

## DEPRESSÃO\*

---

JOÃO RELVAS, L. CÂMARA PESTANA, ANTÓNIO J. ALBUQUERQUE, F. MEDEIROS PAIVA,  
I. ROCHA CARRAÇA, M. JORGE LOUREIRO, ZULMIRA A. CORREIA  
Serviço de Psiquiatria. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.  
Hospital Júlio de Matos. Lisboa.  
Departamento de Saúde Mental. Centro Hospitalar de Coimbra.  
Hospital de Crianças Maria Pia. Porto.

*\* Estas recomendações são consensos clínicos, ajustáveis no tempo e sujeitos a revisão anual, utilizáveis meramente como indicadores a que o médico é livre de aderir, interpretando, em cada caso, a necessidade específica do seu doente, no livre exercício da respectiva autonomia profissional. A autonomia profissional é, por isso, um direito que impõe a qualquer médico o dever de se desviar de quaisquer recomendações sempre que entender que estas contrariam a prestação dos cuidados médicos que considerar, casuisticamente mais indicados*

CONSELHO NACIONAL EXECUTIVO  
17 de Abril de 1999 - Coimbra

## DEPRESSÃO

### RESUMO

A Ordem dos Médicos, através dos Colégios das Especialidades, decidiu estabelecer grupos de trabalho para a elaboração de Recomendações Terapêuticas em patologias de grande interesse e actualidade, no sentido de melhorar e racionalizar a prestação de cuidados de saúde. O grupo encarregado de elaborar as presentes Recomendações Terapêuticas na Depressão, cujos trabalhos teve a responsabilidade e o prazer de coordenar durante parte dos anos de 1998 e 1999, foi constituído por colegas indicados pela Ordem dos Médicos. Nos últimos anos tem havido um enorme desenvolvimento do interesse clínico e científico no estudo e tratamento da depressão ao longo do ciclo de vida, em diferentes contextos e níveis da prática médica. O rápido progresso das neurociências e da psicofarmacologia, as investigações na área das psicoterapias e o melhor conhecimento da etiologia e patogenia da depressão e melhorar os critérios de diagnóstico e classificação, permitindo o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e de novos fármacos comprovadamente eficazes. As presentes Recomendações pretendem sistematizar e divulgar um conjunto de consensos sobre as intervenções na depressão, apoiados na evidência e nos desenvolvimentos científicos mais recentes, de forma a optimizarem as actuações terapêuticas. Devido a alguns atrasos na publicação das presentes Recomendações, a que o grupo de redacção foi alheio, e à rápida evolução dos conhecimentos nesta área, é possível que alguns conteúdos necessitem em breve de revisões e actualizações, o que de resto está no espírito dos elementos que tomaram a decisão de elaborar e editar um documento com estas características.

### SUMMARY

#### Depression

The Portuguese Medical Association, through its Colleges of Specialistes, has decided to establish working groups to establish Therapeutic Guidelines in pathologies of great interest and current relevance in order to improve and rationalize health care. The group in charge of establishing the Therapeutic Recommendations in Depression, whose work I had the responsibility and pleasure of coordinating during part of 1998 and 1999, is comprised of colleagues selected by the Portuguese Medical Association (Ordem dos Médicos). In the last few years, there has been rapidly increasing clinical and scientific interest in the study and treatment of depression throughout the life cycle, in different contexts and levels of medical practice. The rapid progress made in the neurosciences and psychopharmacology, new research in the field of psychotherapies and improved knowledge of relevant psychosocial aspects has not only broadened our knowledge of the aetiology and pathogenesis of depression, but also improved our criteria of diagnosis and classification. This has allowed the development of new therapeutic approaches and new drugs of proven efficacy. These Recommendations are aimed at systematizing and disseminating a consensus on interventions in depression, supported by evidence and the most recent scientific developments, in a way that will optimise therapeutic treatment. Due to some delay in the publication of these Recommendations (through no fault of the working group), and the rapid evolution of knowledge in this area, some of the contents may shortly need to be revised and updated. The writers and publishers of this document are fully aware of this and in accordance.

#### DEFINIÇÃO DE OBJECTIVOS E METODOLOGIA

As presentes recomendações pretendem divulgar um conjunto de consensos sobre as intervenções na depressão, apoiados na evidência e nos desenvolvimentos científicos mais recentes, de forma a optimizarem as actuações terapêuticas.

Os últimos anos têm assistido a um enorme desen-

volvimento do interesse clínico e científico no estudo e tratamento da depressão ao longo do ciclo de vida, em diferentes contextos e níveis da prática médica.

O rápido progresso das neurociências, as investigações na área das psicoterapias e o melhor conhecimento de aspectos psico-sociais relevantes, têm vindo a permitir o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e de

novos fármacos comprovadamente eficazes, alargar o conhecimento da etiologia e patogenia da depressão e melhorar os critérios de diagnóstico e classificação.

O desenvolvimento de medicamentos antidepressivos tem vindo a fazer-se no sentido da obtenção de fármacos com maior eficácia terapêutica, mais específicos nos seus mecanismos de acção e com um melhor conhecimento destes mesmos mecanismos, com menores efeitos secundários e colaterais e com menos riscos de utilização para os doentes.

O diagnóstico da depressão continua a ser fundamentalmente clínico, apelando para as aptidões básicas da relação médico-doente, conhecimentos de psicopatologia clínica, critérios de diagnóstico e sistemas de classificação. Os meios auxiliares e complementares de diagnóstico são usados, sobretudo, para o diagnóstico diferencial de patologias associadas ou secundárias e na investigação.

Os estudos epidemiológicos alargaram a visão do problema da depressão e permitiram avaliar de forma mais precisa os seus custos directos e indirectos, muitas vezes difíceis de contabilizar e os riscos/benefícios do seu tratamento ou não tratamento.

## CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA INTRODUÇÃO

O episódio depressivo é constituído por diversos sintomas quer biológicos (v.g. alterações do sono, variação diurna do humor, perda ou aumento do apetite ou do peso, fadiga ou diminuição da energia, obstipação, diminuição do interesse sexual) quer psiquiátricos (v.g. humor depressivo, diminuição do campo de interesses, perda do gosto de viver, ideação suicida, ansiedade, alterações cognitivas, sentimentos de desvalorização, culpabilidade). A depressão deve ser diferenciada de estados reactivos a situações de perda importantes como a morte de um familiar. É também importante ter em atenção os factores desencadeantes ou precipitantes da depressão, tais como as doenças físicas, o desemprego, os conflitos interpessoais ou outras situações de *stress* pessoal, familiar ou social.

Um episódio depressivo deve ser classificado, de acordo com a sua intensidade, em ligeiro, moderado e grave. O episódio ligeiro tem como características a presença apenas de alguns sintomas necessários para realizar o diagnóstico bem como uma incapacidade funcional pouco acentuada. Os episódios moderados são caracterizados pela presença de sintomas que excedem o mínimo para o diagnóstico e por um maior grau de incapacidade funcional. Os episódios graves são também caracteriza-

dos pela presença de sintomas que excedem o mínimo para o diagnóstico e por marcada incapacidade no funcionamento pessoal, familiar, profissional e social. Em situações extremas o doente poderá manifestar uma incapacidade global que o impeça de desempenhar qualquer actividade mesmo as relacionadas com os seus cuidados pessoais básicos (alimentação ou higiene). A natureza dos sintomas tais como a ideação suicida e o comportamento devem também ser tomados em atenção na determinação da gravidade.

## TIPOS ESPECIAIS DE DEPRESSÃO

### *Depressão Somática (melancólica, endógena)*

O subtipo melancólico é uma forma grave de Depressão com sintomas somáticos típicos. Este subtipo tem habitualmente uma boa resposta à terapêutica psicofarmacológica e à electroconvulsivoterapia.

### *Depressão com Sintomas Psíquicos*

A Depressão pode ser acompanhada de alterações perceptuais (v.g. alucinações) ou ideias delirantes, estas últimas poderão ser ou não congruentes com o humor. No tratamento deste subtipo deve ser considerada a combinação de antidepressivos com antipsicóticos em baixas doses. Estes últimos a serem utilizados durante o período em que as alucinações ou as alterações do conteúdo do pensamento se tornam manifestas.

### *Distímia*

O diagnóstico diferencial entre Depressão e a Distímia poderá ser eventualmente difícil. Ambas as perturbações partilham sintomas comuns embora sejam primariamente diferentes na sua duração e intensidade. Geralmente a Depressão é caracterizada por um ou mais episódios depressivos em que o doente desenvolve um tipo de funcionamento qualitativamente diferente do seu padrão habitual, enquanto que a Distímia é caracterizada por uma síndrome depressiva de intensidade ligeira a moderada presente durante cerca de dois anos ou mais. Caso o início de uma perturbação compatível com uma Distímia surja após um episódio de Depressão, o diagnóstico apropriado será de Depressão com remissão parcial. O diagnóstico de Distímia após um episódio depressivo apenas poderá ser feito caso tenha existido uma remissão completa desta última situação e a remissão tenha durado pelo menos seis meses.

Doentes com o diagnóstico de Distímia têm com frequência um diagnóstico concomitante de Depressão, esta situação é geralmente designada por *depressão dupla*. Estes doentes têm uma menor probabilidade de conseguir uma remissão completa que os doentes com Depressão sem Distímia.

### *Evolução*

A Depressão pode surgir em qualquer idade. Os sintomas desenvolvem-se em dias ou semanas. Existem por vezes sintomas prodromáticos tais como ansiedade, crises de pânico, fobias ou mesmo sintomatologia depressiva que não preencha os critérios de diagnóstico; estes sintomas podem surgir durante os meses precedentes. Por vezes também a depressão pode ter um início súbito (v.g. depressão somática e associada a factores de *stress* psicossociais graves).

A duração do episódio depressivo é também variável. Sem tratamento o episódio poderá durar seis meses ou mais. Alguns doentes com Depressão têm um episódio de hipomania ou mania. Nestas situações será diagnosticada uma Perturbação Bipolar.

### **Depressão Recorrente**

A depressão é uma doença com recaídas e recorrências frequentes. A OMS (1992) aconselha uma terapêutica profilática a doentes que sofreram mais de um episódio grave nos últimos cinco anos. É entendido como *recaída* a exacerbação dos sintomas após o seu desaparecimento inicial. Uma *recorrência* é um novo episódio após vários meses de recuperação completa.

Enquanto alguns doentes sofrem apenas um episódio único de Depressão com um retorno completo ao grau de funcionamento pré-mórbido cerca de 50% (para Angst (1992) 80% das depressões são recorrentes) terão outro episódio de doença implicando o diagnóstico de Depressão Recorrente. Doentes com diagnóstico de *depressão dupla* têm uma maior probabilidade de sofrerem uma Depressão Recorrente.

A evolução de Depressão Recorrente é variável. Alguns indivíduos têm episódios com anos de intervalo em que o seu grau de funcionamento é adequado, enquanto noutros a frequência dos episódios vai aumentando com a idade. Murphy (1983) encontrou 48% de idosos deprimidos com uma evolução desfavorável após um ano de seguimento.

A terapêutica continuada é utilizada para prevenir ou melhorar as recaídas. A terapêutica preventiva/profilática é utilizada para prevenir as recorrências.

### **Depressão Crónica**

Relativamente ao período intercrítico o nível de funcionamento entre os episódios geralmente retorna ao pré-mórbido. Contudo em 20 a 30% dos casos surgem sintomas residuais persistentes com consequências ocupacionais e ou sociais. Winokur e Morrison (1973) estabeleceram uma cronicidade para a depressão superior a 25%. Keller et al (1984) referem que cerca de 21% dos doentes não estão recuperados passados dois anos. Os

doentes que mantenham os critérios de Depressão durante a evolução da perturbação são considerados como tendo um tipo *crónico*, enquanto que aqueles que mantenham sintomas residuais serão considerados em *remissão parcial*.

### **Depressão de Tipo Sazonal**

A evolução sazonal da depressão é caracterizada por uma relação temporal regular entre o início e a remissão dos sintomas e períodos específicos do ano (v.g. no Hemisfério Norte, aparecimento regular dos sintomas no início de Outubro ao fim de Novembro e remissão regular de meados de Fevereiro a meados de Abril). Este diagnóstico não deverá ser utilizado caso exista uma relação sazonal com factores de *stress* psicossocial (v.g. desemprego sazonal).

### **Complicações da Depressão**

A complicação mais grave da Depressão é o suicídio e outros comportamentos autoagressivos. Outras complicações podem surgir na esfera familiar, académica, profissional e social. A doença, nomeadamente na sua forma recorrente pode condicionar perturbações em terceiros (v.g. cônjuge, filhos e pais) e o impedimento de corresponder às expectativas adequadas. Os episódios depressivos estão também associados à disfunção profissional (v.g. diminuição da produtividade, absentismo, desemprego e invalidez precoce).

## **EPIDEMIOLOGIA**

A Depressão é uma doença comum que afecta cerca de 3% da população por ano, 25% dos quais não são observados sequer em clínica geral e 50% dos que consultam o médico não diagnosticados. Estudos epidemiológicos realizados indicam uma prevalência, durante a vida, de 5.8% para indivíduos com idade superior a 18 anos. Outros estudos estimam uma prevalência durante a vida de 26% para as mulheres e 12% para os homens. A doença é 1,5 a 3 vezes mais comum em doentes com parentes biológicos em primeiro grau afectados que na população geral. As doenças físicas crónicas, o abuso de substâncias (v.g. álcool) estão com frequência associadas ao desenvolvimento da Depressão. Com frequência um episódio depressivo surge após uma situação de *stress* psicossocial (v.g. morte de familiar próximo, separação conjugal, quebra de relação afectiva). O parto pode precipitar o episódio depressivo. Os doentes com Depressão identificados em clínica psiquiátrica tendem a sofrer episódios mais graves e de forma recorrente bem como situações de comorbilidade que aqueles observados na comunidade ou em cuidados primários de saúde.

**CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO****CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DO CID-10****1 - Episódio depressivo**

O episódio depressivo único inclui a *reação depressiva*, a *depressão psicogénica* e a *depressão reactiva* e exclui a *perturbação de ajustamento*, a *perturbação depressiva recorrente* ou *quando associado com perturbações do comportamento*.

O episódio depressivo deve durar, pelo menos, duas semanas e, pelo menos, dois dos seguintes três sintomas devem estar presentes:

- humor depressivo num grau claramente desadequado para o indivíduo, presente ao longo de quase todo o dia e quase todos os dias, sem influência de circunstâncias externas e mantido pelo menos durante duas semanas;
- perda/diminuição do interesse ou gosto/prazer em actividades habitualmente agradáveis;
- diminuição da energia ou aumento da fadiga/cansaço.

Também, pelo menos dois dos seguintes sete sintomas devem estar presentes:

- queixas ou diminuição evidente da capacidade de pensamento ou concentração, tal como vacilação ou dificuldade em tomar decisões;
- diminuição da autoconfiança ou auto-estima;
- sentimentos desadequados de auto-recriminação ou excessiva e inapropriada culpa (mesmo num episódio de tipo leve);
- alteração da actividade psicomotora, com agitação ou lentificação (tanto objectiva como subjectiva);
- pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, ou qualquer comportamento suicida;
- perturbações do sono de qualquer tipo;
- alterações do apetite (aumento ou diminuição) com alteração do peso correspondente.

Este episódio depressivo pode ser classificado consoante a intensidade e/ou presença de quatro ou mais sintomas, como **leve**, **moderado** ou **grave**.

Os episódios depressivos leves ou moderados podem, por sua vez, ser classificados em *sem sintomas somáticos* e *com sintomas somáticos*.

Entende-se por *sintomas somáticos*, que também poderiam ser chamados de *melancólicos*, *vitais*, *biológicos* ou *endógenos*, os seguintes:

- marcada perda/diminuição de interesse ou prazer em actividades que são normalmente agradáveis;
- falta de reacção emocional a acontecimentos ou actividades que habitualmente suscitam resposta emocional;

- acordar, pela manhã, duas ou mais horas antes da hora habitual;
- agravamento da sintomatologia depressiva pela manhã;
- evidência objectiva de lentificação psicomotora ou agitação (notada pelo próprio ou relatada por outras pessoas);
- perda/diminuição marcada do apetite;
- perda de peso (frequentemente definida como 5% ou mais do peso corporal no último mês);
- acentuada perda da libido.

Este síndrome só é considerado quando quatro destes sintomas estejam presentes.

O episódio depressivo grave caracteriza-se por apresentar quase todos os sintomas acima descritos (episódio depressivo), sendo de intensidade elevada. Com bastante frequência o síndrome somático está presente.

Este episódio depressivo grave, e só este, pode ainda ser classificado de *sem sintomas psicóticos* e *com sintomas psicóticos*. Neste último estão presentes delírios, alucinações ou estupor depressivo.

**2 - Perturbação depressiva recorrente**

A perturbação é caracterizada por episódios repetidos de depressão, como especificado em episódio depressivo sem qualquer história de episódios independentes de mania ou hipomania (neste caso será designado por perturbação afectiva bipolar, episódio depressivo).

O episódio depressivo da perturbação depressiva recorrente pode ser classificado em leve e moderado, sem e com sintomas somáticos, e grave, sem e com sintomas psicóticos.

**3 - Distímia**

Uma depressão crónica do humor, a qual não preenche os critérios para perturbação depressiva recorrente, gravidade leve ou moderada. Os doentes, habitualmente, têm períodos de dias ou semanas que afirmam estar bem, mas na maior parte do tempo (com frequência por meses) referem sentir-se cansados e deprimidos; tudo é um esforço e nada é aprazível. Preocupam-se e queixam-se de perturbações do sono e sentem-se mal, mas são habitualmente capazes de lidar com as exigências básicas do dia-a-dia. A distímia, portanto, tem muito em comum com os conceitos de neurose depressiva e depressão neurótica.

**DIFERENÇAS E SEMELHANÇAS ENTRE OS SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO DA DEPRESSÃO (ICD - 10/DSM - IV)**

Pode dizer-se que as duas classificações das pertur-

bações mentais mais em uso pouco diferem em termos substanciais, nomeadamente no que se refere ao episódio depressivo.

Assim a ICD - 10 considera dez sintomas para o diagnóstico, enquanto a DSM - IV apenas refere nove sintomas, exigindo a presença de cinco, estando obrigatoriamente presentes um dos dois seguintes: humor depressivo ou perda de prazer ou interesse.

Por outro lado o critério de gravidade é ligeiramente diferente, considerando a DSM - IV os seguintes graus: ligeira, moderada, grave sem sintomas psicóticos, grave com sintomas psicóticos. Também classifica o episódio actual em remissão parcial ou completa.

A definição de recidiva é muito semelhante: Na ICD - 10 quando ocorreu pelo menos um intervalo, de dois meses, livre de qualquer sintoma significativo de alteração do humor entre dois episódios, enquanto a DSM - IV requer no mesmo intervalo, entre dois episódios, a não presença da totalidade dos critérios de diagnóstico do episódio depressivo. A perturbação do humor secundária a um estado físico no DSM - IV equivale à perturbação orgânica do humor da ICD - 10, que exige a totalidade dos critérios para o episódio depressivo ( p. ex. Hipotiroidismo). No entanto, ambas as classificações admitem o episódio depressivo associado a estados físicos, geralmente crónicos, desde que a depressão não seja consequência fisiológica directa do estado físico.

Da mesma forma, a perturbação do humor induzida por substância, na DSM -IV, corresponde, na ICD - 10, à perturbação afectiva residual devida à utilização de uma substância psico-activa, desde que preencha a totalidade dos critérios de episódio depressivo.

Para o diagnóstico de perturbação distímica a DSM - IV exige 2 de seis sintomas enquanto a ICD - 10 exige 3 de onze sintomas. Por outro lado, em ambas as classificações se admite a coexistência da distimia com o episódio depressivo, embora a DSM - IV exija um período de remissão completa do episódio depressivo de dois meses antes do desenvolvimento da distimia, enquanto a ICD - 10 admite o seu aparecimento logo a seguir ao episódio depressivo. As duas classificações admitem pacificamente o surgimento de episódios depressivos na evolução da distimia (ICD -10, 1992; American Psychiatric Association - DSM - IV, 1996).

## TERAPÊUTICA

### TERAPÊUTICA GERAL

#### Terapias biológicas

##### Psicofarmacologia

**Considerações Gerais** - Embora a depressão possa

evoluir de forma limitada no tempo até à sua remissão total na ausência de tratamento, os antidepressivos têm um papel importante facilitando uma melhoria mais precoce, reduzindo o sofrimento bem como as complicações (v.g. suicídio). Assim, um dos avanços mais importantes na área da psicofarmacologia, registado nos últimos anos diz respeito à utilização de medicamentos na terapêutica das Perturbações Depressivas.

Desde o início dos anos 50 que foi descrita a eficácia dos inibidores irreversíveis da mono-amino-oxidase (IMAOs) e posteriormente a dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) no tratamento das depressões. Surgiram posteriormente outros antidepressivos com características semelhantes aos antidepressivos tricíclicos (v.g. dotiepina, doxepina, lofepramina, maprotilina), destes apenas a lofepramina apresenta uma toxicidade mais reduzida.

Desde esta altura assiste-se a um grande progresso na terapêutica com o advento dos inibidores específicos da recaptação da serotonina (SSRI) (v.g., fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina), os inibidores específicos e reversíveis da MAO-A (v.g. moclobemida) e da venlafaxina pertencendo ao grupo dos SNRIS (inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina).

Os novos antidepressivos são actualmente um grupo de fármacos promissores no tratamento da Depressão. Apresentam vantagens relativamente aos IMAOs e ADTs em termos de segurança. Estes medicamentos apresentam diversos efeitos adversos, contudo de intensidade ligeira a moderada, mais intensos no início do tratamento e com boa tolerabilidade (*Quadro I*). Destacam-se as náuseas, os vómitos e diversas alterações sexuais.

Relativamente a episódios isolados de Depressão e caso esta não esteja complicada por doença física ou toxicod dependência e não estejam presentes também sintomas psicóticos ou atípicos, existem disponíveis diversos antidepressivos (v.g. antidepressivos tricíclicos, inibidores específicos da recaptação da serotonina).

Antes de iniciar a terapêutica antidepressiva com psicofármacos é importante excluir ou caracterizar alguma doença física bem como o seu tratamento em curso ou toxicod dependência coexistente. A intensidade e a duração do episódio depressivo são os indicadores mais importantes para a necessidade de um tratamento psicofarmacológico.

Durante as três primeiras semanas regista-se 10 a 15% de abandono do tratamento. Para os doentes com boa adesão 60 a 70% evidenciam uma melhoria, contudo a probabilidade de obter uma remissão total é variável. Os doentes apresentam uma melhoria progressiva logo

*Quadro I***CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS QUE INFLUENCIAM O TRATAMENTO**

Risco de Suicídio

Melancolia

Gravidade

Depressão Recorrente

Episódio anterior de Mania ou Hipomania

Depressão com características psicóticas

Depressão com características catatónicas

Depressão com características atípicas

Alcoolismo e Abuso de Substâncias

Depressão com características Obsessivo-compulsivas

Depressão concorrente com Perturbação de Pânico ou de Ansiedade

Depressão relacionada com disfunção cognitiva (pseudodemência)

Depressão pós-psicótica

Depressão concorrente com Distímia

Depressão concorrente com Perturbação da Personalidade

Depressão Sazonal

Depressão concorrente com doença física (cardíaca, hipertensão, asma, uropatia obstrutiva, epilepsia, doença de Parkinson, demência, glaucoma)

Perturbações da Personalidade

Insuficiência Hepática

Insuficiência Renal

desde o final da primeira semana embora a resposta completa seja muitas vezes apenas evidentes da 4<sup>a</sup> à 8<sup>a</sup> semana. Assim, a resposta à terapêutica não pode ser determinada antes deste período.

Para episódios isolados diversos estudos científicos concluem existir uma resposta semelhante a todos os antidepressivos. Assim, a escolha do fármaco deve ser ponderada em função de outros factores tais como a idade, os efeitos adversos, o grau de incapacidade temporária provocada pelo tratamento e o seu custo tanto directo como indirecto. Nenhum medicamento pode ser considerado como o mais adequado para tratar uma perturbação, mas sim o mais adequado para tratar um doente com as suas particularidades específicas. Além do mais, a tolera-

bilidade dos doentes aos medicamentos é muito variável.

São contudo necessárias doses adequadas de antidepressivos e durante um período razoável para evitar recaídas.

Os antidepressivos são eficazes, não provocam fenómenos de dependência nem perdem o seu efeito com a utilização prolongada. Os doentes com terapêutica antidepressiva melhoram a sua qualidade de vida e têm uma menor probabilidade de suicídio. Estão estabelecidos como factores associados à terapêutica a incapacidade temporária para o trabalho e com a utilização prolongada algumas dificuldades cognitivas. O tratamento falha por vezes devido à utilização de doses subterapêuticas ou pelo reduzido tempo de tratamento. Relativamente aos antidepressivos tricíclicos por vezes é difícil atingir doses terapêuticas devido ao aparecimento precoce de efeitos adversos incapacitantes. Nestes casos é necessário ponderar a utilização de outro fármaco com características diferentes. A terapêutica deve ser continuada durante 6 a 12 meses após a recuperação completa do episódio depressivo. Findo este período deve ser feita uma redução gradual da dose utilizada e nunca uma suspensão súbita da medicação para evitar a síndrome de descontinuação.

*Inibidores da MAO e Antidepressivos tricíclicos (Características particulares)*

Do grupo dos ADTs a imipramina e clomipramina foram dos mais estudados. A maioria dos trabalhos favorece a clomipramina em termos de eficácia. Estes fármacos têm como limitações a sua segurança (*Quadro II*) devido à hipotensão ortostática, aos efeitos anticolinérgicos frequentes e à actividade *quinidina-like*. As contra-indicações estão também relacionadas com estes últimos efeitos (v.g., glaucoma, hipertrofia prostática, determinadas arritmias cardíacas). Também os doentes idosos podem sofrer quadros confusionais.

Os IMAOs deixaram já de ter utilidade como medicamentos de primeira linha devido à necessidade de dieta livre de tiramina (nem sempre fácil de cumprir), aos efeitos adversos e às interacções graves com numerosos fármacos.

*Novos Antidepressivos (Características particulares)*  
**INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA DOPAMINA (amineptina)**

A amineptina é essencialmente diferente dos antidepressivos tricíclicos que possuem actividade marcada na inibição da serotonina e noradrenalina. Este fármaco actua preferencialmente nas vias dopaminérgicas tendo um perfil activador (retirado do arsenal terapêutico, em Junho de 1999, devido ao potencial de abuso).

Quadro II

Nome Farmacológico	Dose inicial (mg/dia)	Dose média diária (mg/dia)
Amitriptilina	25-50	100-300
Bupropiona*	200	300-450
Clomipramina	25	100-250
Dotiepina	75	75-150
Fluoxetina	5-20	20-80
Fluvoxamina	50	100-300
Lofepramina	70	140-210
Maprotilina	50	100-225
Mianserina	30	30-90
Minalcipran*		
Mirtazapina	15	15-45
Moclobemida	300	300-600
Nefazodona*	50-100	200-500
Nortriptilina	25	50-200
Paroxetina	20	20-50
Quinupramina	7.5	7.5
Reboxetina	4	8-10
Sertralina	50-100	50-200
Tianeptina	25	25-37.5
Trimipramina	25-50	100-300
Venlafaxina	37.5-75	150
Viloxazina	100	200-400
Trazodona	50	150-500
<b>OUTROS</b>		
5-Hidroxitriptofano		300
<b>TIMOREGULADORES</b>		<b>Níveis plasmáticos</b>
Lítio	600-900	0.6-0.9 mEq/l
Valproato de sódio	750	50-100 mg/l
Carbamazepina	200-400	

\* Ainda não disponíveis em Portugal.

### INIBIDORES ESPECÍFICOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (SSRIs)

Nos últimos 20 anos assistiu-se ao desenvolvimento e utilização de fármacos com elevada selectividade sobre a inibição da recaptação da serotonina (v.g. fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina). As suas diferenças são essencialmente farmacocinéticas. Contam-se como efeitos adversos mais frequentes as náuseas, a diarreia e obstipação, a insónia, o tremor e as cefaleias. Estes

efeitos são geralmente ligeiros e razoavelmente tolerados diferentemente dos antidepressivos tricíclicos. Os efeitos anticolinérgicos são reduzidos ou nulos e a sedação quando surge é de grau ligeiro a moderado.

### INIBIDORES REVERSÍVEIS DA MAO-A (RIMAs)

A descoberta de dois isoenzimas da MAO levou ao desenvolvimento de inibidores selectivos e reversíveis (v.g. moclobemida). A vantagem deste tipo de fármacos reside na ausência de necessidade de dieta livre em tiramina e na sua melhor tolerabilidade.

### INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA E NORADRENALINA (SNRIs)

A venlafaxina e o minalcipran são medicamentos semelhantes aos tradicionais antidepressivos tricíclicos mas praticamente desprovidos de efeitos anticolinérgicos o que é consequente em termos de tolerabilidade e contra-indicações.

### ANTAGONISTAS PARCIAIS DOS RECEPTORES 5-HT

A trazodona tem actividade antagonista dos receptores 5-HT,  $\alpha_1$  adrenérgicos e sobre os receptores da histamina, bem como inibição da recaptação da serotonina. A nefazodona é um fármaco com actividade antidepressiva, quimicamente relacionado com a trazodona e com algumas propriedades farmacológicas semelhantes. A nefazodona é um antagonista dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e um inibidor da recaptação da 5-HT e NA; não tem actividade  $\alpha_1$ -adrenérgica significativa.

A nefazodona mostrou-se eficaz em estudos controlados com placebo e com uma eficácia comparável à imipramina embora com menos efeitos acessórios.

Entre os efeitos adversos contam-se cefaleias, astenia, náuseas e obstipação. Nos estudos realizados não foi demonstrado qualquer efeito sobre a condutibilidade cardíaca.

As doses terapêuticas variam entre os 200 mg/dia a 600 mg/dia.

### ANTAGONISTAS $\alpha_2$ PRÉ-SINÁPTICOS (NASSAs)

A mianserina foi o primeiro antidepressivo verdadeiramente atípico descoberto devido à sua inactividade sobre a MAO e sobre a inibição da recaptação das monoaminas. A mianserina possui efeito antagonista dos receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ . Os efeitos adversos (v.g. hipotensão ortostática e sedação) deste medicamento são atribuíveis à sua actividade antagonista dos receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  e sobre os receptores da histamina H<sub>1</sub>. O seu mecanismo de acção levou ao desenvolvimento de novos fármacos com elevada selectividade sobre os receptores  $\alpha_2$  e efeito antidepressivo (v.g. mirtazapina).

A mirtazapina é um fármaco com actividade antagonista  $\alpha_2$  pré-sináptica, sobre os receptores da 5-HT e his-

tamina, com indicação na terapêutica da Depressão. Em termos de segurança, é de notar que surgiram nos estudos de segurança casos de granulocitopenia reversível com ocorrência rara, fenómeno não específico deste fármaco mas comum a grande número de antidepressivos.

A sedação provocada por estes fármacos é geralmente moderada sendo aconselhável iniciar a medicação com tomas ao deitar.

#### **INIBIDORES SELECTIVOS DA RECAPTAÇÃO DA NORADRENALINA (NASRIs)**

A reboxetina é um fármaco do grupo dos antidepressivos, com indicação no tratamento da Depressão. A reboxetina é um inibidor selectivo da recaptação da noradrenalina, tem também algum efeito sobre a recaptação da serotonina; não apresenta afinidade para os receptores adrenérgicos e muscarínicos. Em termos de segurança além do aumento da frequência cardíaca os outros efeitos são os habituais para o grupo de antidepressivos de nova geração.

#### **INIBIDORES SELECTIVOS DA RECAPTAÇÃO DA NORADRENALINA E DOPAMINA**

A bupropiona é um exemplo deste grupo de fármacos. Também com actividade antidepressiva demonstrada apresenta vantagens ao nível da segurança.

#### **OUTROS**

A tianeptina aparentemente aumentando a recaptação da serotonina *in vivo* em contraste com os SSRI's, apresenta também um perfil de segurança mais aceitável, nomeadamente quanto à ausência de efeitos anticolinérgicos e cardiotoxicos.

#### **SEGURANÇA**

A adesão do doente ao tratamento psicofarmacológico é a condição mais importante para o sucesso terapêutico. A intensidade dos efeitos adversos irá assim ser um condicionante importante.

Surgem como efeitos adversos frequentes, nomeadamente com antidepressivos tricíclicos, sonolência, insónia e ansiedade, alterações cognitivas, aumento de peso, efeitos cardiovasculares (v.g. hipotensão ortostática, arritmias cardíacas), efeitos anti-colinérgicos, neurológicos e sexuais. Relativamente à sonolência, esta poderá ser bastante incapacitante no início do tratamento mas com tendência ao desenvolvimento de tolerabilidade. Nos doentes com queixas de sonolência ou de *sobremedicação* é preferível a escolha de um medicamento não sedativo. Alguns antidepressivos provocam ansiedade ou agravamento da insónia estes estados podem geralmente ser compensados com a redução da dose ou no caso de insónia com o tratamento concomitante de um antidepressivo ou benzodiazepina sedativa ao deitar.

A hipotensão ortostática é um efeito adverso comum dos antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO que pode ser minimizada com o aumento gradual da dose diária. As alterações tensionais devem ser vigiadas regularmente através do controlo da pressão arterial. Caso esta queixa seja marcada deve ser ponderada a mudança de fármaco; é de notar também que alguns doentes se adaptam progressivamente a este estado.

As alterações cognitivas, nomeadamente da memória e concentração surgem por vezes associadas à terapêutica com antidepressivos tricíclicos independentemente da coexistência ou não de componente demencial. Por vezes surgem também quadros confusionais associados ao efeito anticolinérgico dos antidepressivos. A confusão é com frequência acompanhada de sintomas anti-colinérgicos periféricos. Nestes casos é preferível a escolha de um antidepressivo com reduzidos efeitos parassimpáticos ou mesmo desprovido deles (v.g. inibidores específicos da recaptação da serotonina, inibidores da MAO). Os estados confusionais isolados melhoram frequentemente com a redução da dose do fármaco.

O aumento ponderal está associado à terapêutica com antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO e carbonato de lítio. Os inibidores específicos da recaptação da serotonina e a trazodona podem ser úteis nestes casos evitando o aumento de peso.

Relativamente aos efeitos anti-colinérgicos este são comuns em grau variável com a utilização de antidepressivos tricíclicos. É frequente o aparecimento de secura da boca, obstipação, dificuldades de convergência ocular e aumento da pressão intra-ocular, bem como a retenção urinária. Estes efeitos contra-indicam a prescrição dos antidepressivos tricíclicos em doentes com glaucoma e hipertrofia prostática. A secura da boca e a obstipação pode ser tratadas sintomaticamente com parasimpaticomiméticos ou laxantes intestinais. Estes efeitos podem eventualmente ser evitados com a utilização de inibidores específicos da recaptação da serotonina, amineptina, venlafaxina, moclobemida, trazodona e nefazodona.

As disfunções sexuais, nomeadamente disfunções da erecção e ejaculação e anorgasmia são também frequentes praticamente com todos os antidepressivos, exceptuando a trazodona, moclobemida, tianeptina e mirtazepina.

Efeitos neurológicos como a precipitação de crises convulsivas surgem associadas a alguns antidepressivos mesmo em doentes sem história prévia de epilepsia. Este risco surge relacionado com a dose. Contudo, qualquer doente que manifeste este tipo de situação deverá ter uma avaliação neurológica, como se tratasse de uma primeira crise, independente da medicação. Os antidepressivos

tricíclicos induzem por vezes mioclonias ligeiras. Este fenómeno pode também ser um sinal de toxicidade. Caso os níveis plasmáticos de antidepressivo estejam dentro dos limites terapêuticos eventualmente poderá ser utilizado o clonazepam como terapêutica sintomática.

### Quadro III

#### REGRAS DA TERAPÊUTICA ANTIDEPRESSIVA

1. A gravidade e duração da depressão são os indicadores mais importantes da necessidade de farmacoterapia.
2. Os antidepressivos devem ser prescritos em doses adequadas.
3. A escolha do antidepressivo deve ser baseada em:
  - Eficácia demonstrada no passado
  - Sintomas clínicos dominantes
  - Efeitos adversos
4. Deverá ser aguardado um período de 4 a 8 semanas para obtenção do efeito terapêutico.
5. Deverá ser realizado um período de manutenção após a remissão do quadro clínico. Findo este período a terapêutica deverá ser reduzida gradualmente.
6. No caso de ausência de resposta considerar:
  - Ajustamento da dose
  - Utilização de outro AD com mecanismo de acção diferente
  - Utilização concomitante de hormonas tiroideias ou carbonato de lítio ou carbamazepina ou neurolépticos em doses baixas
  - Utilização de IMAOs
  - Terapêutica electroconvulsivante

Os antidepressivos tricíclicos têm efeitos cardíacos semelhantes aos antiarrítmicos da Classe I (v.g. quinidina, procainamida) prolongando o período de repolarização. Foi também documentado que antidepressivos como a imipramina e nortriptilina suprimem as despolarizações ventriculares prematuras. Nos doentes com arritmias cardíacas medicados com antiarrítmicos da Classe I e antidepressivos tricíclicos devem ser tomadas precauções e vigilância especiais devido ao efeito sinérgico com a consequente toxicidade. Esta propriedade dos antidepressivos tricíclicos pode precipitar arritmias em doentes com disfunção sinusal. Nos doentes com perturbações da condutibilidade cardíaca os antidepressivos tricíclicos podem agravar as alterações da condutibilidade. As concentrações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos podem prolongar o intervalo QT. Doentes com intervalo QT prolongado quer pré-existente quer iatrogénico têm uma maior probabilidade de desenvolverem taquicardia ventricular. Os doentes com perturbações da função miocárdica devem ser cuidadosamente vigiados durante a terapêutica com antidepressivos tricíclicos devido ao risco de hipotensão ortostática.

### TOXICIDADE

A medicação antidepressiva em sobredosagem particularmente com tricíclicos é potencialmente letal (*Quadro IV*). Assim, no início do tratamento, nomeadamente nos doentes com ideação suicida deverão ser prescritas apenas pequenas quantidades de medicamento. Embora alguns doentes possam agravar a ideação suicida após o início do tratamento a maioria dos estudos indicam que existe uma redução deste risco.

A síndrome da serotonina é uma situação rara provocada pela hiperestimulação deste neurotransmissor. Esta é caracterizada por pirexia, confusão, agitação psicomotora, hiperreflexia, mioclonias, tremor e aumento da tensão arterial. Eventualmente fatal é em geral de intensidade ligeira e remite com a retirada do fármaco na maioria dos casos nas 24 horas seguintes. A probabilidade de ocorrência é maior com o triptofano, os IMAOs, os SSRIs e os antidepressivos tricíclicos. A terapêutica é sintomática, além da retirada do medicamento deve ser feito o arrefecimento do doente, as mioclonias tratadas com clonazepam, caso surjam convulsões o doente deverá ser tratado com anti-epilépticos e a agitação com neurolépticos sedativos (v.g. clorpromazina).

### Quadro IV

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

<b>Efeitos anticolinérgicos:</b>	<b>Complicações cardiovasculares:</b>
Boca seca	Taquicardia sinusal
Visão turva	Prolongamento PR e QRS
Midriase	Alterações ST e onda T
Retenção urinária	Bloqueios de ramo
Obstipação	Vasodilatação
Pirexia	Choque cardiogénico
Ausência de ruídos intestinais	Fibrilhação ventricular
	Assistolia
<b>Complicações no SNC:</b>	<b>Complicações respiratórias:</b>
Tremores	Aspiração de vómito
Convulsões	Pneumonia
Sonolência	Pulmão de choque
Coma	Depressão respiratória
Estados confusionais	Paragem respiratória
Sintomas neurológicos focais	
Coreo-ateetose	
Rigidez	
Alucinações	
<b>Diversas:</b>	
Alterações hidro-electolíticas	
Hipotermia	

## ELECTROCONVULSIVOTERAPIA

A Electroconvulsivoterapia (ECT) constitui uma intervenção terapêutica em psiquiatria que, pela conotação negativa que a tem envolvido, é mal aceite pela população em geral e, infelizmente, o que é mais grave, deficientemente prescrita pela classe médica e pelos psiquiatras em particular.

Se as reticências ao seu uso são compreensíveis historicamente pela evolução das mentalidades, já no estrito plano da boa prática clínica é inteiramente injustificável o escasso aproveitamento das suas indicações terapêuticas.

A ECT como qualquer modalidade de intervenção terapêutica em medicina deve ser prescrita de acordo com regras de decisão próprias. Desta forma, a ECT revela-se genericamente como um meio de tratamento altamente eficaz, relativamente rápido na indução da melhoria clínica e possuindo um notável perfil de segurança.

Não existem contra-indicações absolutas para a sua utilização. Contudo, em determinadas condições médicas, será com precaução que se devem considerar alguns factores de risco inerentes ao seu uso.

Anteriormente à decisão clínica de iniciar um plano de tratamentos por ECT, dever-se-á realizar uma avaliação médica.

### Quadro V - Fármacos Utilizados na Terapêutica das Perturbações Depressivas

1. Inibidores da mono-amino-oxidase (IMAOs)
2. Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)
3. Inibidores da Recaptação da Serotonina (SSRIs)
4. Inibidores da Recaptação da Dopamina
5. Inibidores da Recaptação da Noradrenalina
6. Inibidores Reversíveis da mono-amino-oxidase A (RIMAs)
7. Inibidores da Recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRIs)
8. Inibidores da Recaptação da noradrenalina e dopamina
9. Antagonistas dos receptores  $\alpha_2$  (NaSSAs)
10. Antagonistas parciais dos receptores 5-HT
11. Outros

### Antidepressivos Tricíclicos – SEGURANÇA

1. **Efeitos Adversos (comuns)**  
Obstipação, secura de boca, retenção urinária, hipotensão ortostática, tremores, aumento de peso, sonolência, alterações sexuais.
2. **Efeitos Tóxicos**  
Cardíacos, Estados confusionais
3. **Contra-indicações**  
Arritmias cardíacas, Hipertrofia prostática, Glaucoma

### Inibidores da recaptação da serotonina – SEGURANÇA

1. **Efeitos Adversos (comuns)**  
Náuseas, vômitos, alterações do sono, tremores, sudoreção, anorgasmia, atraso na ejaculação
2. **Efeitos Tóxicos**  
Síndrome da Serotonina

### Bases da Terapêutica das Perturbações Depressivas

1. Exclusão de etiologia orgânica
2. Iniciar com doses baixas e aumentar progressivamente até atingir a dose terapêutica (no período de 2 a 3 semanas)
3. Manter a terapêutica durante um período de tempo adequado (duração mínima de  $\pm$  6 meses)
4. Ponderar terapêutica preventiva de recaídas
5. Ponderar a utilização alternativa ou simultânea de psicoterapia estruturada (v.g., cognitivo-comportamental)

### SISTEMA ISOENZIMÁTICO CITOCROMO P450 INTERACÇÃO POTENCIAL DE ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS

	CYP1A2	SUBSTRATOS
ALTA	Fluvoxamina	Cafeína Teofilina
	Paroxetina	Aminofilina
MODERADA	Altas doses de:	Paracetamol
A BAIXA	Fluoxetina	ATCs
	Sertralina	Clozapina Haloperidol
BAIXA	Mirtazepina	Fenotiazinas
A MÍNIMA	Venlafaxina	Cocaína Betabloqueadores Varfarina

### SISTEMA ISOENZIMÁTICO CITOCROMO P450 INTERACÇÃO POTENCIAL DE ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS

	CYP2C9/10-19	SUBSTRATOS
ALTA	Fluvoxamina (19) Fluoxetina (9/10) Fluvoxamina (9/10)	Fenitoína Ibuprofen Varfarina Tolbutamida
MODERADA	Fluoxetina (19)	CYP2C19
A BAIXA	Sertralina (19)	Omeprazole Diazepam
BAIXA	Mirtazepina (19)	Moclobemida
A MÍNIMA	Venlafaxina (19)	ATCs Propranolol Barbitúricos

tricíclicos induzem por vezes mioclonias ligeiras. Este fenómeno pode também ser um sinal de toxicidade. Caso os níveis plasmáticos de antidepressivo estejam dentro dos limites terapêuticos eventualmente poderá ser utilizado o clonazepam como terapêutica sintomática.

### Quadro III

#### REGRAS DA TERAPÊUTICA ANTIDEPRESSIVA

1. A gravidade e duração da depressão são os indicadores mais importantes da necessidade de farmacoterapia.
2. Os antidepressivos devem ser prescritos em doses adequadas.
3. A escolha do antidepressivo deve ser baseada em:
  - Eficácia demonstrada no passado
  - Sintomas clínicos dominantes
  - Efeitos adversos
4. Deverá ser aguardado um período de 4 a 8 semanas para obtenção do efeito terapêutico.
5. Deverá ser realizado um período de manutenção após a remissão do quadro clínico. Findo este período a terapêutica deverá ser reduzida gradualmente.
6. No caso de ausência de resposta considerar:
  - Ajustamento da dose
  - Utilização de outro AD com mecanismo de acção diferente
  - Utilização concomitante de hormonas tiroideias ou carbonato de lítio ou carbamazepina ou neurolépticos em doses baixas
  - Utilização de IMAOs
  - Terapêutica electroconvulsivante

Os antidepressivos tricíclicos têm efeitos cardíacos semelhantes aos antiarrítmicos da Classe I (v.g. quinidina, procainamida) prolongando o período de repolarização. Foi também documentado que antidepressivos como a imipramina e nortriptilina suprimem as despolarizações ventriculares prematuras. Nos doentes com arritmias cardíacas medicados com antiarrítmicos da Classe I e antidepressivos tricíclicos devem ser tomadas precauções e vigilância especiais devido ao efeito sinérgico com a conseqüente toxicidade. Esta propriedade dos antidepressivos tricíclicos pode precipitar arritmias em doentes com disfunção sinusal. Nos doentes com perturbações da condutibilidade cardíaca os antidepressivos tricíclicos podem agravar as alterações da condutibilidade. As concentrações terapêuticas dos antidepressivos tricíclicos podem prolongar o intervalo QT. Doentes com intervalo QT prolongado quer pré-existente quer iatrogénico têm uma maior probabilidade de desenvolverem taquicardia ventricular. Os doentes com perturbações da função miocárdica devem ser cuidadosamente vigiados durante a terapêutica com antidepressivos tricíclicos devido ao risco de hipotensão ortostática.

### TOXICIDADE

A medicação antidepressiva em sobredosagem particularmente com tricíclicos é potencialmente letal (*Quadro IV*). Assim, no início do tratamento, nomeadamente nos doentes com ideação suicida deverão ser prescritas apenas pequenas quantidades de medicamento. Embora alguns doentes possam agravar a ideação suicida após o início do tratamento a maioria dos estudos indicam que existe uma redução deste risco.

A síndrome da serotonina é uma situação rara provocada pela hiperestimulação deste neurotransmissor. Esta é caracterizada por pirexia, confusão, agitação psicomotora, hiperreflexia, mioclonias, tremor e aumento da tensão arterial. Eventualmente fatal é em geral de intensidade ligeira e remite com a retirada do fármaco na maioria dos casos nas 24 horas seguintes. A probabilidade de ocorrência é maior com o triptofano, os IMAOs, os SSRI e os antidepressivos tricíclicos. A terapêutica é sintomática, além da retirada do medicamento deve ser feito o arrefecimento do doente, as mioclonias tratadas com clonazepam, caso surjam convulsões o doente deverá ser tratado com anti-epilépticos e a agitação com neurolépticos sedativos (v.g. clorpromazina).

### Quadro IV

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

<b>Efeitos anticolinérgicos:</b>	<b>Complicações cardiovasculares:</b>
Boca seca	Taquicardia sinusal
Visão turva	Prolongamento PR e QRS
Midriase	Alterações ST e onda T
Retenção urinária	Bloqueios de ramo
Obstipação	Vasodilatação
Pirexia	Choque cardiogénico
Ausência de ruídos intestinais	Fibrilhação ventricular
	Assistolia
<b>Complicações no SNC:</b>	<b>Complicações respiratórias:</b>
Tremores	Aspiração de vómito
Convulsões	Pneumonia
Sonolência	Pulmão de choque
Coma	Depressão respiratória
Estados confusionais	Paragem respiratória
Sintomas neurológicos focais	
Coreo-ateose	
Rigidez	
Alucinações	
<b>Diversas:</b>	
Alterações hidro-electrolíticas	
Hipotermia	

## PERFIS FARMACOCINÉTICOS DE ALGUNS ANTIDEPRESSIVOS

	Imipramina	Amitriptilina	Dotiepina	Clomipramina	Maprotilina	Trazodona
Semi-vida	9-28 h	9-25 h	14-24 h	19-32 h	27-58 h	5-9 h
Actividade do metabolito	Igual	Igual	Igual	Igual	-	Vários
Semi-vida do metabolito	23 h	18-35 h	23-46 h	54-77 h	-	4 h
Steady-State	7-14 d	7-14 d	7-14 d	7-14 d	7-14 d	7 d
Dose linear	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lig. às prot.	89%	96%	85-98%	97%	88%	88-95%
Tmax	1-4 h	3-8 h	3-8 h	1,5-4 h	8-24 h	1-2 h

	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Fluvoxamina	Mirtazepina	Venlafaxina
Semi-vida	48-72 h	24 h	-24 h	18 h	20-40 h	5 h
Actividade do metabolito	Igual	Não	20-30%	Não	10%	Igual
Semi-vida do metabolito	168-216 h	-	48-96 h	-	20-40 h	11 h
Steady-State	28-42 d	7 d	7-14 d	5-7 d	<5 d	<5 d
Dose linear	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Lig. às prot.	94%	95%	98%	77%	85%	27%
Tmax	4-8 h	3-8 h	6-8 h	2-8 h	2 h	1,5-3 h

De Vane 1994; Ereshefsky et al 1995; Puozzo et al 1996; Preskorn 1997.

Os efeitos colaterais que têm sido descritos no decurso da fototerapia são a insónia, cefaleias, sensação de tensão ocular e disforia.

## OUTRAS

Outras abordagens têm sido avançadas na terapêutica biológica da depressão. Algumas encontram-se em fase de estudo experimental (v.g. a intervenção por meios electro-magnéticos), outras revestem ainda um sentido de utilidade controversa (v.g. a agripnia - privação do sono).

Em relação a qualquer delas não existindo um consenso quer teórico quer clínico, não faremos menção explícita no plano das indicações.

## TERAPIAS PSICOLÓGICAS

### Psicodinâmicas

### PSICOTERAPIAS ANALÍTICAS

Na depressão, ligeira a moderada, as terapias analíticas podem estar indicadas, tendo em conta a personalidade e preferências do paciente, nomeadamente quando não aceitam a medicação e desde que, a par da motivação, tenham capacidade de *insight*, estrutura mental favorável

e capacidade para estabelecer uma relação. Deve considerar-se ainda a existência de um ambiente sócio-familiar e económico estável que ajude a suportar as vicissitudes do próprio tratamento.

Em termos genéricos a teoria postula que conflitos internos ligados à perda precoce e/ou à ambivalência face ao objecto perdido, estão na base da depressão. Os mecanismos de defesa no controlo do impulso agressivo, que se vira contra o próprio, perpetuam a depressão e explicam muitas das suas manifestações clínicas. O objectivo consiste em promover a consciencialização destes fenómenos, estimulando a verbalização e a livre associação de ideias, no seio de uma relação interpretativa.

Este conceito passou a incluir, em dada altura, as noções de vulnerabilidade, nomeadamente a sensibilidade à perda, a dependência do exterior para preservar a auto-estima, e a de disposição depressiva com tendência ao desenvolvimento de sentimentos de culpa, desespero e medo de novas perdas (American Psychiatric Association 1993).

Reconhece-se duas versões de tratamento, uma mais aprofundada e exigente (psicanálise) cujos objectivos consistem em detectar e alterar os mecanismos de defesa

no controlo do impulso agressivo através da relação interpretativa, e uma outra, de objectivos mais estritos, com função de suporte, visando aliviar os sintomas, reduzir os ganhos secundários e facilitar a adaptação às circunstâncias de vida (American Psychiatric Association 1993). No geral, visam recuperar o funcionamento *normal*, melhorando a capacidade de lidar com formas de pensar e de sentir, em grande medida inconscientes, associadas a comportamentos desajustados (Carlson et al 1995).

As psicoterapias de inspiração analítica, admitem assim diferentes níveis de intervenção, e podem focalizar-se a um problema ou área como na psicoterapia breve.

Na ausência de estudos controlados, dadas as dificuldades inerentes à investigação e avaliação de resultados no domínio das psicoterapias em geral (El Mallakh et al 1997), os peritos consideram que os pacientes que mais beneficiam deste tipo de tratamento, isoladamente ou em associação com antidepressivos, são aqueles que apresentam algumas das características seguintes:

- sensação crónica de vazio
- persistente baixa da auto-estima
- história de abuso / perdas / separações na infância
- conflitos interpessoais crónicos
- perturbações da personalidade
- distímia.

Na fase aguda da depressão o paciente pode não ter a suficiente capacidade emocional e cognitiva para iniciar uma psicoterapia que exige *insight*. O técnico deve gerir a altura ideal para o início da intervenção, estruturando uma relação predominantemente de suporte até que ocorra remissão significativa dos sintomas da fase aguda (American Psychiatric Association 1993).

A distímia, com ou sem episódios depressivos, bem como a depressão associada a perturbações da personalidade, constituem situações em que podem estar especialmente indicadas a psicanálise ou terapias de inspiração analítica, visando modificações ou remanejamentos das condições subjacentes e da personalidade que melhorem a saúde mental dos indivíduos e a sua adaptação às circunstâncias de vida.

### TERAPIAS DE GRUPO

O papel da Terapia de Grupo no tratamento da depressão é baseado na experiência clínica mais do que em estudos controlados sistematizados. É particularmente útil no tratamento de depressões de luto ou depressões reactivas a doenças crónicas. Indivíduos nestas situações particulares beneficiam das experiências de

outros que com sucesso conseguiram ultrapassar tais circunstâncias. A estes é oferecida uma oportunidade de aumentar a auto-estima ao fazerem de si próprios novos modelos de adaptação à doença para os outros.

Grupos de apoio à manutenção da terapêutica, tais como os que usam a terapêutica pelo lítio, mostram-se também benéficos. Em complemento, tais grupos providenciam informações úteis acerca da doença e do modo como deve ser tratada, assim como aspectos relacionados com o prognóstico.

### TERAPIAS FAMILIARES

#### *Terapia Conjugal e Terapia Familiar*

Os problemas conjugais e familiares são comuns no decorrer das perturbações do humor: um tratamento compreensivo recomenda que estes problemas sejam reconhecidos, avaliados e resolvidos. Os problemas conjugais e familiares podem ser a consequência de uma depressão mas podem também aumentar a vulnerabilidade para a depressão e em algumas circunstâncias atrasar a recuperação (Beach et al 1990; Yager et al 1992).

Várias técnicas para tratamento da depressão relacionadas com problemas conjugais e familiares têm vindo a ser desenvolvidas, quer isoladamente ou em associação. Incluem as de tipo comportamental (Coyne 1988), as de tipo psico-educacional e *terapia conjugal estratégica* (O uso de Terapia Familiar em doentes internados também foi estudado (Coyne et al 1987).

Estas investigações sobre Terapia Conjugal e Terapia Familiar sugerem que podem reduzir os sintomas da depressão e o risco de recaída em doentes com problemas conjugais e familiares (O'Leary et al 1990; Jacobson et al 1991). O papel destas terapias em doentes depressivos sem problemas conjugais ou familiares é menos evidente.

### TERAPIAS COMPORTAMENTAIS

A Terapia do Comportamento (T.C.) fundamenta-se na evidência, quer empírica quer teórica, de existirem comportamentos que pela sua frequência ou persistência se constituem como factores de perpetuação da doença depressiva.

Os principais modelos de intervenção nesta área são a terapia de auto-controlo e o treino de aptidões sociais.

- A) Na terapia de auto-controlo, o doente deprimido é encorajado a controlar alguns dos seus comportamentos (por exemplo, a permanência excessiva na cama), de forma a reduzi-los progressivamente. Nesse sentido, deverá, em primeiro lugar, realizar a

auto-monitorização, através da qual regista diariamente as características, variações e circunstâncias dos comportamentos-alvo, a que se seguirá uma resposta de auto-gratificação, sempre que o objectivo pré-determinado de modificação comportamental for alcançado.

B) O treino de aptidões sociais parte do princípio geralmente aceite de que alguns atributos do comportamento social do doente deprimido podem ser modificados pela aprendizagem (Bandura 1969). Com efeito, o processo vivencial depressivo gera, a prazo, a adopção de condutas inadaptadas (isolamento social, desocupação, luto patológico), que o doente reforça instrumentalmente, condicionando a manutenção dos sintomas. A realização desta técnica orienta-se por uma sucessão de fases, a saber:

- análise funcional dos comportamentos-alvo
- monitorização diária
- planeamento de actividades
- superação de experiências aversivas
- desenvolvimento de aptidões sociais

Geralmente, segundo o consenso de diversos autores, a T.C. poderá incidir em depressões de intensidade ligeira a moderada, em qualquer fase do seu curso evolutivo, em coexistência ou não com a psicofarmacoterapia.

### TERAPIAS COGNITIVAS

A – Existem várias modalidades de intervenção de Terapia Cognitiva (T. Cog.). Independentemente das diferenças metodológicas e operacionais que as distinguem, é discernível um fundamento conceptual comum que, genericamente, é constituído pelos trabalhos de Seligman (1975), de Ellis (1977) e de Beck (1979). Os vários autores salientam que a elaboração depressiva no plano cognitivo radica numa visão errónea que o sujeito perspectiva na relação consigo próprio, com o mundo e com o futuro. Dessa visão decorre um sistema irracional de crenças, a intrusão de pensamentos automáticos negativos e a formulação de diversos erros lógicos no processamento da informação. A experiência depressiva permite a activação dos esquemas interpretativos erróneos e a persistência destes consolida os sintomas de depressão. Estabelecer-se-á, assim, no sujeito um ciclo fechado de causalidade recíproca entre o humor depressivo e o processamento distorcido de informação.

B – No curso do tratamento, o doente é solicitado a registar a sua auto-observação (o momento, a duração e as circunstâncias de aparecimento dos seus postulados depressivos, a definição do seu conteúdo e a caracteriza-

ção dos seus monólogos interiores).

As várias sessões que se seguem pretendem a desconstrução lógica das distorções de pensamento e a demonstração de que existe latentemente uma ligação entre os pensamentos, os sentimentos e os comportamentos depressivos.

Para além do trabalho de estrita desmontagem lógica dos esquemas cognitivos, o terapeuta poderá utilizar outros procedimentos técnicos como a dramatização de papéis, a modelagem, os processos activadores da imaginação (imagerie), a auto-avaliação escrita, o vídeo, as tarefas a realizar entre sessões (trabalho de casa), resolução de problemas, etc.

As indicações para a abordagem terapêutica cognitiva são, em complemento ou não da terapêutica biológica, os quadros depressivos de intensidade ligeira a moderada, em que esteja ausente semiologia depressiva psicótica, com indicação também para a prevenção de recaídas e recorrências.

### TERAPIAS INTERPESSOAIS

#### *Terapia Interpessoal*

A Terapia Interpessoal procura reconhecer e explorar acontecimentos precipitantes depressivos que envolvam perdas interpessoais, disputas e modificações no desempenho de papéis, isolamento social ou défices de aptidão social (Klerman et al 1984). Deve recomendar-se que as perdas sejam vividas e digeridas, que as disputas e as modificações no desempenho de papéis sejam reconhecidas e resolvidas e que os défices de aptidão social sejam melhorados de modo a permitir que o apoio social seja eficaz.

Há alguma evidência em estudos controlados que a Terapia Interpessoal é efectiva na redução dos sintomas depressivos na fase aguda do episódio depressivo sem sintomas somáticos (melancólicos) de menor severidade (DiMascio et al 1979; Elkin et al, 1989) e que é especialmente efectiva na melhoria dos aspectos sociais e vocacionais da disfunção do doente (Klerman et al 1974).

Para o doente que responde à farmacoterapia o papel de ajuda da Terapia Interpessoal como terapêutica de manutenção está ainda por demonstrar (Frank et al 1990; Kupfer et al 1992). Contudo, há alguma evidência que a Terapia Interpessoal durante a fase de manutenção pode ser útil, especialmente em doentes com conflitos psicossociais recentes ou com dificuldades conjugais ou laborais.

A Terapia Interpessoal usada isoladamente é um tratamento de manutenção alternativo para doentes que não

**perturbações mistas do comportamento e emoções (F92)**, no capítulo das perturbações com início geralmente em crianças e adolescentes. Estas perturbações são caracterizadas pela presença simultânea de **distúrbio do comportamento** (padrão repetitivo e persistente de comportamento disocial, agressivo e desafiador, com violação *major* das expectativas apropriadas para a idade) e **humor deprimido** de forma marcada e persistente (tristeza excessiva, perda de interesse e prazer nas actividades usuais, auto-culpabilização e desânimo, ansiedade e outros transtornos emocionais). Há no entanto alguma incerteza nesta categoria, que muitos consideram não devia ser separada das perturbações do comportamento, já que ambas apresentam distribuição por sexo, características familiares, inteligência, dificuldades escolares e prognóstico sobreponíveis (Hoare 1993).

A depressão é diagnosticada a maior parte das vezes com base em sintomas que caracterizam a depressão do adulto. Mas, isso tem sido criticado por ignorar a investigação que tem em conta o desenvolvimento, como por exemplo as mudanças ou variações de frequência e expressão dos fenómenos afectivos e cognitivos com a idade (Harrington 1994; Mufson & Motreau 1997). Por exemplo, as crianças em vez de verbalizarem sentimentos, frequentemente mostram mais sintomas de ansiedade (fobias, ansiedade de separação), queixas somáticas, alucinações auditivas, irritabilidade e frustração, com birras e problemas de comportamento. Por outro lado os adolescentes frequentemente apresentam mais perturbações do sono ou do apetite, delírios, ideação e tentativas de suicídio, do que as crianças mais novas, e por sua vez em relação aos adultos, apresentam mais problemas de comportamento e menos sintomas neurovegetativos (AACAP 1998)

Estas variações das manifestações depressivas com a idade, explicam as ligeiras alterações que devem ser feitas nos critérios de diagnóstico de depressão com crianças e adolescentes, de acordo com Mufson & Mureau (1997): *humor deprimido* dos adultos seria substituído por *irritabilidade*, e *perda de peso* dos adultos seria substituído por *não aumentar de peso como esperado*.

Mas apesar de ser reconhecido que, devido aos aspectos do desenvolvimento e muitas incertezas, é necessária mais investigação e esclarecimento em relação ao diagnóstico e classificação dos distúrbios afectivos em crianças (Bereelowitz & Nelki 1993; Harrington 1994), particularmente as mais novas, também hoje é largamente reconhecido que ocorrem em crianças distúrbios semelhantes à depressão do adulto, que a depressão é uma

perturbação relativamente frequente em crianças, e que a prevalência da depressão aumenta com a idade.

#### ***Crianças em idade pré-escolar:***

Provavelmente esta é a área de maior confusão e discordância.

Muitos autores vêem as respostas depressivas das crianças apenas como uma parte do processo normal de desenvolvimento, ou como uma resposta compreensível a condições adversas, em vez de respostas patológicas.

Muitos clínicos tendem a ver estes sintomas mais como um reflexo de uma relação pobre mãe-criança do que uma indicação de um distúrbio afectivo na criança (Hoare 1993).

Em especial com as crianças mais novas, ainda há muitas incertezas em relação à patologia depressiva, mas embora as crianças desta idade não sejam muito competentes para exprimir sentimentos de depressão, o seu comportamento (recusa de comida, dificuldades no sono, ar choroso, infeliz e inseguro, expressão do olhar apagado) pode sugerir um estado depressivo (Le Couteur 1993).

Por isso, particularmente nesta idade, para além da avaliação cuidadosa e detalhada do estado emocional da criança, é absolutamente necessário avaliar o seu nível cognitivo e de desenvolvimento, bem como os aspectos relacionais com a família e outros prestadores de cuidados e mesmo o seu contexto social mais alargado (Le Couteur 1993), sem esquecer a resposta a eventuais separações (Bowlby 1980).

#### ***Crianças em idade escolar:***

Neste grupo etário não é típico encontrar humor deprimido ou disfórico persistente e os sintomas cognitivos dos adultos, naturalmente, não são tão comuns.

Dependendo da idade, nível de desenvolvimento e variações individuais, as crianças deste grupo etário frequentemente apresentam:

sentimentos de tristeza e desespero;

- queixas de serem tratadas injustamente, de não serem amadas,
- anedonia (falta de prazer) e tudo as aborrece,
- ideação auto-depreciativa (baixa auto-estima, culpabilidade, ideação suicida),
- isolamento social,
- raiva e irritabilidade fáceis,
- comportamento agressivo,
- alteração no funcionamento psicomotor (geralmente lentificação, ocasionalmente hiperactividade paradoxal),
- diminuição da concentração,
- indecisão geral,
- diminuição do desempenho escolar,

respondam claramente ou sejam intolerantes a variados fármacos entretanto experimentados.

## TERAPÊUTICA ESPECÍFICA

*Entidades nosológicas*

### GRUPOS ESPECÍFICOS

*Crianças e Adolescentes*

### EPIDEMIOLOGIA

Não são conhecidos dados epidemiológicos fiáveis para a população portuguesa, pelo que apenas podemos orientar-nos por estudos de outras populações.

Na literatura internacional, os estudos disponíveis, em amostras da comunidade, indicam que a depressão tem vindo a aumentar entre os jovens (Harrington 1994). Tem sido demonstrado um aumento da incidência da depressão com a idade, o que é mais notável após os dez anos, e a depressão torna-se um sério problema de saúde pública no fim da adolescência, quando o suicídio é uma das principais causas de morte (Adams & Fras 1988; Hoare 1993). Por exemplo, em Inglaterra e no País de Gales, o suicídio é a segunda causa de morte no grupo etário 15-24 anos (Harrington 1984).

Os estudos considerados mais fiáveis apontam para os seguintes valores de prevalência da depressão na comunidade: cerca de 2% em crianças e cerca de 4-8% em adolescentes (AACAP 1998; Harrington 1994) ou cerca de 0,8% em crianças em idade pré-escolar, cerca de 2% de crianças em idade escolar e cerca de 4,5% em adolescentes (Viesselman 1999).

Também tem sido notada uma variação da prevalência com o género. Embora nos pré-adolescentes aparentemente a prevalência seja igual em rapazes e raparigas, nos adolescentes a depressão é claramente mais frequente nas raparigas.

#### *Comorbilidade:*

Um dos dados mais relevantes da investigação em populações clínicas, é a grande associação e/ou sobreposição da depressão com outros diagnósticos psiquiátricos, de tal modo que parece que a maior parte das crianças com quadro clínico que preenche os critérios de investigação de perturbação depressiva, são diagnosticadas como tendo outra perturbação primária, pelos clínicos envolvidos na prestação de cuidados. Apesar do significado desta sobreposição ser controverso (Angold, Costello & Erkanli 1999), ela tem sido mostrada em relação a: perturbações do comportamento, estados de ansiedade, problemas de aprendizagem, uso drogas, hiperactividade, anorexia nervosa e recusa escolar, e ainda queixas somáticas ou condições médicas, como doença inflamatória do intestino e perturbações

endócrinas (Harrington 1994).

#### *Impacto económico e social:*

A depressão com início precoce (em crianças) é particularmente grave, pois está associada com importante diminuição do funcionamento psicossocial dos indivíduos afectados, e nos casos mais severos há um alto risco de recorrência e continuidade, com aumento claro da vulnerabilidade à depressão para a vida adulta (Harrington 1994).

Além disso, como a maior parte das crianças perturbadas recorre aos cuidados de saúde primários com queixas somáticas (em especial as crianças com perturbações emocionais) e a avaliação dos médicos tende a ser altamente específica mas só moderadamente sensível, estes não tendem a identificar perturbação por excesso mas por defeito.

## CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

### *Particularidades com Crianças e Adolescentes:*

Apesar do que acima foi dito para os adultos, em relação à clínica da depressão, se aplicar a todos os grupos etários, como salienta a CID-10 (WHO 1992), tendo obviamente em conta a idade e o nível de desenvolvimento, as crianças e os adolescentes apresentam algumas especificidades, uma vez que a sintomatologia varia consideravelmente com a idade.

Em particular com crianças e adolescentes, a distinção entre perturbação e variação da normalidade é muitas vezes imprecisa e arbitrária (Steinberg 1987). Além disso, na prática clínica frequentemente é mais importante estabelecer porque é que a criança ou adolescente é o foco de preocupação de quem pede a consulta, do que adoptar uma perspectiva estreita de apenas saber se a criança/adolescente é ou não é perturbada (Hoare 1993), o que tem implicações fundamentais (diagnósticas e terapêuticas).

Assim, na avaliação clínica deste grupo etário, é fundamental, para além da observação individual, o enquadramento em termos de nível de desenvolvimento, o contexto psicossocial e perceber o motivo porque a criança ou adolescente é o foco de preocupação de quem pede a consulta naquele momento.

Contudo, a perturbação é essencialmente determinada pelo número, frequência, severidade e duração dos sintomas, e menos pelos sintomas em si, já que estes raramente são inequivocamente patológicos e quase nunca patognomónicos.

A CID-10 (WHO 1992) não apresenta categorias separadas das perturbações depressivas em diferentes grupos etários, mas apresenta uma categoria separada para as

- queixas somáticas/vegetativas, com alteração do padrão habitual: sono (insónia), apetite (perda de apetite), peso (diminuição da progressão ponderal), energia (fatigabilidade) e dores várias (Adams & Fras 1988).

Embora o suicídio e o parasuicídio sejam raros, ocorrem ocasionalmente.

Na avaliação clínica, é necessário particular cuidado para distinguir uma síndrome depressiva franca de uma resposta adaptativa, perfeitamente normal, a circunstâncias externas (Berelowitz & Nelki 1993).

#### Adolescentes:

Para além das variações individuais marcadas, na adolescência as formas atípicas são particularmente comuns ICD-10 (WHO 1992), e mais uma vez particular atenção deve ser dada à avaliação do doente identificado, bem como do seu contexto sócio-familiar e escolar.

## TRATAMENTOS

### Generalidades:

Apesar dos estudos recentes, cada vez mais sistemáticos e robustos, para avaliação da eficácia dos vários tratamentos em crianças e adolescentes, ainda há muita confusão, dúvidas e polémica não resolvida em relação à patologia afectiva. Resulta daqui grande dificuldade em estabelecer linhas de conduta específicas e cientificamente validadas.

Contudo há também grandes linhas de consenso (Harrington 1994):

- 1- qualquer tratamento deve ser *feito à medida* das necessidades do indivíduo
- 2- a abordagem inicial depende da natureza dos problemas identificados na avaliação
- 3- os objectivos do tratamento devem ser formulados a partir dos problemas avaliados
- 4- focar no alívio da depressão, mas não esquecer outros problemas que podem mantê-la
- 5- a tratamento apropriado é quase sempre multipolar (pacote com vários componentes)

#### Etapas e tipos de tratamento:

Harrington, Wood & Verduyn, (*in press*) propõem uma estratégia por etapas para tratamento de formas leves a moderadas de quadros depressivos *major* em adolescentes, que pode ser um sensato guia geral de orientação prática para a abordagem terapêutica da depressão, quer em crianças quer em adolescentes:

**Etapa 1:** avaliação

**Etapa 2:** suporte e manipulação simples do meio (4 semanas)

**Etapa 3:** Eficaz: → OK (seguimento)

Eficácia parcial ou não eficaz: → (etapa 4)

**Etapa 4:** Programa de Tratamento de Depressão - PTD (10-12 semanas)

**Etapa 5:** Eficaz: → seguimento

Eficácia parcial: → (etapa 6)

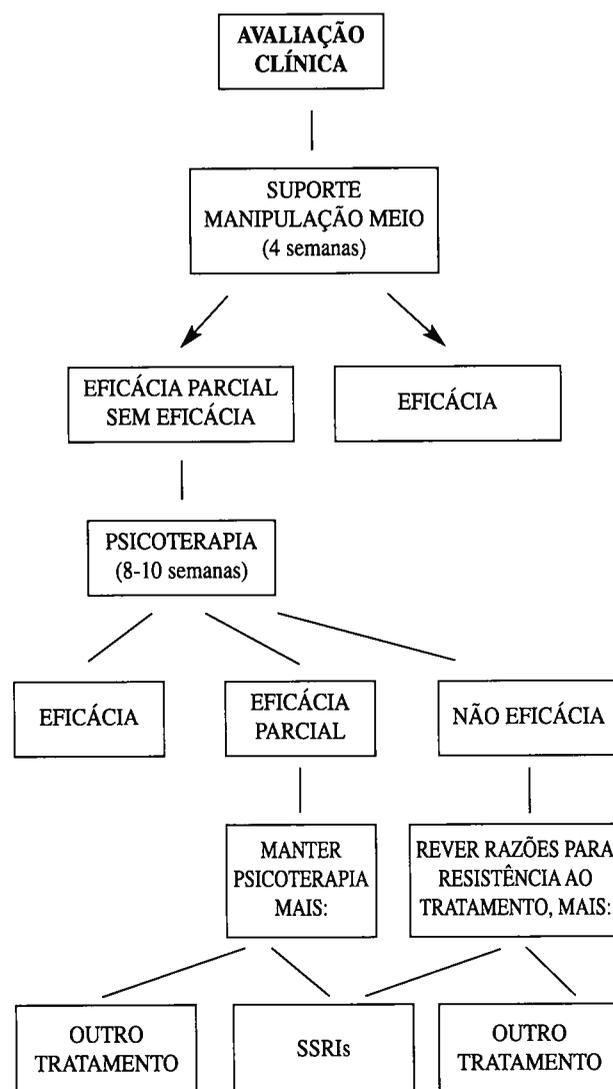
Não eficaz: → (etapa 6)

**Etapa 6:** Eficácia parcial: mantém PTD + → (etapa 7)

Não eficaz: rever razões de resistência ao tratamento → (etapa 7)

**Etapa 7:** Eficácia parcial: mantém PTD + outro tratamento ou SSRIs

Não eficaz: outro tratamento ou SSRIs



**MEDIDAS GERAIS:**

Frequentemente, são realçados três aspectos que distinguem a psiquiatria de crianças da psiquiatria de adultos: uso raro de recurso ao internamento, a importância do contexto social da criança e a abordagem multidisciplinar (Hill 1986).

O tratamento deve começar com a avaliação a três níveis:

1. avaliação da presença de **sintomas** do quadro clínico (sistemas de diagnóstico standardizados e entrevistas psiquiátricas estruturadas)
2. avaliação da **etiologia** (factores precipitantes, predisponentes e de manutenção)
3. avaliação dos **recursos** (pessoais, familiares e sociais)

Para a depressão, como para qualquer outra patologia, mais do que oferecer *um* tratamento, é importante disponibilizar um pacote que envolva vários componentes, incluindo terapia(s) individual(ais), de grupo e/ou medicação, ou outras. O(s) objectivo(s) da terapêutica bem como a ênfase e a ordem dos componentes da intervenção deverá depender obviamente da correcta e compreensiva avaliação clínica.

Sessões com a família: Sendo a família uma das mais poderosas forças para a promoção da saúde e para a produção de perturbação na vida dum criança (Hoare 1993), são consideradas por muitos como o ponto de partida da terapêutica, pois permitem abordar eventos de

significado emocional relevante e lidar com formas abertas de stress, agudo ou crónico, para a criança.

que possam ter ocorrido, mas sobre os quais não se tenha falado.

Estas sessões são ainda oportunidades para, como por exemplo falta de amigos, vitimização ou bode expiatório na escola, ou o sentimento da criança, geralmente distorcido, de insucesso académico na escola.

*Medidas específicas:*

O tratamento específico da depressão frequentemente envolve um pacote com vários componentes:

- 1- psicoterapia apropriada à idade/desenvolvimento da criança/adolescente (sempre);
- 2- manipulação ou orientação do ambiente: pais e outros adultos ou agências/entidades envolvidas (de acordo com avaliação);
- 3- farmacoterapia (ocasionalmente, formas mais graves) ou outro

*Psicoterapias:*

Apesar de ainda precisarmos de saber qual a terapia apropriada, para qual doente, e para qual problema (Harrington 1994) e de faltar provar a eficácia de tratamentos específicos (Berelowitz & Nelki 1993), há vários tipos de tratamento disponíveis. Os princípios são os mesmos que se aplicam com as psicoterapias dos adultos (naturalmente, tendo em conta o nível de desenvolvimen-

**PSICOTERAPIAS**

Tipo	PSICANALÍTICA	COGNITIVO-COMPORTAMENTAL	INTERPESSOAL	TERAPIA FAMILIAR	TREINO COMPET. SOCIAIS
<b>Etiologia</b>	Conflitos internos, impulsos	Crenças e/ou cognições disfuncionais ou distorcidas	Multifactorial	Interação familiar	Ambiente e reforço social
<b>Foco</b>	Processos intrapsíquicos experiências passadas	Sistema de crenças	Relações interpessoais correntes	Estrutura e estratégias da família	Actividades manifestas
<b>Objectivos</b>	Mudar personalidade	Aliviar sintomas	Alívio dos sintomas	Alterar padrão de interacção	Desenvolver competências específicas
<b>Duração</b>	Longa, ilimitada	Limitada	Limitada	Limitada	Limitada
<b>Terapeuta</b>	Neutro, não	Activo, dá apoio	Activo, dá apoio	Papel variável	Activo
<b>Técnica</b>	Interpretação transferência	Trabalhos de casa, s/ interpretação	Exercícios, s/ interpretação, s/ trabalho de casa	Variável	<i>role-play</i> , modelo, <i>feed-back</i>

to cognitivo e social do doente identificado e o seu contexto, bem como os recursos da própria instituição).

Assim, o uso clínico dos diferentes tipos/modelos de psicoterapia, com crianças e jovens, depende, frequentemente mais, do estilo e oportunidade de treino clínico pessoal de cada profissional, do que da evidência empírica cientificamente validada, para essa abordagem terapêutica. Por outro lado alguma evidência sugere que o resultado das abordagens psicoterapêuticas depende mais de variáveis do psicoterapeuta do que do estilo/modelo usado. E também outra evidência sugere que as principais diferenças entre as várias terapias residem mais na estratégia usada para promover a mudança do que em processos/mecanismos específicos (Fombonne 1998).

O uso de qualquer modelo psicoterapêutico supõe treino e competências adequadas e quase todos os modelos também usam técnicas terapêuticas baseadas em outros modelos teóricos.

Sem esquecer estas sobreposições inevitáveis, apresentam-se seguidamente cinco tipos de intervenções psicoterapêuticas, frequentemente usadas, com um realce sumário na individualidade de cada uma:

- Terapias cognitivo-comportamentais
- Terapias psicanalíticas
- Terapias interpessoais
- Intervenções familiares e terapia familiar
- Treino de competências sociais

#### *Terapias psicanalíticas*

Estas intervenções parecem úteis na opinião de muitos clínicos, mas, por dificuldades de vária ordem, a sua validade não tem sido devidamente testada e consequentemente a evidência empírica em seu apoio é ainda escassa (AACAP 1998; Jacobs 1993).

Tais intervenções, têm como pressupostos etiológicos os conflitos internos e os impulsos de culpa, raiva e hostilidade, focam em experiências passadas ou processos intrapsíquicos, têm por objectivo mudar a personalidade, em princípio são de longa duração, o terapeuta é neutro e não interventor, e usam a técnica da interpretação da transferência (Fombonne 1998).

O que se pretende com este tipo de terapias é ajudar o doente na auto-compreensão, na identificação de sentimentos, na melhoria da auto-estima, na mudança de padrões de comportamento mal-adaptativo, ajudando-o a lidar com conflitos presentes e passados (AACAP 1998).

#### *Terapia interpessoal*

A psicoterapia interpessoal não está ligada a um modelo particular de etiologia da depressão. Pelo contrário,

considera que a depressão pode ocorrer através de muitas vias, onde os factores biológicos, psicológicos, genéticos e sociais actuam em várias combinações. Nesta óptica, o que mais interessa é que a depressão, ocorre num contexto social e interpessoal, o qual influencia quer o seu curso, quer o seu resultado final (Fombonne 1998).

Aqui a depressão é conceptualizada como sendo de etiologia essencialmente multifactorial, e a intervenção é orientada para as relações interpessoais correntes, no aqui e agora, tendo como objectivo o alívio dos sintomas e as áreas problema. É uma intervenção limitada no tempo. O terapeuta é activo e dá suporte, e a técnica usada envolve prática e exercícios nas sessões, sem trabalho de casa e sem interpretação da relação terapêutica (Fombonne, 1998; Harrington 1993). Embora essencialmente avaliada em adultos, os dados disponíveis sugerem grande interesse e encorajamento nas possibilidades deste tipo de intervenção, particularmente com adolescentes (AACAP 1998; Fombonne 1998; Harrington 1993).

#### *Terapia cognitivo-comportamental*

Provavelmente o tratamento psicoterapêutico mais promissor e mais extensivamente estudado (AACAP 1998; Dondé-Moheni, Vila & Mouren-Siméoni 1998; Harrington 1994; Harrington et al no prelo; Jayson et al 1998; Reinecke, Ryan & DuBois 1998; Vostanis & Harrington 1994), tendo-se revelado útil com crianças e adolescentes. Mas, os estudos ainda são ainda escassos, e os resultados nem sempre são consistentes (Vostanis P, Feehan C, & Grattan E 1998).

Nesta abordagem terapêutica da depressão a ênfase é colocada nas crenças disfuncionais e no estilo cognitivo mal-adaptativo e distorcido (considera-se que os doentes deprimidos têm uma visão exageradamente distorcida deles próprios, do mundo e do futuro). Por isso, o tratamento centra o foco nas crenças e sistema de crenças, *aqui e agora*, com o objectivo de aliviar os sintomas e dificuldades interpessoais. São intervenções limitadas no tempo, o terapeuta é activo e dá apoio, e a técnica usada não envolve interpretação da relação terapêutica, mas envolve, para além das sessões com o terapeuta, diversos exercícios para serem feitos pelo doente como *trabalho de casa*.

Os resultados de diversos estudos com amostras clínicas, têm frequentemente demonstrado que a terapia cognitivo-comportamental é superior a outras formas de tratamento, tais como treino de relaxamento, terapia familiar e terapia de suporte (AACAP 1998). Além disso, há indicações de que a sua eficácia se mantém a médio e a longo prazo (Reinecke, Ryan & DuBois 1998).

### *Intervenção familiar e Terapia familiar*

São formas de intervenção que têm gozado de uma crescente popularidade nas duas últimas décadas em clínicas de Psiquiatria de Crianças e Adolescentes. Assentam na ideia de que a família é uma das mais poderosas forças para a promoção da saúde e para a produção de perturbação na vida duma criança (Hoare 1993). Por isso, o tratamento de uma criança ou adolescente deprimido deve incluir sempre uma adequada avaliação da família, mesmo que a terapia familiar não seja a principal forma de intervenção terapêutica indicada nesse caso.

Essas sessões de avaliação são também oportunidades para discutir formas de reduzir quaisquer situações de *stress* ou ansiedade para a criança/adolescente.

Jenkins (1994) apresenta um sumário conciso dos pontos relevantes da primeira entrevista de avaliação com a família, e Dare (1985) integra a abordagem familiar na prática da Psiquiatria de Crianças e Adolescentes, salientando os elementos que considera essenciais na avaliação diagnóstica da família: padrão de interacção, contexto sócio-cultural, localização da família no ciclo de vida, estrutura intergeracional, papel da família na diminuição ou amplificação do problema e técnicas e competências da família na solução de problemas.

Em teoria familiar sistémica, os problemas são entendidos como emanados do contexto no qual ocorrem. Para alguns autores, os problemas (v.g. depressão) são vistos como um sintoma da estrutura da família, sem qualquer valor funcional para a mesma (James & MacKinnon 1986; Minuchin 1974), para outros são comunicação metafórica e a *solução* errada, e têm uma função protectora ou estabilizadora para aquela família (Cade 1987), e ainda para outros, os problemas são apenas *processo*, não sendo sintoma nem tendo qualquer função na família (Chubb 1990).

Em resumo, a intervenção familiar e a terapia familiar, procuram entender as dificuldades no contexto da família, focam as suas intervenções no padrão repetitivo de interacção da família (*as recursive loops* de Hoffman 1981), e procuram mudar esses padrões de interacção dentro do sistema familiar. É uma intervenção limitada no tempo, podendo o terapeuta ser mais activo ou mais neutro, consoante os modelos teóricos utilizados. As técnicas usadas geralmente não envolvem interpretação, mas, dependendo da orientação teórica do terapeuta, este pode ser mais ou menos activo e pode ou não haver *trabalho de casa* entre as sessões.

### *Treino de competências sociais*

Também tem sido frequentemente utilizado, muitas

vezes como auxiliar de outras formas de intervenção de orientação teórica muito diversa (v.g. psicodinâmica). Globalmente semelhante às abordagens cognitivo-comportamentais, mas com maior foco em actividades manifestas e no desenvolvimento de competências tão específicas e diversas como: expressão não verbal, iniciar conversas, assertividade, planeamento e resolução de problemas (Spence 1980; Trower, Bryant & Argyle 1978).

Para um sumário comparativo da eficácia de vários estudos realizados, ver Rehm (1995).

Naturalmente que o uso de qualquer modelo psicoterapêutico pressupõe treino e competências adequadas. Além disso quase todos os modelos também usam técnicas terapêuticas baseadas em outros modelos teóricos. Como é óbvio, isso dificulta uma comparação sistemática e rigorosa dos diferentes modelos e programas de intervenção. De facto, estudos com esse objectivo, no domínio da depressão em crianças e adolescentes, como em outras áreas da psicopatologia, são ainda muito raros.

### **MEDICAÇÃO ANTIDEPRESSIVA**

A opinião pública em relação aos psicofármacos antidepressivos tem mudado, tendo estes vindo a ganhar mais aceitação, com a evidência de desenvolvimento de medicamentos cada vez mais seguros, melhor tolerados e possivelmente eficazes. Há grande variabilidade na sua utilização quer de país para país, como de região para região no mesmo país, pelo que não está estabelecido um padrão correcto de actuação. Mesmo assim, é geralmente aceite que as principais regras a respeitar na utilização de psicofármacos são: 1- devem ser sempre vistos como auxiliares de medidas psicológicas; 2- deve haver monitorização adequada; 3- deve estabelecer-se um objectivo da terapêutica farmacológica para cada doente; 4- deve avaliar-se a probabilidade de resposta; 5- deve avaliar-se o equilíbrio entre benefícios e riscos; 6- deve conhecer-se adequadamente como prescrever (farmacologia básica de cada medicamento).

**Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (SSRIs)**

Com os dados científicos disponíveis actualmente, os SSRIs são os medicamentos de primeira linha na depressão de crianças e adolescente (AACAP 1998; Kutcher 1997; Viesselman 1999).

Dos SSRIs referidos na literatura como tendo estudos suficientes para serem considerados recomendados no tratamento da depressão no adolescente, referem-se os seguintes :

- Fluoxetina (nos mais jovens, recomendam-se doses

iniciais entre 5 e 10 mg/dia e nos adolescentes mais velhos doses entre 20 e 40 mg/dia).

- Sertralina (doses iniciais de 50 mg/dia, que podem ser aumentadas com intervalos de uma semana até aos 200 mg/dia).
- Paroxetina (a dose inicial recomendada é de 20 mg/dia de preferência de manhã).
- Fluvoxamina (a dose inicial é de 50 mg/dia, podendo aumentar-se até 300 mg/dia).

A manutenção do tratamento deve fazer-se com a dose que obteve melhoria sintomática, durante seis meses após a remissão. Em casos em que se mantém grande limitação funcional ou que necessitaram de doses elevadas, e terapias combinadas, o tratamento deverá prolongar-se por doze meses. A suspensão gradual, com vigilância do reaparecimento dos sintomas.

#### Lítio

O lítio também pode ter indicação em casos seleccionados, quase sempre em crianças com mais de 12 anos (Viesselman 1999), mas também está descrito o seu uso em crianças mais novas (Hagino et al 1998). Há indicações da sua possível utilidade em doentes com depressões resistentes, particularmente quando associado com antidepressivos (AACAP 1998).

#### Antidepressivos Tricíclicos

Em relação aos *tradicionais* antidepressivos tricíclicos há informação científica contraditória. Apesar dos efeitos secundários documentados (Bazire 1997), nomeadamente cardíacos (Mezzacappa, et al 1998) têm indicação ocasional, pois embora tenham sido recentemente mencionados como não superiores ao placebo (Adams & Bras 1988; Birmaher et al 1998; Kutcher 1997; Taylor 1994; Viesselman 1999) e a sua resposta não ser constante (Hill 1986), em alguns casos singulares têm-se revelado eficazes (Evans et al 1998, Hill 1986).

- Imipramina (a dose máxima não deve ultrapassar os 3 mg/kg/dia ou um total de 100 mg/dia, a dose inicial não deve exceder os 75mg/dia).
- Nortriptilina (as doses máximas situam-se entre os 30 e os 50mg/dia).

#### Hormonas tiroideias

Suplementos da hormona tiroideia (triiodotironina), mesmo em doentes sem disfunção da tiróide (eutiroides), podem aumentar a eficácia do tratamento com antidepressivos (Joffe et al 1993).

Em relação à medicação é muito importante não esquecer que, sempre que esta é prescrita para doentes deprimidos, deve ter-se em conta o potencial risco de

suicídio com recurso a doses elevadas dos próprios medicamentos e ainda o potencial perigo de envenenamento accidental dos irmãos mais novos dos doentes medicados. Se não podermos garantir, com elevada probabilidade, que os pais sejam cuidadosos no controlo da medicação, isso pode ser uma contra-indicação para o seu uso (Viesselman 1999).

#### ELECTROCONVULSIVOTERAPIA (ECT):

Apesar das reacções públicas geralmente negativas em relação à ECT, esta é uma forma de tratamento segura e eficaz (Walter, Rey & Mitchell 1999). Adolescentes, com depressão grave e resistente ao tratamento, podem responder à electroconvulsivoterapia (AACAP 1998) e estudos recentes de imagiologia cerebral não mostraram evidência de mudanças estruturais do cérebro, como resultado da sua utilização (Harrington 1994).

Tem indicação nos casos mais graves e em que as outras formas de tratamento se revelaram total ou parcialmente ineficazes. Além disso, quando tem indicação é quase sempre em conjunto com outras formas de intervenção.

#### CONCLUSÃO

A maior parte das vezes, mais importante do que oferecer *um* tratamento, é importante disponibilizar uma intervenção que envolva vários componentes, incluindo terapia(s) individual(ais), de grupo e/ou medicação ou outras. O(s) objectivo(s) da terapêutica bem como a ênfase e a ordem dos componentes da intervenção dependerão obviamente da correcta e compreensiva avaliação de cada caso clínico.

Como a coexistência de outras perturbações (comorbilidade) é frequente e estas muitas vezes podem influenciar o desencadeamento, a manutenção e a recorrência da depressão, estas também devem ser apropriadamente identificadas e tratadas (AACAP 1998; Harrington 1993; Harrington, no prelo).

Por isso, o tratamento da depressão deve envolver uma abordagem combinada ou integrada, no melhor interesse do doente (AACAP 1998), pois um *pacote compreensivo de tratamento é a forma de tratamento que tem maior probabilidade de vir a obter uma maior eficácia* (Hoare 1993).

Na prática, embora seja importante seguir algumas linhas de orientação geral para o tratamento da depressão, é sempre preferível uma intervenção flexível e adaptada a cada caso clínico, em vez de um protocolo rígido de tratamento. E, para além das orientações dos grandes manuais de tratamento, a experiência e a intuição do

terapeuta têm um papel inestimável, em todo o processo de intervenção e consequentemente também no resultado final da sua intervenção.

### GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

A depressão grave que ocorre durante a gravidez é sempre um problema difícil de equacionar. Calcula-se que 10% das grávidas podem estar deprimidas. Os riscos e benefícios relativos de prescrever um antidepressivo durante a gravidez devem ser sempre bem pesados. A possibilidade de ocorrência de malformações (teratogeneidade física) e de alterações comportamentais (teratogeneidade comportamental) no recém-nascido deve estar sempre presente. Estas últimas alterações não foram claramente demonstradas em humanos mas têm sido documentadas em experimentação animal, onde se observam anomalias comportamentais e do desenvolvimento neuro-químico. Várias instituições internacionais conduzem pesquisa e apoiam os clínicos e os doentes nesta área (Motherisk e-mail: momrisk@sickkids.on.ca).

Sempre que possível, a medicação antidepressiva deve ser prescrita depois do primeiro trimestre, altura em que os riscos são menores. Em casos seleccionados, em que a terapêutica é absolutamente indispensável, pode optar-se pela electroconvulsivoterapia (ECT) cuja eficácia e segurança para a mãe e para o feto tem sido bem documentada.

Os antidepressivos tricíclicos (TCA), os inibidores específicos da recaptção da serotonina (SSRI) e os inibidores da monoaminoxidase (MAOI) são geralmente considerados como seguros durante toda a gravidez, com uma ligeira vantagem para os SSRI. Nos outros grupos de antidepressivos mais recentes os estudos de teratogeneidade animal não revelaram alterações, mas ainda não existe evidência suficiente em estudos humanos, pelo que o seu uso não deve ser recomendado.

O lítio atravessa a placenta e casos de arritmia cardíaca, hipotonia e hipotiroidismo foram descritos no recém-nascido. O seu uso no primeiro trimestre está associado a um aumento do número de casos de malformação de Ebstein. A carbamazepina foi associada a malformações quando usada em politerapia, mas não em monoterapia. O valproato de sódio tem um risco acrescido de malformação do tubo neuronal (espinha bífida).

O puerpério é um período de maior vulnerabilidade para as perturbações depressivas. Em geral, o *postpartum blues* é de curta duração e de intensidade leve, não necessitando de terapêutica medicamentosa. A psicose puerperal ocorre em 1 - 2 / 1000 parturientes. Mais de 50% dos casos preenchem os critérios de depressão

*major*. Muitos destes casos revelam-se posteriormente como distúrbios bipolares. Nos casos em que houve necessidade de suspender a medicação antidepressiva durante a gravidez, existe um risco maior de recorrência da depressão no puerpério.

Os antidepressivos tricíclicos, por passarem para o leite materno, embora em pequena quantidade, devem ser usados com precaução por poderem induzir sedação e depressão respiratória no recém-nascido, nomeadamente os que têm (ou os seus metabolitos) acção mais sedativa e semi-vidas mais longas. Os inibidores específicos da recaptção da serotonina (SSRI) são considerados seguros. Vários estudos mostraram que passam para o leite materno em quantidades inferiores a 1% da dose diária tomada pela mãe.

O lítio pode aparecer no leite materno em concentrações até 33-50% das encontradas no plasma materno o que pode causar efeitos no recém-nascido, sobretudo se o controlo da litémia não é feito correctamente. A carbamazepina e o valproato de sódio são excretados no leite materno em quantidades até cerca de 10% dos níveis plasmáticos. Estes níveis são considerados seguros para o recém-nascido.

### Terceira Idade

#### SINTOMAS CARACTERÍSTICOS DA DEPRESSÃO NO IDOSO

A depressão no idoso pode apresentar algumas características que as diferenciam do adulto. Assim, predominam fenómenos de ansiedade, agitação e irritabilidade com comportamentos impulsivo-agressivos e/ou adictivos (abuso de álcool, principalmente) e recusa de alimentos.

Queixas de solidão são muito frequentes. Queixas de disfunção cognitiva recente, sobretudo de falta de concentração e sensação subjectiva de dificuldades mnémicas (pseudo-demência). É também frequente a desconfiança muitas vezes ocasionada por deficiências sensoriais. Queixas somáticas originárias em três ou mais aparelhos (fadiga, cefaleias, dores lombares, problemas vagos nos intestinos) e hipocondria.

São também características em formas mais graves de depressão as ideias e delírios de ruína, hipocondria, culpa, niilistas e de auto-relacionamento.

Torna-se difícil o diagnóstico da depressão neste grupo etário pelas seguintes razões:

- a) não recorrerem habitualmente ao médico;
- b) os sintomas depressivos (perda de interesse, perturbações da atenção e da capacidade) serem considerados próprios do envelhecimento pelos médicos, pelos

- doentes e pela sociedade;
- c) estigma da depressão - considerada uma fraqueza;
  - d) sintomas atípicos - queixas somáticas, alterações mnémicas, agitação e irritabilidade;
  - e) perdas múltiplas com reacção de luto e consequente isolamento social
  - f) a associação de doenças físicas ou perturbações orgânicas cerebrais com depressão são muitas vezes confusas e complicam o seu diagnóstico;
  - g) O próprio doente tem relutância em aceitar a causalidade da sua doença.
  - h) Quer o doente quer o médico valorizam as queixas somáticas ou mesmo ansiosas. Ignoram ou escamoteiam outros sintomas (psicológicos - do humor) que ficam mascarados - *aliança negativa*.

### TERAPÊUTICA ANTIDEPRESSIVA NO IDOSO

Algumas medicações frequentemente utilizadas nos indivíduos idosos (v.g., betabloqueadores, anti-hipertensores) podem ser consideradas factores de risco para o desenvolvimento de episódios depressivos.

De um modo geral as dosagens dos fármacos (antidepressivos) em doentes idosos devem ser inferiores aos do adulto-jovem.

Como este grupo etário é particularmente sensível à hipotensão ortostática e aos efeitos anticolinérgicos devem ser evitados os denominados antidepressivos tricíclicos.

Por outro lado e atendendo às modificações relacionadas com o envelhecimento que alteram a farmacocinética dos fármacos (diminuição da massa muscular, diminuição da água corporal total, modificação das concentrações de albumina e de outras proteínas, provocando um aumento de volume de distribuição; diminuição do metabolismo hepático por redução dos sistemas enzimáticos microsossomiais - citocromo P450 e diminuição da eliminação renal) é aconselhável a utilização de fármacos antidepressivos que tenham um adequado perfil farmacocinético:

- a) absorção gradual (evitando um elevado pico de concentração);
- b) biodisponibilidade elevada;
- c) concentração plasmática proporcional à dose (linearidade farmacocinética)
- d) pequeno volume de distribuição (para mais facilmente o fármaco ser removido do organismo em caso de intoxicação);
- e) baixa ligação às proteínas (mais dificilmente interfere com outro fármaco que tenha forte ligação);

f) semi-vida de eliminação de 12-18 horas (uma só dose/d)

g) sem interacções farmacocinéticas (baixa a mínima interacção com o sistema enzimático P450)

Nesse sentido e para melhor ilucidação apresenta-se de seguida vários quadros sinópticos quer das interacções medicamentosas quer do perfil farmacocinético dos mais recentes antidepressivos (ver pág. 202).

### SITUAÇÕES CLÍNICAS QUE INFLUENCIAM O TRATAMENTO

#### INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA

Dada a possível interacção dos IMAOs com os broncodilatadores simpático-miméticos deve recorrer-se a outra classe de antidepressivos.

#### DOENÇA CARDÍACA

Os tricíclicos estão contra-indicados se história de: arritmia ventricular  
disfunção do nódulo sinusal mesmo que sub-clínica  
defeitos de condução, QT prolongado  
enfarte do miocárdio recente.

Os IMAOs não têm inconvenientes nestes casos embora a hipotensão ortostática e eventuais interacções com outros fármacos prescritos imponham limitações

#### SÍNDROMA DEMENCIAL

Utilizar antidepressivos com baixa acção anticolinérgica, dado que estes doentes são muito sensíveis aos efeitos resultantes do bloqueio muscarínico, principalmente a nível da memória e atenção. Preferir fluoxetina, sertralina, trazodone e, se necessário tricíclicos, optar por desipramina ou nortriptilina.

#### EPILEPSIA

Embora muitos antidepressivos baixem o limiar convulsivo a sua utilização pode ser gerida com relativa segurança e eficácia.

#### GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO

Os antidepressivos com acção anticolinérgica estão contra-indicados a menos que a tensão ocular seja cuidadosamente monitorizada.

#### UROPATIA OBSTRUTIVA

Contra-indicação relativa para os antidepressivos com efeitos anticolinérgicos, nomeadamente tricíclicos, trazodona e IMAOs.

#### HIPERTENSÃO ARTERIAL

Os tricíclicos podem antagonizar a acção de alguns

hipotensores como a guanetidina, clonidina e alfa metil dopa.

Os diuréticos quando associados a tricíclicos, trazodone, IMAOs, podem induzir hipotensão ortostática sintomática.

Os beta bloqueantes podem induzir depressão.

### SÍNDROMA PARKINSÓNICO

A associação de SSRIs com selegilina em doses superiores a 10 mg/dia pode induzir síndrome serotoninérgica.

Amoxapina e lítio podem exacerbar síndromes parkinsonianas.

Alguns antidepressivos têm efeitos benéficos como o bupropiona ou os tricíclicos, mas o primeiro pode induzir síndromes psicóticas e os segundos agravam a memória.

Não há evidência favorecendo um antidepressivo em particular.

### ANTECEDENTES DE MANIA / HIPOMANIA

Todo o tipo de tratamento antidepressivo, incluindo ECT, pode despoletar uma viragem maníaca/hipomaníaca nos indivíduos predispostos. Tal ocorre entre 5 a 20% dos sujeitos sob tratamento, sendo mais frequente quando há história de mania/hipomania. Nestes casos está-se frequentemente na presença de um distúrbio bipolar latente.

A precipitação de quadros com ciclos rápidos de depressão e mania têm sido associados a doentes com distúrbio bipolar medicados com tricíclicos, sugerindo-se a sua substituição por lítio, só ou associado a outros antidepressivos.

No entanto a larga maioria dos deprimidos, sem história de episódios maníacos/hipomaníacos, o risco dos antidepressivos precipitarem uma viragem maníaca ou o quadro de ciclos rápidos de depressão e mania é pequeno.

### DEPRESSÃO COM SINTOMAS PSICÓTICOS

A presença de sintomas psicóticos aumenta o risco de suicídio e de recorrência. Está indicado associar antidepressivo e neuroléptico ou o recurso a antidepressivo com actividade neuroléptica (amoxapina). A ECT é altamente eficaz nestas situações e deve ser considerado tratamento de primeira linha.

### DEPRESSÃO COM SINAIS CATATÓNICOS

Podem ocorrer sinais catatónicos na depressão. O diagnóstico exige a presença de pelo menos duas das seguintes manifestações:

agitação motora

negativismo

alteração dos movimentos voluntários: postura, estereotípias, maneirismos, etc

ecolália ou ecopraxia

Os casos mais graves exigem tratamento urgente. O alívio imediato pode ser alcançado com medicação injectável: amobarbital, lorazepam. Após melhoria é útil manter essa medicação, ou diazepam, *per os* e ponderar a introdução de antidepressivo. Se não se registar melhoria clínica imediata considerar ECT urgente, cuja eficácia está bem demonstrada, e que pode ser administrado diariamente até que as manifestações catatónicas cedam, altura em que se passará a um regime de antidepressivo, lítio, neuroléptico, ou associação destes fármacos.

### DEPRESSÃO ATÍPICA

As manifestações de depressão atípica incluem algumas das seguintes características:

- ansiedade severa
- sintomas vegetativos de polaridade invertida (aumento do apetite, peso e sono)
- marcada reactividade do humor
- sensibilidade à rejeição emocional
- sintomas fóbicos
- fadiga extrema ou sensação de braços e pernas pesados.

Nuns casos predomina a ansiedade noutros os sintomas vegetativos, podendo haver sobreposição deste quadro com o de depressão bipolar anérgica.

Os IMAOs têm taxas de sucesso de 55 a 75% contra 35 a 50% dos tricíclicos. A fluoxetina ou a sertralina obtêm também resultados assinaláveis segundo a literatura.

### ABUSO/DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL OU OUTRAS SUBSTÂNCIAS

A primeira prioridade consiste em garantir a abstinência. Está aumentado o risco de suicídio e de não aderência ao tratamento, de que resulta maior necessidade de internamento, no decurso do qual se procede à destoxicação.

A maioria dos sintomas depressivos remete com a simples abstinência, embora por vezes só para além das seis semanas.

São os seguintes os doentes que beneficiam com a introdução mais precoce do antidepressivo:

antecedentes familiares ou individuais de depressão, neste último caso antes do quadro de abuso/dependência ou em período de abstinência.

O abuso de substâncias estimulantes predispõe a inter-

acção tóxica com os IMAOs. As benzodiazepinas e outros sedativos devem ser confinados à fase de destoxicação dado o seu potencial toxicofílico.

A disfunção hepática associada ao alcoolismo obriga à monitorização dos níveis sanguíneos e efeitos colaterais prevenindo o risco de intoxicação / tratamento inadequado.

### DEPRESSÃO ASSOCIADA À PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA

A clomipramina e os ISRs demonstraram ser eficazes nesta situação, pelo que são os antidepressivos indicados quando os sintomas obsessivos acompanham um episódio depressivo.

### DEPRESSÃO E PERTURBAÇÃO DE ANSIEDADE / PÂNICO

A perturbação de pânico constitui uma complicação da depressão em 15 a 30% dos casos agravando o prognóstico.

Embora a resposta aos IMAOs seja superior, dadas as possíveis dificuldades na sua administração, deve recorrer-se a outro antidepressivo, nomeadamente a imipramina que se revelou bastante eficaz.

Deve ter-se em consideração que os tricíclicos e os ISRS podem numa primeira fase agravar os sintomas de ansiedade/pânico, pelo que devem ser introduzidos em baixas doses, a aumentar lenta e progressivamente até níveis satisfatórios.

O alprazolam, eficaz na ansiedade com ou sem pânico e depressão ligeira, pode ser usado, só ou preferencialmente associado com antidepressivo nas situações de ansiedade moderada a grave.

### PSEUDODEMÊNCIA

A depressão cursa habitualmente com sinais e sintomas de disfunção cognitiva, podendo nalguns casos confundir-se com um quadro de demência. Quando se trata de uma verdadeira depressão (pseudo demência) a resposta aos antidepressivos é positiva.

Os dados que indiciam pseudodemência são:

- datação relativamente precisa do início das queixas (na demência o início insidioso prejudica esta datação)
- antecedentes depressivos
- frequentes respostas *não sei*, acentuando a incapacidade contrariamente à postura do doente com demência
- ausência de sinais de disfunção cortical do tipo afasia / apraxia / agnosia.

### DEPRESSÃO PÓS-PSICÓTICA

Os sintomas depressivos surgem, no decurso da

esquizofrenia, em cerca de 25% dos casos. Os mesmos podem coexistir ou suceder à resolução da crise psicótica. Neste último caso o diagnóstico é dificultado pelos sintomas negativos da esquizofrenia, pelos efeitos colaterais dos neurolépticos ou pela colocação do diagnóstico diferencial dos síndromes bipolares e esquizoaffectivos.

Os casos de verdadeira depressão pós-psicótica são raros, mas agravam o prognóstico, em geral (recuperação, risco de suicídio), pelo que exigem a associação de antidepressivo ao regime neuroléptico.

### DEPRESSÃO E DISTIMIA

O termo *dupla depressão* aplica-se quando o paciente com distímia sofre um episódio depressivo.

Os antidepressivos podem reverter o episódio agudo bem como a situação de base. Os ISRS podem ser mais eficazes bem como os IMAOs, embora vários outros agentes tenham provado a sua eficácia.

Indivíduos com este síndrome podem ter indicação para psicoterapia de inspiração analítica ou psicanálise por forma a examinar factores psicológicos que mantêm a disposição depressiva.

### DEPRESSÃO E PERTURBAÇÕES DA PERSONALIDADE

A existência de perturbações da personalidade, incluindo: obsessivo-compulsiva, de evitação, dependente e *borderline*, predis põem a episódios de depressão *major*.

A experiência clínica indica que o mesmo risco se coloca na perturbação narcísica da personalidade.

A depressão, nos *borderline*, geralmente atípica, parece responder melhor aos IMAOs e ISRS que aos tricíclicos.

No geral, no entanto, pode dizer-se que os deprimidos com perturbações da personalidade, respondem menos bem aos antidepressivos. Nestes casos as psicoterapias de inspiração analítica ou a psicanálise podem estar indicadas em pacientes seleccionados visando a reestruturação / remanejamento da personalidade.

As personalidades com traços anti sociais interferem negativamente na *compliance* e na relação terapêutica.

### DEPRESSÃO SAZONAL

Alguns doentes sofrem episódios depressivos anuais, no fim ou no início do Inverno, geralmente na mesma altura do ano. Alguns deles apresentam também episódios maníaco/hipomaníacos.

Os episódios depressivos têm frequentemente características atípicas tais com hipersónia e aumento do apetite.

Quando o padrão sazonal é claramente reconhecido pode recorrer-se à fototerapia isoladamente, em ensaios limitados no tempo ou em associação com antidepressivos nos casos mais graves.

### TERAPÊUTICA DE MANUTENÇÃO

A orientação geral sobre a terapêutica a longo prazo com antidepressivos tem vindo a ser desenvolvida ultimamente, com base em estudos mais rigorosos e controlados do que as simples abordagens empíricas, seguidas até há pouco tempo.

Depois do tratamento do episódio de depressão durante um mínimo de seis meses e da recuperação do doente, é conveniente manter a medicação antidepressiva nas doses até aí usadas. Esta é a fase de manutenção ou continuação do tratamento. Se a terapêutica é suspensa imediatamente após a resposta, cerca de 50% dos doentes têm uma recaída nos próximos 4 a 6 meses contra 20% dos que mantêm a terapêutica. Aconselha-se um mínimo de quatro meses de manutenção da terapêutica, depois da remissão de um episódio depressivo.

Uma percentagem importante de doentes tem depressões recorrentes (sobretudo na depressão unipolar). Existe uma tendência para os episódios ocorrerem com maior frequência e a duração das remissões ser menor com cada novo episódio. Os antidepressivos têm um papel bem estabelecido na prevenção de novos episódios (prevenção da recidiva). Dos doentes que responderam à medicação antidepressiva e que continuam a tomar a terapêutica, 10 a 15% tornam a ficar deprimidos no período de um ano, enquanto 85% continuam bem.

Os doentes com dois episódios depressivos nos últimos cinco anos beneficiam de terapêutica profilática (World Health Organization Consensus Statement). Provavelmente, as doses de antidepressivos a usar na profilaxia não necessitam de ser tão altas como no tratamento do episódio depressivo ou na manutenção, mas não existe evidência suficiente para garantir que seja assim. A melhor tolerabilidade dos novos antidepressivos, que têm um melhor perfil de efeitos secundários, pode aumentar a adesão à terapêutica nesta situação e permitir doses terapêuticas.

Na doença bipolar o lítio e os antiepilépticos têm um papel bem estabelecido como estabilizadores do humor e na profilaxia de novos episódios. Na doença bipolar tipo I o lítio tem vantagens sobre os antiepilépticos. Na doença bipolar tipo II, sobretudo nos ciclos rápidos, em que os antidepressivos podem precipitar as viragens, os antiepilépticos têm vantagens sobre o lítio.

### TERAPÊUTICA DA DEPRESSÃO RESISTENTE

#### *Ausência de resposta ao tratamento*

Nos doentes que não evidenciem resposta ao tratamento durante o período de tempo adequado, deve ser sempre considerado, em primeiro lugar, o ajustamento adequado da dose de antidepressivo. Seguidamente ponderar o tratamento alternativo com outro fármaco antidepressivo que actue num sistema de neurotransmissão alternativo (v.g. antidepressivos cíclicos vs SSRIS), ou adicionar ao antidepressivo o carbonato de lítio ou triiodotironina ou carbamazepina ou a utilização de doses baixas de um neuroléptico. É importante também ponderar a utilização de um IMAO. Caso o doente mantenha a ideação suicida e não responda à medicação inicial adequada deverá ser considerada a terapêutica electroconvulsivante (ECT).

Na grande maioria das depressões a terapêutica farmacológica é eficaz. No entanto, cerca de 20 a 30% das depressões não respondem à terapêutica - denominam-se a estas depressões de *depressões resistentes*.

Os critérios para considerarmos uma depressão resistente à terapêutica são os seguintes;

- a) tratamento adequado por um período não inferior a 4-6 semanas (Quitkin et al 1996);
- b) utilização de um segundo fármaco antidepressivo, de preferência com uma acção diferente, durante o mesmo período de tempo.

Contudo, torna-se essencial, como primeiro passo, efectuar uma revisão do diagnóstico, tendo em atenção nomeadamente a possibilidade de existirem problemas médicos gerais, abuso de drogas e/ou álcool ou dependência, outras perturbações psiquiátricas e aspectos psicossociais gerais que impeçam a recuperação. Quando estas últimas condições são proeminentes, a psicoterapia, se não fazia ainda parte do tratamento, pode melhorar a resposta à terapêutica.

Ainda no caso da depressão ser resistente à segunda tentativa terapêutica aconselha-se a associação de outros fármacos numa estratégia potenciadora.

Em primeiro lugar, os sais de lítio (Price et al 1986; Thase et al 1997). Vários estudos demonstram que associação de sais de lítio é eficaz em cerca de 50% das depressões resistentes.

Suplementos da hormona tiroideia, mesmo em doentes eutiroides, podem aumentar a eficácia do tratamento com antidepressivos (Joffe et al 1993).

A buspirona também tem sido utilizada como terapêutica potenciadora dos antidepressivos (Jacobsen 1991), assim com os antiepilépticos carbamazepina e valproato de sódio (Prasard 1985; Emrich et al 1985).

E, por fim, o ECT que, para além da sua indicação formal nas depressões somáticas (melancólicas) com sintomas psicóticos, também pode ser considerada uma terapêutica eficaz nas depressões resistentes (Prudic et al 1990).

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ADAMS PL, FRAS I: *Beginning Child Psychiatry*. New York, Brunner/Mazel, 1988.
- Am Ps Ass - DSM - IV: manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais. 4ª edição. Lisboa, 1996
- Am Ps Ass: Practice Guideline for Major Depressive Disorder in Adults. *Am J Psychiatry* 1993, 150, (4) (suppl): 1-26
- ANGOLD A, COSTELO EJ, ERKANLI A: Comorbidity. *J Child Psychology and Psychiatry*, 1999; 40: 57-87.
- ASHFORD JJ: Fluvoxamine and tricyclic antidepressants (TCAs): how do the TCAs compare as *new* drugs with established fluvoxamine? *Int Clin Psychopharmacol* 1995; (Suppl 4):27-31.
- BAZIRE S: *Psychotropic Drug Directory*. Quay Books Division, 1999.
- BEACH SRH, SANDEEN EE, O'LEARY KD: *Depression in Marriage*. New York, Guilford Press, 1990.
- BECKHAM EE, LEBER WR (Eds): *Handbook of Depression*. The Guilford Press, 1995.
- BERELOWITZ M, NELKI J: Clinical syndromes in middle childhood. In *Seminars in Child and Adolescent Psychiatry*, D.Black & D.Cotrell (Eds.). London, Gaskell, 1993.
- BERNSTEIN JG: Tricyclic, heterocyclic, and serotonin selective antidepressants. In *Drug Therapy in Psychiatry* 3Ed. Mosby-Year Books. S. Lois, 1995, pp 112-152
- BIRMAHER B, WATERMAN GS, RYAN ND, PEREL, J, MCNABB J: Randomized, Controlled trial of Amitriptyline Versus Placebo for adolescents with *Treatment-Resistant* Major Depression. *J Am Acad Child and Adolescent Psychiatry*, 37: 527-535, 1998.
- BOWLBY J: *Attachment and Loss: volume 3, Loss, Sadness and Depression*. London, The Hogarth Press, 1980.
- CARLSON GA, ASARNOW JR: *Mood Disorders and Suicidal Behavior* in Gabbard, Glen D. - *Treatment of Psychiatric Disorders*, American Psych. Press, 2nd ed. 1995
- Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticos. Coordenação: Organização Mundial de Saúde. Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- COYNE JC: in *Affective Disorders and the Family. Assessment and Treatment*. Edited by Clarkin JF, Haas GL, Glick ID. New York, Guilford Press, 1988.
- COYNE JC, KESSLER RC, TAL M, TURNBULL J, WORTMAN CB, GREDEN JF: Living with a depressed person. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55:347-352.
- DELGADO PL, GELENBERG AJ: Antidepressants and Antimanic Medications. In *Treatment of Psychiatric Disorders* 2 Ed. Ed GO Gabbard. American Psychiatric Press. Washington DC. 1995. Pp 1131-1168
- DE VANE CL: Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance. *Am J Med* 1994; (Suppl 6A):13-23.
- DIMASCIO A, WEISSMAN MM, PRUSSOFF BA, NEU C, ZWILLING M, KLIERMAN GL: Differential symptom reduction by drugs and psychotherapy in acute depression. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:1450-1456.
- ELKIN I, SHEA T, WATKINS JT, IMBER SD, SOTSKY SM, COLLINS JF, GLASS DR, PILKONIS PA, LEBER WR, DOCHERTY JP, FIESTER SJ, PARLOFF MB: National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:971-982.
- ELL MALLAKH RS, WRIGHT TC, BREEN KJ, LIPPMAN SB: Orientações sobre Depressão na Prática de Cuidados de Saúde Primários. *Postgraduate medicine* 1997; 7:6)
- EMRICH HM, DOSE M, VON ZERSEN D: The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in-patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1985, 8:243-250.
- ERESHEFSKY L, RIESENMAN C, LAM YWF: Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. *Clin Pharmacotherapy* 1995; 29 (Suppl 1):10-19.
- EVANS CL, HA, Y, SAISCH, S, ELLISON, Z, FOMBONE E: Tricyclic antidepressant in adolescent depression. A case report. *Eur Child & Adolescent Psychiatry* 1998; 7: 166-171.
- FOMBONE E: Interpersonal Psychotherapy for Adolescent Depression. *Child Psychology and Psychiatry* 1998; 3: 169-175.
- FRANK E, KUPFER DJ, PEREL JM, CORNES C, JARRETT DB, MALLINGER AG, THASE ME, MCEACHRAN AB, GROCHOCINSKI VJ: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1093-1099.
- GARRALDA ME: Primary Care Psychiatry. In. M. Rutter, E. Taylor & L. Hersov (Eds.), *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*, 3rd Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994.
- KLIERMAN GL, WEISSMAN MM, FRANK E, HK JAMES, MARKOWITZ J C, MONTGOMERY S: Evaluating Drug Treatments of Depressive Disorders. In *Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs, principles and guidelines*. Raven Press, 1994; Pp 281-325
- HARRINGTON R: Affective Disorders. In M. Rutter, E. Taylor & L. Hersov (Eds.), *Child and Adolescent Psychiatry: Modern Approaches*, 3rd Ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994.
- HARRINGTON R, WOOD VERDUYN C: Cognitive-behavioural treatment of clinically depressed adolescents: Principles and practice. In P. Graham (Ed.), *Cognitive-behavioural therapy in children and adolescents*. Cambridge: Cambridge University Press, in press.
- HILL P: Child Psychiatry. In Hill, P., Murray, R. & Thorley, A (Eds.), *Essentials of Postgraduate Psychiatry*, 2nd ed. London, Grune & Stratton, Inc., 1986.
- HOARE P: *Essential Child Psychiatry*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1983.
- JACOBS B: Treatment in child and adolescent psychiatry. In *Seminars in Child and Adolescent Psychiatry*, D.Black & D.Cotrell (Eds.). London, Gaskell, 1993.
- JACOBSEN FM: Possible augmentation of antidepressant response by buspirone. *J Clin Psychiatry* 1991, 52:217-220.
- Jacobson NS, Dobson K, Fruzzetti AE, Schmaling KB, Salusky S. Marital therapy as a treatment for depression. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59:547-557.
- JOFFE RT, SINGER W, LEVITT AJ et al: A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993, 50:387-393.
- KUPFER DJ, FRANK E, PEREL JM, CORNES C, MALLINGER AG, THASE ME, MCEACHRAN AB, GROCHOCINSKI VJ: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:769-773.
- KUTCHER S: Practitioner Review: The Pharmacotherapy of Adolescent Depression. *J Child Psychology and Psychiatry* 1997; 38: 755-767.
- KLIERMAN GL, DIMASCIO A, WEISSMAN MM, PRUSSOFF B, PAYKEL ES: Treatment of depression by drugs and psychotherapy. *Am J Psychiatry* 1974; 131:186-191.
- KLIERMAN GL, WEISSMAN MM, ROUNSAVILLE BJ, CHEVRON ES: *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York, Basic Books, 1984.
- LE COUTEUR: A clinical syndromes in early childhood. In *Seminars in Child and Adolescent Psychiatry*, D.Black & D.Cotrell (Eds.). London, Gaskell, 1993.
- LEONARD BE: Drug Treatment of Depression. In *Fundamentals of Psychopharmacology* 2 Ed. John Wiley & Sons, New York 1997. Pp 107-142
- MUFSON L, MOTREAU D: Depressive Disorders. In R.T. Ammerman & M Herson (Eds.), *Handbook of Prevention and Treatment with Children and Adolescents*. New York, John Wiley & Sons, Inc., 1997.

- O'LEARY KD, BEACH SRH: Marital therapy: a viable treatment for depression and marital discord. *Am J Psychiatry* 1990; 147:183-186.
- PRASARD AJ: Efficacy of carbamazepine as an antidepressant in chronic resistant depressives. *J Indian Med Assoc* 1985, 83:235-237.
- PRESKORN SH: Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism 1997; (Suppl 1):1-21.
- PRICE LH, CHARNEY DS, HENINGER GR: Variability of response to lithium augmentation in refractory depression. *Am J Psychiatry* 1986, 143:1387-1392.
- PRUDIC J, SACKHEIM HÁ: Refractory depression and electroconvulsive therapy, in *Treatment Strategies for Refractory Depression*. Edited by Roose SP, Glassman AH. Washington, DC. American Psychiatric Press, 1990.
- PUOZZO C, LEONARD BE: Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacology* 1996; (Suppl 4):15-27.
- QUITKIN FM, MCGRATH PJ, STEWART JW: Chronological milestones to guide drug changes: when should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53:785-792.
- REGIER DA, BOYD JH, BURKE JD, RAES DS, MYERS JK, KRAMER M, ROBINS LN, GEORGE LK, KARNO M, LOCKE BZ: One-month prevalence of mental disorders in the United States: based on five Epidemiologic Catchment Area
- TAYLOR E: Drug Treatment. In Rutter, M. & Hersov, L. (eds.) *Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches*, 2nd ed., pg. 780-793. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1985.
- TAYLOR E: Physical Treatments. In Rutter, M., Taylor, E. & Hersov, L. (eds.) *Child and Adolescent Psychiatry, Modern Approaches*, 3rd ed., pg. 880-899. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994.
- THASE ME, RUSH AJ: When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 13):23-29.
- VOSTANIS P, FEEHAN C, GRATTAN E: Two year outcome of children treated for depression. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1998; 7: 12-18.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. World Health Organization, Geneva, 1992.
- YAGER J: Patients with mood disorders and marital/family problems, in *Annual Review of Psychiatry*, Edited by Tasman A. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1992; 11.