiança clínico, sendo que estas abrangem a intervenção do médico, as diversas fases do tratamento (aguda, continuação, manutenção e descontinuação) e os fatores clínicos que influenciam o tratamento. ^[61] A secção II, “*Formulation and implementation of a treatment plan*”, contém orientações para a formulação e implementação de um plano de tratamento individual, abrangendo a intervenção do médico e as diversas fases do tratamento (aguda, continuação, manutenção e descontinuação). ^[61] A secção III, “*Specific Clinical Features Influencing the Treatment Plan*”, contém uma série de fatores clínicos que podem alterar as recomendações discutidas na secção I, estando divididos em fatores psiquiátricos, em fatores demográficos ou psicossociais e em fatores relacionados com outras condições médicas. ^[61]

A parte B, “*Background Information and Review of Available Evidence*”, contém diversas informações acerca da depressão *major*, no que diz respeito à definição, epidemiologia, história natural e evolução da doença, bem como uma revisão e síntese estruturadas de evidências que sustentam as recomendações feitas na parte A. ^[61]

A parte C, “*Future Research Needs*”, faz referência a diversas áreas abordadas nas secções anteriores que ainda necessitam de mais dados de pesquisa de forma a orientar as decisões clínicas. ^[61]

Por outro lado, esta *guideline* também contém um apêndice onde estão indicados vários recursos educacionais para os doentes e para as suas famílias. ^[61]

1.3. Norma portuguesa

A norma portuguesa para o tratamento da depressão, denominada “Terapêutica Farmacológica da Depressão *major* e da sua Recorrência no Adulto”, está dividida em cinco tópicos: Norma (I); Critérios (II); Avaliação (III); Fundamentação (IV); Apoio científico (V). ^[57]

O primeiro tópico, “Norma”, inclui vários pontos relativos à avaliação de comorbidades, à decisão da terapêutica farmacológica e à avaliação da efetividade da terapêutica. ^[57]

O segundo tópico, “Critérios”, inclui uma referência aos critérios de diagnóstico da depressão *major* que devem ser utilizados e a outras condições psiquiátricas e/ou estados orgânicos relevantes. ^[57] Para além disso, também inclui orientações relativas à avaliação dos riscos da condição clínica quer para o próprio doente, quer para os outros, à determinação do contexto em que se realiza o tratamento, à estratégia terapêutica em cada fase, às informações a transmitir aos doentes e aos seus cuidadores acerca do tratamento, à escolha terapêutica em algumas condições especiais, como por exemplo a gravidez, e aos estados depressivos com sintomatologia psicótica. ^[57] Por outro lado, estão também incluídas neste tópico, orientações relativas a uma não-resposta ou resposta incompleta à terapêutica e aos efeitos adversos da mesma, bem como orientações relativas à interrupção da toma de antidepressivos. ^[57]

O terceiro tópico, “Avaliação”, inclui os diversos pontos relativos à efetividade e avaliação da implementação da norma, tais como os indicadores de monitorização e avaliação. ^[57]

O quarto tópico, “Fundamentação”, inclui diversos conceitos, estudos, revisões sistemáticas, meta-análises e informações científicas, úteis para a compreensão e implementação da norma. ^[57]

O quinto tópico, “Apoio científico”, faz referência às diversas entidades e instituições que contribuíram para a elaboração da norma. ^[57]

2. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DA DEPRESSÃO UTILIZADOS

As *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas adotaram os critérios de classificação do DSM-IV em vez dos da ICD-10, apresentando várias justificações: Assim, segundo estas *guidelines*, o DSM-IV é usado em quase todos os dados analisados e fornece definições para os sintomas atípicos e para a depressão sazonal; Por outro lado, a definição de gravidade do DSM-IV também torna menos provável que o diagnóstico de depressão seja somente baseado no número de sintomas; Para além disso, não se espera que os médicos passem a utilizar a DSM-IV

em vez da ICD-10, mas devem estar cientes de que o limiar para a depressão ligeira no DSM-IV é maior do que na ICD-10 e de que o grau de comprometimento funcional deve ser frequentemente analisado antes do diagnóstico; Ao usar o DSM-IV, a *guideline* permite então um melhor direcionamento do uso de intervenções específicas para graus mais graves da depressão. [58] [59]

Por outro lado, a *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e jovens utilizou as categorias da depressão definidas pela ICD-10. [60]

A *guideline* da APA foi desenvolvida de acordo com os critérios definidos pelo DSM-IV-TR. [61]

De acordo com a norma portuguesa, os critérios utilizados para o diagnóstico de depressão *major* poderão ser os da ICD-10 e/ou os do DSM-IV. [57]

3. CUIDADOS A TER COM OS DOENTES DEPRESSIVOS E COM SEUS FAMILIARES E/OU CUIDADORES

As *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos, em adultos com doenças físicas crónicas e em crianças e jovens contêm um tópico relativo especificamente aos cuidados a ter com esses doentes e com os seus familiares e/ou cuidadores. [58] [59] [60]

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos, estes cuidados estão divididos por várias categorias, tais como: Fornecimento de informações e apoio, e obtenção do consentimento informado, na qual é referido, por exemplo, que se deve evitar uma linguagem clínica sem uma explicação adequada; Apoio às famílias e aos cuidadores, na qual é referido, por exemplo, que quando as famílias ou cuidadores estão envolvidos no apoio a um doente depressivo grave ou crónico deve considerar-se o fornecimento de informações escritas e verbais acerca da depressão e da forma como os familiares e/ou cuidadores podem ajudar a geri-la. [58]

A *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas está dividida de forma semelhante à *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos no que diz respeito aos cuidados a ter com os doentes depressivos e os seus familiares e/ou cuidadores, contendo, no entanto, cuidados específicos para esses doentes, referindo, por exemplo, que se a doença física crónica restringir a capacidade do doente se envolver no

tratamento psicossocial ou psicológico preferível para a depressão, devem considerar-se alternativas em discussão com o mesmo. ^[59]

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e jovens, estes cuidados também estão divididos por várias categorias, tais como: Boa informação, consentimento informado e apoio, na qual é referido, por exemplo, que os profissionais de saúde envolvidos no tratamento devem ter tempo para construir uma relação de apoio e de colaboração com o doente e com os familiares e/ou cuidadores; Linguagem e minorias étnicas, na qual é referido, por exemplo, que os profissionais de saúde devem ser treinados relativamente às competências culturais de forma a melhorar o diagnóstico e o tratamento da depressão em crianças e jovens negros e de minoria étnica. ^[60]

Na *guideline* APA, especificamente no tópico “*Psychiatric management*”, são referidos alguns cuidados que o médico deve ter com o doente e com os seus familiares e/ou cuidadores, tais como: Estabelecer e manter uma aliança terapêutica, no qual é referido, por exemplo, que o estabelecimento e o mantimento de uma aliança terapêutica é importante para se colaborar com o doente na tomada de decisões e atender às suas preferências e preocupações relativas ao tratamento; Fornecer educação ao doente e à sua família, no qual é referido, por exemplo, que o fornecimento de informação acerca dos sintomas e do tratamento da depressão *major* deve ser feito com uma linguagem facilmente compreendida pelo doente. ^[61]

Na norma portuguesa não são especificados este tipo de cuidados (para com o doente e para com os seus familiares e/ou cuidadores). ^[57]

4. RISCOS PARA O DOENTE E PARA OS OUTROS

Nas *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças crónicas, especificamente no tópico “*Risk assessment and monitoring*”, estão então referidas orientações relativas à avaliação dos riscos para o doente e para os outros e aos procedimentos a adotar quando os mesmos se verificam. ^{[58] [59]} Assim, por exemplo, é referido que se um doente depressivo apresentar um risco imediato considerável para si ou para os outros, deve ser urgentemente encaminhado para os serviços de saúde mental especializados. ^{[58] [59]} O tópico “*Risk assessment and monitoring*” está incluído no passo 1 do modelo “*Stepped care*”: “*Recognition, assessment and initial management*”, na

guideline relativa à depressão em adultos, e “*Recognition, assessment and initial management in primary care and general hospital settings*”, na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas. ^{[58] [59]}

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e em jovens, especificamente no tópico “*Referral criteria*”, estão referidos alguns riscos para o doente e o nível de responsabilidade a que os mesmos pertencem. ^[60] Este tópico também está incluído no passo 1 do modelo “*Stepped care*”, denominando-se, no caso desta *guideline*, “*Detection, risk profiling and referral*”. ^[60] Assim, por exemplo, é referido que o facto de uma criança ou jovem apresentar um risco elevado recorrente de automutilação ou suicídio é um dos critérios de referência para ser encaminhado para o nível de responsabilidade 4. ^[60]

Na *guideline* da APA, especificamente no tópico “*Psychiatric management*”, está incluído um ponto acerca da avaliação da segurança do doente, no qual são referidas orientações relativas à avaliação dos riscos para o doente e para os outros. ^[61] Assim, por exemplo, é referido que a impulsividade e o risco para os outros também devem ser avaliados, inclusive, qualquer história de violência ou de pensamentos, planos e intenções homicidas. ^[61]

Na norma portuguesa, são referidos na parte II, “*Critérios*”, vários tópicos referentes aos riscos para o doente e para os outros, tais como, a avaliação do risco do suicídio, no qual é referido, por exemplo, que deve ser feita uma avaliação dos comportamentos suicidários recentes ou passados, e o risco de heteroagressividade, sendo determinado pelo grau de impulsividade e pelo risco potencial para terceiros, incluindo antecedentes de violência ou de comportamentos, ideias ou intenções violentas ou homicidas. ^[57]

5. IDENTIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA DEPRESSÃO

Segundo as *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas, de forma a identificar a depressão, devem seguir-se algumas orientações: Em primeiro lugar, deve estar-se alerta para uma possível depressão, principalmente em indivíduos que já a tenham tido no passado ou que sofrem de alguma doença física crónica associada a danos funcionais. ^{[58] [59]} Assim, devem colocar-se duas questões específicas aos indivíduos que aparentam sofrer de depressão. ^{[58] [59]} Por um lado deve perguntar-se se durante o último mês se sentiram muitas vezes incomodados

por estarem deprimidos, em baixo e sem esperança. ^[58] ^[59] Por outro lado, deve também perguntar-se se durante o último mês se sentiram muitas vezes incomodados por terem pouco interesse ou prazer na realização de atividades; Posteriormente, caso os indivíduos respondam “sim” a qualquer uma destas questões e se os médicos que as executarem não forem competentes para a realização de uma avaliação de saúde mental, eles devem encaminhá-los para um profissional adequado, sendo que se não se tratar do médico de família, este deve também ser informado; Caso os indivíduos respondam “sim” a qualquer uma destas questões, um profissional competente para realizar uma avaliação de saúde mental deve, segundo a *guideline* relativa à depressão em adultos, rever o estado mental do indivíduo bem como as dificuldades funcionais, interpessoais e sociais associadas. ^[58] Por outro lado, segundo a *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, um profissional competente deve realizar mais três questões específicas, nomeadamente se há a presença de uma sensação incomodativa devido a falta de concentração durante o último mês, se há a presença de uma sensação incomodativa devido a pensamentos relacionados com a morte durante o último mês e se há a presença de uma sensação incomodativa devido a sentimentos de inutilidade durante o último mês. ^[59] Para além disso, o profissional competente deve ainda avaliar o estado mental do doente e as dificuldades funcionais, interpessoais e sociais associadas, considerar o papel tanto da doença física crónica como de qualquer medicação prescrita no desenvolvimento ou na manutenção da depressão, e verificar se o melhor tratamento para o problema da doença física crónica está a ser fornecido e respeitado, procurando, se necessário, aconselhamento especializado; ^[60] Em ambas as *guidelines* (para adultos e para adultos com doenças crónicas) é referido que quando se avalia um indivíduo com suspeita de depressão deve considerar-se o uso de uma medida validada, como por exemplo, para sintomas, funções e/ou incapacidade, para informação e avaliação do tratamento. ^[58] ^[59] Para além disso, também são referidos métodos diferentes para se conseguir identificar a depressão em pessoas com dificuldades de linguagem ou comunicação significativas ^[58] ^[59]

Toda esta informação está incluída no tópico “*Case identification and recognition*” que, por sua vez, faz parte do passo 1 do modelo “*Stepped care*”: “*Recognition, assessment and initial management*”, na *guideline* relativa à depressão em adultos, e “*Recognition, assessment and initial management in primary care and general hospital*

settings”, na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crônicas. [58]
[59]

A *guideline* relativa à depressão em crianças e jovens refere, no tópico “*Detection and risk profiling*”, que os profissionais de saúde nos cuidados primários, escolas e outros ambientes comunitários relevantes devem ser treinados de forma a conseguir detetar sintomas depressivos e avaliar crianças e jovens que podem estar em risco de depressão, sendo que este treino deve incluir a avaliação de diversos fatores, dos quais são exemplo, os fatores de risco psicossocial, tais como o consumo de álcool e drogas, o abuso sexual, entre outros, e devem também ser treinados ao nível das capacidades de comunicação. [60] Para além disso, este tópico também contém vários pontos acerca dos conhecimentos e da formação destes profissionais de saúde e de outros profissionais envolvidos relativamente ao tema. [60] Assim, esta *guideline* fornece as seguintes orientações para quando crianças ou jovens estão expostos a eventos de vida indesejáveis, como por exemplo, o luto ou o divórcio dos pais: Os profissionais de saúde suprarreferidos devem realizar uma avaliação do risco de desenvolvimento da depressão e contactar os familiares e/ou cuidadores da criança ou do jovem em questão [60] Na ausência de riscos, estes profissionais devem oferecer uma oportunidade a essas crianças ou a esses jovens de conversarem acerca desses eventos. [60] Quando são identificados como possuindo um alto risco para vir a desenvolver depressão (presença de dois ou mais outros fatores de risco para a depressão) ou quando um ou mais familiares têm múltiplas histórias de risco de depressão no passado, deve ser oferecida a oportunidade a essas crianças ou a esses jovens de conversarem acerca desses eventos com um profissional de um nível de responsabilidade de 1 e a depressão deve ser avaliada. [60] Estas crianças ou jovens devem ser imediatamente encaminhados para outros profissionais quando apresentarem evidências de depressão ou automutilação. [60] Caso as crianças ou os jovens que já tenham recuperado de uma depressão moderada ou grave tornem a apresentar sinais de recorrência da depressão, estes profissionais de saúde devem encaminhá-los para os *Child and Adolescent Mental Health Services* (CAMHS), níveis de responsabilidade 2 ou 3, para uma avaliação rápida. [60] Esta *guideline* também apresenta, no tópico “*Referral criteria*”, os diversos fatores que devem ser utilizados pelos profissionais de saúde como critérios de referência para cada um dos níveis de responsabilidade 1, 2, 3 ou 4, e no passo 2, “*Recognition*”, diversas recomendações relativas à avaliação feita pelo CAMHS. [60]

Tanto o tópico “*Detection and risk profiling*”, como o tópico “*Referral criteria*” estão incluídos no passo 1 do modelo “*Stepped care*”, denominando-se, no caso desta *guideline*, “*Detection, risk profiling and referral*”.^[60]

A *guideline* da APA refere, no ponto “*Complete the psychiatric assessment*” do tópico “*Psychiatric management*”, que os doentes devem receber uma avaliação completa (fatores biológicos, psicológicos e sociais) de forma a estabelecer o diagnóstico de depressão *major* e identificar outras condições médicas gerais ou psiquiátricas que requerem uma atenção especial.^[61] Esta avaliação deve envolver uma análise da história de doença e dos sintomas atuais, do historial psiquiátrico, incluindo da presença de sintomas de mania, hipomania ou mistos no passado e das respostas a tratamentos anteriores, do historial clínico geral, da história pessoal, incluindo de informação acerca do desenvolvimento psicológico e das respostas aos momentos de mudança e a grandes acontecimentos na vida e da história social, ocupacional e familiar (transtornos de humor e suicídio).^[61] Para além disso, também deve envolver uma revisão dos medicamentos prescritos e não prescritos, um exame do estado mental, um exame físico, testes de diagnóstico apropriados, de forma a identificar se os sintomas depressivos podem advir de outras condições médicas, e uma análise do consumo atual e não atual de drogas ilícitas e outras substâncias que podem desencadear ou agravar os sintomas depressivos.^[61]

A norma portuguesa refere, na parte II, “*Crítérios*”, que o diagnóstico da depressão *major* e a identificação de outras condições psiquiátricas e/ou estados orgânicos são dois dos objetivos da avaliação inicial.^[57] Esta avaliação deve abranger uma análise de vários fatores: a história atual da doença e um exame mental de forma a se identificarem as alterações psicopatológicas, bem como o seu início, evolução, gravidade e impacto funcional, e os fatores de *stress* psicossocial e a sua duração; a história psiquiátrica, incluindo a identificação de episódios depressivos anteriores e a respetiva resposta aos tratamentos bem como a ocorrência de episódios maníacos, hipomaníacos, mistos ou sintomas sugestivos de outras perturbações psiquiátricas; a história médica geral e uma breve revisão por sistemas de forma a se identificarem outras condições médicas que podem causar sintomas depressivos e/ou que devem ser consideradas aquando da abordagem farmacológica; o consumo e a abstinência de fármacos ou outro tipo de substâncias que possam desencadear sintomas depressivos; a história pessoal, incluindo informações relativas ao desenvolvimento psicológico e às respostas aos momentos de transição da vida e a grandes eventos; a história ocupacional, social e familiar (transtornos

de humor e suicídio).^[57] Para além disso, também é referido nesta norma (parte I, “Norma”) que, no momento do diagnóstico de um doente com depressão *major*, a avaliação de comorbilidades clínicas deve ser efetuada, nomeadamente, nos casos de doença cardiovascular, das patologias tiroideia, neurológica e/ou metabólica e do abuso ou dependência de álcool e/ou de outros psicotrópicos.^[57]

6. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Nas *guidelines* do NICE relativas à depressão, segundo o modelo “*Stepped care*”, após o reconhecimento e a monitorização inicial da depressão, segue-se o tratamento dos diversos graus de gravidade da doença, sendo que estes representam os diversos passos subsequentes.^{[58] [59] [60]} Assim, nas *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas, o passo 2 refere-se aos sintomas depressivos subliminares persistentes e à depressão ligeira a moderada, o passo 3 refere-se aos sintomas depressivos subliminares persistentes e à depressão ligeira a moderada com resposta inadequada às intervenções iniciais, e à depressão moderada a grave, e o passo 4 refere-se à depressão grave e complexa.^{[58] [59]} Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e em jovens, o passo 3 refere-se à depressão ligeira e os passos 4 e 5 referem-se à depressão moderada a grave.^[60]

No caso da *guideline* da APA, o tratamento é referido a seguir aos tópicos relativos à intervenção do médico e está dividido por fases, nomeadamente, a fase aguda, a fase de continuação, a fase de manutenção e a fase de descontinuação do tratamento.^[61]

No caso da norma portuguesa, o tratamento está dividido, embora de uma forma não tão definida como na *guideline* da APA, também em fases: fase aguda, fase de continuação e fase de manutenção, existindo tópicos relativos ao mesmo tanto na parte I, “Norma”, como na parte II, “Critérios”.^[57]

6.1. Escolha do tratamento

Guidelines do NICE e da APA

Tanto as *guidelines* do NICE como a *guideline* da APA fazem uma referência às intervenções mais recomendadas para os diversos graus de gravidade da depressão.^{[58] [59] [60] [61]} Desta forma, nos tópicos que se seguem, estão indicadas e descritas essas recomendações, de acordo com os respetivos graus de gravidade da doença.^{[58] [59] [60] [61]}

- Sintomas subliminares persistentes e depressão ligeira a moderada

Relativamente ao tratamento dos sintomas subliminares e da depressão ligeira a moderada, as *guidelines* relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças crónicas fazem referência, em primeiro lugar, à depressão com ansiedade. ^{[58] [59]} Assim, é recomendado que, no caso de a depressão ser acompanhada de sintomas de ansiedade, a primeira prioridade deve ser normalmente tratar a depressão. ^{[58] [59]} No caso de o indivíduo possuir um transtorno de ansiedade em comorbilidade com a depressão ou com sintomas depressivos, deve considerar-se o tratamento da ansiedade em primeiro lugar. ^{[58] [59]}

Por outro lado, estas *guidelines* também fazem referência a outras medidas gerais, tais como a higiene do sono e a monitorização ativa. ^{[58] [59]} Relativamente à higiene do sono, recomenda-se que se estabeleçam horários regulares de sono e de vigília, que se evite o excesso de comer, fumar ou beber álcool antes de dormir, que se crie um ambiente adequado para o sono e que se pratique exercício físico regular (para um doente físico crónico, quando for possível); ^{[58] [59]} Relativamente à monitorização ativa, no caso de os indivíduos poderem, segundo a opinião do médico, recuperar sem uma intervenção formal, no caso de os indivíduos com depressão ligeira não quererem uma intervenção formal, ou no caso de os indivíduos com sintomas depressivos solicitarem uma intervenção, deve ser discutido com os mesmos o problema e quaisquer preocupações que o indivíduo possa ter, deve ser fornecida informação acerca da doença, e deve ser realizada uma nova avaliação, normalmente no prazo de duas semanas, contactando o indivíduo se ele não comparecer às consultas de acompanhamento. ^{[58] [59]}

A seguir às medidas gerais, estas *guidelines* recomendam uma ou mais intervenções psicossociais de baixa intensidade, escolhidas de acordo com as preferências do doente: No caso da *guideline* relativa à depressão em adultos, recomenda-se um guia individual de autoajuda baseado nos princípios da terapia cognitiva comportamental (CBT), a terapia cognitiva comportamental computadorizada (CCBT) ou um programa de atividade física num grupo estruturado; ^[58] No caso da *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, para além destas três intervenções, ainda se recomenda um programa de autoajuda com suporte de grupos de pares. ^[59] Posteriormente, em ambas as *guidelines*, são dadas informações e recomendações relativas a essas intervenções. ^{[58] [59]} Para além disso, a *guideline* relativa à depressão em adultos, recomenda que se deve

considerar a terapia cognitiva comportamental (CBT) em grupo, para indivíduos com sintomas subliminares ou com depressão ligeira a moderada que recusam as intervenções psicossociais de baixa intensidade anteriormente referidas. ^[58]

A seguir, tanto na *guideline* relativa à depressão em adultos como na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crônicas, recomenda-se o tratamento farmacológico, com a indicação de que os antidepressivos não devem ser usados rotineiramente para o tratamento de sintomas subliminares persistentes e da depressão ligeira dado que a relação benefício-risco é reduzida, exceto nas seguintes condições: História anterior de depressão moderada ou grave; Sintomas depressivos subliminares presentes durante um longo período de tempo (pelo menos 2 anos, normalmente); Persistência, após outras intervenções, de sintomas depressivos subliminares ou de depressão ligeira. ^[58] ^[59] Na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crônicas ainda se acrescenta a estas condições, o agravamento do problema de saúde físico devido à depressão ligeira. ^[59]

Para além disto, em ambas as *guidelines*, há a referência ao hipericão. ^[59] Assim, segundo as mesmas, embora haja evidências de que esta planta possa ser benéfica na depressão ligeira ou moderada, os médicos não devem prescrevê-la ou aconselhar o seu uso a doentes depressivos dada a sua incerteza no que concerne às doses apropriadas, à duração do efeito, à variação na natureza das preparações e às potenciais interações graves com outros fármacos, e devem informar os indivíduos em relação às diferentes potências das preparações disponíveis e em relação às potenciais interações graves com outros fármacos. ^[59]

Segundo estas *guidelines*, relativamente aos indivíduos com sintomas depressivos subliminares persistentes ou com depressão ligeira a moderada que não beneficiem de uma intervenção psicossocial de baixa intensidade, deve ser discutida com o mesmo a eficácia das diferentes intervenções e deve ser providenciado ou um antidepressivo ou uma intervenção psicológica de alta intensidade. ^[59] Na *guideline* relativa à depressão em adultos, está recomendada uma das seguintes intervenções psicológicas: a terapia cognitiva comportamental (CBT), a terapia interpessoal (IPT), a ativação comportamental (embora com evidências menos sólidas do que as duas anteriores) ou a terapia comportamental de casais. ^[58] Por sua vez, na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crônicas, está recomendada uma das seguintes: a CBT em grupo, a

CBT individual para doentes que recusem a CBT em grupo ou que a mesma não seja apropriada, ou a terapia comportamental de casais. ^[59]

Na *guideline* do NICE relativa ao tratamento da depressão em crianças e jovens, a depressão ligeira (passo 3) é referida à parte, separada da depressão moderada e grave (passos 4 e 5). ^[60] Assim, segundo esta *guideline*, relativamente à depressão ligeira, deve ser realizada uma nova avaliação (normalmente dentro de 2 semanas) a crianças e a jovens diagnosticados com a doença que recusem uma intervenção e que, segundo a opinião do médico, possam recuperar sem a mesma, devendo ser contactados caso não frequentem as consultas de acompanhamento. ^[60] Para além disso, também estão referidas diversas recomendações relativas à intervenção na doença, nomeadamente: A escolha das terapias psicológicas deve ser discutida com as crianças e os jovens e com as suas famílias e/ou cuidadores; Após um período de 4 semanas sem a realização de qualquer intervenção, devem ser oferecidos às crianças e aos jovens que continuem com depressão ligeira e que não tenham comorbilidades significativas ou que não apresentem sinais de ideação suicida, a terapia individual de suporte não diretiva, a terapia cognitiva comportamental (CBT) em grupo ou um guia de autoajuda, durante um período limitado de tempo (aproximadamente de 2 a 3 meses). ^[60] As crianças e os jovens com depressão ligeira que não respondam a estas três intervenções após o período de tempo mencionado anteriormente, devem ser encaminhadas para uma equipa de nível de responsabilidade 2 ou 3 da CAMHS, para avaliação; Os fármacos antidepressivos não devem ser usados para o tratamento de crianças e jovens com depressão ligeira; Para o tratamento das crianças e dos jovens com depressão ligeira persistente e que não respondam aos tratamentos do nível de responsabilidade 1 ou 2, devem ser seguidas as orientações relativas à depressão moderada a grave. ^[60]

A *guideline* da APA, tal como já foi referido, está organizada pelas diversas fases do tratamento. ^[61] Assim, o tópico referente à fase aguda contém um ponto relativo à escolha do tratamento inicial, onde são indicados diversos tipos de intervenções, sendo que em cada uma delas, estão incluídas recomendações relativas ao seu uso, de acordo com a gravidade da depressão e com outros fatores. ^[61] Assim, segundo esta *guideline*, a escolha do tratamento inicial, é influenciada por vários fatores, tais como, a gravidade dos sintomas, a ocorrência de comorbilidades e a presença de *stress* psicossocial, entre outros. ^[61] Para além disso, também é referido que qualquer tratamento deve ser integrado com a gestão psiquiátrica e com os tratamentos relacionados com outros diagnósticos. ^[61]

Assim, para doentes com depressão ligeira a moderada, a medicação antidepressiva é recomendada como tratamento inicial. ^[61]

Relativamente aos doentes que preferem terapias complementares e alternativas, segundo esta *guideline*, pode considerar-se, por exemplo, o tratamento com o hipericão, embora a sua eficácia seja entre razoável e boa. ^[61] Por outro lado, também é referido que, aquando do uso desta planta, é necessária uma especial atenção relativamente às interações entre fármacos. ^[61] Para além disso, também são referidos outros tratamentos alternativos para além do hipericão, nomeadamente a metionina S-adenosil, os ácidos gordos ómega 3, o ácido fólico, a terapia da luz e a acupuntura. ^[61]

De acordo com esta *guideline*, a terapia electroconvulsiva (ECT) também pode ser recomendada para doentes com a depressão ligeira a moderada, no caso de esta estar associada com características psicóticas ou catatónicas, no caso de os doentes necessitarem de uma resposta urgente (por exemplo, risco de suicídio ou comprometimento nutricional), no caso de esta ser a preferência do doente ou no caso do mesmo ter apresentado uma resposta anterior positiva a este tratamento. ^[61]

Por outro lado, a psicoterapia, segundo esta *guideline*, é recomendada como um tratamento inicial, em monoterapia, para doentes com depressão ligeira a moderada, sendo também referido que existem evidências clínicas que suportam o uso dos diversos tipos desta terapia (por exemplo, a terapia cognitiva comportamental). ^[61] Ainda assim, a psicoterapia também pode ser usada associada à medicação antidepressiva na depressão ligeira, no caso de doentes que tenham problemas psicossociais ou interpessoais, conflitos intrapsíquicos e distúrbios de personalidade e atraso mental. ^[61] ^[62]

- Depressão moderada a grave e depressão grave a complexa

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos, para pessoas com depressão moderada a grave, recomenda-se a combinação de medicação antidepressiva com uma intervenção psicológica de alta intensidade (CBT ou IPT); ^[58] Na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, para doentes com depressão grave inicial, recomenda-se a combinação de um antidepressivo com a CBT individual. ^[59] Em ambas as *guidelines*, está referido que a escolha da intervenção deve ser influenciada pela duração do episódio depressivo e pela evolução dos sintomas, pela ocorrência de depressão no passado e pela resposta ao tratamento, pela probabilidade da adesão ao tratamento e por potenciais efeitos negativos do mesmo, pela preferência dos indivíduos

relativamente ao tratamento e pelas suas prioridades. ^{[58] [59]} Segundo a *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, para além da escolha da intervenção poder ser influenciada pelos fatores anteriormente referidos, também pode ser influenciada pela evolução e pelo tratamento do problema de saúde físico crónico. ^[59]

Para além disso, em ambas as *guidelines*, também estão incluídas orientações relativas às sessões das várias intervenções psicológicas de alta intensidade. ^{[58] [59]} Por outro lado, de acordo com estas *guidelines*, a ECT pode ser considerada em adultos com depressão moderada e em adultos com depressão moderada em comorbilidade com uma doença física crónica caso não tenha havido resposta após o tratamento com uma série de fármacos e com intervenções psicológicas. ^[58]

Tanto os adultos com depressão grave e complexa como os adultos com depressão grave e complexa em comorbilidade com uma doença física crónica, devem ser tratados com base nas orientações presentes na *guideline* relativa à depressão em adultos dado que, na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, é referido que para o tratamento da depressão complexa e grave, deve ser consultada a *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos, devendo o médico estar ciente das interações medicamentosas entre o tratamento da depressão e o do problema físico crónico e trabalhar em colaboração com os serviços de saúde física. ^{[58] [59]} Assim, segundo a *guideline* relativa à depressão em adultos, a depressão complexa inclui a depressão que apresenta uma resposta inadequada a uma série de tratamentos, que é agravada por sintomas psicóticos e/ou que está associada a comorbilidades psiquiátricas significativas ou a fatores psicossociais. ^[58]

Esta *guideline* recomenda então o encaminhamento para os serviços de saúde mental especializados de pessoas com depressão que apresentam risco de automutilação, que possuem sintomas psicóticos, que necessitam de cuidados multiprofissionais complexos ou para as quais é necessária uma opinião de um especialista relativa ao tratamento e à gestão da doença. ^[58] Desta forma, é referido nesta *guideline* que, nos serviços de saúde mental especializados, após uma revisão profunda dos tratamentos para a depressão utilizados anteriormente, deve ser considerada a reintrodução dos tratamentos que foram utilizados inadequadamente e dos que não tiveram adesão. ^[58] Para além disso, é recomendada a intervenção de equipas de resolução de crises e tratamento em casa com o objetivo de gerirem as crises de indivíduos com depressão grave que apresentem um risco significativo e que necessitem de cuidados agudos de alta qualidade. ^[58] Por outro lado, também é referido que, nos serviços de saúde mental (cuidados secundários), a

medicação deve ser iniciada sob a supervisão de um psiquiatra, e que as equipas que trabalham com pessoas com depressão complexa e grave, devem desenvolver planos de cuidados multidisciplinares abrangentes, em colaboração com o doente e, caso o doente esteja de acordo, com a sua família e/ou cuidadores. ^[58]

Segundo esta *guideline*, o internamento deve ser considerado para os doentes depressivos que apresentem um risco significativo de suicídio, automutilação e autonegligência. ^[58]; A associação do plano de tratamento vigente com medicação antipsicótica deve ser considerada para doentes depressivos com sintomas psicóticos. ^[58]; A ECT deve ser considerada para o tratamento agudo da depressão grave que coloca o doente em risco de vida, quando é necessária uma resposta rápida ou quando outros tratamentos falharam. ^[58]

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e em jovens, está referido que as crianças e os jovens que apresentarem uma depressão moderada a grave devem ser examinadas pelas equipas dos níveis de responsabilidade 2 ou 3 da CAMHS; ^[60] Por outro lado, estes devem ser tratados com uma terapia psicológica específica, nomeadamente, CBT individual, terapia interpessoal, terapia de família ou psicoterapia psicodinâmica, que deve ser realizada pelo menos durante 3 meses. ^[60]

De acordo com esta *guideline*, caso as crianças e os jovens com depressão moderada a grave não respondam à terapia psicológica após 4 a 6 sessões de tratamento, deve ser realizada uma avaliação multidisciplinar. ^[60] A seguir à sua realização, se continuar a não haver resposta à terapia psicológica devido a outros fatores, tais como, por exemplo, a presença de comorbilidades, deve ser considerada uma terapia psicológica alternativa ou mesmo adicional. ^[60] Por outro lado, após a avaliação multidisciplinar, para jovens entre os 12 e os 18 anos com depressão moderada a grave que não respondam a uma terapia psicológica específica passadas 4 a 6 sessões, pode ser considerado o tratamento com fluoxetina. ^[60] Relativamente às crianças entre os 5 e os 11 anos que não respondam ao tratamento nas condições anteriormente referidas, a fluoxetina pode ser considerada, mas de forma cautelosa. ^[60]

No entanto, segundo esta *guideline*, uma terapia combinada (fluoxetina e terapia psicológica) pode ser considerada como tratamento inicial para jovens entre os 12 e os 18 anos que possuam depressão moderada a grave, em alternativa a uma terapia psicológica seguida de uma terapia combinada. ^[60]

De acordo com esta *guideline*, o internamento de crianças e jovens deve ser considerado caso apresentem um risco elevado de suicídio, de automutilação ou de

autonegligência, caso a intensidade ou supervisão do tratamento não estejam disponíveis noutros lugares ou quando é indicada a avaliação intensiva. ^[60]

Por outro lado, esta *guideline* refere que a ECT não é recomendada no tratamento da depressão em crianças (5 aos 11 anos), devendo apenas ser considerada em jovens com depressão muito grave e que apresentem risco de vida (por exemplo, um comportamento suicida) ou sintomas graves que não respondem a outros tratamentos. ^[60] Assim, esta terapia deve ser usada muito raramente em jovens, somente após a avaliação por um médico especialista na sua utilização e apenas num ambiente especializado, em conformidade com as recomendações desta *guideline*. ^[60]

De acordo com a *guideline* da APA, a combinação entre a psicoterapia e a medicação antidepressiva, pode ser usada como tratamento inicial para a depressão moderada a grave; Para os doentes com depressão grave, a medicação antidepressiva deve ser decididamente utilizada, a menos que esteja planeada a ECT. ^[61] Esta terapia, por sua vez, é recomendada como o tratamento de escolha para doentes com depressão grave que não respondam às intervenções psicoterapêuticas e/ou farmacológicas, principalmente, para doentes que tenham danos funcionais significativos ou que não respondam a um grande número de medicamentos. ^[61] Para além disso, também é referido que a ECT pode ser considerada uma opção para a primeira linha de tratamento da depressão grave, quando associada a características psicóticas, catatonia, risco de suicídio ou comprometimento nutricional, ou quando é requerida uma resposta rápida antidepressiva. ^[61]

Norma portuguesa

A norma portuguesa, por sua vez, não distingue as recomendações relativas ao tratamento de acordo com o grau de gravidade da doença, referindo apenas, na parte IV, “Fundamentação”, que os fatores a considerar na escolha das opções terapêuticas são a gravidade e cronicidade dos sintomas, a presença de comorbilidades e de fatores de *stress* psicossociais, as crenças culturais, os recursos terapêuticos disponíveis e a preferência do doente. ^[57] Desta forma, segundo esta norma, o tratamento da primeira fase da doença pode incluir farmacoterapia ou outras intervenções biológicas ou psicológicas e os antidepressivos devem ser o tratamento de primeira linha na terapêutica farmacológica da pessoa com depressão, sendo que a prescrição inicial deve ser realizada com um único fármaco antidepressivo. ^[57]

Segundo esta norma, caso exista risco de suicídio, deve considerar-se a prescrição de quantidades limitadas de medicação antidepressiva e ponderar-se o internamento. ^[57]

Por outro lado, a ECT deve ser considerada em doentes que não respondem adequadamente à medicação e que apresentem um estado depressivo resistente às intervenções anteriores. ^[57]

6.2. Medicação antidepressiva

Como se pôde verificar através do desenvolvimento dos tópicos anteriores, a fase e/ou o grau de gravidade da depressão em que há a introdução da medicação antidepressiva variam consoante as diferentes *guidelines* analisadas. ^{[57] [58] [59] [60] [61]}

Tanto na *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos como na *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, recomenda-se que, salvo algumas exceções, os antidepressivos não sejam usados rotineiramente para o tratamento de sintomas subliminares persistentes e da depressão ligeira dado que a relação benefício-risco é reduzida. ^{[58] [59]} Assim, estas *guidelines* recomendam a introdução de um antidepressivo ou de uma intervenção psicológica de alta intensidade a indivíduos com sintomas depressivos subliminares persistentes ou com depressão ligeira a moderada que não beneficiem de uma intervenção psicossocial de baixa intensidade. ^{[58] [59]} Por outro lado, recomendam a introdução de um antidepressivo em combinação com uma intervenção psicológica de alta intensidade a indivíduos com depressão moderada a grave. ^{[58] [59]}

Segundo a *guideline* relativa à depressão em crianças e jovens, os fármacos antidepressivos não devem ser usados para o tratamento inicial de crianças e jovens com depressão ligeira, podendo apenas ser considerada a sua introdução, de uma forma geral, em crianças e jovens com depressão moderada a grave, em combinação com uma terapia psicológica. ^[60]

Relativamente à *guideline* da APA, a medicação antidepressiva é recomendada como tratamento inicial para doentes com depressão ligeira a moderada, devendo ser decididamente utilizada no tratamento da depressão grave, a menos que esteja planeada a ECT. ^[61]

De acordo com a norma portuguesa, o tratamento da primeira fase da doença pode incluir farmacoterapia ou outras intervenções biológicas ou psicológicas e os antidepressivos devem ser o tratamento de primeira linha na terapêutica farmacológica da pessoa com depressão. ^[57] Por outro lado, a ECT deve ser considerada em doentes que não respondem adequadamente à medicação e que apresentem um estado depressivo resistente às intervenções anteriores. ^[57]

6.2.1. Escolha do fármaco antidepressivo

De acordo com a *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos, devem ser discutidas com o doente, as diversas opções de tratamentos antidepressivos. ^[58] Assim, deve ser abordada a escolha do antidepressivo, incluindo, por exemplo, os efeitos adversos e os sintomas de descontinuação já conhecidos e as potenciais interações com outros fármacos ou com problemas físicos, bem como a eficácia e a tolerabilidade de todos os antidepressivos utilizados anteriormente pelo doente. ^[58] Para além disto, esta *guideline* também recomenda que o antidepressivo normalmente prescrito seja um ISRS dado que este é igualmente eficaz relativamente a outros antidepressivos e apresenta uma relação benefício-risco mais favorável. ^[58] No entanto, devem ter-se em conta as seguintes particularidades: Estes antidepressivos estão associados com um aumento do risco de hemorragia, principalmente em pessoas com idades mais avançadas ou em pessoas que utilizam outros fármacos que possam danificar a mucosa gastrointestinal ou interferir com a coagulação, sendo então recomendado considerar-se a prescrição de um fármaco gastroprotetor em pessoas com idades avançadas que estejam a tomar anti-inflamatórios não esteroides; A fluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina estão associadas a uma possibilidade mais elevada de interações medicamentosas do que os outros ISRS; A paroxetina está associada a uma maior incidência de sintomas de descontinuação do tratamento do que outros ISRSs. ^[58] Relativamente aos doentes que apresentem um risco significativo de suicídio, na escolha de um antidepressivo deve ter-se em conta que, comparativamente com outros antidepressivos igualmente eficazes, recomendados para uso habitual nos cuidados primários, a venlafaxina está associada com um risco mais elevado de morte por *overdose*, e que os antidepressivos tricíclicos, exceto a lofepramina, estão associados a um risco mais elevado de *overdose*. ^[58]

Por outro lado, de acordo com esta *guideline*, quando se prescrevem outras classes de fármacos antidepressivos deve ter-se em conta o aumento da possibilidade do doente parar o tratamento devido aos efeitos adversos da venlafaxina, da duloxetina e dos

antidepressivos tricíclicos e da conseqüente necessidade do aumento gradual do fármaco, os cuidados específicos, as contra-indicações e os requisitos de monitorização para alguns fármacos, o facto dos inibidores irreversíveis da monoaminoxidase (IMAOs), tal como a fenelzina, deverem ser normalmente prescritos apenas por profissionais especializados na saúde mental e o facto de a dosulepina não dever ser prescrita. [58]

Também é referido nesta *guideline* que, aquando da prescrição, devem ser discutidas com o doente as preocupações que o mesmo tem relativamente à toma dos antidepressivos, devem ser explicadas as razões para a sua prescrição e deve ser fornecida informação acerca da toma dos mesmos. [58]

Segundo a *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, quando se prescreve um antidepressivo deve ter-se em conta a presença de outros problemas de saúde físicos, os efeitos adversos que possam ter impacto no problema físico, o facto de não existirem evidências que suportem o uso de antidepressivos específicos para os doentes com determinados problemas de saúde físicos crónicos e as interações com outros medicamentos. [59]

Esta *guideline* recomenda então a prescrição, numa primeira linha, de um ISRS, a menos que haja interações com outros fármacos. [59] Deve então considerar-se o uso de citalopram ou de sertralina dado que têm um menor risco de interações medicamentosas. [59]

Por outro lado, segundo esta *guideline*, aquando da prescrição de antidepressivos deve ter-se em conta o facto dos inibidores irreversíveis da monoaminoxidase, da combinação de antidepressivos e da adição do lítio ao tratamento com antidepressivos deverem ser normalmente prescritos apenas por profissionais especializados em saúde mental. [59]

Tal como na *guideline* relativa à depressão em adultos, também é referido o facto de a dosulepina não dever ser prescrita, as considerações respeitantes à toxicidade por *overdose* que devem ser tidas em conta no caso de os doentes apresentarem um risco significativo de suicídio e o que deve ser explicado ao doente relativamente ao tratamento e à doença. [59]

Para além disso, nesta *guideline*, também são indicadas e descritas algumas interações entre os ISRSs e outros medicamentos. [59]

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e jovens, tal como foi anteriormente referido, pode considerar-se o uso da fluoxetina em situações específicas. ^[60] No entanto, até a data de publicação da *guideline*, embora a fluoxetina fosse o único antidepressivo com licença de produto no Reino Unido para o uso em crianças e jovens com idades compreendidas entre os 8 e os 18 anos, não tinha licença de produto no Reino Unido para o uso em jovens dos 12 aos 18 anos sem terem sido consideradas não efetivas, uma série de terapias psicológicas realizadas anteriormente. ^[60] Para além disso, também até à data da publicação, a fluoxetina não tinha licença de produto no Reino Unido para a sua utilização em crianças com menos de 8 anos. ^[60] Assim, aquando da prescrição da fluoxetina nestas condições, o médico deve seguir as orientações que achar mais relevantes e tomar total responsabilidade acerca da sua decisão. ^[60]

Segundo esta *guideline*, um antidepressivo apenas deve ser prescrito após diagnóstico e avaliação por um psiquiatra de crianças e adolescentes. ^[60] Por outro lado, também é referido que a paroxetina, a venlafaxina e os ADTs não devem ser usados para o tratamento da depressão em crianças e jovens. ^[60]

Embora a sertralina e o citalopram não tenham licença de produto no Reino Unido para o uso em jovens com menos de 18 anos e o prescritor deva seguir as orientações que achar mais relevantes e tomar total responsabilidade acerca da sua decisão, é referido nesta *guideline* que estes antidepressivos devem ser somente usados aquando da verificação de alguns critérios: As crianças e os jovens e os seus familiares e/ou cuidadores foram completamente envolvidos nas discussões relativas aos possíveis benefícios e riscos do tratamento e tiveram acesso a informação escrita adequada; Crianças e jovens com uma depressão suficientemente grave e/ou que cause sintomas suficientemente graves, tais como perda de peso ou comportamentos suicidas, que justifiquem a mudança para outro antidepressivo; Foram realizados todos os esforços para garantir a adesão ao regime de tratamento recomendado; Tem havido uma reavaliação de possíveis causas para a depressão e resistência ao tratamento; Houve conselhos de um psiquiatra de crianças e adolescentes mais experiente; A criança ou o jovem e/ou o responsável pelo mesmo, assinaram um termo de consentimento apropriado e válido. ^[60]

Segundo a *guideline* da APA, a seleção do antidepressivo inicial deve ser baseada na tolerabilidade, na segurança, nos efeitos adversos, no custo, na preferência do doente, no tempo de meia vida, nas comorbilidades existentes, nas interações com outros fármacos, na eficácia relativa e efetividade e nas respostas anteriores aos diversos tipos de

antidepressivos. ^[61] Assim, esta *guideline* refere que, com base neste fatores, os antidepressivos mais indicados para a maioria dos doentes são os ISRSs, os IRSNs, a mirtazapina e o bupropiom. ^[61] Por outro lado, regra geral, os inibidores não seletivos da monoaminoxidase devem ser somente utilizados por doentes que não respondam a outros tratamentos dado que são necessárias restrições alimentares e dada a possível ocorrência de efeitos adversos graves e interações medicamentosas. ^[61] Os IMAOs podem, por sua vez, ser particularmente efetivos em doentes que possuam depressão com características atípicas, embora muitos psiquiatras prefiram prescrever os ISRS a esses doentes devido à sua maior segurança e tolerabilidade e ao seu perfil de efeitos adversos mais favorável. ^[61]

Para além disso, também é referido que os antidepressivos tricíclicos não são normalmente indicados em doentes com doenças cardiovasculares, com glaucoma de ângulo fechado, com retenção urinária, com hipertrofia da próstata significativa ou com distúrbios alimentares. ^[61] Por outro lado, os ISRSs não devem ser indicados para doentes com disfunção sexual. ^[61]

Esta *guideline* também possui indicações relativas às doses iniciais e usuais necessárias para que os vários antidepressivos sejam efetivos no tratamento da depressão, bem como uma descrição da eficácia e dos efeitos adversos das várias classes dos mesmos. ^[61]

Segundo a norma portuguesa, aquando da prescrição de um antidepressivo deve ter-se em consideração o facto dos ADTs não deverem ser utilizados como primeira linha no tratamento da depressão de uma pessoa com 55 anos ou mais e no caso de se tratar do primeiro episódio da doença, e o facto do bupropiom e dos IRSNs não deverem ser utilizados como primeira linha nos portadores de hipertensão arterial não controlada. ^[57]

Para além disso, são indicadas várias outras orientações relativamente à prescrição de antidepressivos, tais como: A fluoxetina e a sertralina são recomendadas no tratamento da depressão na mulher grávida dado que são considerados os antidepressivos de menor risco; É recomendado que todos os doentes que utilizem IRSNs sejam monitorizados no que diz respeito à tensão arterial elevada e que a pré-hipertensão existente seja controlada antes do início do tratamento; A utilização dos ADTs deve ser evitada em doentes com história de aumento da pressão intraocular, com glaucoma de ângulo fechado e com retenção urinária ou em idosos com dificuldades cognitivas devido às propriedades às

suas propriedades anticolinérgicas; ^[57] Os antidepressivos com propriedades sedativas devem ser administrados antes de dormir dado que podem interferir com as funções psicomotoras e com a condução. ^[57]

6.2.2. Resposta ao tratamento

Segundo a *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos, os indivíduos que não apresentam um aumento do risco de suicídio devem ser avaliados normalmente passadas 2 semanas após o início do tratamento, sendo que posteriormente deverão ser regularmente monitorizados. ^[58] Os indivíduos que apresentam um risco aumentado de suicídio ou que tenham menos do que 30 anos devem ser avaliados normalmente passada 1 semana e posteriormente deverão ser monitorizadas frequentemente até que o risco deixe de ser clinicamente significativo. ^[58] Caso o indivíduo apresente efeitos secundários no início do tratamento devem monitorizar-se os sintomas (quando os efeitos adversos são ligeiros e aceitáveis pelo doente), parar ou alterar o antidepressivo para outro diferente (se a pessoa preferir) ou considerar-se o tratamento concomitante, a curto prazo (não mais que 2 semanas), com uma benzodiazepina (caso a agitação e/ou a insónia sejam problemáticas, mas exceto em indivíduos com sintomas de ansiedade crónica). ^[58] Para os indivíduos que comecem com uma dose baixa de antidepressivos tricíclicos e que apresentem uma resposta clínica evidente pode ser mantida essa dose, devendo ser feita uma monitorização cuidada. ^[58] No caso de não se observarem melhorias passadas 2 a 4 semanas após o início do tratamento com um primeiro antidepressivo, deve tentar perceber-se se o fármaco está a ser tomado regularmente e na dose prescrita. ^[58] Aquando de uma resposta mínima ou ausente passadas 3 a 4 semanas de um tratamento com uma dose terapêutica de um antidepressivo, deve aumentar-se o contacto com o doente e considerar-se o aumento da dose (de acordo com o *Supplementary protection certificate*) se não houver efeitos adversos significativos ou a troca por outro antidepressivo se houver efeitos adversos ou se o doente preferir. ^[58] No caso de se observarem algumas melhorias em 4 semanas, deve continuar-se o tratamento por mais 2 a 4 semanas. ^[58] Deve então considerar-se a troca por outro antidepressivo se, após este tempo, a resposta ainda não for adequada, se houver efeitos adversos ou se o doente preferir a troca de tratamento. ^[58]

Para além disso, de acordo com esta *guideline*, aquando da troca de um antidepressivo deve estar-se ciente de que as evidências relacionadas com a vantagem relativa da troca de antidepressivos por outros da mesma ou de classes diferentes é fraca. ^[58] Deve então considerar-se, inicialmente, a troca por um ISRSs diferente ou por um

antidepressivo da nova geração mais bem tolerado ou, posteriormente, por um antidepressivo de uma classe diferente que seja menos bem tolerado, como por exemplo, a venlafaxina, um ADT ou um IMAO. ^[58] Por outro lado, não é recomendada a troca por dosulepina (ou o seu uso) devido à sua fraca relação benefício-risco. ^[58] Para além disso, aquando da troca por outro antidepressivo, que deve ser efetuada dentro de uma semana no caso dos fármacos com um tempo de semivida curto, devem ter-se em conta as possíveis interações de forma a escolher-se o novo antidepressivo e a determinar-se a origem e a duração da transição. ^[58]

Também é referido nesta *guideline* que, quando se usa uma combinação entre medicamentos, devem ter-se vários cuidados, como por exemplo, uma avaliação da segurança dessa combinação. ^[58] Pode considerar-se uma associação entre um antidepressivo e o lítio, um antipsicótico ou outro antidepressivo caso o doente depressivo seja informado relativamente ao aumento dos efeitos adversos advindos dessa combinação e preparado para tolerá-los. ^[58] Para além disso, são também referidas várias recomendações a ter aquando da prescrição do lítio e de antipsicóticos. ^[58]

Esta *guideline* também recomenda que não se use regularmente uma associação entre um antidepressivo e uma benzodiazepina durante mais de 2 semanas, entre um antidepressivo e a buspirona, a carbamazepina, a lamotrigina ou o valproato e entre um antidepressivo e o pindolol ou as hormonas tiroideias. ^[58]

As recomendações incluídas na *guideline* do NICE relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas, no que concerne à avaliação da resposta ao tratamento e às estratégias que devem ser utilizadas aquando de uma resposta inadequada, são semelhantes às recomendações incluídas na *guideline* relativa à depressão em adultos, sendo mesmo sugerida a sua consulta para uma melhor compreensão destes conteúdos. ^[59] Para além disso, é também recomendado na *guideline* relativa à depressão em adultos com doenças físicas crónicas que, para estes doentes, os antidepressivos sejam prescritos numa dose terapêutica reconhecida, ou seja, que se evite a tendência para se prescrever doses subterapêuticas nesses doentes. ^[59] Por outro lado, também se recomenda o uso de benzodiazepinas com cautela nos doentes com problemas de saúde físicos crónicos que possuam risco de queda. ^[59]

Segundo a *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e jovens, quando a fluoxetina é prescrita, a dose inicial diária deve ser 10 miligramas. ^[60] Esta dose pode ser

aumentada para 20 miligramas diários caso, passada uma semana, seja clinicamente necessário, embora sejam recomendadas doses baixas em crianças com baixo peso corporal. ^[60] Para além disso, podem ser consideradas doses maiores do que 20 miligramas diários em crianças mais velhas com um elevado peso corporal e/ou, em caso de depressão grave, quando uma resposta clínica atempada é considerada uma prioridade. ^[60] No entanto, as evidências relativas à efetividade de doses maiores do que 20 miligramas diários são reduzidas. ^[60]

Para além disso, também é referido que, se o tratamento com fluoxetina não tiver sucesso ou se não for tolerado devido a efeitos adversos, deve considerar-se a troca por outro tipo de antidepressivo, sendo recomendados a sertralina e o citalopram. ^[60]

Por outro lado, esta *guideline* recomenda que, aquando da prescrição de um antidepressivo diferente da fluoxetina a uma criança ou a um jovem, a dose inicial diária deve ser metade da de um adulto. ^[60] Esta dose pode então ser aumentada gradualmente até à recomendada para adultos se, passadas 2 a 4 semanas, for clinicamente necessário, embora devam ser utilizadas doses baixas em crianças com um peso corporal reduzido. ^[60] Para além disso, podem ser consideradas doses diárias maiores do que para adultos em crianças mais velhas com um elevado peso corporal e/ou, em caso de depressão grave, quando uma resposta clínica atempada é considerada uma prioridade, embora as evidências da sua efetividade sejam reduzidas. ^[60]

De acordo com a *guideline* da APA, de forma a determinar-se se o tratamento é apropriado, deve assegurar-se que o antidepressivo está a ser utilizado numa dose e duração adequadas. ^[61] Geralmente, são necessárias pelo menos 4 a 6 semanas de um tratamento apropriado para se poder concluir que um doente não responde ao antidepressivo ou apenas responde parcialmente. ^[61] Nas primeiras semanas de tratamento, se não se verificar uma resposta ou se esta for parcial, a adesão ao mesmo deve ser avaliada. ^[61] Deve considerar-se um aumento da dose do antidepressivo, principalmente se não houver resposta, caso a gravidade clínica o justifique e caso o tratamento seja bem tolerado. ^[61] Passadas 4 a 8 semanas, se não se verificar uma resposta ou se esta for parcial, deve considerar-se o aumento da dose do antidepressivo, se for bem tolerado, a alteração para outro antidepressivo ou a associação a outro tipo de tratamento. ^[61] Caso a dose seja aumentada, o doente deve ser monitorizado relativamente ao aumento da gravidade dos efeitos adversos. ^[61] Por outro lado, se os doentes apresentarem efeitos adversos significativos devidos ao tratamento, é recomendada a alteração para outro

antidepressivo, a redução da dose ou o tratamento desses efeitos adversos. ^[61] Caso dois antidepressivos da mesma classe não sejam efetivos, deve considerar-se a alteração para um antidepressivo de uma classe diferente. ^[61] Relativamente à troca por outros antidepressivos, esta *guideline* refere que se pode efetuar a alteração para um antidepressivo, que não seja IMAO, da mesma classe ou de uma classe diferente do anterior. ^[61] Assim, por exemplo, pode fazer-se a troca de um ISRS para outro ISRS ou de um ISRS para um antidepressivo tricíclico. ^[61] Por outro lado, esta *guideline* também refere que se pode associar a um antidepressivo outro antidepressivo que não seja IMAO bem como outros tratamentos, tais como, o lítio, as hormonas tiroideias, um anticonvulsivo, um psicoestimulante ou um antipsicótico de segunda geração. ^[61] Alguns estudos clínicos e evidências, embora limitados, suportam a associação do bupropiom a um ISRS. ^[61] Para doentes depressivos com uma ansiedade pronunciada ou com uma insónia persistente que não sejam atenuadas com um ISRS ou um IRSN, é comum a associação com um ansiolítico ou com medicamentos sedativos e hipnóticos. ^[61] Uma estratégia usada raramente é a combinação de um antidepressivo tricíclico ou trazodona com um IMAO. ^[61]

Para além disso, também é referido que as evidências que suportam o prolongamento do tratamento antidepressivo para além das 6 semanas em doentes que não apresentem resposta ao mesmo são reduzidas. ^[61] Em doentes depressivos com formas crónicas da depressão ou com outros transtornos (exceto transtornos de personalidade ou atraso mental) ou condições médicas gerais, pode haver o prolongamento do tratamento antes de se concluir que este deve ser alterado. ^[61]^[62]

Segundo a norma portuguesa, a consulta para a avaliação da efetividade da terapêutica antidepressiva deve ser realizada no prazo máximo de oito semanas a partir da data do início do tratamento. ^[57] Na avaliação da eficácia da intervenção terapêutica, deve garantir-se que o tratamento foi administrado numa dose, numa frequência e num período de tempo adequados. ^[57] Caso, passadas 4-8 semanas após o início do tratamento, não se tiver observado uma melhoria pelo menos moderada dos sintomas, ou seja, uma redução de pelo menos 50% da intensidade dos sintomas, deve realizar-se uma reavaliação clínica do doente, de forma a reconsiderar-se o diagnóstico, a avaliarem-se efeitos adversos, complicações médicas, fatores psicossociais e a confirmar-se a adesão à medicação. ^[57] Caso, passadas 6 a 8 semanas após o início do tratamento, o doente não tiver reduzido pelo menos 50% dos sintomas, deve considerar-se a alteração para um

antidepressivo com um mecanismo de ação diferente, a reavaliação do diagnóstico e a pesquisa de comorbilidades ou fatores psicossociais. ^[57] Outra estratégia referida é a associação com outro antidepressivo com um mecanismo de ação diferente, no caso da depressão resistente ou no caso do foco terapêutico não estar coberto pelo antidepressivo inicial. ^[57] Caso o doente apresente uma resposta parcial, ou seja, uma redução dos sintomas de 25% ou mais, e caso a medicação esteja a ser bem tolerada, pode prolongar-se o tratamento inicial para além das 6 semanas. Nesses casos é então recomendado um aumento da dose. ^[57] Por outro lado, não existem evidências de que se deva manter a prescrição do mesmo antidepressivo para além das 6 semanas em doentes que não apresentam melhoria dos sintomas. ^[57] Para indivíduos com formas crónicas de depressão ou com comorbilidades com outras doenças, psiquiátricas ou não, pode prolongar-se o tratamento antes de uma alteração da estratégia terapêutica. ^[57] Aquando de uma resposta incompleta ao tratamento, este deve ser ajustado, com o objetivo de se atingir a remissão dos sintomas. ^[57] Esta norma recomenda como estratégias terapêuticas, o aumento da dose do antidepressivo, caso não se tenha atingido o limite superior da margem terapêutica e caso esse aumento seja compatível com os efeitos adversos, a substituição por outros antidepressivos da mesma classe ou de uma classe diferente ou a associação com outros antidepressivos ou outros tratamentos, tais como o lítio, as hormonas tiroideias e um antipsicótico de segunda geração. ^[57] Na depressão psicótica é então recomendado o tratamento com um antidepressivo em associação com um antipsicótico. ^[57] Enquanto não houver resposta à terapêutica antidepressiva, podem ser associadas benzodiazepinas aos antidepressivos, de forma a controlar-se temporariamente a ansiedade e a insónia. ^[57] Caso ocorram efeitos adversos após a introdução de um antidepressivo, recomenda-se, inicialmente, que se reduza a dose do fármaco ou que se altere o antidepressivo para outro que não esteja associado a esse efeito. ^[57]

7. PREVENÇÃO DE RECAÍDAS

De forma a prevenir recaídas, as *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas recomendam que se forneça apoio a um indivíduo que tenha beneficiado de um tratamento com antidepressivos e que se encoraje o mesmo a continuar a medicação por, pelo menos, 6 meses após a remissão de um episódio depressivo, explicando-lhe os motivos para a necessidade do prolongamento do tratamento. ^[58] ^[59] Para além disso, a *guideline* relativa à depressão em adultos, também

inclui orientações relativas às medidas a implementar para prevenir as recaídas, nomeadamente, ao uso de medicação, à realização de intervenções psicológicas e à associação de outro tratamento ao uso de antidepressivos. [58]

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e jovens, aquando de uma resposta ao tratamento com fluoxetina, com citalopram ou com sertralina, este deve continuar durante pelo menos 6 meses após remissão, ou seja, após a ausência de sintomas e a presença das capacidades funcionais totais durante pelo menos 8 semanas. [60] Para além disso, esta *guideline* também inclui outras orientações relativas às medidas a implementar para prevenir recaídas, nomeadamente, à monitorização das crianças e jovens, bem como orientações relativas à prevenção de recaídas no caso da depressão recorrente. [60]

A *guideline* da APA recomenda a continuação do tratamento durante aproximadamente 4 a 9 meses após remissão da doença. [61] Para além disso, esta *guideline* também inclui orientações relativas às medidas a implementar para prevenir recaídas, nomeadamente, a psicoterapia e a farmacoterapia. [61]

A norma portuguesa recomenda a monitorização e a continuação do tratamento durante aproximadamente 4 a 9 meses após remissão da doença. [57]

8. DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO ANTIDEPRESSIVO

De acordo com as *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas, quando se para um antidepressivo deve reduzir-se gradualmente a dose, normalmente durante um período de 4 semanas, embora algumas pessoas possam necessitar de longos períodos, nomeadamente, as que utilizem fármacos com um tempo de semivida curto, tais como a paroxetina e a venlafaxina. [58] [59] Para além disso, ainda recomendam que se informe os doentes relativamente aos sintomas de descontinuação do tratamento e às situações em que os mesmos podem ocorrer. [58] [59]

Na *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e jovens, aquando da descontinuação de um antidepressivo, deve reduzir-se gradualmente a sua dose durante um período de 6 a 12 semanas. [60]

Segundo a *guideline* da APA, aquando da descontinuação da farmacoterapia, deve haver uma diminuição gradual da dose durante um período de várias semanas. [61] Para

além disso, esta *guideline* também recomenda que se informe os doentes relativamente a este tema. ^[61] Por outro lado, também faz referência à descontinuação de um tratamento psicológico. ^[61]

A norma portuguesa recomenda que, aquando da interrupção ou redução da dose de um antidepressivo, deve informar-se o doente relativamente à descontinuação do tratamento, como por exemplo, a possibilidade da ocorrência de sintomas graves aquando de uma interrupção súbita e, no caso de estes surgirem, deve considerar-se a reintrodução do antidepressivo original (na dose eficaz) ou de outro da mesma classe mas com um tempo de semivida mais longo e reduzir-se gradualmente a dose, monitorizando os sintomas. ^[57]

9. DOENTES FÍSICOS CRÓNICOS E CRIANÇAS E JOVENS

Como se pôde verificar, a NICE elaborou 3 *guidelines* distintas, separando o tratamento em adultos do tratamento em doentes crónicos e do tratamento em crianças e jovens. ^{[58] [59] [60]}

A *guideline* da APA e a norma portuguesa não fazem esta separação, apresentando apenas algumas orientações relativas a alguns grupos especiais. No entanto, a *guideline* da APA, faz uma referência ao tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes, indicando que se podem encontrar recomendações acerca deste tópico no “*Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders*” da *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. ^[61]

10. PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE AS GUIDELINES/NORMA

Analisando as *guidelines/norma* anteriores relativamente aos diversos tópicos, puderam verificar-se algumas diferenças. ^{[57] [58] [59] [60] [61]}

Assim, no que diz respeito à organização geral, nas *guidelines* do NICE e da APA a procura dos critérios específicos (por exemplo, avaliação da doença e tratamento) encontra-se mais facilitada do que na norma portuguesa, dado que nessas *guidelines* esses critérios se encontram divididos por tópicos, ao contrário do que acontece na norma portuguesa, em que isso não se verifica. ^{[57] [58] [59] [60] [61]}

Relativamente aos critérios de classificação da depressão, as *guidelines* do NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas utilizam os do DSM-IV, a *guideline* do NICE relativa à depressão em crianças e em jovens utiliza os da ICD-10, a *guideline* da APA utiliza os do DSM-IV-TR e a norma portuguesa utiliza os da ICD-10 ou os do DSM-IV. [57] [58] [59] [60] [61]

Na norma portuguesa, ao contrário das outras *guidelines*, não especifica os cuidados que o profissional de saúde deve ter quando lida com um doente depressivo. [57] [58] [59] [60] [61]

As *guidelines* do NICE, ao contrário da *guideline* da APA e da norma portuguesa, utilizam o modelo “*Streppeped care*”, no qual as orientações são apresentadas por passos desde a identificação da doença ao tratamento do seu grau mais grave. [57] [58] [59] [60] [61]

A norma portuguesa não distingue as recomendações relativas ao tratamento de acordo com o grau de gravidade da doença, apenas indicando que o tratamento pode incluir farmacoterapia ou outras intervenções biológicas e/ou psicológicas, que os antidepressivos são tratamento de primeira linha na terapêutica farmacológica de um indivíduo com depressão e que a ECT pode ser considerada em algumas condições. [57] As *guidelines* do NICE e da APA, por sua vez, fazem a distinção das recomendações relativas ao tratamento de acordo com o grau de gravidade da doença, estando algumas dessas diferenças indicadas nas tabelas B.10.1. (depressão ligeira a moderada) e B.10.2. (depressão moderada a grave e grave e complexa). [58] [59] [60] [61]

Tabela B.10.1. Diferenças entre as guidelines do NICE e da APA relativamente ao tratamento da depressão ligeira a moderada (Adaptado de [58] [59] [60] [61])

	Psicoterapia	Farmacoterapia	ECT
<i>Guidelines da NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas</i>	Sim	Não rotineiramente na depressão ligeira, salvo exceções	Não na depressão ligeira Não rotineiramente na depressão moderada, e apenas num caso
<i>Guideline da NICE relativa à depressão em crianças e jovens</i>	Sim	Não na depressão ligeira	Não
<i>Guideline da APA</i>	Sim	Sim	Sim, em alguns casos

Tabela B.10.2. Diferenças entre as *guidelines* do NICE e da APA relativamente ao tratamento da depressão moderada a grave e grave e complexa (Adaptado de [58] [59] [60] [61])

	Psicoterapia	Farmacoterapia	ECT
Guidelines da NICE relativas à depressão em adultos e em adultos com doenças físicas crónicas	Sim, em combinação com farmacoterapia	Sim, em combinação com psicoterapia	Não rotineiramente na depressão moderada, e apenas num caso Sim na depressão grave
Guideline da NICE relativa à depressão em crianças e jovens	Sim	Sim, em combinação com psicoterapia	Apenas em jovens com depressão grave
Guideline da APA	Sim (para doentes com depressão grave, em combinação com farmacoterapia)	Sim	Sim, em alguns casos, para a depressão moderada Sim para a depressão grave

Relativamente à escolha dos fármacos a utilizar no tratamento da depressão, as *guidelines* do NICE recomendam os ISRSs como primeira linha do tratamento farmacológico, a *guideline* da APA refere que os fármacos mais indicados para a maioria dos doentes são os ISRSs, os IRSNs, a mirtazapina e o bupropiom e a norma portuguesa apenas especifica as suas preferências em relação aos fármacos utilizados tendo em conta algumas condições. [58] [59] [60] [61]

Várias outras *guidelines* têm sido publicadas ao longo dos anos, como por exemplo, a da *British Association for Psychopharmacology* (BAP), a da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), a do *Texas Medication Algorithm Project* (TMAP) e a da *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), apresentando todas elas algumas diferenças em recomendações específicas. [56]

Tal como já foi referido, a existência destas ambiguidades dificulta, por vezes, a implementação das diversas *guidelines*. [55] Assim, pensa-se que uma única *guideline* poderia ser uma ajuda no esclarecimento de algumas dúvidas que têm surgindo devido ao uso de *guidelines* diferentes em todo o mundo. [55] Esta *guideline* deveria então ser derivada de uma ampla revisão bibliográfica e avaliaria explicitamente a qualidade dos estudos e métodos usados para a síntese de evidências. [55] Para além disso, tal como outras

guidelines, incluiria não somente intervenções farmacológicas como também intervenções psicossociais durante as várias fases da doença.^[55]

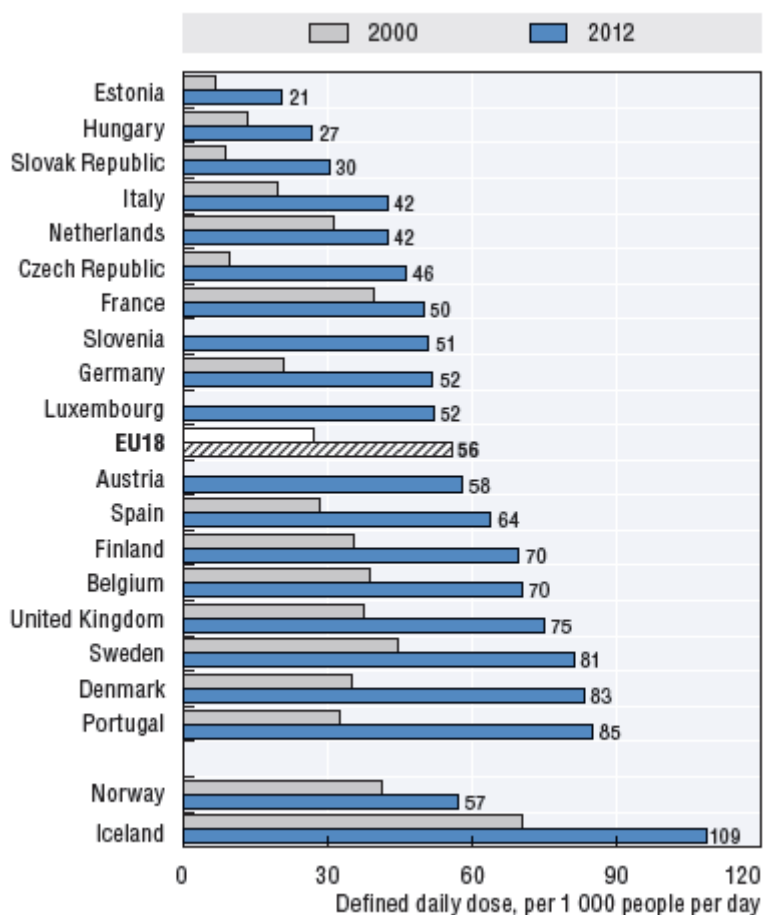
PARTE C. CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são normalmente prescritos nos cuidados de saúde primários, tendo como principais indicações a depressão *major* e a ansiedade. [63]

Alguns estudos têm mostrado um grande consumo de antidepressivos nos países industrializados. [63]

O consumo de antidepressivos quase que duplicou nos países da União Europeia (UE) entre 2000 e 2012. [64] As *guidelines* para o tratamento da depressão variam entre os países, tal como se pôde verificar. [64] Para além disso, a forma de prescrição dos médicos de clínica geral e dos psiquiatras varia de país para país e dentro de cada um deles. [64] Entre os países da UE, o consumo de antidepressivos em 2012 foi mais elevado em Portugal, na Dinamarca e na Suécia, tal como se pode verificar no gráfico C.1. [64]

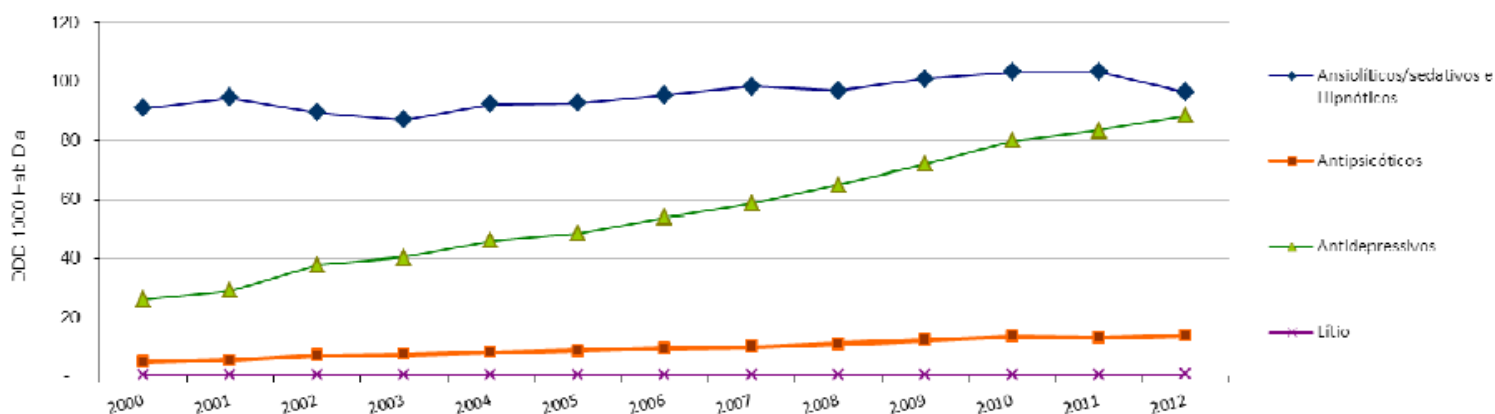
Gráfico C.1. Consumo de antidepressivos (em DHD) entre 2000 e 2012 (Adaptado de [64])



Para além disso, no *Eurobarometer* 345 sobre saúde mental, publicado em 2010, verificou-se que o consumo de antidepressivos em Portugal era bastante elevado, onde a prevalência do seu uso era o dobro da média da UE, 15% e 7%.^[65] Valores mais elevados foram também encontrados na Lituânia (11%), em Malta (10%) e em França (10%).^[65] Pelo contrário, os valores mais baixos foram encontrados na Alemanha (3%), na Grécia (3%) e na Bulgária (4%).^[65]

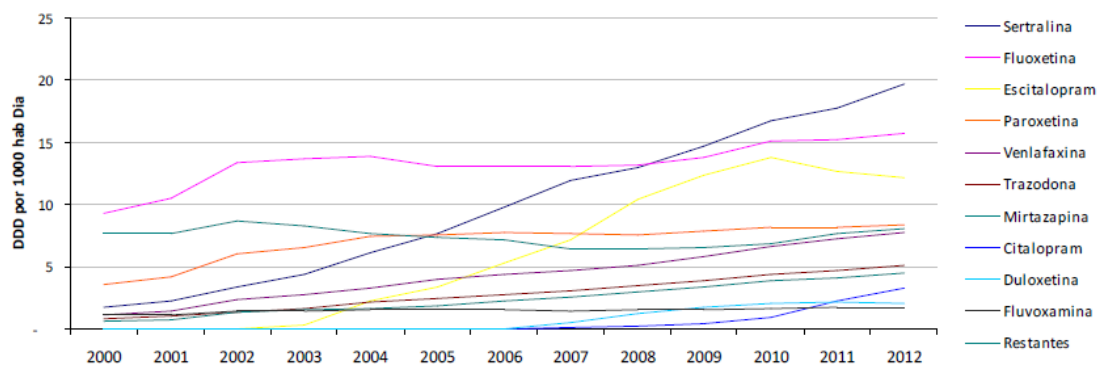
De acordo com um estudo relativo à evolução do consumo de psicofármacos em Portugal Continental, entre 2000 e 2012, verificou-se um aumento de mais de 240% do consumo de antidepressivos, expresso através da dose diária definida por 1000 habitantes, como se pode verificar no gráfico C.2.^[66]

Gráfico C.2. Evolução dos Psicofármacos (em DHD) por Subgrupo Terapêutico, entre 2000 e 2012, em Portugal Continental (Adaptado de^[66])



Relativamente à evolução do consumo dos antidepressivos mais comumente utilizados, através da observação do gráfico C.3., pode dizer-se que no ano 2000, o antidepressivo que teve um maior consumo foi a fluoxetina.^[66] Contudo, entre 2000 e 2012, verificou-se um grande aumento da utilização de sertralina e escitalopram, sendo que em 2012, a sertralina era líder de mercado relativamente aos antidepressivos.^[66] Para além disso, a paroxetina e a venlafaxina também apresentaram um crescimento elevado, embora tenha sido inferior ao da sertralina e do escitalopram.^[66]

Gráfico C.3. Evolução da utilização dos antidepressivos (em DHD) em Portugal Continental entre 2000 e 2012 (Adaptado de ^[66])



Dentro dos fatores que podem explicar o aumento geral do consumo de antidepressivos, podem incluir-se uma maior intensidade e duração dos tratamentos bem como uma maior acessibilidade aos medicamentos. ^[64] ^[66]

Para além disso, pensa-se que outro fator para este aumento possa ser o facto de existirem indicações de alguns antidepressivos para formas mais ligeiras de depressão, transtornos de ansiedade generalizada e fobia social, sendo que têm surgido dúvidas relativamente à adequação destas indicações. ^[64] Por outro lado, também foi sugerido que as mudanças na aceitação social e na vontade da procura de tratamento durante os episódios depressivos possam contribuir para esse aumento do consumo. ^[64] Alguns investigadores também propuseram que este consumo pudesse derivar da insegurança gerada pela crise económica. ^[64]

CONCLUSÃO

A depressão *major* é um dos transtornos mentais mais comuns, incapacitantes e dispendiosos, afetando milhões de indivíduos em todo o mundo.

Por outro lado, o consumo de antidepressivos tem sofrido um aumento ao longo dos anos, sendo Portugal um dos países da União Europeia em que isso mais se verifica.

Este aumento pode dever-se, entre outros fatores, à prescrição destes fármacos.

Para além da forma de prescrição variar consoante os médicos de clínica geral ou os psiquiatras, existem várias *guidelines*/normas para a prescrição de antidepressivos, variando de país para país e diferindo todas elas relativamente a recomendações específicas.

Concretamente, através de uma comparação entre as *guidelines* do NICE, a *guideline* da APA e a norma portuguesa, pôde verificar-se a existência de algumas diferenças no que diz respeito não só ao tratamento farmacológico como ao também diagnóstico da doença e a outras intervenções não farmacológicas. Assim, por exemplo, relativamente à sua organização geral, nas *guidelines* do NICE e da APA a procura dos critérios específicos (por exemplo, avaliação da doença e tratamento) encontra-se mais facilitada do que na norma portuguesa. Por outro lado, a norma portuguesa, ao contrário das outras *guidelines*, não distingue as recomendações relativas ao tratamento de acordo com o grau de gravidade da doença. Relativamente à escolha dos fármacos a utilizar no tratamento da depressão, as *guidelines* do NICE recomendam os ISRSs como primeira linha do tratamento farmacológico, a *guideline* da APA refere que os fármacos mais indicados para a maioria dos doentes são os ISRSs, os IRSNs, a mirtazapina e o bupropiom e a norma portuguesa apenas especifica as suas preferências em relação aos fármacos utilizados tendo em conta algumas condições. Ademais, a *guideline* do NICE, ao contrário da *guideline* da APA e da norma portuguesa, não recomenda a farmacoterapia para uso rotineiro no tratamento da depressão ligeira, salvo exceções.

A existência de diferenças entre as *guidelines*/normas de prescrição de antidepressivos pode dificultar, por vezes, a sua implementação. Desta forma, tem sido sugerida a criação de uma única *guideline*, derivada de uma ampla revisão bibliográfica, que avaliaria explicitamente a qualidade dos estudos e métodos usados para a síntese de evidências e incluiria, tal como outras *guidelines*, não somente intervenções

farmacológicas como também intervenções psicossociais durante as várias fases da doença.

Seria então interessante a existência de estudos que avaliassem a relação entre o consumo de antidepressivos e as *guidelines*/normas de prescrição dos diversos países.

Em Portugal, deveria então tentar perceber-se até que ponto o grande aumento do consumo de antidepressivos pode estar relacionado com a existência de uma norma de prescrição menos organizada e completa em comparação com as *guidelines* de outros países.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NICE. Depression: Treatment and Management of Depression in Adults (Full Guideline) .Clinical Guideline 90. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
2. Arnow BA, Blasey C, Williams LM, Palmer DM, Rekshan W, Schatzberg AF, et al. Depression Subtypes in Predicting Antidepressant Response: A Report From the iSPOT-D Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2015; 172:8
3. Alev L, Lenox-Smith A, Altin M, Dueñas H. A Review of the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: Pharmacologic Aspects and Clinical Implications for Treatment of Major Depressive Disorder and Associated Painful Physical Symptoms. *Open Journal of Depression*. Novembro de 2013; 2(4): 54-63.
4. NIMH. Depression. Bethesda : National Institute of Mental health; 2011.
5. WHO. Depression: definition. Copenhagen: WHO; 2015. Disponível na Internet: <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/noncommunicablediseases/pages/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition>.
6. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Giovane CD, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 23 de junho de 2015. pp: 60-70
7. Fiest MK, Jette N, Quan H, Germaine-Smith CS, Metcalfe A, Patten SB, et al. Systematic review and assessment of validated case definitions for depression in administrative data. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:289.
8. Chen C, Si TM, Xiang YT, Ungvari GS, Wang CY, He YL, et al. Prevalence and Prescription of Antidepressants in Depression with Somatic Comorbidity in Asia: The Research on East Asian Psychotropic Prescription Patterns Study. *Chinese Medical Journal*. 5 de Abril de 2015; 128(7): 853-858.
9. Rahe C, Baune BT, Unrath M, Arolt V, Wellmann J, Wersching H, et al. Associations between depression subtypes, depression severity and diet quality: cross-sectional findings from the BiDirect Study. *BMC Psychiatry*. 2015; 15: 38.
10. Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and Treatment Resistant Depression. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111: 766–76.
11. Carvalho, A, Mateus P, Xavier M, Nogueira P, Farinha C, Alves M, et al. Portugal – Saúde Mental em números 2014, Lisboa, Direção-Geral da Saúde, 2014.
12. Peng D, Fang Y. Evaluation of antidepressant polypharmacy and other interventions for treatment-resistant depression. *Shanghai Archives of Psychiatry*. 2014; 26(6): 365-367.
13. Fukuda K. Etiological classification of depression based on the enzymes of tryptophan metabolism. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:372.

14. *World Health Organization*. ICD-10 Version: 2016. [Web page] WHO; 2015 [citado em maio de 2015]. Disponível em <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>
15. American Psychiatric Association Washington. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. London; American Psychiatric Association: 2013.
16. Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2015.
17. Pasquini M, Berardelli I, Biondi M. Ethio-pathogenesis of Depressive Disorders. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2014; 10: 166-171.
18. Shikanai H, Kimura S, Togashi H. Early Life Stress Affects the Serotonergic System Underlying Emotional Regulation. *Biol. Pharm. Bull.* Setembro de 2013; 36(9): 1392–1395.
19. Stiedl O, Pappa E, Konradsson-Geuken A, Ögren SO. The role of the serotonin receptor subtypes 5-HT1A and 5-HT7 and its interaction in emotional learning and memory. *Frontiers in Pharmacology*. 7 de Agosto de 2015; 6: 162.
20. Lopizzo N, Chiavetto LB, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi FI, Pariante CM, et al. Gene–environment interaction in major depression: focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in Psychiatry*. 8 de maio de 2015; 6:68.
21. Duman EA, Canli T. Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*. 2015; 5:2.
22. Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, Racagni G, Pariante CM, Riva MA. Glucocorticoid Receptor and FKBP5 Expression Is Altered Following Exposure to Chronic Stress: Modulation by Antidepressant Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38: 616–627.
23. Medina A, Seasholtz AF, Sharma V, Burke S, Jr WB, Myers RM, et al. Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptor Expression in the Human Hippocampus in Major Depressive Disorder. *J Psychiatr Res*. Março de 2013; 47(3): 307–314.
24. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry*. 2002; 7: 254–275.
25. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann B. As bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. São Paulo: AMGH editor; 2012.
26. Duclot F, Kabbaj M. Epigenetic mechanisms underlying the role of brain-derived neurotrophic factor in depression and response to antidepressants. *The Journal of Experimental Biology*. 2015; 218: 21-31.
27. Menke A, Binder EB. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2014; 16(3): 395-404.

28. Kang HJ, Kim SY, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Yoon JS, et al. Comorbidity of Depression with Physical Disorders: Research and Clinical Implications. *Chonnam Med J.* 2015; 51: 8-18.
29. Flory JD, Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2015; 17(2): 141-150.
30. He Q, Yang L, Shi S, Gao J, Tao M, Zhang K, et al. Smoking and Major Depressive Disorder in Chinese Women. *PLOS ONE.* Setembro de 2014; 9(9): e106287.
31. Klimkiewicz A, Klimkiewicz J, Jakubczyk A, Kieres-Salomoński I, Wojnar M. Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(2): 265–275.
32. Sarris J, O’Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry.* 2014; 14:107.
33. Rosenquist JN, Fowler JH, Christakis NA. Social network determinants of depression. *Mol Psychiatry.* Março 2011; 16(3): 273–281.
34. Aguiar CC, Castro TR, Carvalho AF, Vale OC, Sousa FC, Vasconcelos SM. *Dogras Antidepressivas.* *Acta Med Port.* 2011; 24: 091-098.
35. Linde k, Rücker G, Sigterman K, Jamil S, Meissner K, Schneider A, et al. Comparative effectiveness of psychological treatments for depressive disorders in primary care: network meta-analysis. *BMC Family Practice.* 2015; 16:103.
36. Levinstein MR, Samuels BA. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* Junho de 2014; 8:208.
37. Saddichha S, Chaturvedi S. Clinical Practice Guidelines in Psychiatry: More Confusion Than Clarity? A Critical Review and Recommendation of a Unified Guideline. *ISRN Psychiatry.* 2014: 828917.
38. Villarinho JG, Fachinetto R, Pinheiro FV, Sant’Anna GS, Machado P, Dombrowski PA, et al. Antidepressant-like effect of the novel MAO inhibitor 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole (2-DMPI) in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 17 de abril de 2012; 39: 31-39.
39. Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment for Tricyclic Antidepressant Poisoning: Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Seminars in Dialysis.* 2014; 27(4): 381-389.
40. Carr GV, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology (Berl).* Fevereiro de 2011; 213(2-3): 265–287.

41. Kostev K, Rex J, Eith T, Heilmaier C. Which adverse effects influence the dropout rate in selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) treatment? Results for 50,824 patients. *GMS German Medical Science*. 2014. 12: 15.
42. Crawford AC, Lewis S, Nutt D, Peters TJ, Cowen P, O'Donovan MC, et al. Adverse effects from antidepressant treatment: randomized controlled trial of 601 depressed individuals. *Psychopharmacology*. 13 de fevereiro 2014; 231:2921–2931.
43. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014; 11(3–4):37–42.
44. Koshino Y, Bahk WM, Sakai H, Kobayashi T. The efficacy and safety of bupropion sustained-release formulation for the treatment of major depressive disorder: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Asian patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 27 de Agosto de 2013; 9: 1273–1280.
45. Maneeton N, Maneeton B, Eurviriyankul K, Srisurapanont M. Efficacy, tolerability, and acceptability of bupropion for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized-controlled trials comparison with venlafaxine. *Drug Design, Development and Therapy*. 26 de setembro de 2013; 7: 1053–1062.
46. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2015; 3:4.
47. Komaram RB, Nukala S, Palla J, Nambaru LR, Kasturi SM. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Junho 2015; 9(6): VC05-VC08.
48. Gahr M. Agomelatine in the Treatment of Major Depressive Disorder: An Assessment of Benefits and Risks. *Current Neuropharmacology*. 2014; 12 (5): 387-398.
49. Berardis DD, Fornaro M, Serroni N, Campanella D, Rapini G, Olivieri L. Agomelatine beyond Borders: Current Evidences of Its Efficacy in Disorders Other than Major Depression. *Int. J. Mol. Sci*. 2015; 16: 1111-1130.
50. Holtzheimer PE. Advances in the Management of Treatment-Resistant Depression. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2010; 8(4): 488–500.
51. Wiles NJ, Mulligan J, Peters TJ, Cowen PJ, Mason V, Nutt D, et al. Severity of depression and response to antidepressants: GENPOD randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2012; 200: 130–136.
52. El-Hage W, Leman S, Camus V, Belzung C. Mechanisms of antidepressant resistance. *Front. Pharmacol*. 22 de novembro de 2013; 4:146.
53. Porcelli S, Drago A, Fabbri C; Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci*. 2011; 36(2): 87-113.

54. Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR). *Biol Psychiatry*. 15 de Setembro de 2010; 68(6): 536–543.
55. Saddichha S, Chaturvedi SK. Clinical Practice Guidelines in Psychiatry: More Confusion Than Clarity? A Critical Review and Recommendation of a Unified Guideline. *ISRN Psychiatry*. 31 de março de 2014; 2014: 828917.
56. Davidson J. Major Depressive Disorder Treatment Guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 31 de março de 2010; 71(E1): e04.
57. Direção Geral de Saúde. Norma nº 034/2012 de 30/12/2012. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2012.
58. NICE. Depression: Treatment and Management of Depression in Adults .Clinical Guideline 90. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.2009. Available at www.nice.org.uk
59. NICE. Depression in Adults with a Chronic Physical Health Problem: Treatment and Management. Clinical Guideline 91. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009.
60. NICE Depression in children and young people: Identification and management in primary, community and secondary care. Clinical Guideline 98. London National Institute for Health and Clinical Excellence. 2015.
61. APA. Practice Guideline for the treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 5 ed. 2010.
62. American Psychiatric Association Washington. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. Washington: American Psychiatric Association; 2005.
63. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Family Practice*. 2013; 14:55.
64. OECD. Health at a Glance: Europe 2014. OECD Publishing. 2014.
65. Eurobarometer. Mental Health Part 1: Report. Brussels: TNS Opinion & Social; 2010.
66. Furtado C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). Lisboa: INFARMED; 2013.