

DEPRESIA ADULTULUI
GHID DE PRACTICĂ PENTRU MEDICII DE FAMILIE

editura
INFO Medica

București

2009

Dezvoltarea acestor ghiduri de practică a fost posibilă datorită cooperării de peste 16 ani cu organizația olandeză „Improving Quality of Health Care in Romania” și a susținerii financiare oferite de EUREKO, Olanda.

Acest ghid de practică este agreat de Societatea Națională de Medicina Familiei / Medicină Generală.

DEPRESIA ADULTULUI

GHID DE PRACTICĂ

PENTRU MEDICII DE FAMILIE

Colecția „Ghiduri de practică pentru medicii de familie”

Editura Infomedica / 2009

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Depresia adultului: ghid de practică pentru medicii de familie. - București: Infomedica, 2009

Bibliogr.

ISBN 978-973-7912-73-2

616.985.4

615.851

DEPRESIA ADULTULUI - GHID DE PRACTICĂ PENTRU MEDICII DE FAMILIE

ISBN: 978-973-7912-73-2

Nici o parte din acest volum nu poate fi copiată fără permisiunea scrisă a Editurii INFOMEDICA.
Drepturile de distribuție în străinătate aparțin în exclusivitate editurii.
Copyright © 2009 by INFOMEDICA s.r.l. All rights reserved.

Tehnoredactare computerizată: Editura INFOMEDICA
București, Șos. Panduri 35, Bl. P1B, Sc. A, Ap. 34
Tel./Fax: 021/410.04.10; 410.53.08
e-mail: redactia@infomedica.ro
www.infomedica.ro

INFO*Medica*

Design și layout: Nicoleta Anghel

Tipar executat la tipografia INFOMEDICA

MOTTO

“Asistența primară este cea dintâi în contact cu oamenii. Integrarea sănătății mentale în asistența primară este cel mai trainic mod de a asigura accesul populației la îngrijiri de sănătate mentală, atunci când aceasta are nevoie de ele. Astfel, serviciile de sănătate mentală se apropie de oameni, permițând familiilor desfășurarea normală a vieții și activității zilnice.

De asemenea se evită costurile indirecte necesare accesării unui specialist aflat la o mai mare distanță. Îngrijirile de sănătate mentală oferite în asistența primară, micșorează stigmatul și discriminarea și îndepărtează riscul violării drepturilor omului.”

Organizația Mondială a Sănătății,
Organizația Mondială a Medicilor de Familie.
Integrarea sănătății mintale în asistența primară.
Geneva, OMS, 2008

DE CE AU NEVOIE DE GHIDURI MEDICII DE FAMILIE?

Răspunsul la această întrebare este clar și limpede: pentru a oferi și asigura îngrijiri de înaltă calitate profesională pacienților lor.

Ghidurile de practică sunt recomandări pentru diagnosticarea, monitorizarea și tratarea bolilor și acuzelor pacienților. Recomandările se bazează pe studiul celor mai recente publicații științifice. O analiză atentă a acestor resurse relevă ce acțiuni de diagnosticare, terapie sau prevenție s-au dovedit a fi cele mai eficiente în activitatea medicului de familie. La prima vedere poate părea foarte ușor să scrii ghiduri. Nu este de loc așa.

Medici de familie cu experiență studiază literatura științifică după o anumită metodologie, evaluează critic articolele aferente subiectului și fac o selecție adecvată a acestora.

De ce medici de familie?

Pentru că numai ei știu circumstanțele în care lucrează medicul de familie. Aceste circumstanțe sunt deosebit de importante în realizarea unui ghid pe care ei înșiși îl vor aplica.

Faptul că medicii de familie își elaborează propriile ghiduri folosind în acest scop metodologia europeană și adaptând recomandările experienței și activităților lor, nu poate duce decât la creșterea calității serviciilor oferite de aceștia pacienților.

Ghidurile nu pot fi copiate după cele ale altor țări. Ele reflectă adevăruri științifice adaptate experienței medicilor din țara unde își desfășoară activitatea. Acest lucru le conferă valoare și duce la dobândirea de înaltă expertiză calificată.

Cea mai bună formulă este ca fiecare țară să-și producă propriile ghiduri, în propria specialitate. Conținutul ghidurilor ține seama de aspecte ca: funcționarea și funcționalitatea sistemului de sănătate, rolul medicului de

familie în sistem, diviziunea atribuțiilor între ceilalți specialiști și medicul de familie etc.

După elaborarea ghidurilor conform celor de mai sus, pasul următor cel mai important este implementarea acestora în cabinetele medicilor de familie.

În acest moment ne aflăm acum.

Medicii de familie au nevoie de instruire în aplicarea ghidurilor.

Aplicarea poate avea succes numai când medicul a înțeles foarte bine motivația pe care se bazează ghidurile. Numai înțelegând corect menirea acestora, medicul de familie le va folosi constructiv și în scopul pentru care au fost create.

Un ghid este de fapt o informație dată medicului care are datoria să o folosească inteligent. Înțeleg prin aceasta că în anumite situații medicul va reflecta, va analiza atent și va hotărî în ce cazuri nu va urma recomandările ghidului. Alegerea sa va fi bazată pe considerații formulate cu argumente bine motivate.

Pe scurt spus, ghidurile îl ajută pe medicul de familie să afle care este cel mai bun mod, bazat pe dovezi, de a trata o problemă în practica lui.

Întrucât dezvoltarea științifică este într-o continuă efervescentă și pentru că circumstanțele în care medicii de familie își desfășoară activitatea se pot schimba, ghidurile trebuie revizuite în mod regulat. Este o misiune pe care medicii de familie trebuie să o îndeplinească în viitor, o dată ce au pornit la acest demers care le-a oferit experiența și i-a făcut să înțeleagă valoarea și importanța lucrului bine făcut.

Mă refer mai sus la medicii care au lucrat sub coordonarea intensivă și inspirată a Centrului Național de Studii pentru Medicina Familiei (CNSMF), reușind astfel să realizeze un mare pas înainte privind calitatea în MF.

Este un pas pe care asistența primară din România îl face către calitate.

Îmi manifest speranța că decidenții din sistemul de sănătate românesc vor recunoaște acest lucru și vor susține derularea activităților CNSMF pentru dezvoltarea medicinei de familie din România.

Doresc să-mi exprim respectul față de membrii și colaboratorii CNSMF care au parcurs treaptă cu treaptă etapele muncii atât de laborioase de creare a ghidurilor, cu multă pasiune și dăruire.

Cu deosebită considerație,

Dr. Jan van Es

PROFESOR EMERIT DE MEDICINA FAMILIEI, OLANDA

COLECTIVUL DE ELABORARE A GHIDULUI

GRUPUL DE ELABORARE

Dr. Iuliana Popa, medic primar medicina familiei, Iași

Dr. Iuliana Picioareanu, medic primar medicina familiei, comuna Holboca, jud. Iași

Dr. Aurel Condrea, medic primar medicina familiei, Iași

Dr. Maria Ioniță, medic primar medicina familiei, comuna Ciurea, jud. Iași

Dr. Dana Ștefana Popescu, medic primar medicina familiei, comuna Deleni, jud. Iași

CONSULTANȚI

1. **Prof. Dr. Roxana Chiriță** – medic psihiatru

2. **Prof. Dr. Vasile Chiriță** – medic psihiatru

3. **Dr. Radu Teodorescu** – medic psihiatru

4. **Psiholog Domnica Petrovai**

5. **Dr. Carmen Grigorovici** – medic psihiatru

6. **Dr. Radu Andrei** – medic psihiatru

7. **Dr. Liviu Dan** – medic psihiatru

REFERENȚI

1. **Dr. Anca Balan**

2. **Dr. Cristina Barbu**

3. **Dr. Tania Bernstein**

4. **Dr. Doina Bunescu**

5. **Dr. Adriana Danșorean**

6. **Dr. Anca Deleanu**

7. **Dr. Elena Mădălina Dumitrescu**

8. **Dr. Cristina Isar**

9. **Dr. Doina Lazăr Jinga**

10. **Dr. Doina Marina Juverdeanu**

11. **Dr. Ioana Mateescu**

12. **Dr. Mihaela Năstasă**

13. **Dr. Liviu Oprea**

13. **Dr. Dan Doru Pletea**

14. **Dr. Constanța Popa**

15. **Dr. Marius Poterașu**

16. **Dr. Cristian Săndulescu**

17. **Dr. Maria Livia Suhastru**

18. **Dr. Horațiu Tănăsescu**

19. **Dr. Daciana Toma**

LISTA DE ABREVIERI

ATC	antidepresive triciclice
bid	de 2 ori pe zi
CIM 10	Clasificarea internațională a maladiilor, revizia a 10-a
DALYS	(“Disability Adjusted Life Years”) - disabilitate ajustată în ani de viață
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DSM IV	(“Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”) - Manualul de diagnostic și statistică a bolilor mentale, revizia a IV-a
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	(“Food and Drug Administration”) - Agenția americană pentru Alimente și Medicamente
IMAO	inhibitori de monoaminoxidază
IRSN	inhibitori de recaptare ai serotoninei și noradrenalinei
ISRS	inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei
MDI	(“Major Depression Inventory”) - chestionar autoadministrat pentru diagnosticul depresiei
NICE	(“National Institute for Health and Clinical Excellence”) – Institutul național pentru sănătate și excelență clinică
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PBL	(“Problem solving therapy”) - terapia prin rezolvarea problemelor
PHQ9	Patient Health Questionnaire 9
qd	o dată pe zi
qhs	o dată pe zi, la culcare
RCT	trial controlat randomizat
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC	sistemul nervos central
TCC	terapia cognitiv comportamentală
TDPM	tulburarea disforică premenstruală
TEC	terapia electroconvulsivantă
TIP	terapia interpersonală
XR	(“ extended release”) – cu eliberare prelungită
WONCA	Organizația Mondială a Medicilor de Familie

1. INTRODUCERE	13
1.1. Scopul ghidului	13
1.2. Cui se adresează ghidul	13
1.3. Forme de prezentare	13
1.4. Planificarea reviziei recomandărilor	13
2. METODOLOGIA REALIZĂRII GHIDULUI	14
3. CLASIFICAREA TULBURĂRILOR DEPRESIVE	16
4. DATE EPIDEMIOLOGICE	17
5. IMPACTUL SOCIAL AL DEPRESIEI	20
6. ETIOLOGIA ȘI FACTORII DE RISC AI DEPRESIEI.	
IMPORTANȚA COMORBIDITĂȚILOR	22
7. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL TULBURĂRII DEPRESIVE	24
8. DIAGNOSTICUL TULBURĂRII DEPRESIVE	28
9. TRATAMENTUL TULBURĂRII DEPRESIVE	40
10.1. Psihoterapia	41
10.2. Auto-îngrijirea (“Self-help”)	45
10.3. Tratament farmacologic	47
10.4. Alte metode terapeutice	73
10. MONITORIZAREA TULBURĂRII DEPRESIVE	78
11. ANEXE	
ANEXA 1 Clasificarea CIM 10	81
ANEXA 2 Clasificarea DSM IV	86
ANEXA 3 Comparatie CIM 10-DSM IV	88
ANEXA 4 Asemănări CIM 10-DSM IV	89
ANEXA 5 Deosebiri CIM 10-DSM IV	90
ANEXA 6 Chestionarul PHQ9	92
12. IMPLEMENTARE ȘI AUDIT CLINIC	94
13. GLOSAR DE TERMENI	96
14. BIBLIOGRAFIE	99

MESAJE CHEIE

- 1 În medicina primară se impune efectuarea screeningului depresiei folosind chestionarul cu 2 întrebări.
- 2 Se recomandă diagnosticarea tulburării depresive folosind algoritmul OMS.
- 3 La pacienții diagnosticați cu depresie se recomandă evaluarea riscului suicidal la fiecare consultație.
- 4 Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei reprezintă prima linie a tratamentului farmacologic în depresia moderată.
- 5 Psihoterapia reprezintă o alternativă eficientă în tratamentul depresiei ușoare și moderate.
- 6 Se recomandă trimiterea la specialistul psihiatru a formelor severe de depresie ca și a celor care nu răspund la medicație.

1. INTRODUCERE

1.1. SCOPUL GHIDULUI

Acest ghid de practică a fost elaborat cu scopul de a formula recomandări bazate pe dovezile existente privind diagnosticul și managementul tulburării depresive a adultului în medicina primară. Din grupul heterogen al acestor afecțiuni, ghidul se referă numai la cele identificate de Clasificarea Internațională a Maladiilor - CIM 10 drept episod depresiv (F32) și tulburare depresivă recurentă (F33). **Recomandările terapeutice formulate se adresează numai cazurilor ușoare și moderate al căror management poate fi efectuat de medicul de familie.** Aceleași recomandări pot fi utilizate și de alți profesioniști care se ocupă de aceste cazuri.

1.2. CUI SE ADRESEAZĂ GHIDUL

Ghidul de depresie a adultului se adresează:

- medicilor de familie
- altor categorii de furnizori de servicii medicale care îngrijesc persoane cu depresie
- decidenților din sistemul sanitar
- pacienților și rudelor acestora.

1.3. FORMA DE PREZENTARE

Ghidul este disponibil în trei variante:

1. **Varianta pentru medici** care conține recomandările formulate și instrumentele de lucru necesare practicii de zi cu zi;
2. **Varianta plastifiată** – un algoritm de aplicare a recomandărilor în practică;
3. **Varianta pentru pacienți** care explică pacienților, într-un limbaj accesibil, recomandările ghidului.

1.4. PLANIFICAREA REVIZIEI RECOMANDĂRILOR

Revizuirea documentelor care stau la baza alcătuirii acestui ghid va avea loc peste 3 ani (2011). Este posibil ca procesul de revizuire să fie declanșat mai rapid dacă studii importante vor avea rezultate care impun schimbarea practicii actuale.

2. METODOLOGIA REALIZĂRII GHIDULUI

Elaborarea ghidurilor de practică în medicina de familie a fost realizată în conformitate cu metodologiile organizațiilor internaționale specializate în acest domeniu (NICE, SIGN). Preluarea și adaptarea s-a făcut prin consensul grupului de elaborare al Centrului Național de Studii pentru Medicina Familiei cu sprijinul consultanților de la Universitatea din Maastricht și ai Colegiului Olandez al Medicilor de Familie.

Elaborat pe parcursul a 2 ani, ghidul formulează recomandări pentru o bună practică în medicina de familie ca răspuns la cele mai importante probleme și întrebări pe care medicul de familie le întâlnește în practica sa de zi cu zi.

Întrebările formulate au stat la baza elaborării unei strategii de căutare sistematică a celor mai relevante articole din perioada 2003 - 2009, în bazele de date MEDLINE, Cochrane Library, Database of Reviews of Effectiveness (DARE), EMBASE. În situațiile în care nu s-au găsit articole publicate în acest interval care să răspundă întrebărilor de căutare, s-au căutat și luat în considerare articolele apărute după 1990.

După o analiză critică riguroasă, articolele găsite au fost triate după criterii de validitate și relevanță. Concluziile articolelor considerate valide stau la baza formulării recomandărilor.

Formularea recomandărilor a fost făcută în așa fel încât să existe o corespondență clară între recomandare (cuantificată prin “putere”, notată cu litere: A, B, C) și) și tipurile de studii care stau la baza lor (cuantificate prin “nivelul dovezii”, notate cu cifre romane și litere: I, Ia, Ib etc). S-a utilizat tabelul de convergență **“Ierarhia dovezilor și puterea recomandărilor”**. Acolo unde la aceeași întrebare au existat concluzii divergente, recomandarea a fost formulată pe baza concluziilor studiilor celor mai valide (celor mai atent construite și cu riscul cel mai mic de eroare). Atragem atenția în mod expres că, uneori, răspunsul la anumite tipuri de întrebări, nu poate fi găsit prin studii puternice, de tip meta-analiză sau trial controlat randomizat, ceea ce face ca din start, gradul recomandării să fie “inferior”. Aceasta nu înseamnă că recomandările sunt lipsite de importanță.

Colectivul de elaborare a ghidului a fost constituit din:

- Grupul de elaborare propriu-zis, alcătuit din medici de familie voluntari,

cu expertiză în domeniul acestei specialități și care au parcurs etapele unei pregătiri specifice privind metodologia elaborării ghidurilor, respectiv medicina bazată pe dovezi.

- Grupul de consultanți alcătuit din reprezentanți ai medicilor de familie și ai celorlalte specialități medicale implicate în îngrijirea persoanelor cu boala respectivă, care au participat la întâlniri de lucru.

- Grupul de referenți care au recenzat ghidurile și au formulat observații pentru modificarea lor.

Ierarhia dovezilor și puterea recomandărilor

IERARHIA DOVEZILOR NIVEL – TIPUL DOVEZII	PUTEREA RECOMANDĂRILOR CLASA – STUDIUL PE BAZA CĂRUIA S-A FĂCUT RECOMANDAREA
Ia - Dovezi obținute din recenzii sistematice și meta-analize de trialuri clinice randomizate Ib - Dovezi obținute din analiza unui singur trial controlat randomizat Ila - Dovezi obținute din cel puțin un trial clinic nerandomizat, bine efectuat	A Cel puțin un trial controlat randomizat ca parte a literaturii studiate, foarte bine realizat și cu referiri consistente privind recomandarea respectivă (nivelul dovezii Ia și Ib)
Ilb - Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic de orice tip, bine efectuat, cvasi-experimental III - Dovezi obținute din studii descriptive neexperimentale bine efectuate, cum ar fi studii comparative, studii corelative, și studii de caz	B Un studiu clinic bine condus dar nu un trial clinic randomizat axat pe tipul recomandării (nivelul dovezii Ila, Ilb, III) - Prin extrapolare de la un studiu de tip I
IV - Dovezi obținute din rapoartele sau opiniile comitetelor de experți sau cele provenite din experiența clinică a personalităților	C Rapoartele sau opiniile comitetelor de experți. Această clasă indică absența studiilor de calitate și cu aplicabilitate directă (nivelul dovezii IV) - Prin extrapolare de la un studiu de tip I, II sau III

3. CLASIFICAREA TULBURĂRILOR DEPRESIVE

Criteriile de diagnostic și clasificare ale tulburărilor depresive au suferit numeroase modificări de-a lungul timpului. În prezent, în România se folosește clasificarea OMS din 1992 (Clasificarea Internațională a Maladiilor - CIM 10)¹ care enumeră și criteriile de diagnostic (ANEXA 1). De o largă utilizare internațională se bucură și clasificarea Asociației Americane de Psihiatrie publicată în 1994 în "Manualul de diagnostic și statistică a bolilor mentale" (DSM IV). Criteriile DSM-IV au fost revizuite în 2000 (ANEXA 2). Compararea celor două sisteme menționate, relevă asemănări dar și unele deosebiri (ANEXELE 3,4 și 5).

După CIM 10 există:

- episod depresiv - ușor
 - moderat
 - sever, cu și fără simptome psihotice
- tulburare depresivă recurentă – cu episod curent ușor, moderat sau sever.

Forma episodului depresiv se stabilește prin identificarea numărului de simptome prezente dintr-o listă agreată de 10 simptome depresive:

(1) stare depresivă la un grad care este evident anormal pentru individ, prezentă în cea mai mare parte a zilei și aproape zilnic, în mare măsură neinfluențată de circumstanțe și care durează de cel puțin două săptămâni;

(2) pierderea interesului sau plăcerii pentru activitățile care erau în mod obișnuit plăcute;

(3) diminuarea energiei sau fatigabilitate crescută;

(4) pierderea încrederii și a respectului de sine;

(5) sentimente nejustificate de auto-acuzare ori de culpabilizare excesivă și inadecvată;

(6) idei recurente de moarte sau suicid sau orice comportament suicidal;

(7) diminuarea abilității de a gândi sau de a se concentra, ca de exemplu nesiguranță sau ezitare;

(8) modificarea activității psihomotorii caracterizată fie prin agitație fie prin încetinire (fie subiectiv, fie obiectiv);

(9) tulburări de somn de orice fel;

(10) modificarea apetitului (scădere sau creștere) cu modificarea corepunzătoare a greutateii.

Aceste simptome trebuie să fie prezente de cel puțin 2 săptămâni și nu trebuie să fie cauzate de folosirea vreunei substanțe psiho-active sau de vreo tulburare mentală organică. ¹IV

4. DATE EPIDEMIOLOGICE

Prevalența tulburărilor depresive a fost analizată în numeroase studii transversale realizate în diverse state sau regiuni geografice. Rezultatele variază și datorită utilizării unor chestionare diferite pentru identificarea cazurilor ca și a diferențelor dintre cele 2 sisteme de diagnostic utilizate (CIM 10 sau DSM IV).

În general, cifrele arată rate mari ale prevalenței la **populația adultă**.

ȚARA/ REGIUNEA	STUDIU	AN	PREVALENȚA
SUA	Compton și colab. ⁷	1991-1992	3.33%
	Compton și colab. ⁷	2000-2001	7.06%
	Hasin și colab. ⁸	2005	5,28%
CANADA	Patten ⁵	2000	11.0%
	Vasiliadis și colab. ⁴	2003	8,2%
	Patten și colab. ⁶	2006	4,8%
EUROPA DE VEST	Ayuso-Mateos și colab. (ODIN) ¹¹	2001	8,56%

Există puține date privind depresia în țările fostului bloc comunist. Conform unui studiu publicat în 2006 efectuat pe 2051 persoane cu vârsta între 45 și 64 ani din populația urbană din Rusia, Polonia și Republica Ceha, prevalența medie a simptomelor depresive la bărbați a fost de 23% în Rusia, 21% în Polonia și 19% în Republica Cehă. La femei, prevalența a fost mai mare: 44%, 40% și 34%.¹³

Numeroase studii epidemiologice stabilesc date de prevalență a depresiei și la **populația vârstnică**. Studiul EURODEP (2004) a fost efectuat în 9 centre europene pe 13 808 subiecți de peste 65 de ani. Prevalența depresiei a fost: Islanda 8.8%, Liverpool 10.0%; Zaragoza 10.7%; Dublin 11.9%; Amsterdam 12.0%; Berlin 16.5%; Londra 17.3%; Verona 18.3% și Munchen 23.6%. Media prevalenței a fost de 12,3%, pe sexevalorile sunt: 14,1% pentru femei și 8,6% pentru bărbați.¹⁴

O recenzie sistematică publicată încă din 1999 arată că formele moderate și severe sunt rare la vârstnici (media de 1,8%) în timp ce depresia minoră

este frecventă (media de 9,8%). Toate formele de depresie clinică semnificativă au o prevalență medie de 13,5%. Depresia e mai frecventă la femei și la persoane ce trăiesc în condiții socio-economice defavorizate. ¹⁰

În *România*, prevalența bolii depresive raportată de Rețeaua de dispensare santinelă MEDINET este mult mai mică: 0,73% (1,13% la femei și 0,32% la bărbați). În populația adultă, prevalența depresiei crește cu vârsta până la un maxim de 1,83% înregistrat la grupa de 50-54 ani: ¹⁵

Vârsta	Prevalența
15-19	0,1
20-24	0,18
25-29	0,24
30-34	0,37
35-39	0,74
40-44	1,22
45-49	1,81
50-54	1,83
55-59	1,27
60-64	1,13
65-69	1,59
70-74	1,19
75-79	0,86
80-84	0,9
≥ 85	0,53

Față de numărul mare de studii de prevalență, există puține studii epidemiologice privind **incidența** depresiei. Mai mult, studiile existente arată mari diferențe între valorile identificate.

Un studiu transversal efectuat în Finlanda (în cadrul proiectului ODIN) pe un lot randomizat de 2999 subiecți cu vârsta între 18 și 64 ani atât din rural cât și din urban a estimat o incidență anuală a tuturor tulburărilor depresive (incluzând atât episoadele inițiale cât și recurențele) de 28,5%. Episodul inițial a avut o incidență de 20,5%; circa 3% din populația activă are un episod depresiv în fiecare an. ¹²

În *România*, incidența bolii depresive raportată de Rețeaua de dispensare

santinelă MEDINET a fost de 6,6%, 10,01% la femei și 3.06% la bărbați, de asemenea sub incidențele raportate de studii din alte țări. La populația adultă, incidența depresiei crește cu vârsta până la un maxim de 16,51% înregistrat la grupa de 45-49 ani:

Vârsta	Incidența
15-19	0,97
20-24	1,81
25-29	2,72
30-34	3,57
35-39	6,66
40-44	11,19
45-49	16,51
50-54	14,65
55-59	10,08
60-64	10,22
65-69	13,55
70-74	11,28
75-79	8,63
80-84	6,4
≥ 85	8,88

Conform aceleleași surse, tulburarea depresivă se situează pe locul 22 în topul celor mai frecvente diagnostice noi și pe locul 23 în topul celor mai frecvente diagnostice utilizate în practica medicului de familie fiind întâlnită cu o frecvență de 1,48 la 100 de consultații. ¹⁵

5. IMPACTUL SOCIAL AL DEPRESIEI

Depresia este una dintre cele mai invalidante afecțiuni și produce o povară semnificativă atât individului cât și societății. Datele OMS sugerează că depresia este responsabilă de 6% din povara tuturor bolilor în Europa în termeni de disabilitate ajustată în ani de viață (DALYs).

Datele publicate în 2004 din 28 de țări europene cu o populație totală de 466 milioane locuitori arată că cel puțin 21 milioane erau afectați de depresie. Costul anual total al depresiei în Europa a fost estimat la 118 miliarde de euro ceea ce înseamnă 253 euro/locuitor. Costurile directe au totalizat 42 miliarde de euro din care 22 miliarde euro îngrijirile ambulatorii, 9 miliarde euro costul medicației și 10 miliarde euro spitalizarea. Costurile indirecte datorate depresiei au fost estimate la 76 miliarde de euro. Aceste date fac din depresie cea mai costisitoare boală mentală din Europa însumând 33% din costurile totale. **Cheltuielile cauzate de depresie reprezintă 1% din totalul economiei europene.** ¹⁶

Date privind povara socială a depresiei au fost publicate și în alte zone geografice.

În SUA povara economică a crescut de la 77,4 miliarde de dolari în 1990 la 83.1 miliarde în 2000. Din această sumă, 26.1 miliarde de dolari (31%) au fost costuri medicale directe și 51.5 miliarde dolari (62%) au fost costuri la locul de muncă.¹⁷

În Australia costurile totale ale depresiei în perioada 1997-98 au fost estimate la 1.8 miliarde de dolari din care 22% costuri directe. În Taiwan pentru 1994 depresia a costat 1.4 miliarde de dolari din care 25% costuri directe. În 2000 a fost estimat că depresia unipolară a însumat 14.2 milioane DALYs în China și 22.7 milioane pentru alte țări din Asia Pacifică. ¹⁸

Comparativ cu alte boli cronice, depresia este una dintre cele mai costisitoare afecțiuni, ocupând locul al șaselea în termeni de povară economică. În ceea ce privește costul mediu pe pacient, povara socială a depresiei este mai mare decât a altor boli cronice precum hipertensiunea, artrita reumatoidă, astmul bronșic, osteoporoza.¹⁹

Depresia are un impact major și asupra forței de muncă.²⁰ Într-un studiu pe 78463 adulți din care 13359 au fost identificați ca suferind de depresie s-a constatat că muncă și viața socială a acestor persoane au fost substanțial afectate de simptomele depresive. Numărul de zile de muncă pierdute datorită depresiei a crescut cu severitatea bolii.²¹ Pe lângă absenteismul ridicat, persoanele cu depresie pierd și schimbă locul de muncă mai frecvent decât cei cu artrită reumatoidă, o sursă recunoscută de dizabilitate.²³ Depresivii prezintă de asemenea și dificultăți în managementul timpului, în relațiile interumane și îndeplinirea sarcinilor de serviciu. Performanța la locul de muncă pare să rămână afectată chiar și după ameliorarea simptomelor depresive.²²

În concluzie, depresia netratată este o boala foarte costisitoare cu costuri indirecte într-o proporție substanțială. Tratatamentul depresiei ar trebui să fie în atenția celor ce fac politicile de sănătate pentru a evita repercursiunile negative ale acestei afecțiuni.¹⁸

6. ETIOLOGIA ȘI FACTORII DE RISC AI DEPRESIEI. IMPORTANȚA COMORBIDITĂȚILOR

Asupra etiologiei și factorilor de risc ai depresiei persistă încă multe controverse deși există explicații teoretice ce implică factori genetici, psihologici, somato-endocrini și sociali.

Frecvența crescută a depresiei în unele familii pare a susține importanța **factorului genetic**. Rolul factorilor genetici a fost demonstrat în special pentru cazurile cu debut precoce, depresia cu recurențe frecvente și depresia cronică. Studiul GenRed (Genetics of Recurrent Early-Onset Depression) a relevat că debutul precoce și recurența episodului depresiv previzionează o creștere a riscului de depresie la rudele de gradul întâi în comparație cu populația generală.^{24,25} **IIb** Depresia pare a se transmite ereditar în mod egal atât la bărbați cât și la femei.⁶⁷ **IIb** Un studiu efectuat pe 20692 gemeni sugerează că factorii genetici intervin și în determinarea labilității emoționale (neuroticism) care predispune la depresie.²⁶ **IIb**

Modelul **psihobiologic** de personalitate descris de Cloninger identifică un temperament vulnerabil (cu tendința de a răspunde intens la semnale și stimuli nefavorabili) mai des asociat cu depresia. Acesta pare a avea, de asemenea, o importantă componentă ereditară.²⁷ **III**

Teoria **cauzalității somatice și în special endocrine** este susținută de observația că anumite boli cronice se însoțesc frecvent de depresie. Patologia somatică cronică (mai frecvent afecțiunile grave) se asociază cu depresia în circa 41% din cazurile îngrijite de medicul de familie. O afecțiune medicală pe termen lung crește de aproximativ două ori riscul de depresie.^{28,29} **IIb**

Enumerăm dintre acestea:

- diabetul ³⁰ **IIb**
- afecțiunile cardiace: infarctul miocardic, angina pectorală ^{31,32} **IIb**
- hipo- și hipertiroidismul ³³ **IIb**
- migrenele, sinuzitele și dorsopatiile ²⁹ **IIb**
- bronhopneumopatia obstructivă cronică ^{34,35} **IIb**
- lupus eritematos, scleroza multiplă ^{36,37} **IIb**
- cancerul de sân ³⁸ **IIb**
- infecția urinară joasă (la bărbații vârstnici) ³⁹ **IIb**
- atrofia cerebrală. ⁴⁰ **IIb**

Există dovezi care arată că și unele simptome cronice pot fi asociate cu depresia: durerea, tusea, oboseala, insomnia, dismenoreea. ^{33,47,48,49,50} **IIb**

Persistența tulburării depresive este mai frecventă la pacienții cu comorbidități; la rândul său, depresia poate influența negativ evoluția bolilor cronice somatice. ⁴¹**lb** ^{42,43,44,45,46}**llb**

Toate acestea subliniază importanța interdependență care există între depresie și afecțiunile cronice somatice.

De asemenea depresia poate fi comorbidă tulburării anxioase și altor boli psihice. ²³⁹ **llb**

S-au identificat o serie de substanțe al căror consum se asociază cu depresia:

- medicamente: betablocante, IEC, hipolipemiente, digoxina, diuretice, blocați ai canalelor de calciu, analgezicele opioide, coticosteroizii ⁵¹**llb**
- alcoolul ⁵²**llb**
- drogurile: marihuana, canabis ^{53,54}**llb**
- tutunul. ³²**llb**

Dintre factorii **sociali**, prezintă un risc pentru depresie:

- mediul urban ⁵⁵**llb**
- statutul socio-economic scăzut și lipsa unui adăpost ^{56,57}**llb**
- discriminarea rasială sau etnică ⁵⁸**llb**
- caracteristicile locului de muncă: stresul, dezechilibrul efort-răsplată, condițiile de muncă ^{59,60,61}**llb**
- rele tratamente în copilărie: abuzul și neglijarea ⁶²**llb**
- expunerea la dezastre în masă ⁶³**llb**

La populația vârstnică, o metaanaliză care a analizat toate studiile publicate în perioada 1966-2001 a identificat 42 factori de risc diferiți pentru depresie. Dintre aceștia, doliul, tulburările de somn, dizabilitatea, depresia anterioară și sexul feminin sunt factorii de risc cei mai importanți. ⁶⁴ **la**

Vârsta în sine nu reprezintă un factor de risc pentru tulburarea depresivă. Persoanele de peste 51 de ani prezintă însă o durată mai lungă a afecțiunii și o recurență crescută. ⁶⁵**IIa** Recurența depresiei este mai frecventă și la persoanele la care primul episod s-a înregistrat la vârste tinere. ⁶⁶**lb**

În conformitate cu **modelul stres-vulnerabilitate** descris de Nuechterlein și Dawson în 1984, apariția depresiei poate fi explicată de acțiunea unor factori trigger (de natură socială sau evenimente stresante de viață incluzând bolile cronice) asupra unui teren predispus (moștenire genetică și personalitate). ⁶⁸**IV**

Identificarea factorilor de risc pentru depresie ar putea ajuta la depistarea precoce a persoanelor predispuse; aceste persoane ar putea fi ținta unor intervenții pentru a reduce factorii de risc potențial modificabili și pentru a reduce riscul apariției bolii. ⁶⁴ **la**

7. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL TULBURĂRII DEPRESIVE

Depresia este adesea o afecțiune cu evoluție limitată în timp urmată de remisie completă. Studiile au demonstrat că în timp ce jumătate din cei diagnosticați cu depresie nu vor mai avea episoade ulterioare, boala depresivă, ca și alte afecțiuni psihice prezintă o puternică tendință de recurență.

Primul episod de depresie poate surveni la orice vârstă; vârsta medie de debut este între 20 și 30 de ani.

Prodromul poate varia considerabil de la un caz la altul. În lunile anterioare instalării depline a bolii pot apare: anxietate, fobii, simptome depressive ușoare și atacuri de panică. În alte situații se poate dezvolta un episod depresiv cu instalare rapidă consecutivă unui eveniment de viață stresant. Simptomele somatice domină uneori tabloul clinic conducând medicul la investigarea existenței unor posibile afecțiuni somatice până când schimbările de dispoziție devin mai evidente.^{68IV}

Durata evoluției episodului depresiv netratat este puțin cunoscută. O meta-analiză publicată în 2001 a urmărit evoluția adulților cu depresie înscrși pe listele de așteptare pentru psihoterapie. S-au identificat 19 studii cu 221 de subiecți urmăriți timp de 2 până la 20 de săptămâni. S-a observat că, pe termen scurt, se poate aștepta o diminuare a simptomatologiei depresive cu 10-15% în lipsa oricărui tratament. Circa 20% dintre subiecți se pot remite spontan.^{85Ia}

O cohorta prospectivă efectuată între 1996-1999 în Olanda pe un lot de 7076 persoane adulte (18 - 64 ani) din populația generală a evaluat durată episodului depresiv (studiul NEMESIS). Conform acestui studiu, evoluția naturală a episodului depresiv în populația generală se caracterizează prin aceea că jumătate din cei afectați se vindecă rapid (în 3 luni) în timp ce pentru restul rata recuperării încetinește spre 12 luni (63% în 6 luni, 76% în 12 luni) devenind staționară după aceea. Aproape 20% dintre depresivi nu s-au recuperat în 24 luni.

Riscul **cronicizării** (evoluție de sau mai lungă de 24 de luni) a fost considerabil și similar atât la pacienții tratați cât și la cei netratați.

Caracteristicile clinice ale episodului inițial (severitatea depresiei și distimia asociată) par a fi cei mai buni indicatori pentru identificarea persoanelor cu o durată mai lungă a episodului depresiv. Astfel, un episod depresiv inițial sever crește durată medie cu 4,5 luni iar asocierea distimiei prelungește durata medie a episodului cu 6 luni.

În formele recurente, episoadele ulterioare au o durată mai scurtă în medie cu 4 luni. ⁶⁹**IIb**

Prognosticul depresiei la populația vârstnică pare a fi și mai rezervat. Rezultatele unei metaanalize publicată în 1999 estimau că, după 24 de luni, doar 33% din subiecți au avut o evoluție favorabilă în timp ce aproape jumătate dintre supraviețuitorii prezentau încă depresie. La vârstnici, depresia are un prognostic rău, este probabil cronică ori recade sau ambele și este probabil subtratată. Bolile fizice, dizabilitatea, tulburarea cognitivă și depresia mai severă par a fi asociate cu rezultate nefavorabile. ⁷⁰**Ia**

La aceeași grupă de vârstă, prezența depresiei minore și subclinice crește de 5,5 ori riscul apariției depresiei majore la 1 an. Aceasta demonstrează semnificația clinică a acestor condiții și sugerează ca ele sunt parte a spectrului bolii depresive. ⁷¹**IIb**

Recurența

Deși o parte dintre pacienți au un singur episod depresiv cu remitere completă, rata recurenței depresiei în comunitate și în medicina primară variază între 30-40% fiind mai mare la adulții tineri și la vârstnici. ⁸⁶**Ia**

Evoluția tulburării depresive recurente este variabilă: o parte au câte un episod la mulți ani de evoluție normală, alții au episoade grupate într-o anumită perioadă a existenței în timp ce alții prezintă o creștere cu vârsta a frecvenței episoadelor. ⁷²**IV**

Factorii de risc pentru recurența depresiei sunt reprezentați de:

- episoade numeroase în antecedente ^{73,74}**IIb**
- conflicte familiale ⁷³**IIb**
- evenimente recente de viață ⁷³**IIb**
- dependența de substanțe (alcool, cocaină și opiacee) ⁷⁵**IIb**
- mai multe simptome depresive reziduale. ⁷⁴**IIb**

Între episoade, starea generală revine la cea anterioară. În 20-35% din cazuri persistă simptome reziduale și dizabilitate. Pacienții care continuă să îndeplinească criteriile pentru episodul depresiv de-a lungul evoluției tulburării sunt catalogați drept **cronici**; cei care rămân simptomatici (dar fără a îndeplini criteriile de diagnostic) sunt considerați **parțial remiși**. ⁷²**IV**

Recăderea se definește drept reapariția simptomelor episodului curent, suficient de severe pentru a îndeplini criteriile sindromului depresiv, în mai puțin de 6 luni după remisia sub tratament. ^{128,130}**IV**

Complicațiile depresiei includ:

- comportamentul agresiv:

- autoagresivitate (tentativa de suicid, suicidul realizat, automutilarea)
- heteroagresivitatea: manifestări clactice (ex. sparge, distruge obiecte) și agresivitate (verbală, psihologică, fizică)
- utilizare de substanțe psihoactive: alcool, derivați de opiu (codeină, heroină, fortral, tramadol), derivați de cannabis, sedative și hipnotice, cocaină substanțe stimulante (cofeină, amfetamine), tutun, solvenți volatili
- viraj maniacal care poate să apară spontan sau sub tratamentul antidepresiv
- aspecte socio-familiale: dificultăți conjugale, parentale, ocupaționale și sociale. Depresia, în special în forma recurentă și cronică poate cauza suferință pentru familie și anturaj.

De asemenea, depresia poate complica evoluția altor afecțiuni concomitente. ^{72IV}

Dintre acestea, cele mai grave complicații ale tulburării depresive sunt suicidul și alte acte de violență.

Factorii predictivi importanți pentru actele de suicid viitoare sunt: istoricul de tentativă de suicid, evaluarea subiectivă a severității depresiei și fumatul de țigări, fiecare având un efect cumulativ. În plus, atât pesimismul cât și agresivitatea sau impulsivitatea prezic actele de suicid și fiecare prezintă de asemenea, efect cumulativ.

Intervențiile precum farmacoterapia profilactică agresivă pentru a preveni recăderea ori recurența simptomelor depresive pot proteja indivizii la risc de viitorul comportament suicidal. ^{76IIb}

Particularități ale evoluției sub tratament

● Înrautățirea clinică precoce

Există un grup de pacienți a căror stare depresivă se agravează după începerea tratamentului antidepresiv. Această situație ar putea reprezenta istoria naturală a bolii sau un efect al terapiei.

Într-o cohortă retrospectivă publicată în 2007 s-a studiat înrautățirea clinică precoce la un grup de 694 pacienți diagnosticați cu episod depresiv major (DSM III) și tratați cu fluoxetină 20 mg/zi pentru 12 săptămâni. Înrautățirea precoce a fost identificată la 30,4% dintre pacienți. Aceasta a fost asociată cu scăderea semnificativă a probabilității remisiei și răspunsului la 8 și 12 săptămâni. ^{77IIb}

● Simptome reziduale

În urma tratamentului acut se poate obține remisia totală (absența simptomelor bolii și scoruri mici pe scalele de evaluare), parțială (persistă unele simptome reziduale dar nu se întrunesc criteriile de diagnostic) sau lipsa răspunsului terapeutic.

Simptomele reziduale reprezintă un marker al prognosticului; prezența acestora este asociată cu recăderi mai frecvente, o rată crescută a suicidului, cronicizare, o creștere semnificativă a utilizării serviciilor medicale și dizabilitate.

Rezultatele unei cohorte prospective efectuată pe 790 pacienți cu episod depresiv major (DSMIV) arată că cel puțin 50% din subiecții cu remisie parțială prezentau simptome de tulburare depresivă (65,5%), anxietate psihică (56,6%), pierderea interesului și absenteism de la locul de muncă (49,4%). Indicatorii de severitate ai depresiei (insomnie matinală, lentoare psihomotorie, agitație, hipocondrie, pierdere în greutate și slabă conștientizare a tulburării), au fost mai rar raportați și de obicei nu toți.

Aceste rezultate confirmă nevoia de a dezvolta strategii de screening pentru simptomele reziduale ale depresiei, precum și de metode specifice de tratament. ^{78,79}**IIb**

● Simptome asociate

Durerea este prezentă la 2/3 dintre pacienții cu depresie din medicina primară care încep tratamentul antidepresiv. S-a constatat că asocierea este mai frecventă la sexul feminin.

Cefaleea și durerea musculară sunt simptomele a căror prezență independentă se asociază cu încetinirea remisiei și rezultate slabe la 3 luni de tratament.

Adulții cu depresie recurentă ar trebui supuși unui screening pentru prezența durerii înainte de inițierea tratamentului deoarece prezența acesteia necesită un tratament mai agresiv și poate fi un marker pentru suicid.

O mai bună recunoaștere, evaluare și tratament a durerii comorbide poate îmbunătăți rezultatele tratamentului antidepresiv. ^{80,81}**IIb**

Simptomele fizice se ameliorează în prima lună de tratament cu ISRS dar înregistrează un platou în lunile ulterioare spre deosebire de simptomele depresive care se ameliorează constant. ⁸²**Ib**

Riscul de mortalitate este crescut la pacienții cu tulburare depresivă. Într-o metaanaliză publicată în 2002, riscul relativ de moarte la subiecții cu depresie a fost de 1,81 comparat cu persoanele fără depresie. Nu au fost găsite diferențe majore între bărbați și femei, deși riscul relativ era ceva mai mare la bărbați. Acest studiu demonstrează că riscul crescut există nu numai în depresia majoră ci și în formele subclinice ale depresiei. În multe cazuri, depresia ar putea fi considerată o tulburare amenințătoare de viață. ⁸³**Ia**

Și în populația vârstnică diagnosticul de depresie este asociat cu creșterea mortalității. Tabloul pentru diferențele pe sexe este încă neclar. ⁸⁴**Ia**

8. DIAGNOSTICUL TULBURĂRII DEPRESIVE

RECOMANDĂRI

R1 Efectuarea screeningului depresiei pe baza chestionarului cu 2 întrebări	B
R2 Diagnosticarea tulburării depresive pe baza algoritmului OMS	C
R3 Efectuarea anamnezei complete (antecedente personale fiziologice și patologice, antecedente heredo-colaterale, istoricul bolii, condiții de viață și muncă).	C
R4 Examen clinic general pentru excluderea afecțiunilor somatice	C
R5 Efectuarea de investigații paraclinice țintite pentru diagnosticul diferențial	C
R6 Evaluarea riscului suicidar la fiecare vizită	C

8.1. ELEMENTE ALE EXAMENULUI CLINIC CARE ORIENTEAZĂ CĂTRE DIAGNOSTICUL DE DEPRESIE

Diagnosticul pozitiv al tulburării depresive este dificil de stabilit datorită heterogenității noțiunii de depresie. Examinarea clinică cu observarea atentă a bolnavului, cunoașterea comportamentului anterior depresiei, istoricul bolii, antecedentele familiale și personale, factorii de viață stresanți pot ajuta la diagnosticarea cazului.

9.1.1 ANAMNEZA

Motivele prezentării la medic:

Acuzele clasice ale pacienților depresivi sunt:

- dispoziția tristă-dureroasă dominată de pesimism, disconfort intern, anxietate, descurajare și insatisfacții
- fatigabilitate, epuizare fizică și psihică mai evidentă dimineața decât la sfârșitul zilei
- sentimente de autoacuzare și autodevalorizare
- dezinteres și imposibilitatea de a resimți bucuria pentru activități care anterior erau agreabile și plăcute

- disperare cu pierderea gustului vieții, regrete și stare de nefericire care fac adesea moartea preferabilă vieții.

În practica clinică, se constată frecvent pacienți depresivi care nu relatează simptomele menționate anterior și care consultă diferiți medici pentru:

- tulburări de somn
- tulburări de apetit
- pierderea energiei, fatigabilitate
- cefalee
- algii viscerale (constricție toracică, apăsare cardiacă sau dificultăți respiratorii)
- palpitații
- tulburări de tranzit
- uscarea mucoaselor sau hipersalivație
- diminuarea sau pierderea libidoului.

Aceste acuze sunt nesistematizate și examenul clinic și paraclinic nu pot identifica suferințe somatice. Când sunt chestionați, acești pacienți recunosc însă pierderea interesului sau a plăcerii pentru activități obișnuite ceea ce poate ghida clinicianul către diagnosticul de tulburare depresivă.^{92IV}

Antecedente heredo-colaterale: sunt importante deoarece depresia apare mai frecvent în anumite familii. Interesează în special cazurile de:

- depresie sau alte afecțiuni psihiatrice
- suicid, violență sau omucideri în familie.^{87IV}

Antecedentele heredo-colaterale pozitive nu pot constitui însă un criteriu în diagnosticarea cazului curent.⁸⁹ **IIb**

Antecedente personale fiziologice: sunt importante date privind etapele de viață ale femeii care cresc vulnerabilitatea pentru depresie: sarcina, nașterea și lehozia, contracepția hormonală, menopauza și terapia de substituție hormonală.^{92IV}

Antecedente personale patologice psihiatrice

- tabagism
- alcoolism
- consum de droguri
- diagnostice, spitalizări și tratamente anterioare
- comportamente suicidare sau violente^{87IV}

somatice - sunt importante:

- condițiile medicale care pot cauza sau se pot însoți de simptome depresive⁸⁷:

Boli endocrine	hipo- sau hipertiroidie, hiperparatiroidie, hipopituitarism, boala Cushing, boala Addison, diabet zaharat
Boli infecțioase	pneumonie, hepatite, mononucleoză infecțioasă, infecția HIV, toxoplasmoză, sifilis terțiar
Colagenoze	lupus, artrită reumatoidă, colagenoze mixte
Boli de nutriție	aport excesiv de vitamina B ₆ , B ₁₂ sau deficiență de folati, deficiență de tiamină, pelagră
Boli neurologice	accident vascular cerebral, scleroza multiplă, boala Parkinson, demență, traumatisme craniene, hematom subdural cronic, epilepsie, tumorile sistemului nervos central, tulburări de somn
Neoplazii	oricare dar în special, tumori abdominale (gastro-intestinale), sindroame paraneoplazice, carcinomatoză, boli hematologice maligne
Boli cardiace	cardiopatie ischemică, insuficiența cardiacă congestivă
Diverse	anemie, astm bronșic, BPOC, emfizem, durere cronică, oprirea fumatului și orice altă boală cronică

- agenții farmacologici sau substanțe toxice care pot cauza simptome depresive⁸⁷:

Medicație cardiovasculară	propranolol, diuretice tiazidice, digoxin
Hormoni	contraceptive orale, glucocorticoizi, steroizi anabolizanți
Antiinflamatorii	antiinflamatori nesteroidiene,
Citostatice	cicloserina, vincristina, vinblastina
Antiemetice	metoclopramida
Medicație psihiatrică	benzodiazepine, sedative-hipnotice, antipsihotice, anticolinergice
Altele	narcotice, cimetidina, ranitidina, baclofen, alte miorelaxante, etambutol, disulfiram
Droguri	toate pot provoca sau exacerba depresia în oricare fază (intoxicația acută și cronică, sevraj)
Toxice	intoxicația cu metale grele, alcool, insecticide anticolinesterazice

Istoricul afecțiunii

Sunt importante date precum: debutul simptomelor, durata, severitatea și recurența lor, prezența ideilor suicidare, tratamente anterioare.^{87IV}

Trebuie identificate și situațiile existențiale asociate cu depresia:

- boala
- probleme conjugale
- stresul la locul de muncă
- abuzul (violența domestică, abuzul fizic sau sexual).^{88IV}

Condiții de viață și muncă - pot reprezenta factori de risc pentru depresie:

- stresul și inechitățile la locul de muncă
- status socio-economic (nivel scăzut de educație și venit, lipsa adăpostului)
- izolarea
- mediul urban de domiciliu. (v. Cap. factori de risc)

8.1.2 EXAMENUL CLINIC - trebuie realizat în concordanță cu rezultatele anamnezei pentru afirmarea sau infirmarea afecțiunilor somatice sugerate de aceasta. Pentru excluderea afecțiunilor care se manifestă prin sau care produc simptome depresive (tabelul 1) este necesară efectuarea unui examen clinic complet.

Conform literaturii psihiatrice clasice, ar pleda pentru diagnosticul de tulburare depresivă următoarele date relevate de inspecția pacientului:

- faciesul depresiv caracterizat prin: culoare teroasă, trăsături hipomobile, privire fixă, sobră, lipsită de strălucire, ațintită în jos, sprâncene și frunte încruntată (semnul OMEGA), buze strânse cu comisuri căzute;
- poziția gârbovită cu prăbușirea posturii astfel ca bolnavul pare îmbătrânit înainte de vreme;
- ținuta vestimentară neglijată;
- mers încet, gesturi lente, rare, de mică amplitudine;
- stare de prostrație în cazuri grave.

Pe parcursul consultației se constată că pacientul nu poate urmări eficient conversația, nu se poate concentra, vorbește puțin, răspunde monosilabic pe un ton stins întretăiat de suspine și gemete, prezintă o idee săracă care poate ajunge în cazuri grave la o stagnare a gândirii asupra unei singure idei sau la un vid ideativ. Uneori sunt prezente deliruri sau halucinații.

Există situații în care pacienții depresivi manifestă grade variate de agitație psihomotorie de la neliniște până la raptus.^{92IV}

8.1.3 INVESTIGAȚII

Pot fi necesare investigații variate de la caz la caz funcție de comorbidități și pentru un diagnostic diferențial corect:

- hemoleucogramă
- glicemie, lipidogramă, acid uric, creatinină, calciu, magneziu, sodiu, potasiu, clor seric, proteine serice, albumine/ globuline, bilirubină, fosfataza alcalină, LDH, transaminaze, fier seric,
- TSH.

Pot fi solicitate explorări adiționale precum:

- EKG – când există factori de risc pentru boli cardiovasculare, la persoane peste 50 de ani sau în caz de tratamente cu antidepressive tricyclice sau litiu
- EEG - în caz de comițialitate
- RMN – în boli neurologice
- Teste imunologice – când se suspectează colagenoze.^{87IV}

8.2. SCREENINGUL DEPRESIEI

Se poate realiza în populația generală sau numai la pacienții cu risc crescut de tulburare depresivă aplicând un chestionar cu 2 întrebări 90:

1. V-ați pierdut interesul sau plăcerea pentru activitățile obișnuite în ultima lună?
2. V-ați simțit trist, demoralizat sau neajutorat în ultima lună?

Screeningul depresiei pe baza acestui chestionar prezintă o sensibilitate de 96% dar o specificitate de 57%. Chestionarul cu 2 întrebări este un instrument util în depistarea depresiei adultului în medicina primară. Are caracteristici similare cu alte teste de screening și este mai rapid.^{96IIb}

Dacă răspunsul este pozitiv la ambele întrebări, pacientul necesita efectuarea chestionarului de diagnostic.

8.3. DIAGNOSTICUL POZITIV AL DEPRESIEI

Se realizează, conform recomandărilor OMS, în două etape distincte:

1. completarea chestionarului autoadministrat care ridică suspiciunea prezenței unei tulburări depresive
2. confirmarea diagnosticului printr-un chestionar administrat de medic.^{91IV}

1. *Chestionarul autoadministrat* ("Major Depression Inventory" MDI) conține 10 întrebări care explorează prezența, în ultimele 2 săptămâni, a simptomelor - criteriu de diagnosticare și clasificare așa cum sunt ele enunțate de CIM 10. Pacientul trebuie să bifeze răspunsul cel mai apropiat de starea sa.

În ultimele două săptăm., cât de des...	Tot timpul	De cele mai multe ori	Mai mult de jumătate din timp	Mai puțin de jumătate din timp	Uneori	Niciodată
1. V-ați simțit indispus sau trist?	5	4	3	2	1	0
2. V-ați pierdut interesul pentru activitățile zilnice?	5	4	3	2	1	0
3. V-ați simțit lipsit de energie și putere?	5	4	3	2	1	0
4. V-ați pierdut încrederea de sine?	5	4	3	2	1	0
5. Ați avut sentimente de culpabilitate sau vină?	5	4	3	2	1	0
6. Ați simțit că viața nu merită trăită?	5	4	3	2	1	0
7. Ați avut dificultăți de concentrare ca de exemplu atunci când citiți sau vă uitați la televizor?	5	4	3	2	1	0
8a. V-ați simțit foarte obosit?	5	4	3	2	1	0
8b. V-ați simțit abătut?	5	4	3	2	1	0
9. Ați avut tulburări de somn?	5	4	3	2	1	0
10a. V-a scăzut apetitul?	5	4	3	2	1	0
10b. V-a crescut apetitul?	5	4	3	2	1	0

Pentru interpretarea chestionarului de diagnostic, la întrebările 8 și 10 se alege varianta a sau b unde s-a consemnat scorul cel mai mare.

Diagnosticul depresiei este probabil atunci când pacientul bifează 4 sau 5 pe scala chestionarului în cel puțin:

- 2 din primele 3 + 2 din ultimele 7 întrebări = DEPRESIE UȘOARĂ
- 2 din primele 3 + 4 din ultimele 7 întrebări = DEPRESIE MODERATĂ
- primele 3 + 5 din ultimele 7 întrebări = DEPRESIE SEVERĂ

2. *Confirmarea diagnosticului* se realizează printr-un interviu aplicat de medic care trebuie să identifice prezența criteriilor A,B și C din CIM10 (v. Anexa 1):

- Criteriul A: simptomele tulburării depresive trebuie să dureze **de cel puțin 2 săptămâni** în cea mai mare parte a timpului.
- Criteriul B: trebuie verificată prezența **stării depresive** (1), a **scăderii energiei** (2) și a **pierderii interesului** (simptomul 3 conform din CIM 10).

Se pot folosi întrebări de genul:

Ați fost deprimat cea mai mare parte a timpului?

 Da Nu

V-ați simțit lipsit de energie în cea mai mare parte a timpului?

 Da Nu

V-ați pierdut interesul pentru activitățile obișnuite ?

 Da Nu

- Criteriul C: prezența celorlalte simptome (din CIM 10) se poate verifica folosind următoarele întrebări:

“în ultimele 2 săptămâni, ați avut vreunul din următoarele simptome în cea mai mare parte a timpului?”

 Da Nu

Pierderea încrederii în sine sau sentimente de inutilitate ?

 Da Nu

Sentimente de auto-acuzare sau de vină?

 Da Nu

Gânduri recurente de moarte?

 Da Nu

Diminuarea capacității de concentrare?

 Da Nu

Vorbiți sau vă mișcați mai încet decât normal sau sunteți mai agitat decât de obicei ?

Da

Nu

Tulburări de somn în fiecare noapte?

Da

Nu

Apetit scăzut și/sau pierdere în greutate?

Da

Nu

După confirmarea diagnosticului de depresie, medicul va calcula punctajul corespunzător chestionarului MDI, însumând toate valorile la care s-a răspuns cu 4 sau 5. Se va realiza un scor de minim 16 și maxim 50:

- depresia ușoară: 16 - 20

- depresia medie: 24 - 30

- depresia severă: 32 - 50

Calcularea punctajului va fi necesară și ulterior, în procesul de monitorizare al afecțiunii, când va permite aprecierea evoluției sub tratament.

În concluzie, pentru **diagnosticul pozitiv și de severitate** al episodului depresiv (conform CIM 10) se poate utiliza algoritmul următor:

Algoritm de diagnostic ⁹¹

Simptome ce durează de 2 săptămâni în cea mai mare parte a timpului	F32.0 Depresia ușoară	F32.1 Depresia moderată	F32.2 Depresia severă
B1 <i>Stare depresivă?</i>	2 căsuțe	2 căsuțe	3 căsuțe
B2 <i>Energie scăzută?</i>	cu DA	cu DA	cu DA
B3 <i>Pierderea interesului?</i>			
C1 <i>Pierderea încrederii în sine?</i>	2 căsuțe	4 căsuțe	5 căsuțe
C2 <i>Sentimente de vină?</i>	cu DA	cu DA	cu DA
C3 <i>Gânduri recurente de moarte?</i>			
C4 <i>Diminuarea concentrării ?</i>			
C5 <i>Lentoare sau agitație ?</i>			
C6 <i>Tulburări de somn?</i>			
C7 <i>Tulburări de apetit?</i>			
Scor chestionar autoadministrat	16 - 20	24 - 30	32 - 50

8.4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL TULBURĂRII DEPRESIVE poate fi dificil implicând o multitudine de afecțiuni atât psihice cit și organice. Se vor avea în vedere:

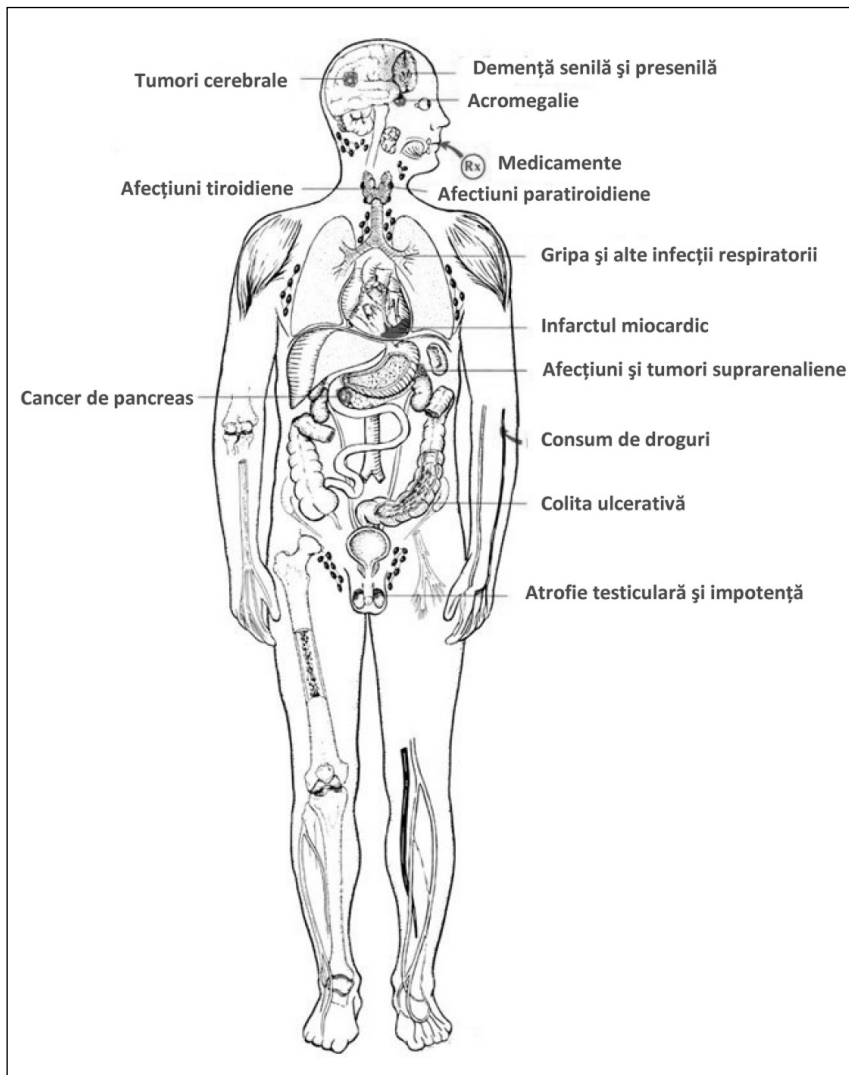
A. afecțiuni somatice: un număr important de boli organice se pot asocia cu simptome depresive. Formula mnemotehnică **VINDECAȚI** poate ajuta la enumerarea acestora:

1. **V** - afecțiuni vasculare: infarctul de miocard, insuficiența cardiacă congestivă, ateroscleroza cerebrală
2. **I** - boli infecțioase: sifilis, encefalită, tuberculoză, abcese cerebrale, gripa, pneumonia și alte stări infecțioase prelungite
3. **N** - neoplazii: tumori cerebrale, ale glandelor endocrine, pancreatice și orice tumoră cu metastaze
4. **D** - boli degenerative (demențele) și deficite vitaminice (pelagra)
5. **E** - afecțiuni endocrine: hipopituitarism, acromegalia, hipo și hipertiroidie, hipo și hiperparatiroidie, diabet zaharat, insulinom, hipogonadism, menopauza, sindrom Cushing, insuficiența adrenală
6. **C** - congenitale: epilepsia, distrofia musculara, ataxia Friedreich și depresia asociată variatelor malformații congenitale cardiace sau multiorganice
7. **A** - boli autoimune: scleroza multiplă și lupusul eritematos
8. **T** - traumatisme: depresia posttraumatică, astenia neurocirculatorie, sindromul postcontuzional
9. **I** - intoxicații cu: plumb, alcool, brom; hipo și hipercalcemia, hipopotasemia, uremia, anoxia din bolile respiratorii cronice, anemia, terapia cortizonică etc. ^{94IV}

B. cu afecțiuni psihiatrice

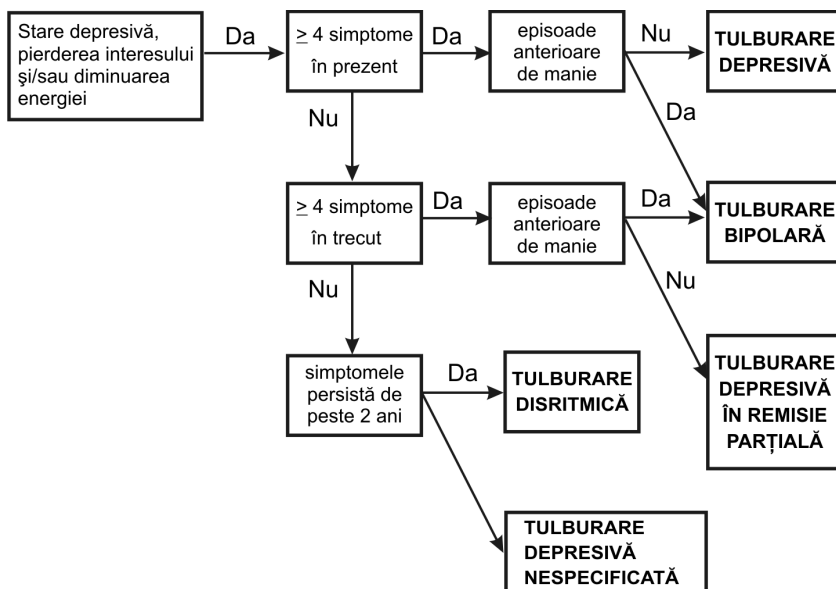
- distimia - reprezintă o forma cronică de depresie care durează de cel puțin doi ani și care se manifestă prin simptome mai puține și mai puțin severe. Simptomele nu îndeplinesc criteriile de diagnostic ale tulburării depresive. ^{87IV}
- tulburarea mixtă anxioasă și depresivă – există unele simptome specifice ambelor tulburări dar care nu întrunesc criteriile de diagnostic pentru nici una din cele două afecțiuni .
- tulburarea de adaptare cu simptome depresive – stare depresivă ușoară, tranzitorie care survine în urma expunerii la un factor stresant. Simptomele nu îndeplinesc criteriile de diagnostic ale tulburării depresive.

Reprezentarea schematică a afecțiuni lor cu care se face diagnosticul diferențial al episodului depresiv



- doliul – reprezintă o reacție normală la o pierdere majoră – decesul unei rude apropiate sau prieten. Pot exista multe din simptomele depresiei dar persoanele aflate în aceasta situație nu manifestă sentimente de inutilitate sau vină și nu au ideea suicidală. Durată simptomelor este variabilă dar în general acestea se remit sau se atenuează în câteva luni.^{87,93}IV
- tulburarea bipolară – constă în alternarea episoadelor maniacale și a celor depresive, această alternanță fiind întreruptă de perioade de normalitate.
- demența – pot exista simptome depresive dar coexistă cu deficitul cognitiv.
- tulburări schizoafective – prezintă episoade psihotice în absența tulburărilor de dispoziție.

Algoritm de diagnostic diferențial al tulburărilor de dispoziție ⁹⁵:



9.5. EVALUAREA RISICULUI SUICIDAR: trebuie realizată atât inițial cât și pe parcursul tratamentului până la remiterea totală a simptomelor.

Riscul suicidar apare la unii depresivi mai adesea în faza precoce a recuperării decât în faza acută a bolii. ⁸⁷IV

ETAPELE SCREENINGULUI RISCULUI SUICIDAR⁹⁷IV

1. Pacienții depresivi trebuie întrebați dacă au gânduri de moarte sau suicid sau dacă se simt disperați și că viața nu mai merită trăită.
2. Dacă răspunsul este pozitiv, trebuie întrebați despre planurile de suicid.
 - Cât de mult se gândesc la suicid?
 - S-au gândit la o metoda de suicid?
 - Au acces la materialele necesare suicidului?
 - Și-au luat rămas bun sau au scris note de adio?
 - Care sunt condițiile speciale care ar grăbi suicidul?
 - Ce ar putea împiedica suicidul?
3. Evaluarea factorilor de risc pentru suicid:
 - a) psihosociali
 - sexul masculin
 - vârsta avansată
 - celibatar sau care trăiește singur
 - b) anamneza
 - tentativă anterioară de suicid
 - istoric familial de suicid
 - istoric familial de abuz de substanțe
 - c) clinic/diagnostic
 - deznădejde
 - fenomene psihotice
 - boli cronice
 - abuz de substanțe
4. Este necesară consultație psihiatrică și tratament de urgență dacă:
 - gândurile de suicid sunt persistente
 - pacientul are istoric de tentativă de suicid sau un plan actual de suicid
 - pacientul are câțiva factori de risc pentru suicid.

9. TRATAMENTUL TULBURĂRII DEPRESIVE

Acest ghid de practică formulează recomandări privind tratamentul depresiei ușoare și moderate al cărui management poate fi efectuat de medicul de familie.

RECOMANDĂRI

R7 Psihoterapie în episodul depresiv ușor	A
R8 Psihoterapie sau farmacoterapie în episodul depresiv moderat	C

Metodele terapeutice pentru depresie pot fi grupate în următoarele categorii:

- Psihoterapie
- Farmacoterapie
- Alte metode terapeutice

Acestea se pot folosi singure sau în asociere în funcție de forma clinică, de evoluția anterioară, de comorbidități, de preferințele pacientului și de disponibilul de personal calificat în a aplica terapiile psihologice.

Indiferent de metoda aleasă, tratamentul trebuie să fie potrivit, eficient, optimal, asociat cu efecte adverse minime și acceptat de pacient.

Obiectivele tratamentului sunt următoarele:

1. remisia tuturor semnelor și simptomelor depresiei
2. **reintegrarea ocupațională și psihosocială a pacientului depresiv**
3. reducerea riscului pentru recădere și recurență.⁸⁸IV

După ghidul NICE⁶⁸ intervențiile terapeutice adresate depresiei pot fi grupate în 5 trepte în funcție de forma clinică a bolii:

Pașii intervențiilor terapeutice în depresie

Cine acordă îngrijiri	Forma clinică	Intervenția
Pas 5: Servicii psihiatrice spitalicești; Echipa de criză	Depresia cu risc vital, neglijare severă a propriei persoane	Medicație, tratament combinat, terapie electroconvulsivantă
Pas 4: Specialiștii de sănătate mentală, inclusiv echipa de criză	Depresia rezistentă la tratament, recurentă, atipică și psihotică, formele cu risc semnificativ	Medicație, intervenții psihologice complexe, tratament combinat
Pas 3: Echipa îngrijiri primare Servicii ambulatorii de sănătate mentală	Depresia moderată sau severă	Medicație, intervenții psihologice, suport social
Pas 2: Echipa îngrijiri primare Servicii ambulatorii de sănătate mentală	Depresia ușoară	Supraveghere atentă, self- help facilitat, TCC computerizată, exerciții fizice, scurte intervenții psihologice
Pas 1: Echipa îngrijiri primare (medicul de familie, asistentul medical)	Recunoașterea depresiei	Evaluare

9.1. PSIHOTERAPIA

RECOMANDĂRI

R9 Utilizarea terapiei cognitiv comportamentale în tratamentul ambulatoriu al tulburării depresive ușoare și moderate, acută cât și în terapia de întreținere și profilactică.	A
R10 Utilizarea terapiei interpersonale în tratamentul ambulatoriu al tulburării depresive ușoare și moderate, acute cât și în terapia de întreținere și profilactică.	A
R11 PBL în tratamentul depresiei ușoare la adult în medicina primară.	A
R12 Consilierea ca modalitate de tratament a depresiei ușoare în medicina primară.	B

În tratamentul depresiei ușoare și moderate, intervențiile psihologice furnizate de psihologi acreditați reprezintă o alternativă.

Între farmacoterapie și psihoterapie nu sunt diferențe majore în ceea ce privește eficiența; alegerea uneia dintre ele trebuie să se bazeze pe criterii precum prezența contraindicațiilor, accesul la tratament și preferințele pacienților. ⁹⁸**Ia**

Psihoterapia s-a dovedit utilă și în combinație cu terapia medicamentoasă crescând complianța. ⁹⁹**Ia** Asocierea se recomandă în depresiile cronice; nu s-au demonstrat beneficii în cazurile ușoare sau moderate noncronice. ²⁴⁴**Ia**
¹⁰⁰**III**

Tratamentul psihologic pentru depresie este frecvent recomandat și după eșecul medicației. ¹⁰¹**Ia**

Metodele psihoterapeutice cuprind:

1. terapia cognitiv comportamentală (TCC)
2. terapia interpersonală (TIP)
3. terapia prin rezolvarea problemelor ("Problem solving therapy"- PBL)
4. consilierea
5. psihoterapia psihodinamică de scurtă durată
6. terapia psihologică de scurtă durată
7. terapia de cuplu
8. terapia comportamentală. ⁶⁸**IV**

Dintre acestea, primele 4 constituie metode a caror eficiență a fost dovedită.

Liste ale psihoterapeuților cu liberă practică din România pot fi găsite pe site-urile Federației Române de Psihoterapie ((<http://www.psihoterapie.ro/>) și Colegiului Psihologilor din România (<http://www.copsi.ro/>).

I. TERAPIA COGNITIV COMPORTAMENTALĂ (TCC)

TCC este o intervenție psihologică structurată care derivă din modelul comportamental al tulburărilor afective în care pacientul:

- colaborează cu un psihoterapeut pentru a identifica tipurile și efectele gândurilor, credințelor și interpretărilor asupra simptomelor, sentimentelor și/sau a problemelor actuale,
- dezvoltă abilități de a identifica, monitoriza și contracara gândurile, credințele și interpretările legate de simptomele sau problemele țintă,
- deține abilități adecvate pentru rezolvarea problemelor. ⁶⁸**IV**

TCC pornește de la premisa că gândirea și autoevaluarea nu sunt doar simptome colaterale ale depresiei ci joacă un rol central în depresogeneza și întreținerea ei.

TCC urmărește triada:

- imagine negativă despre sine (“sunt inutil”),
- evaluare negativă a mediului ambiant ostil și rece (“nimeni nu mă apreciază”)
- proiectare negativă a viitorului (“nu voi fi fericit niciodată”). ⁹²**IV**

Conform rezultatelor unei metaanalize din 2002, TCC ca și TIP și farmacoterapia poate fi considerată prima linie de tratament în depresia ușoară și moderată a pacienților nespitalizați. ¹⁰³**Ia**

TCC poate fi la fel de eficientă ca și medicația în tratamentul inițial al depresiei moderate și severe; gradul de eficiență poate depinde decisiv de experiența și expertiza psihoterapeutului. ¹⁰⁹**Ib**

În ceea ce privește prevenția recăderii după remisie, TCC este la fel de eficientă ca și fluoxetina; asocierea lor nu a adus beneficii. ¹¹⁰**Ib** Terapia combinată a fost mai eficientă însă la pacienții vârstnici cu depresie severă. ¹¹¹**Ib**

Analizând cost-eficiența mai multor alternative terapeutice printre care și TCC, s-a concluzionat ca nu există diferențe semnificative între acestea. ¹¹²**Ib** Această metodă de terapie a depresiei pare a fi mai cost-eficientă dacă este efectuată într-un serviciu public de sănătate decât într-unul privat. ¹¹³**Ia**

Deși pe termen scurt psihoterapia incluzind TCC a fost mai eficientă față de îngrijirile uzuale din medicina primară, după un an nu au existat diferențe semnificative. ¹¹⁴**Ib**

Noile modele de psihoterapie pentru depresie (TCC telefonic și computerizat) pot îmbunătăți accesul și motivația pacienților de a urma tratamentul crescând semnificativ satisfacția și rezultatele clinice. ¹¹⁵**Ib** ¹¹⁶**Ia**

II. TERAPIA INTERPERSONALĂ (TIP)

Terapia interpersonală este o intervenție psihologică structurată în care psihologul și pacientul colaborează pentru identificarea problemelor cheie legate de conflicte interpersonale, doliu, abilități sociale și a efectelor acestora asupra simptomelor și sentimentelor curente pe care caută să le reducă învățând să le accepte și să le rezolve.

La fel ca și în cazul altor tratamente, terapia interpersonală nu poate fi considerată un tratament universal pentru depresie. ¹⁰²**III**

O metaanaliză publicată în 2002 arată că TIP ca și TCC și farmacoterapia poate fi considerată prima linie de tratament în depresia ușoară și moderată a pacienților nespitalizați.¹⁰³**la**

Un studiu ulterior demonstrează că TIP este o formă eficientă de psihoterapie pentru tulburarea depresivă și poate fi superioară altor forme de psihoterapie. Rezultatele acestei cercetări arată că:

1. TIP este superioară TCC și placebo.
2. efectul TIP a fost similar cu al medicației
3. asocierea TIP cu medicația nu a adus beneficii.

Studiul a urmărit eficiența TIP atât în tratamentele acute cât și în cele de întreținere și profilactice.¹⁰⁴**la**

Există dovezi care arată că TIP îmbunătățește relațiile interpersonale spre deosebire de TCC care pare să reducă mai ales riscul abandonului terapeutic.¹⁰⁵**III**

La populația vârstnică, asocierea TIP cu nortriptilina este o alternativă terapeutică în special pentru prevenirea recăderilor fiind mai eficientă în menținerea integrării sociale comparativ cu monoterapia.^{106,107,108}**lb**

III. TERAPIA PRIN REZOLVAREA PROBLEMELOR ("PROBLEM SOLVING THERAPY" - PBL)

Se definește ca o intervenție psihologică structurată în care pacientul și psihoterapeutul

- identifică și prioritizează problemele principale,
- identifică sarcini specifice și fezabile care să ducă la rezolvarea problemelor,
- dezvoltă aptitudini necesare pentru a face față problemelor specifice.⁶⁸**IV**

PBL poate fi aplicată în medicina primară de către medicii de familie sau de asistente care au beneficiat de o pregătire specială în acest domeniu. Într-un trial controlat randomizat s-a găsit că PBL este la fel de eficient ca amitriptilina și mult mai eficientă decât placebo la pacienții cu depresie ușoară. Pacienții au fost satisfăcuți de această metodă terapeutică care s-a dovedit fezabilă și a necesitat numai 3 ore și jumătate.¹¹⁸**lb**

Deși inițial pacienții au fost mai încrezători în recuperarea prin terapie medicamentoasă decât prin PBL efectuată de asistente, s-a dovedit că asocierea PBL cu medicația este eficientă și produce un grad crescut de satisfacție.¹¹⁹**lb**

Prin compararea PBL cu psihoeucația de grup la adulții cu depresie

ușoară s-a demonstrat că aderența la PBL este superioară, rata de abandon fiind semnificativ mai scăzută.¹¹⁵**lb**

În medicina primară PBL este o opțiune terapeutică și în tratamentul pacienților vârstnici cu depresie ușoară. Un trial controlat randomizat publicat în 2000 arată că utilizarea PBL ameliorează simptomele depresiei în aceeași măsură dar mai rapid decât placebo.¹¹⁷**lb**

IV. CONSILIEREA

Consilierea este un proces sistematic care oferă individului posibilitatea de a explora, defini, clarifica și rezolva probleme, de a lua decizii, de a face față crizelor și de a îmbunătăți relațiile cu ceilalți. Este un termen generic care descrie o gamă largă de intervenții (psihodinamice, sistemice sau cognitive – comportamentale) ale unui consilier care lucrează cu pacienții de obicei în medicina primară.⁶⁸**IV**

O metaanaliză publicată în 2003 compară eficiența consilierii cu îngrijirile uzuale furnizate de medicii de familie, cu TCC și cu terapia antidepresivă. Pe termen scurt consilierea a dovedit o eficiență clinică mai mare decât îngrijirile uzuale. Acest rezultat nu s-a confirmat pe termen lung.

Consilierea poate fi utilă ca modalitate de tratament în medicina familiei pentru sănătatea mintală deși duce la îmbunătățiri modeste.¹²⁰**la**, ¹¹⁴**lb**

9.2. AUTO-ÎNGRIJIREA (“SELF-HELP”)

RECOMANDARE

R13 Se recomandă intervențiile de autoîngrijire facilitată bazate pe terapie cognitiv-comportamentală în terapia depresiei ușoare a adultului	B
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Numeroase publicații de specialitate arată că accesul pacienților la psihoterapia dovedit eficientă este dificil din cauza numărului limitat de specialiști cu pregătire adecvată. Intervențiile psihologice minime dezvoltate mai ales în SUA și cunoscute în literatura anglofona sub termenul generic de “self-help” ar putea constitui o soluție la problema listelor de așteptare. Bazate cel mai adesea pe tehnici de terapie cognitiv-comportamentală, aceste intervenții se adresează formelor ușoare și moderate de depresie și anxietate dar și altor probleme psihiatrice precum: dependența de substanțe, tulburărilor de alimentație, stresului

posttraumatic. Auto-îngrijirea are la bază o metodă terapeutică standardizată care permite persoanei să se ajute pe sine însăși fără un aport semnificativ din partea terapeutului. Este esențial însă ca metoda să fie înțeleasă de pacient care s-o aplice astfel independent (“pure/unsupported self-help”). Există și varianta de auto-îngrijire facilitată care implică scurte sesiuni susținute de terapeut (“guided/supported self-help”).

Terapeuții pot fi atât psihologi cât și medici sau asistente dar și personal paramedical care **a primit pregătire de specialitate în acest domeniu.**

Metodele de self-help folosesc o serie de materiale precum: cărți tipărite (“biblioterapie”), documente pe suport electronic, audio sau video precum și programe interactive pe internet. Varietatea acestor forme de prezentare încearcă să satisfacă preferințele pacienților; biblioterapia rămâne însă cea mai utilizată. Cărțile de self-help sunt foarte populare și se afla adesea în topurile vânzărilor. Se apreciază că în SUA apar anual circa 2000 de astfel de materiale. Foarte puține dintre ele sunt însă verificate prin studii și eficiența lor dovedită. Nu în ultimul rând trebuie subliniat că materialele de self-help sunt diferite de cele care au drept scop educația pacienților. Obiectivele intervențiilor de self-help sunt terapeutice și, deci, diferite de educația pacienților care-și propune numai informarea acestora cu privire la boală și acest lucru trebuie avut în vedere de cei care produc astfel de materiale dar și de cei care le recomandă. ¹²²III ⁶⁸IV

Este “self-help” eficient în tratarea depresiei?

Studiile asupra acestei metode terapeutice au relevat că:

- self-help nu a adus beneficii pacienților de pe lista de așteptare. ¹²³lb
- în medicina primară se pot implementa servicii de self-help facilitat de asistente special pregătite. ¹²¹lb
- biblioterapia bazată pe TCC este utilă pentru unele persoane când se oferă și facilitare adițională (guided self-help). ^{124,125}la
- programele de self-help administrate prin internet ar trebui incluse între variantele de tratament pentru depresia ușoară și moderată. ^{126,127}lb

Concluzia generală a autorilor este ca sunt necesare studii suplimentare în medicina primară pentru a investiga cost-eficiența self-help ca și cea mai potrivită formă și prezentare a materialelor.

În *România* nu au putut fi identificate programe de pregătire a terapeuților în această metodă și nici materiale adresate pacienților.

9.3. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

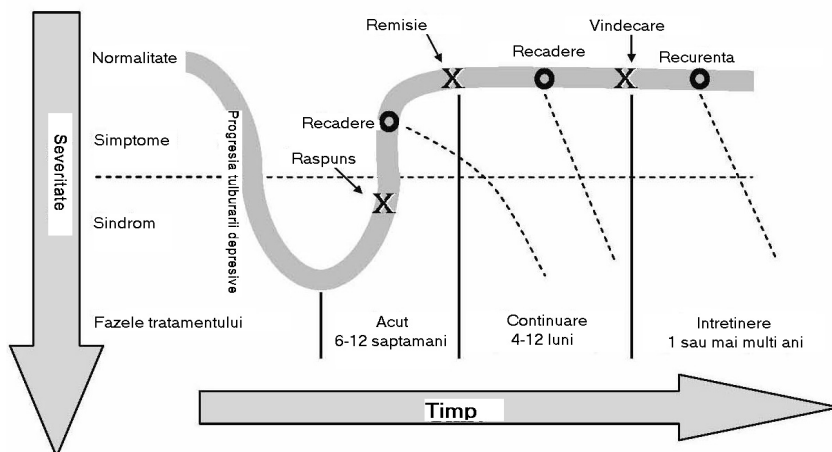
RECOMANDĂRI

R14 Durata fazei acute a tratamentului antidepresiv să fie de 10 -12 săptămâni.	A
R15 Durata fazei de continuare a tratamentului antidepresiv să fie de cel puțin 6 luni după remisiunea episodului depresiv.	C
R16 Tratament de întreținere numai la pacienții care prezintă factori de risc pentru recurență.	C
R17 Durata fazei de întreținere a tratamentului antidepresiv să fie de 2 ani la pacienții care au prezentat 2 sau mai multe episoade depresive însoțite de tulburare funcțională semnificativă.	C

Medicația antidepresivă este utilizată de peste patruzeci de ani în tratamentul depresiei deși mecanismele de acțiune sunt încă incomplet înțelese. Cercetările s-au focalizat asupra perturbărilor în neurotransmisia cerebrală și a mecanismelor care mediază, la nivel celular, modificările pe termen lung care se produc în funcționarea neuronilor sub acțiunea antidepresivelor.

Tendința actuală în tratamentul tulburării depresive majore este aceea de standardizare. Se diferențiază astfel: tratamentul episodului acut și tratamentul de întreținere.¹²⁸**IV**

Pentru o mai bună înțelegere, Kupfer și colaboratorii¹⁹⁷ au imaginat următoarea schema care surprinde evoluția sub tratament a tulburării depresive:



După: Kupfer DJ: Long-treatment of depression. J Clin Psychiatry 1991;52(Suppl):28-34

a) Tratamentul episodului depresiv

Tratamentul farmacologic al episodului acut cuprinde două faze:

- **faza acută:** are ca scop înlăturarea tuturor simptomelor și semnelor episodului depresiv curent și reintegrarea psihosocială și ocupațională a pacientului (remisia). Remisia (absența simptomelor necesare diagnosticului) poate surveni spontan sau cu tratament. Dacă starea pacientului se îmbunătățește semnificativ, chiar dacă nu s-a remis complet, se declară că pacientul a **răspuns** la tratament. Răspunsul la tratament desemnează o ameliorare cu cel puțin 50% a simptomatologiei depressive însoțită de o îmbunătățire moderată a stării generale. ¹²⁸**IV**

Tratamentul antidepresiv în faza acută ar trebui să fie aplicat o perioadă de timp suficient de lungă pentru a permite evaluarea răspunsului pacientului (sau lipsa răspunsului). Tratamentul este considerat eficient, dacă după 4-6 săptămâni de terapie medicamentoasă sau 6-8 săptămâni de psihoterapie, apare cel puțin un **răspuns parțial** (definit drept o scădere a severității simptomelor cu 25-49%). Un tratament cu antidepresive timp de 10-12 săptămâni determină în general o remisie a simptomelor, deși o deplină însănătoșire a funcțiilor psihosociale necesită mai mult timp. ⁸⁸**IV**

Acest lucru este susținut de rezultatele unui trial controlat randomizat care demonstrează importanța extinderii perioadei de tratament pentru depresie peste 8 săptămâni. În acest studiu mai mult de jumătate dintre pacienții care nu au răspuns la tratament după 8 săptămâni, au obținut remisia după 24 de săptămâni. ¹²⁹**lb**

Dacă pacientul arată un răspuns parțial la tratament după 4-6 săptămâni, același tratament ar trebui să fie continuat încă 4-6 săptămâni. Dacă pacientul **nu răspunde deloc** (scăderea sub 25% a severității simptomelor) timp de 6 săptămâni sau răspunde parțial după 10 – 12 săptămâni, trebuie luată în considerare altă opțiune terapeutică. (vezi algoritm) ⁸⁸**IV**

- **faza de continuare** a tratamentului antidepresiv se întinde pe o perioadă de cel puțin 6 luni după remisie și are ca scop prevenirea recăderilor (reaparitia simptomelor episodului curent suficient de severe pentru a întruni criteriile sindromului depresiv în mai puțin de 6 luni după remisie). Pacientul care este asimptomatic pentru cel puțin 6 luni după faza acută a unui episod, este declarat remis. Odata remis, tratamentul de continuare poate fi oprit. ^{128,130}**IV**

b) **Tratamentul de întreținere**

Tratamentul de întreținere are ca scop profilaxia recurențelor. Un nou episod (**recurența**) poate să apară mai târziu, după luni sau ani.

Tratamentul de întreținere va fi indicat **numai** în prezența factorilor de risc pentru recurență și anume:

- persistența simptomatologiei reziduale
- prezența recurențelor multiple în antecedente
- prezența eredității încărcate (antecedente heredo-colaterale psihiatrice)
- prezența riscului de suicid și a tentativelor anterioare
- prezența de comorbidități severe: tulburare de personalitate, abuz de droguri, abuz de alcool
- durata mare a episoadelor anterioare
- prezența distimiei
- debutul precoce al afecțiunii și prezența a cel puțin 2 episoade anterioare.^{128IV}

Majoritatea experților recomandă continuarea tratamentului cu medicație antidepresivă:

- timp de 2 ani la pacienții care au prezentat 2 sau mai multe episoade depresive însoțite de tulburare funcțională semnificativă,^{68IV}
- pentru cel puțin un an dacă pacientul a prezentat un singur episod de depresie severă,
- pentru 1-3 ani la pacienții cu două episoade severe,
- pentru mai mult de 3 ani dacă există antecedente de 3 sau mai multe astfel de episoade. 131IV

Sunt trei **maniere de răspuns la antidepresive:**

- remisie completă (un procent situat în jurul valorii de 50%);
- remisie parțială (aproximativ 30%);
- lipsa unui răspuns (într-un procent îngrijorător de 20%).

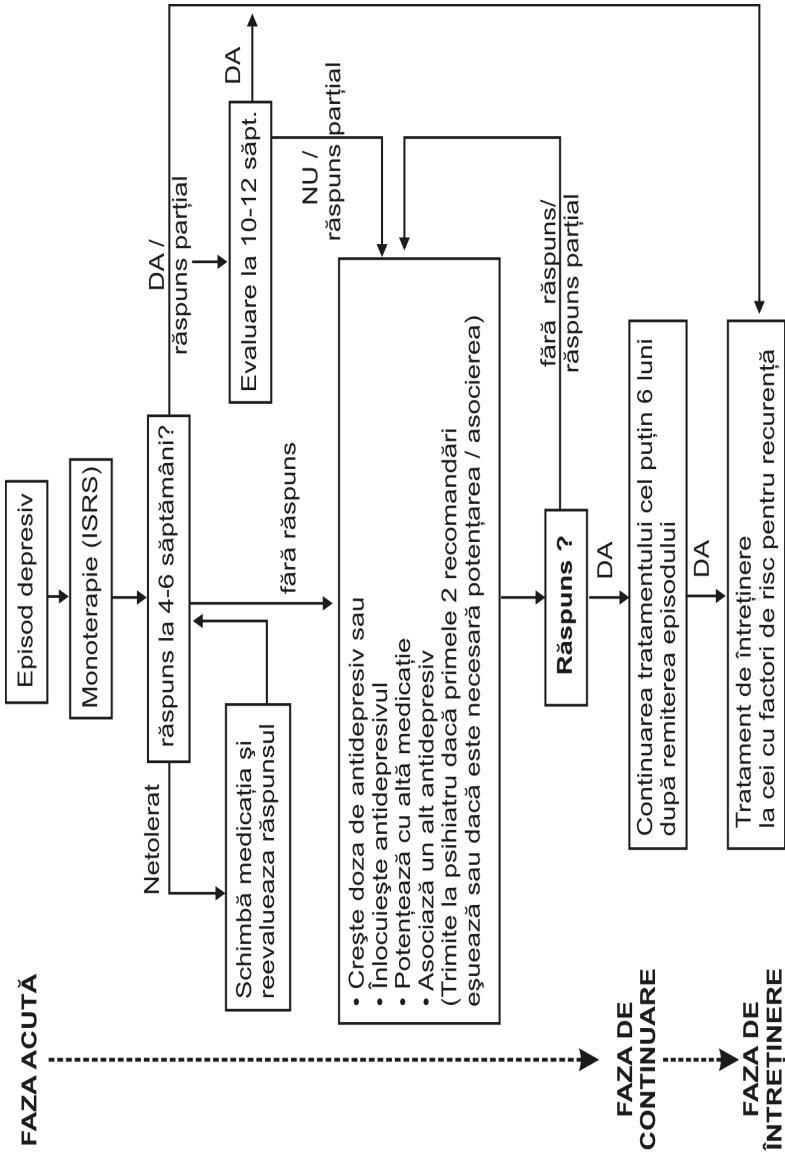
Dacă adăugăm la aceste date faptul că populația cu care se întâlnește medicul practician este mult diferită de loturile pe care se fac astfel de studii (condiții somatice sau psihiatrice comorbide, tulburări de personalitate, risc suicidar ș.a) putem presupune că ratele de răspuns la antidepresive sunt chiar mai mici. Din acest motiv, în ultimii ani a crescut gradul de preocupare privind așa-numitele forme reziduale, rezistente și respectiv, cele refractare la tratament. ^{128IV}

Cauzele rezistenței la tratamentul antidepresiv:

- diagnostic incorect
- tratament incorect (posologie inferioară dozei terapeutice, durată prea scurtă de tratament)
- efecte secundare ale tratamentelor
- schemă terapeutică complicată
- interacțiuni medicamentoase
- lipsă de eficacitate percepută
- comorbidități medicale sau psihiatrice nediagnosticate
- agravare sau simptomatologie reziduală a bolii subiacente
- noncompliantă sau compliantă deficitară
- vârstă înaintată
- sex feminin
- antecedente de disfuncție tiroidiană
- antecedente familiale de tulburări ale dispoziției
- stresori psihosociale - pierderi multiple
- slabă colaborare cu clinicianul
- statut socio-cultural scăzut
- depresie cu adevărat refractară la tratament. ²³⁸IV

Aderența la tratament reprezintă aspectul cheie al tratamentului depresiei însă acest deziderat se dovedește dificil de atins. Încercarea de a identifica o metodă de creștere a complianței pacienților la tratament nu a dus la rezultate concludente.¹³²lb

Algoritm de tratament al episodului depresiv ⁸⁸:



Clasificarea antidepresivelor este și în prezent un subiect controversat datorită intricării mecanismelor de acțiune ale acestora. Retinem următoarea clasificare simplificată:

Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Fluoxetina (Fluoxin, Fluran, • Magrilan, Fluoxetine, Prozac) • Fluvoxamina (Fevarin, Fluvoxamine • Paroxetina (Arketis, Seroxat, Rexetin, Paxeten, Paluxetil) • Sertralina (Serlift, Asentra, Stimuloton, Zoloft) • Citalopram (Citaloran, Linisan) • Escitalopram (Cipralex)
Antidepresivele triciclice (ATC)	<ul style="list-style-type: none"> • Imipramina • Amitriptilina (Amitriptilin) • Dezipramina • Clomipramina (Anafranil) • Dibenzepina • Doxepina (Doxepin) • Opipramol
Inhibitori de recaptare ai serotoninei și noradrenalinei (IRSN)	<ul style="list-style-type: none"> • Venlafaxina (Efectin, Velaxin, Venlafaxina) • Milnacipran (Ixel) • Duloxetina (Cymbalta)
Antidepresive atipice	<ul style="list-style-type: none"> • Reboxetina • Bupropion (Wellbutrin) • Mirtazapina (Remeron, Mirzaten, Esprital) • Trazodon (Trittico) • Mianserina (Mianserin) • Tianeptin (Coaxil)
Inhibitorii de monoaminoxidază (IMAO)	<ul style="list-style-type: none"> • Fenzilina • Moclobemid • Selegilina (Selegos, Jumex, Als-selegilina)
Timostabilizatoare	<ul style="list-style-type: none"> • Lithium • Carbamazepina • Valproat de sodiu • Valpromid • Lamotrigine (Lamictal, Lamotrigine)

Medicația antidepresivă: doze recomandate, efecte secundare și interacțiuni medicamentoase

1. Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS)

RECOMANDĂRI

Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei se recomandă ca medicație de primă linie în terapia tulburării depresive:	
<u>R18</u> Escitalopram în doza de 10-20 mg pe zi în tratamentul episodului acut și de întreținere	A
<u>R19</u> Citalopram în doza de 20-40 mg/zi în tratamentul episodului acut și de întreținere	A
<u>R20</u> Sertralina în doza de 50-200 mg/zi în tratamentul episodului acut	A
<u>R21</u> Fluoxetina în doza de 20-80 mg/zi în tratamentul episodului acut și de întreținere	A
<u>R22</u> Paroxetina în doza de 20-40 mg/zi în tratamentul episodului acut	A

Medicamentele din clasa ISRS inhibă recaptarea serotoninei la nivel presinaptic. O parte din reprezentanții acestei clase inhibă și recaptarea noradrenalinei și/sau a dopaminei.⁶⁸**IV** O metaanaliză efectuată de și colab. a relevat că tratamentul cu ISRS este asociat cu o îmbunătățire a simptomelor depresiei care debutează la sfârșitul primei săptămâni de tratament și continuă, cu o rată descrescătoare, încă cel puțin 6 săptămâni.¹³³**la**

Avantaje

Comparativ cu celelalte clase terapeutice, ISRS sunt mai bine tolerate fiind asociate cu mai puține efecte secundare anticolinergice, cardiotoxice, sedare și creștere ponderală. Studiile recente au relevat că medicamentele din clasa ISRS sunt mai eficiente decât cele din clasa ATC atât pentru pacienții cu depresie tipică cât și pentru pacienții cu simptome depresive atipice cum ar fi hipersomnia, hiperfagia, hipersensibilitatea și hiperreactivitatea afectivă.^{88,68}**IV**

Administrarea ISRS nu crește incidența bolii coronariene.¹³⁴**IIb**

Aceste avantaje le indică ca și primă linie în terapia depresiei.

Efecte secundare

Deși cele mai frecvente efecte secundare sunt greata, diareea și cefaleea, trebuie avut în vedere riscul crescut pentru suicid și auto-vătămare determinat de ISRS.⁶⁸**IV**

O recenzie sistematică care a cuprins 702 trialuri a observat o creștere semnificativă a ratei tentativelor de suicid la pacienții care au primit ISRS atât față de placebo cât și față de alte intervenții terapeutice (moclobemid, maprotilin, mianserin și psihoterapie). Analiza ISRS versus ATC nu a detectat o diferență a ratei tentativelor de suicid .¹³⁵**la**

Orice astfel de risc trebuie pus în balanță cu eficiența ISRS în tratamentul depresiei. Atunci când prescrie un ISRS, clinicianul ar trebui să avertizeze pacientul asupra riscului posibil de comportament suicidar și să-l monitorizeze îndeaproape în perioada de tratament inițial. ¹³⁶**la**

Escitalopram

Escitalopramul, cel mai selectiv inhibitor de recaptare a serotoninei (ISRS) disponibil, este enantiomerul -S, activ terapeutic al RS-citalopramului. Prezintă un debut rapid al acțiunii, efecte adverse în general minore și interacțiuni reduse cu alte medicamente antidepressiv. ^{138,144}**lb**¹³⁷**III**

Dozele de 10-20 mg/zi sunt eficiente și bine tolerate la pacienții din medicina primară cu tulburare depresivă. ^{139,140} **lb**

Există dovezi insuficiente asupra diferenței de eficiență între escitalopram și alte antidepressiv în ceea ce privește răspunsul la 2 săptămâni de tratament. ²⁴³**la**

Superioritatea eficienței escitalopramului față de ceilalți reprezentanți ai clasei ISRS dar și față de IRSN (venlafaxina și duloxetina) atât în ceea ce privește răspunsul la tratament cât și remisia (inclusiv în populația cu depresie severă) a fost relevată însă de alte metaanalize. ^{141,198} **la**

La pacienții cu depresie severă escitalopramul în doze de 10-20 mg/zi a fost superior paroxetinei în doze de 20-40mg/zi la sfârșitul perioadei tratamentului de întreținere dar și în tratamentul de lungă durată. Ambele produc în egală măsură disfuncție sexuală dar simptomele discontinuității tratamentului sunt mai importante la paroxetină. Rata totală de renunțare la tratament pentru pacienții tratați cu escitalopram (19%) a fost semnificativ mai mică decât pentru paroxetină (32%).^{142,143} **lb**

Studiile care compară escitalopramul cu venlafaxina arată că escitalopramul este:

- semnificativ mai bine tolerat la dozele maxime recomandate (20 mg/zi, respectiv 225 mg/zi) ^{144,145}**lb**
- responsabil de o rată mai mică a efectelor adverse și a simptomelor de urgență ¹⁴⁵**lb**
- mai rapid în obținerea remisiei susținute ¹⁴⁵**lb**
- mai ieftin. ¹⁴⁶**lb**

Escitalopramul este bine tolerat și în tratamentul de lungă durată. ¹²⁹**lb**

Tulburarea depresivă este o afecțiune recurentă care necesită frecvent menținerea unui tratament antidepresiv de durată. Escitalopramul și-a arătat eficiența atât în **tratamentul inițial cât și în cel de întreținere al tulburării depressive**. Tratamentul de întreținere cu escitalopram a fost bine tolerat și a **reduc semnificativ riscul de recurență a depresiei**. Pacienții cu puține simptome reziduale după perioada de continuare a tratamentului cu escitalopram au prezentat o rată înaltă de recurență a depresiei când li s-a schimbat tratamentul cu placebo, demonstrând necesitatea unei terapii de întreținere a tulburării **depressive recurente** după cele 4-6 luni în care s-a obținut remisia inițială a simptomelor, chiar dacă sunt prezente puține simptome reziduale. ^{147,148} **lb**

Citalopram

Citalopramul este o mixtura racemică a s-citalopram și r-citalopram. 68IV

Deși citalopramul este un medicament antidepresiv cu eficiență dovedită, la fel de bine tolerat, beneficiile sale sunt inferioare escitalopramului în tratamentul tulburării depressive moderată spre severă, pe toți parametrii de apreciere a eficacității. ^{149,150}**III** De asemenea, efectul citalopramului se instalează mai lent decât la escitalopram. ¹³⁸**lb**

Doza de 20-40 mg/zi citalopram este bine tolerată și este eficientă în prevenirea recurenței tulburării depressive în tratamentul de lungă durată, inclusiv la vârstnici. ^{129,151}**lb**

Datorită cardiotoxicității mai reduse, citalopramul (ca și sertralina) ar trebui considerat ca **prima linie în tratamentul bolii depressive la pacienții cu boală coronariană**. ¹⁵²**lb**

Citalopramul a fost în mod clar asociat cu un risc mai mic de suicid în comparație cu venlafaxina, fluoxetina și dothiepinul. ¹⁵³**lb**

Sertralina

Tratamentul cu sertralina în doze de 50-200 mg/zi s-a dovedit eficient în depresie.

O metaanaliză publicată în 2009 a evidențiat că sertralina este mai eficientă în tratamentul fazei acute a episodului depresiv decât fluoxetina și mai bine tolerată decât amitriptilina, imipramina, paroxetina și mirtazapina. Același studiu arată că sertralina este însă mai puțin eficientă decât mirtazapina și mai rău tolerată decât bupropiona. Cea mai frecventă reacție adversă semnalată în timpul tratamentului cu sertralina a fost diareea. ²⁴⁰**la**¹⁶⁸**lb**

Comparând eficiența sertralinei cu alte antidepresive de generația a doua la 8 săptămâni de tratament, o altă metaanaliză recentă (2009) găsește că aceasta este mai eficientă decât fluoxetina și alte ISRS-uri ca și clasă. Față de celelalte antidepresive noi, sertralina prezintă un avantaj consistent dar nesemnificativ statistic. Autorii concluzionează că sertralina ar putea fi un candidat în terapia de primă intenție în depresie. ²⁴¹**la**

La vârstnicii cu depresie, o doză zilnică flexibilă de 50 – 100 mg sertralina a fost mai eficientă și mai bine tolerată, deși nu s-a identificat o diferență importantă față de placebo după 8 săptămâni de tratament ¹⁵⁸**lb**

La pacienții cu boală coronariană asociată depresiei, administrarea de citalopram sau sertralina ar trebui considerată ca **prima opțiune de tratament**. ¹⁵² **lb**

Analizând rezultatele unui trial clinic randomizat, și colaboratorii au constatat că sertralina folosită în doză terapeutică nu oferă o protecție semnificativă împotriva recurenței depresiei. ¹⁵⁹**lb**

Fluoxetina

Fluoxetina, primul ISRS utilizat, are efecte reduse asupra altor neurotransmițători și este bine absorbită după administrarea orală atingând o concentrație plasmatică maximă după 6-8 ore. Are un timp de înjumătățire de 1-4 zile în timp ce metabolitul său activ, norfluoxetina, are un timp de înjumătățire de 7-10 zile. Această caracteristică protejează împotriva noncompliancei sporadice precum și împotriva fenomenelor ce derivă din abandonul terapeutic.

O recenzie sistematică care a analizat toate studiile relevante a confirmat că fluoxetina este sigură și eficientă în tratamentul depresiei, chiar din prima săptămână de tratament. Doza de 20 mg/zi este cea mai frecvent folosită în tratamentul depresiei și are un profil de siguranță și toleranță mai bun față

de dozele mai mari. 154 la Într-un trial clinic multicentric, s-a constatat că administrarea unei formule enteric-protejată de fluoxetină (90 mg), o singură dată pe săptămână, timp de 25 de săptămâni, este eficientă, sigură și bine tolerată pentru continuarea tratamentului depresiei la pacienții care au răspuns la tratamentul acut cu 20 mg /zi de fluoxetină. Monitorizarea tratamentului de lungă durată pentru evidențierea remisiei este importantă indiferent de doza de administrare. ¹⁵⁵**lb**

Avantaje

Față de antidepresivele triciclice, fluoxetina are un profil de siguranță superior care reduce incidența abandonului terapeutic precoce, îmbunătățind astfel complianța pacientului, asociat cu o eficiență similară asupra simptomelor depresive. Fluoxetina s-a dovedit a fi sigură și eficientă atât la vârstnici cât și la gravide chiar din primul trimestru de sarcină; mai mult, ea nu a fost asociată cu un risc suicidar crescut. ¹⁵⁴ **la**

Studiul unei cohorte de 15390 pacienți depresivi cu o durată medie de urmărire de 3,4 ani a relevat că utilizarea fluoxetinei a fost asociată cu cel mai scăzut risc suicidar în comparație cu celelalte medicamente din clasa ISRS. ¹⁵⁶**llb**

Efecte secundare

Incidența efectelor adverse de tip colinergic (uscăciunea gurii, constipație, tulburări de vedere) precum și a altor efecte adverse (somnolență, sedare, amețală și paretezii) este mai mare la pacienții tratați cu ATC decât la cei tratați cu fluoxetină în doză de 20 -80 mg/zi. Efectele secundare mai frecvent întâlnite după administrarea de fluoxetină sunt: disfuncția sexuală, cefaleea, greața, insomnia, diareea, anorexia și rinita, aceste efecte dispărând în general după 2 săptămâni de administrare, deși, ca și la alte antidepresive, disfuncția sexuală poate persista. Unele dintre efectele adverse (nervozitate, tremor, amețală, dispepsie) sunt mai rar întâlnite la doza de numai 20 mg/zi. ¹⁵⁴ **la**

Paroxetina

Este un antidepresiv din clasa ISRS utilizat încă din 1992. Deși prescris frecvent, paroxetina (40mg/zi) este mai puțin eficientă decât escitalopram 20mg/zi în tratamentul de lungă durată al pacienților cu depresie severă, rata totală de renunțare la tratament pentru pacienții tratați cu escitalopram (19%) fiind semnificativ mai mică decât pentru paroxetina (32%). Și rata de renunțare datorită efectelor adverse la escitalopram este semnificativ mai

mica (8%) față de paroxetină (16%). Nu au fost diferențe semnificative ale incidenței efectelor adverse individuale pe durată tratamentului.^{143**lb**}

Un trial controlat randomizat în care 323 de pacienți au primit tratament dublu-orb timp de 8 săptămâni (cel puțin o doză flexibilă de escitalopram, 10-20mg/zi, sau paroxetină, 20-40mg/zi) a relevat o îmbunătățire în săptămâna 8 în ambele grupe de tratament, fără diferențe statistice între grupe. La pacienții cu depresie severă, paroxetina a fost inferioară escitalopramului în săptămâna 27 (sfârșitul perioadei tratamentului de întreținere). În studiul mai sus amintit s-a identificat o prevalență înaltă a disfuncțiilor sexuale în perioada tratamentului de atac cu paroxetină; aceasta a scăzut ușor sub valorile inițiale spre sfârșitul perioadei de întreținere. În perioada întreruperii și reducerii treptate a tratamentului, pacienții din grupa paroxetinei au prezentat simptome ale discontinuității tratamentului mai importante comparativ cu grupa escitalopramului.^{142**lb**}

Paroxetina oferă aceleași rezultate în tratamentul depresiei atât la administrarea formei cu eliberare imediată (paroxetina IR) peste 40 mg/zi cât și a formei cu eliberare controlată (paroxetina CR) peste 50 mg pe zi. Ambele forme reprezintă tratamente eficiente și bine tolerate pentru tulburarea depresivă la pacienții în vârstă, inclusiv la cei cu depresie cronică.^{157**lb**}

2. Antidepresivele triciclice (ATC)

RECOMANDARE

R23 Se recomandă ATC în doze de 75 - 100 mg/zi în terapia depresiei ca medicație de a doua intenție.	A
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Clasa ATC se folosește în tratamentul depresiei de peste 40 de ani. Toti reprezentanții acestei clase produc blocare noradrenergică sau serotoninergică dar diferă între ei prin selectivitatea lor: **clomipramina** are efect primar de blocare serotoninergică iar **imipramina** – noradrenergică. ATC sunt utilizate adesea și în afecțiuni care nu prezintă indicații specifice (dureri neuropate).^{160**III**}

Tratamentul trebuie început cu doze mici care se cresc treptat. La mulți pacienți nu se pot atinge dozele terapeutice datorită intoleranței (vezi și tabelul cu doze și efecte secundare).^{68**IV**}

La adulții cu depresie este justificat tratamentul cu doze mici de ATC (75

- 100 mg/zi de imipramină, amitriptilină, clomipramină, desipramină, doxepină, dosulepină, trimipramină sau lofepramină) deoarece are o eficiență comparabilă cu dozele mai mari de 100 mg/zi și determină o rată mai redusă a abandonului terapeutic datorat efectelor adverse. ¹⁶¹**Ia**

Există studii care susțin că **imipramina** ar putea fi un tratament cost-eficient superior fluoxetinei în primele 6 săptămâni de tratament la pacienții cu tulburare depresivă, în medicina primară. ¹⁶²**Ib**

ATC sunt eficiente la pacienții cu depresie severă care necesită spitalizare. ¹⁶³**Ia**

De asemenea antidepresivele triciclice reprezintă o bună alternativă în sarcină și alăptare deși ISRS constituie prima alegere terapeutică. ¹⁶⁴**IV**

Efecte secundare

ATC pot determina numeroase efecte secundare datorate blocării unor receptori multipli. Ele produc efecte secundare anticolinergice (gură uscată, constipație, retenție urinară, transpirații, tulburări de vedere), sedare și hipotensiune ortostatică. Aceste efecte secundare pot conduce la o complianță scăzută și la folosirea unor doze suboptimale. Cu excepția lofepraminei, în doze mari, toate ATC sunt toxice producând crize convulsive și aritmii. Supradozele pot fi letale. ⁶⁸**IV**

Există dovezi care arată că ATC determină și o rată crescută a bolii ischemice coronariene. De exemplu, s-a constatat că pacienții care au primit anterior dosulepin au avut o rată semnificativ crescută a bolii ischemice cardiace. Mai mult, creșterea către doza maximă de dosulepin a fost asociată cu creșterea ratei pentru bolile cardiace ischemice. În schimb, nu s-a identificat o creștere semnificativă a acestor afecțiuni pentru **amitriptilina, lofepramina** și ISRS. ¹³⁴**Ib**

Studiile au evidențiat o proporție mai mare de abandon la tratamentul cu ATC chiar modificate (lofepramina) ceea ce constituie un argument în plus în favoarea utilizării de ISRS. ^{165,166}**Ib** Schimbarea tratamentului pacienților depresivi de pe ATC pe ISRS determină îmbunătățirea rezultatelor prin scăderea incidenței întreruperii tratamentului farmacologic de către pacienți, menținând în mare aceleași costuri generale ale îngrijirii sănătății. ¹⁶⁷**III** În ceea ce privește creșterea ratei tentativelor de suicid, analiza ISRS versus ATC nu a detectat o diferență a ratei tentativelor de suicid. ¹³⁵**Ia**

Considerat drept cel mai utilizat ATC, **amitriptilina** (50-150mg/zi) este la fel de eficientă ca și sertralina dar mai prost tolerată. ¹⁶⁸**Ib** Comparativ cu venlafaxina, rata de răspuns la amitriptilină este similară dar reacțiile ad-

verse sunt mai frecvente. Cele mai multe întreruperi de tratament din grupul amitriptilinei au fost datorate uscăciunii gurii. ¹⁶⁹**lb**

Nefazodona este un antidepresiv triciclic de generația a doua cu efecte sedative și anxiolitice.

Un trial clinic placebo controlat a evidențiat eficiența și siguranța utilizării nefazodonei în prevenirea recurenței la pacienții cu depresie cronică. Nefazodona în doză terapeutică (maxim 600 mg/zi) este bine tolerată și reprezintă o terapie de continuare eficientă pentru formele cronice ale tulburării depresive.

Dintre efectele secundare, la pacienții tratați cu nefazodonă, somnolența a fost semnificativ mai frecventă (15,4%) în comparație cu placebo (4,6%). ¹⁷⁰**lb**

3. Inhibitorii de recaptare ai serotoninei și noradrenalinei (IRSN)

RECOMANDĂRI

R24 Venlafaxina în doze de 75 - 225 mg/zi în terapia depresiei ca medicație de a doua intenție.	A
R25 Milnacipran în doze de 100-150 mg/zi în terapia depresiei ca medicație de a doua intenție.	B
R26 Duloxetina în doze de 40-120 mg/zi în terapia depresiei ca medicație de a doua intenție.	A

IRSN reprezintă o clasă nouă de medicamente antidepresive cu acțiune duală din care fac parte: venlafaxina, milnacipranul și duloxetina. Conform rezultatelor unei metaanalize publicate în 2007, eficiența terapeutică a acestora pare să fie comparabilă cu a ISRS. ¹⁹⁹**la**

Venlafaxina

Venlafaxina este un inhibitor neselectiv de recaptare a serotoninei care inhibă de asemenea recaptarea noradrenergică. ¹⁴⁴**lb**

Unele studii au demonstrat că venlafaxina reprezintă un tratament eficace și sigur pentru tulburarea depresivă. Un trial controlat randomizat a relevat că administrarea venlafaxinei cu eliberare prelungită în doze de 75-225

mg/zi este o terapie de continuare eficientă și sigură. Ratele de recădere la 3 și 6 luni au fost de 19 și 28% pentru venlafaxină, respectiv 44 și 28% pentru placebo.¹⁷¹**lb**

Intr-o metaanaliză publicată în 2002, s-a găsit că venlafaxina prezintă o eficiență mai mare față de ISRS. În raport cu alte antidepresive, superioritatea eficienței este incertă. Această metaanaliză nu face referire însă și la escitalopram.¹⁷²**la**

Conform altui studiu, venlafaxina în doze de 75-150 mg a fost la fel de eficientă ca amitriptilina la pacienții cu tulburare depresivă moderată tratați în ambulatoriu. Venlafaxina a cauzat mai puține reacții adverse iar abandonul terapeutic a fost mai rar.¹⁶⁹**lb**

Limitele terapiei cu venlafaxină sunt precizate de numeroase studii:

- toleranța scăzută față de escitalopram și de celelalte IRSN deoarece combină efectele adverse serotoninergice (greață, constipație și transpirații abundente) cu fenomenele cardiovasculare dependente de doză (mai ales hipertensiune arterială)^{144,145, 173}**lb**, ²⁰³**III**

- creșterea riscului suicidal¹⁷⁴**la** ^{153, 156}**IIb**

- costuri crescute.¹⁴⁶**lb**¹⁷⁵**IIIb**

Având în vedere aceste dezavantaje ca și numărul mare de studii ce recomandă alte substanțe în terapia depresiei, venlafaxina nu poate fi recomandată în tratamentul de primă linie al tulburării depresive în medicina primară.

Milnacipranul

Având acțiune duală specifică clasei, milnacipranul este dovedit eficient în tratamentul depresiei moderate și severe.²⁰⁰**IIb** Acest medicament este mai bine tolerat decât antidepresivele triciclice, având mai puține efecte secundare și înregistrând o proporție mai mică a abandonului terapeutic.²⁰¹**la** Utilizat în doză de 100-150 mg/zi milnacipranul s-a dovedit eficient și bine tolerat în tratamentul ambulator de lungă durată (cel puțin 1 an) la pacienții cu tulburare depresivă; doza de 150 mg/zi reprezintă o opțiune terapeutică recomandată la pacienții care nu răspund satisfactor la doza de 100 mg/zi. Efectele adverse mai frecvent înregistrate sunt: greață, senzație de sete, disurie, palpitații, tahicardie, amețeală și transpirații.²⁰²**IIb** Comparativ cu venlafaxina, milnacipranul (alături de duloxetină) este lipsit de efecte cardio-vasculare.²⁰³**III**

Duloxetina

Duloxetina s-a dovedit eficientă în tratamentul depresiei indiferent de gradul de severitate al acesteia. Deși unele studii o recomandă mai ales în cazurile moderate și severe, exista și studii care susțin eficiența duloxetinei în cazurile de depresie ușoară.^{206,212}**lb**

Duloxetina este eficientă atât în tratamentul primului episod depresiv dar și al episoadelor ulterioare indiferent de durata episodului curent precum și în faza de continuare a tratamentului. ²¹¹**lb**²⁰⁷**llb**

Efectele adverse mai frecvent înregistrate sunt: uscăciunea gurii, greața și diareea dar acestea nu determina întreruperea tratamentului mai frecvent decât placebo.²⁰⁵**lb**

În timpul tratamentului cu duloxetină nu s-a înregistrat creșterea riscului de comportament sau idee de suicidară. ¹⁷⁶**la**

În ceea ce privește dozele uzuale, doza de 40 mg duloxetină pe zi are eficiență minimă; dozele de 60-120 mg/zi sunt eficiente în tratarea depresiei. O doză inițială mai mică de 60 mg/zi ar putea conduce către o mai bună toleranță a duloxetinei la unii pacienți.²¹⁰**lb**

Studiile comparative demonstrează însă că duloxetina:

- pare mai puțin eficientă având o toleranță similară cu a venlafaxinei ²¹³**la**
- este mai puțin eficientă, mai rău tolerată și mai costisitoare decât escitalopramul.^{204,208,209}**lb**

4. Antidepresive atipice

Mirtazapina

Mirtazapina este un antidepresiv introdus din 1994 în tratamentul depresiei moderate și severe.

Un trial clinic randomizat condus de și colaboratorii a evidențiat că terapia cu mirtazapină (15-45 mg/zi) în faza de continuare a tratamentului este eficientă și bine tolerată. Față de placebo, mirtazapina reduce rata recăderilor episodului depresiv cu mai mult de jumătate; rata de întrerupere a tratamentului datorată efectelor adverse a fost de 11,8% pentru terapia activă cu mirtazapină versus 2,5% pentru placebo iar creșterea în greutate de-a lungul celor 40 de săptămâni a fost doar de 1,4 kg.¹⁷⁷**lb**

5. Inhibitorii de monoaminoxidaza (IMAO)

Medicamentele din această clasă au ca efect secundar specific “reacția la brânză” – criza hipertensivă la ingestia de alimente care conțin tiramină

(care este de asemenea metabolizată prin MAO).

Alimentele și băuturile bogate în tiramină care trebuie evitate în timpul tratamentului cu IMAO sunt:

- a) cu conținut foarte ridicat de tiramină:
 - brânzeturi fermentate (sunt permise brânza de vaci și brânza cu smântână),
 - băuturi alcoolice, în special bere și vin roșu (este permisă o cantitate mică de gin, votcă, whisky sau lichior),
 - fasole,
 - portocale,
 - pește, pui și carne afumate sau marinate, cârnați și mezeluri conservate, ficat de vacă sau pui,
 - supe conservate,
 - drojdie.
- b) cu conținut relativ ridicat de tiramină, permise nu mai mult de una - două ori pe zi: sos de soia, smântână, banane, avocado, vinete, prune, stafide, spanac, roșii, iaurt.

Aceste restricții alimentare vor fi indicate nu numai în timpul tratamentului cu IMAO, și încă două săptămâni după sistarea sa, când organismul este capabil să resintetizeze enzima MAO.

Selegilina: utilizată inițial în terapia bolii Parkinson, este un inhibitor selectiv B de monoaminoxidază care poate fi utilizat și în tratamentul depresiei.

Administrarea transdermică (STS) este preferată deoarece reduce riscul reacției la tiramină și poate crește complianța la tratament. Dozele de 6-20mg/zi au fost bine tolerate și eficiente în menținerea unui răspuns susținut la pacienții cu tulburare depresivă fără a necesita restricții dietetice. În administrare transdermică, selegilina ar putea fi o soluție terapeutică de lungă durată. ^{180,182}**lb**^{178,179}**III**

Alte efecte secundare includ: rata ușor crescută pentru hipotensiune ortostatică, insomnia și cel mai frecvent, reacțiile cutanate la locul de aplicare. Nu au fost identificate efecte semnificative asupra greutății sau efecte secundare sexuale. Prezintă interacțiuni medicamentoase cu: carbamazepina, ISRS, simpatomimetice indirecte, analgezice (meperidina).¹⁷⁹ Într-o analiză sistematică s-au identificat 145 interacțiuni cu semnificație clinică majoră. Acestea au fost în principal urgențele hipertensive și sindromul serotoninic.

Cele mai multe dintre medicamentele cu interacțiuni prezentau activitate pe sistemul nervos central (SNC). Așa cum era de așteptat, IMAO pare să fie familia cu cele mai multe probleme în privința potențialului unor interacțiuni medicamentoase serioase.¹⁸¹**Ia**

Phenelzine și Moclobemide: dovezile existente în literatură au evidențiat eficiența superioară a acestor inhibitori ireversibili de monoaminoxidază față de antidepressivele triciclice în tratamentul formelor atipice de depresie.¹⁸³**Ia**

EFFECTE SECUNDARE ALE ANTIDEPRESIVELOR

Medicația antidepressivă poate fi asociată cu multiple efecte secundare (vezi tabel) dintre care semnificative sunt următoarele:

Riscul pentru comportament suicidar este crescut în prima lună de la începerea tratamentului cu antidepressive, în special în primele 9 zile.

Riscul suicidar sau de autovătămare neletală la adulții tratați cu ISRS este similar celor tratați cu ATC.^{184,185} **Iib**

Sindromul serotoninergic (hiperpirexie, agitație și confuzie) apare la asocierea ISRS între ele sau cu alte antidepressive (ex: ATC și litiu)

Sindromul de sevraj apare la întreruperea bruscă a administrării antidepressivelor fiind determinat de un rebound colinergic dar și de implicarea sistemelor noradrenergice și serotoninergice.

Cea mai frecventă cauză a sindromului de sevraj o constituie non-complianța. Indiferent de natura chimică a antidepressivelor (triciclice, ISRS, IMAO etc.), oprirea bruscă duce la apariția unui sindrom de sevraj cu fenomene de manifestare în plan somatic și psihic.

Fenomenele somato-fizice sunt polimorfe, cu acuze digestive (greturi, vărsături, dureri abdominale, diaree), tulburări circulatorii cerebrale (vertij, cefalee, tulburări motorii).

În plan psihic se observă frecvent stări de anxietate, insomnie, risc crescut de reapariție a fenomenelor depresive majore, viraje hipomaniacale sau chiar accese maniacale, iar în cazul sevrajului IMAO, stare de confuzie mentală.

În caz de sevraj cu fenomene severe se recomandă reintroducerea antidepressivului respectiv și apoi diminuarea progresivă a dozelor, pe paliere de posologie descrescândă, bine monitorizate.

Medicația anticolinergică poate fi eficientă pentru tulburările digestive, uneori foarte deranjante.¹⁸⁶**III**

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE ¹⁸⁷III

Interacțiuni medicamentoase ale antidepresivelor		
Antidepresiv	Interacțiuni	Efect clinic
Fluoxetina	Warfarina	Risc crescut de sângerare
	ATC, carbamazepina, fenitoina	Creșterea concentrației sanguine, cu posibil efect toxic
Sertralina	ATC	Creșterea concentrației sanguine, cu posibil efect toxic (numai la doze mari)
Paroxetina	Warfarina	Risc crescut de sângerare
	ATC	Creșterea concentrației sanguine, cu posibil efect toxic
Fluvoxamina	Warfarina	Posibil risc de sângerare
	ATC, theofilina	Creșterea concentrației sanguine, cu posibil efect toxic
Mirtazapina	Clonidina	Un singur caz de urgență hipertensivă
Toate antidepresivele (inclusiv Citalopram, Escitalopram, Venlafaxina)	Orice medicament care crește concentrația serotoninei, incluzând IMAO, tramadol, sibutramina, meperidine, sumatriptan, lithium, Hypericum perforatum, ginkgo biloba și agenții antipsihotici atipici	Sindromul serotoninergic: modificări ale statusului mental, agitație, mioclonii, reflexe vii, transpirații excesive, tremor, diaree, lipsa coordonării, febră; poate amenința viața.

CLASIFICAREA ANTIDEPRESIVELOR ȘI

Categorie	<p style="text-align: center;">Atenționare FDA (Food and Drug Administration): Antidepresivele pot crește riscul suicidal la adulții și copiii cu tulburare depresivă sau alte tulburări psihice. Oricine utilizează antidepresive trebuie să pună în balanță riscul cu beneficiul clinic.</p> <p>Monitorizează cu atenție pacienții care primesc antidepresive pentru o posibilă agravare a depresiei sau apariției riscului suicidal în special la începutul tratamentului sau când se cresc / scad dozele.</p>		<p style="text-align: center;">Crește progresiv doza inițială după primele 4-7 zile de tratament (cu excepția Fluoxetinei care necesită un interval de 3-4 săptămâni).</p>		Cost Relativ (\$)
	<p style="text-align: center;">Monitorizează pacienții săptămânal pentru a aprecia efectele adverse și aderența terapeutică.</p>				
	Medicament	Doza de start	Doza eficientă		
ISRS	Citalopram 1	0 – 20 mg qd **	20 – 60 mg/zi	\$ - \$\$	
	Escitalopram	10 mg qd	10 – 20 mg/zi	\$\$	
	Fluoxetina	10 – 20 mg qd *	20 – 60 mg/zi	\$ - \$\$\$	
	Fluvoxamina	25 mg bid **	100 – 300 mg/zi	\$ - \$\$\$	
	Paroxetina	10 – 20 mg qd *	20 – 60 mg/zi	\$ - \$\$	
	Paroxetina CR	12,5 – 25 mg qd	25 – 62,5 mg	\$\$ - \$\$\$	
	Sertralina	25 – 50 mg qd	50 – 200 mg/zi	\$\$	
IRSN	Milnacipran	100 mg/zi	100 – 150 mg/i	\$\$	
	Venlafaxina XR	37,5 mg qd	75 – 225 mg/zi	\$\$	
	Duloxetina	40 – 60 mg/zi	60 – 120 mg/zi	\$\$\$	
Atipice	Bupropion SR	75 mg qd – 75 mg bid	150 – 200 mg bid	\$ - \$\$\$	
	Mirtazapina	7,5 – 15 mg qd	14 – 45 mg/zi	\$\$ - \$\$\$	
	Nefazodona	25 – 50 mg bid	150 – 600 mg/zi	\$\$	
ATC și alți agenți mai vechi	Amitriptilina	25 – 50 mg qhs ***	150 mg qhs	\$	
	Amoxapina	50 mg bid	100 – 400 mg	\$\$	
	Clomipramina	25 – 75 mg qhs	100 – 250 mg/zi	\$\$	
	Desipramina	25 – 75 mg qhs	100 – 300 mg/zi	\$	
	Doxepin	25 – 75 mg qhs	100 – 300 mg/zi	\$	
	Imipramina	25 – 75 mg qhs	100 – 300 mg/zi	\$	
	Maprotilina	25 – 75 mg qhs	100 – 225mg/zi	\$	
	Nortriptilina	25 – 50 mg qhs	50 – 150 mg/zi	\$	
	Protriptilina	15 mg qd	20 – 60 mg/zi	\$	
	Trazodone	50 mg qhs	150 – 600 mg/zi	\$\$	
Trimipramina	25 – 75 mg qhs	100 – 300 mg/zi	\$\$		

Nota: * qd = odată pe zi; **bid = de 2 ori pe zi; ***qhs = odată pe zi, la culcare; * = studiile evaluează o creștere în greutate la administrarea acestor medicamente;

DOZELE RECOMANDATE LA ADULȚI²³⁷

Efecte adverse 0 = absente sau rare; 4 = relative comune									Contraindicații (X = nu se recomandă)						
SNC			Cardio- Vascular			Altele			Hipertrofie benignă de prostată	Tulb. de conducere/ afect coronarelor	Glaucom	Hipotensiune ortostatică	Accidente vasculare acute	Tulburări ale apetitului	Risc suicidal (supradozele letale)
Anticolinergice	Sedare	Insomnie / Agitație	Hipotensiune ortostatică	Aritmii	Tulburări Gastro-Intestinale	Tulburări Sexuale	Creșteri în greutate (> 6 kg)								
0	2	2	0	0	3	1	?								
0	2	1	0	0	3	1	?								
0	1	3	0	0	3	2	?								
0	2	2	0	0	3	1	?								
0	2	2	0	0	3	3	?								
0	1	2	0	0	2	3	?								
0	2	2	0	0	3	2	?								
1	1	2	0	0	3	2	0								
1	1	2	0	1	3	2	0						x		
1	1	0	0	0	3	2	0				x	x			
0	0	2	0	1	0	1	?						x		
1	4	-	0	0	0	1	3								
1	2	-	0	0	1	1	?								
4	4	0	4	3	1	-	4	x	x	x	x	x		x	
2	2	2	2	2	0	-	2	x	x	x	x	x		x	
4	-	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x		x	
1	1	1	2	2	0	-	1		x		x	x		x	
3	4	0	2	2	0	-	4	x	x	x	x	x		x	
3	3	1	4	3	1	-	4	x	x	x	x	x		x	
2	3	0	2	2	0	-	2	x	x	x	x	x		x	
2	2	0	1	2	0	-	1	x	x	x	x	x		x	
2	1	1	2	3	0	-	0	x	x	x	x	x		x	
1	4	0	3	1	1	-	2				x			x	
4	4	0	3	3	0	-	4	x	x	x	x	x		x	

Alegerea antidepresivului

Tratamentul de primă linie: depinde de profilul efectelor secundare, de siguranța și toleranța acestuia, de prezența afecțiunilor comorbide, de asocierile medicamentoase, de costuri, de istoricul pacientului privind răspunsul la antidepresivele folosite anterior și riscul letal la supradoză.

Dacă pacientul a răspuns bine la un anumit medicament și efectele secundare au fost minime, atunci este preferată acea medicație. În schimb, dacă pacientul nu a răspuns la un tratament anterior adecvat sau dacă efectele secundare ale unui anumit medicament nu au fost tolerate, acea medicație ar trebui în general evitată.^{88IV}

Este dificilă alegerea celui mai potrivit agent terapeutic pentru pacient.

Eficiența și toleranța antidepresivelor de a doua generație (citalopram, escitalopram, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, sertralină, mirtazapină, bupropion, duloxetină, nefazodonă, trazodon și venlafaxină) față de antidepresivele de prima generație ca și față de placebo este recunoscută. Comparând antidepresivele de a doua generație între ele, o metaanaliză publicată în 2008 nu a identificat diferențe substanțiale între eficiența acestora. Există însă diferențe în ceea ce privește efectele adverse și debutul acțiunii iar aceste aspecte ar putea reprezenta, în opinia autorilor, un criteriu de alegere.^{188Ia}

Rezultate contradictorii apar însă într-o metaanaliză publicată în 2009 care arată că:

- mirtazapina, escitalopramul, venlafaxina și sertralina au fost semnificativ mai eficiente decât duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina și reboxetina;
- reboxetina a fost semnificativ mai puțin eficientă decât toate celelalte medicamente antidepresive luate în studiu;
- escitalopramul și sertralina au prezentat cel mai bun profil de toleranță conducând mult mai rar la întreruperea tratamentului decât duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina și venlafaxina.

Există diferențe importante între eficiența celor mai prescrise antidepresive. Cele mai eficiente și bine tolerate sunt escitalopramul și sertralina. S-ar putea ca sertralina să fie cea mai bună opțiune de inițiere a terapiei în depresia moderată și severă deoarece prezintă cel mai bun raport între beneficii, acceptabilitate și prețul de achiziție.^{242Ia}

Un alt argument important în favoarea alegerii primei linii terapeutice îl constituie **cost-eficiența**.

Un trial controlat randomizat a studiat cost-eficiența a trei clase de antide-

presive: ATC, ATC modificate (lofepramina) și ISRS ca terapie de primă intenție a tulburării depresive în medicina primară. Curbele de cost-eficiență realizate au sugerat că **ISRS ar fi opțiunea cea mai cost-eficientă** și ar trebui preferate.^{165,166}**lb** Alegerea unui ISRS ar putea îmbunătăți rezultatele tratamentului și printr-o perioadă de remisie mai îndelungată.¹⁹³**III**

Utilizarea ISRS reduce costurile generale pentru sănătate comparativ cu ATC prin îmbunătățirea complianței și scăderea nevoii de utilizare a altor servicii de îngrijire medicală. Cost-eficiența potențială a ISRS față de ATC poate fi compromisă de utilizarea antidepresivelor în alte situații medicale decât depresia.¹⁶⁰**III**

Studiile care au analizat costurile tratamentului cu escitalopram comparativ cu reprezentanți ai clasei IRSN (venlafaxina și duloxetina) au arătat că escitalopramul reprezintă opțiunea cea mai cost – eficientă.^{144,146,204} **lb**

Analizând cost-eficiența celor mai frecvent ISRS utilizați, o cohortă de 1771 pacienți nu a identificat diferențe semnificative în privința costurilor totale pentru îngrijirile de sănătate între fluoxetină, paroxetină și sertralină; în ceea ce privește costurile legate strict de tulburarea depresivă, s-au observat totuși diferențe, costurile pentru fluoxetină fiind mai mari decât cele pentru sertralină sau paroxetină. În acest studiu nu s-a identificat nici o legătură între întreruperea tratamentului și costurile crescute (fie cheltuielile totale, fie costurile legate strict de depresie).¹⁹⁴**IIb**

După alegerea antidepresivului, tratamentul se începe cu o doză mică și se crește progresiv până la doza terapeutică, urmărind starea mentală a pacientului și apariția efectelor secundare. Frecvența monitorizării va depinde de severitatea depresiei, riscul de suicid, cooperarea pacientului și disponibilitatea suportului social.⁸⁸**IV**

Potențarea medicației antidepresive: reprezintă o strategie de creștere a eficienței medicației antidepresive prin asocieri cu alte substanțe (care nu sunt recunoscute drept agenți antidepresivi) cum ar fi: litriu, hormoni tiroidieni, buspirona sau pindolol. Se utilizează în cazul pacienților care prezintă un răspuns slab la doze uzual eficiente de antidepresive și este preferată asocierii de antidepresive care este grevată de creșterea riscului efectelor secundare. Există dovezi care susțin eficiența potențării. De exemplu, o metaanaliză a 9 trialuri clinice randomizate a comparat eficiența și toleranța combinației pindol - ISRS versus placebo - ISRS. Pindolol pare să accelereze răspunsul la ISRS în primele 2 săptămâni dar nu și în intervalul 4-6 săptămâni.¹⁸⁹**la** Același lucru s-a putut constata și într-un trial clinic randomi-

zat, dublu orb, placebo controlat care a relevat că asocierea milnacipranului (50 mg de doua ori pe zi) cu pindolol (2,5 mg/zi) este sigură, eficientă și bine tolerată, având drept efecte secundare mai frecvent întâlnite greața, vărsăturile, transpirațiile și bufeurile de căldură. Combinația milnacipran și pindolol reprezintă o strategie rațională pentru o posibilă accelerare ori potențare a acțiunii antidepresive. ¹⁹⁰**lb**

Tratamentul de a doua linie este definit ca o înlocuire a clasei de antidepresive alese inițial cu o alta clasă, în decursul primului an de la diagnosticarea depresiei. În alegerea altei clase de antidepresive trebuie luate în considerare criteriile generale enumerate anterior. În ceea ce privește costurile, acestea au fost similare printre pacienții care au primit venlafaxină, ISRS, ATC sau un alt antidepresiv în tratamentul de a doua linie al depresiei timp de un an. ¹⁹¹**llb**

Depresia refractară la tratament este o problemă de sănătate publică importantă, motiv pentru care este nevoie de trialuri mari, realiste care sa informeze practica clinică . O recenzie sistematică care a cuprins 16 trialuri clinice randomizate a arătat că există puține dovezi care să ghideze managementul depresiei ce nu a răspuns la o cură de antidepresive. ¹⁹²**la**

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE

Pacientul vârstnic

RECOMANDĂRI

<u>R27</u> La pacientul vârstnic cu depresie ușoară și medie se recomandă asocierea unui antidepresiv (de preferat ISRS) cu psihoterapie.	C
<u>R28</u> La pacientul vârstnic cu depresie și comorbidități se recomandă tratarea simultană, de la început, a tuturor afecțiunilor.	C
<u>R29</u> Pentru a crește efectul terapeutic la pacientul vârstnic se recomandă psihoterapie și îngrijiri la domiciliu asigurate de o echipă de asistență comunitară specializată.	A
<u>R30</u> Se recomandă la pacientul vârstnic continuarea tratamentului cu medicație antidepresivă în doza care a produs remisia episodului acut pentru cel puțin 3 ani pentru prevenirea recăderilor.	A

Depresia vârstnicului este o tulburare frecventă cu consecințe importante asupra pacientului, familiei sale și societății. Pacienții vârstnici prezintă o rată crescută a rezistenței la tratament și mortalitate ridicată ca urmare a unui complex de factori ce cuprind: comorbidități medicale, adaptarea la modificările de statut în familie și societate, decesul celor apropiați, constrângerile sociale și stresul interpersonal. Într-o recenzie publicată în 2002, se evidențiază faptul că recăderile pot fi prevenite sau amânate atunci când pacienții iau medicație antidepresivă cu doza inițială (doza necesară pentru a produce recuperarea după un episod acut) pentru cel puțin 3 ani sau chiar pe termen nedefinit. Atunci când este posibil, pentru a crește efectul terapeutic, pacienții ar trebui să beneficieze de asemenea de psihoterapie și îngrijiri la domiciliu asigurate de o echipă de asistență comunitară specializată.¹⁹⁵ **la**

Majoritatea trialurilor clinice care studiază tratamentele antidepresive cuprind pacienți tineri. Din acest motiv, clinicienii sunt nevoiți să extrapoleze datele unor studii efectuate pe subiecți care nu prezintă caracteristici similare pacienților vârstnici. De exemplu, pacienții în vârstă prezintă afecțiuni medicale grave coexistente care pot contribui la apariția depresiei și care complică alegerea tratamentului. De regulă, pacienții vârstnici necesită tratamente cu mai multe medicamente, iar unele dintre acestea pot contribui la apariția depresiei și/sau interacționează cu medicația antidepresivă. În fine, pacienții în vârstă metabolizează medicamentele mai lent și sunt mai sensibili la efectele adverse decât cei tineri.

Un grup de experți care au elaborat un ghid de farmacoterapie a tulburărilor depresive la pacienții vârstnici au subliniat importanța identificării coexistenței unor afecțiuni medicale care ar putea contribui la apariția depresiei sau ar putea complica tratamentul. Pentru depresia unipolară non-psihotică, tratamentul de elecție este asocierea unui antidepresiv (ISRS sau venlafaxine XR) cu psihoterapie. Pentru depresia unipolară psihotică, tratamentul de elecție este asocierea unui antidepresiv (ISRS sau venlafaxine XR) cu unul dintre noile antipsihotice atipice; terapia electroconvulsivantă este de asemenea de prima linie.

Pentru tulburarea distimică sau pentru depresia ușoară persistentă, experții recomandă asocierea unui antidepresiv (de preferat ISRS) cu psihoterapie. Dacă pacientul prezintă o afecțiune medicală coexistentă (de ex. hipotiroi-die) care contribuie la depresie, experții recomandă tratarea simultană a ambelor afecțiuni de la început. ISRS au fost considerate ca antidepresivele

de elecție pentru toate formele de depresie. Dintre ele, experții au cotate cel mai bine citalopramul și sertralina pentru eficiența și toleranța lor. ¹³¹**IV** Sertralina folosită în doză terapeutică nu oferă însă o protecție semnificativă împotriva recurenței depresiei. ¹⁵⁹**lb**

Paroxetina a fost de asemenea considerată de primă alegere iar fluoxetina a fost cotate ca cel mai indicat pentru linia a doua. Tehnicile de psihoterapie preferate pentru tratamentul depresiei la pacienții vârstnici sunt terapia cognitiv-comportamentală, psihoterapia de susținere, psihoterapia prin rezolvarea de probleme și psihoterapia interpersonală. Experții au acordat o importanță deosebită includerii unor intervenții psihosociale corespunzătoare în programul de tratament (ex: psihoeducație, consiliere familială, vizite la domiciliu efectuate de personal medical mediu). ¹³¹**IV**

Sexul feminin

RECOMANDĂRI

R31 La femeia cu depresie ușoară (în perioada de concepție, sarcină ori alăptare) se recomandă psihoterapie ca tratament de prima linie.	C
R32 La femeia cu depresie severă se recomandă asocierea medicației antidepresive cu alte terapii (în general psihoterapie).	C
R33 ISRS ca prima alegere dintre clasele de antidepresive.	C

Femeile reprezintă două treimi dintre pacienții depresivi. Tratamentul depresiei la femei este de aceea o importantă preocupare de sănătate publică. Studiile de calitate despre tulburările depresive specifice femeilor sunt puține. Din acest motiv nu există ghiduri de practică medicală bazate pe dovezi care să recomande cel mai bun tratament. Ca urmare, un grup de experți a ajuns la consens în ceea ce privește tratamentul a patru condiții depresive specifice femeii: tulburarea disforică premenstruală (TDPM), depresia în sarcină, depresia postpartum la femeia care alăptează și depresia legată de peri/menopauză. Pentru femeile cu simptome severe, recomandarea de primă linie a fost asocierea medicației antidepresive cu alte terapii (în general psihoterapie), recomandare similară cu cea din ghidurile ce se adresează populației generale. Pentru depresia ușoară nu a existat un

consens privind recomandarea de antidepresive. Pentru tratamentul inițial al simptomelor mai ușoare experții au recomandat fie alte terapii (precum abordări nutriționale sau psiho-comportamentale în TDPM, substituție hormonală în perimenopauză), fie au preferat psihoterapia în locul medicației (în perioada de concepție, sarcină ori alăptare). Oricum, în toate cazurile de depresie ușoară, antidepresivele au fost recomandate ca opțiune de linia a doua. Dintre antidepresive, clasa ISRS a fost recomandată ca tratament de primă linie în toate situațiile. În funcție de particularitatea situației clinice se recomandă alegerea unui ISRS specific. Antidepresivele triciclice reprezintă o bună alternativă a ISRS, în sarcină și alăptare.¹⁶⁴ **IV** Un trial clinic sugerează că o strategie foarte eficientă la femeile fertile cu tulburare depresivă unipolară recurentă este reprezentată de un tratament bazat inițial numai pe psihoterapie interpersonală și ulterior, în absența remisiunii, asocierea cu medicația antidepresivă.¹⁹⁶ **Ia**

9.4. ALTE INTERVENȚII TERAPEUTICE

● EXERCITIUL FIZIC ÎN TERAPIA DEPRESIEI

RECOMANDĂRI

R34 Pacienții cu depresie pot beneficia de terapie prin exercitiu fizic.	B
R35 Se recomandă un program de exerciții de 3 ori pe săptămână, cu durată de 45- 60 minute pe sesiune timp de 10-12 săptămâni. Persoanele vârstnice și cele cu suferințe somatice vor avea recomandări de efort fizic adaptate condiției lor.	C

Există dovezi care arată că exercițiul fizic în tratamentul depresiei poate fi benefic.

Într-un trial controlat randomizat publicat în 2000, efectuat pe 156 adulți diagnosticați cu depresie majoră (DSM IV) care au fost tratați fie cu 4 luni de exercițiu aerobic, fie cu sertralina fie prin combinația celor două, toate 3 grupele au prezentat o ameliorare semnificativă. Recăderile după 10 luni au avut o frecvență mai scăzută în grupul celor care au efectuat exerciții fizice decât în grupul celor care au primit sertralina. Autorii concluzionează că

terapia fizică la pacienții cu depresie este asociată cu efecte benefice semnificative în special dacă se continuă de-a lungul timpului.²¹⁴**lb**

La pacienții vârstnici, după cum arată concluziile unui trial controlat randomizat publicat în 1999, cu un design similar, terapia depresiei prin exerciții fizice poate fi considerată o alternativă cu rezultate finale comparabile cu terapia medicamentoasă dar cu un răspuns terapeutic inițial mai lent. Cei cu forme mai ușoare de depresie din grupul cu terapie combinată au avut un răspuns mai rapid decât cei cu forme severe.²¹⁵**lb**

Cu toate acestea, o metaanaliză din 2001 al cărui scop a fost de a determina eficiența exercițiului fizic în managementul depresiei arată că sunt necesare studii clinice cu o urmărire adecvată. Metaanaliza a luat în considerare 14 studii la care s-au identificat deficiențe metodologice dar și diferențe privind randomizarea, stabilirea diagnosticului, perioada de urmărire care fac improprie compararea rezultatelor. Comparativ cu pacienții care nu urmat tratament, cei care au efectuat exerciții fizice au prezentat ameliorări similare celor care au urmat terapie cognitivă. Efectul benefic a fost mai important în studiile cu urmărire scurtă.²¹⁶**la**

În general se recomandă un program de exerciții de 3 ori pe săptămână, cu durată de 45- 60 minute pe sedință timp de 10-12 săptămâni. Persoanele vârstnice și cele cu suferințe somatice vor avea recomandări de efort fizic adaptate condiției lor.⁶⁸**IV**

● TERAPIA ELECTROCONVULSIVANTĂ (TEC)

RECOMANDĂRI

R36 Se recomandă terapia electroconvulsivantă în tratamentul depresiei severe.	A
---------------------------------------------------------------------------------------	---

Terapia electroconvulsivantă (TEC) este o opțiune în tratamentul depresiei severe.

Într-o metaanaliză publicată în 2004 s-a comparat eficiența terapiei electroconvulsivante cu TEC simulată, cu placebo și cu terapie medicamentoasă (antidepresivă în general, ATC și IMAO). Terapia electroconvulsivantă a fost superioară tuturor acestora și poate fi considerată o variantă validă de tratament pentru depresie inclusiv pentru formele severe și rezistente.^{217,218} **la**

Terapia electroconvulsivantă este o variantă pe termen scurt a tratamentu-

lui depresiei probabil mai eficientă decât terapia medicamentoasă. TEC bilaterală este moderat mai eficientă decât cea unilaterală și dozele mari sunt mai eficiente decât cele mici.²¹⁹**la**

Dovezi limitate sugerează că TEC este superioară și stimulării magnetice transcraniene. Antidepresivele triciclice par să îmbunătățească efectul TEC. Continuarea farmacoterapiei cu triciclice combinate cu litiu la persoanele care au răspuns la TEC a scăzut rata recăderilor.

Există puține dovezi ale eficacității TEC pe termen lung. Sunt necesare cercetări suplimentare care să arate ce informații sunt necesare pacienților pentru a decide acceptarea sau nu a TEC -ului.²²³**la**

Analizând efectul TEC pentru prevenirea recăderii în depresie, un trial controlat randomizat publicat în 2006 a comparat efectele TEC continue (10 tratamente) cu terapia medicamentoasă (litiu și nortriptilina) 6 luni. Recăderile nu au fost semnificativ diferite în cele 2 grupuri iar rezultatele au fost superioare comparativ cu placebo. Ambele metode au arătat însă o eficacitate limitată de a preveni recăderile (peste 50% dintre pacienți au avut recăderi sau au părăsit studiul). Sunt necesare strategii mai eficiente de prevenire a recăderii.²²¹**lb**

● TERAPIA NATURISTĂ

Hypericum perforatum a fost utilizată de-a lungul timpului în medicina tradițională pentru tratamentul depresiei. Planta este cunoscută sub diverse denumiri populare: sunătoare, pojarniță, buruiana-de-năduf, buruiana-de-pe-răzor, crucea-voinicului, drobișor, floarea-lui-loan, hemei-de-pământ, lemnie, închegătoare, osul-iepurelui, pojar, sburătoare, sunaica, sovârvariță.

Unele studii au arătat că extractul de sunătoare este mai eficient decât placebo și la fel de eficient ca antidepresivele triciclice și ISRS în tratamentul pe termen scurt (6 săptămâni) al depresiei ușoare și moderate. Doza zilnică folosită a fost de 900 mg (300 mg x 3/zi).^{220,230} **III**

În trialurile care compară *Hypericum* cu alte antidepresive, folosirea extractului nu a fost asociată cu nici un efect advers sever, rata totală a efectelor secundare fiind de 2,4%. Dintre acestea se menționează: tulburări gastro-intestinale, creșterea anxietății, palpitații, fotosensibilitate, oboseală, neliniște, uscăciunea gurii, cefalee și uneori chiar accentuarea depresiei.

Extractul de *Hypericum* prezintă interacțiuni semnificative cu unele medicamente (contraceptive, anticoagulante și anticonvulsivante). Nu se reco-

mandă asocierea cu ISRS datorită posibilității apariției sindromului serotoninic. ²²⁰III

În ciuda dovezilor citate, în literatura de specialitate administrarea de extract de *Hypericum* rămâne controversată. O metaanaliză publicată în 2005 arată că dovezile curente privind extractul de *Hypericum* sunt inconsistente și produc confuzie. La pacienții cu depresie, unele RCT-uri recente sugerează că extractele de *Hypericum* folosite au efecte benefice minime în timp ce alte trialuri sugerează că *Hypericum* și antidepresivele standard au efecte benefice similare. Având în vedere că preparatele disponibile pe piață pot varia considerabil în ceea ce privește calitatea farmaceutică, rezultatele acestei metaanalize se aplică doar produselor la care face referire. ²³¹la

Dintre preparatele existente în România menționăm: Stres Stop (combinație de plante care conține 400 mg extract de rădăcina de *Hypericum* per capsulă), Passiflora-Hyperici-Mentol (100 mg de extract standardizat de sănătoare pe cp.), Remotiv (250mg extract uscat de *Hyperici herba* pe cp.).

● ADMINISTRAREA DE OMEGA 3 (ACIZI GRAȘI POLINESAURAȚI)

O metaanaliză din 2006 a inclus toate RCT și recenziile sistematice care au cercetat efectul omega 3 sau a uleiului de pește asupra depresiei. Au fost identificate 18 RCT din care 12 au fost luate în considerare. Datorită heterogenității acestora a fost dificil de sumarizat concluzii. Studiile arată un beneficiu redus al utilizării omega 3 în îmbunătățirea simptomelor depresiei. Sunt necesare trialuri adecvate pentru a depista beneficii clinice. ²²²la

Nu există suficiente dovezi care să susțină utilizarea de rutină a omega 3 în tratamentul depresiei. ²²⁵la

● FOTOTERAPIA

O metaanaliză din 2005 a evaluat eficiența terapiei prin lumină în tulburările de dispoziție. Există reduceri semnificative ale severității simptomelor depresiei după expunerea la lumină puternic strălucitoare în tulburările afective sezoniere și în depresiile nesezoniere. Utilizarea fototerapiei ca adjuvant al medicației antidepresive în depresia nesezonieră nu a adus ameliorări.

Ar fi necesare studii adecvate care să stabilească parametrii și criteriile riguroase pentru a analiza corect efectul fototerapiei asupra tulburărilor de dispoziție. ²²⁶la

- **STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ**

Se pare că stimularea magnetică repetitivă rapidă transcraniană nu aduce beneficii în tratamentul depresiei majore (DSM IV).²²⁷**la**

- **HOMEOPATIA ÎN TERAPIA DEPRESIEI**

Căutarea sistematică a studiilor a demonstrat că dovezile privind eficiența homeopatiei în tratamentul depresiei sunt limitate datorită lipsei trialurilor clinice de bună calitate.²²⁸**la**

- **ACUPUNCTURA ÎN TERAPIA DEPRESIEI**

Sunt insuficiente dovezile care pot determina eficiența acupuncturii comparativ cu medicația sau cu lista de așteptare sau falsa acupunctură în managementul depresiei. Studiile sunt nesatisfăcătoare ca design și cuprind un număr redus de subiecți.²²⁹**la**

10. MONITORIZAREA TULBURĂRII DEPRESIVE

RECOMANDĂRI

R37	Efectuarea monitorizării depresiei pe baza chestionarului MDI (OMS)	C
R38	Monitorizare săptămânală sau bilunară (în funcție de severitate) în faza acută de farmacoterapie până când apare o îmbunătățire clinică; ulterior vizitele pot fi spațiate la o lună.	C
R39	Monitorizare lunară sau bilunară a pacienților care sunt incluși în programe de auto-control (self management).	C
R40	Monitorizarea pacienților care urmează psihoterapie de către psihoterapeut.	C

Evoluând în episoade, tulburarea depresivă este adesea o afecțiune recurentă sau cronică ce necesită o monitorizare inițială susținută până la dispariția simptomelor urmată de o reevaluare periodică pentru a depista eventuala recădere sau recurență.^{90IV}

Pacienții trebuie urmăriți inițial săptămânal sau bisăptămânal în funcție de severitatea episodului depresiv până când apare o îmbunătățire clinică. Ulterior vizitele pot fi spațiate la o lună sau mai rar în funcție de particularitățile individuale.

La fiecare vizită se vor evalua:

- răspunsul la intervenția terapeutică (medicație, psihoterapie sau alte metode terapeutice)
- apariția și intensitatea efectelor secundare
- riscul suicidar (o parte a pacienților tratați cu antidepresive pot dezvolta
 - în special în fazele inițiale ale tratamentului dar și la modificarea dozelor - agitație, anxietate, ostilitate ceea ce crește riscul de suicid)
- evoluția clinică și paraclinică a comorbidităților.^{197IV}

Răspunsul la intervenția terapeutică se evaluează obiectiv prin chestionare.

Nu există pe plan internațional un consens privind chestionarul cel mai adecvat pentru monitorizarea tratamentului tulburării depresive.

Ca și în cazul diagnosticului, în literatură sunt descrise o multitudine de instrumente pentru monitorizare: Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) – ANEXA 6 - și varianta sa PHQ-2,

Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Geriatric Depression Scale (GDS15), Hamilton depression rating scale (HDRS), Beck Depression Inventory (BDI, BDI-II), Hopkins Symptom Checklist (SCL-20), Sheehan Disability Scale, WHO-Five Well-being Index (WHO-Five).^{91,232,233,234,235,236}

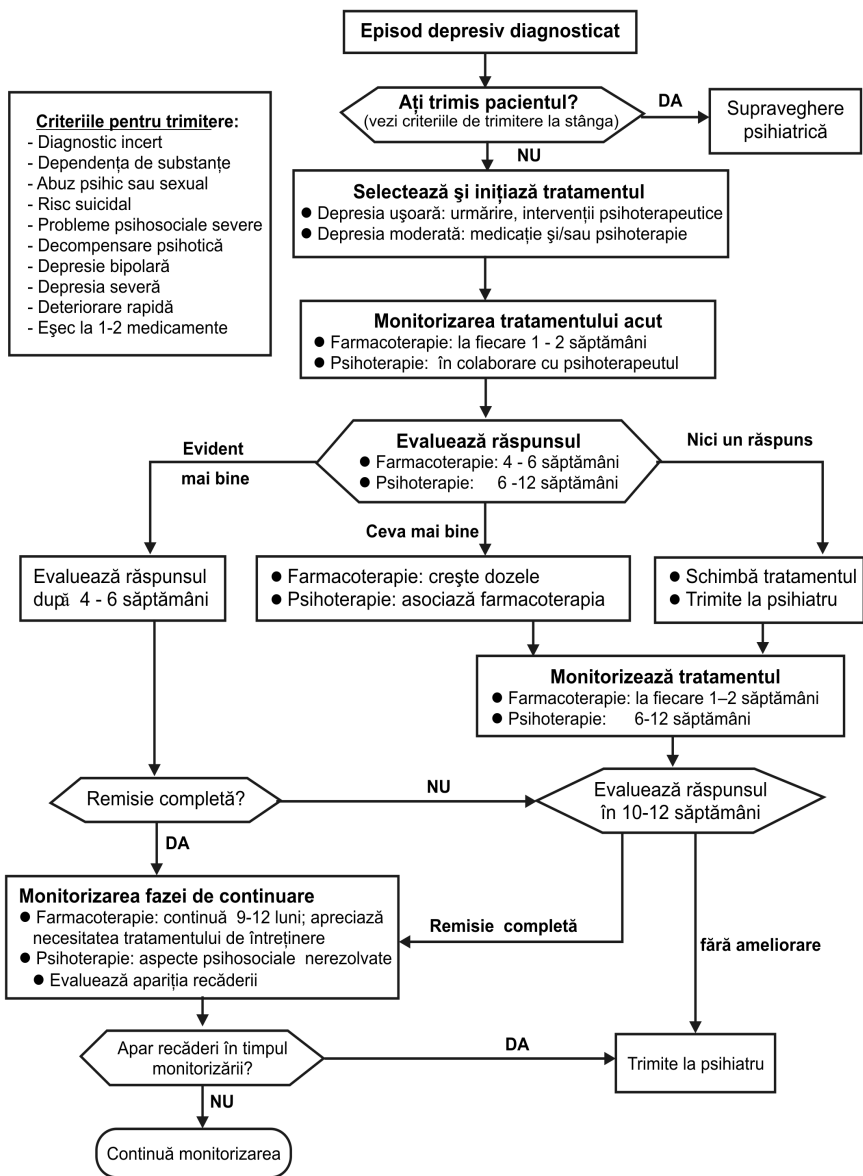
Conform recomandărilor OMS, chestionarul autoadministrat propus pentru diagnostic (MDI = "Major Depression Inventory") se poate utiliza și ca instrument pentru monitorizare.⁹¹**IV**

În timpul tratamentului cu antidepresive evoluția poate îmbrăca următoarele forme:

- o îmbunătățire ușoară a simptomelor inițiale (ex. peste 20% îmbunătățire punctaj MDI) în primele 2-4 săptămâni
- un răspuns clinic bun (ex. peste 50% îmbunătățire punctaj MDI) în 4-8 săptămâni
- remisia simptomelor (punctaj MDI sub 5) în 8-12 săptămâni. Remisia simptomelor după 12-16 săptămâni este un scop realist pentru circa 65% dintre pacienții cu tulburare depresivă. Recuperarea completă poate să dureze mai mult.
- evoluție nefavorabilă: recădere, recurență, viraj maniacal, agravarea depresiei, apariția complicațiilor (tentativă de suicid sau suicid realizat).

Pacienții care urmează psihoterapie sau care sunt incluși în programe de auto-îngrijire trebuie de asemenea monitorizați la intervale lunare sau de două ori pe lună. Pentru psihoterapie, se așteaptă o îmbunătățire după 6-8 săptămâni de tratament și remisia simptomelor după 12-16 săptămâni.⁹⁰**IV**

Ghidul Universității din Michigan publicat în 2005 propune următorul model de monitorizare a depresiei¹⁹⁷:



ANEXA 1

CLASIFICAREA TULBURĂRII DEPRESIVE - CIM 10¹

F32 Episodul depresiv

G1. Episodul depresiv trebuie să dureze cel puțin 2 săptămâni

G2. Nu sunt suficiente simptome de hipomanie sau manie care să întrunească criteriile pentru episod hipomaniacal sau maniacal (F30.-) în oricare moment din viața unui individ.

G3. Cel mai adesea este folosit diagnosticul de excludere: episodul nu este legat de folosirea unei substanțe psihoactive (F10 – F19) sau de vreo tulburare mentală organică (în sensul celor de la F00 – F09).

Sindromul somatic

Unele simptome depresive sunt în general considerate ca având o semnificație clinică deosebită, fiind de aceea numite "somatice" (termeni ca biologic, vital, melancolic, endogenomorfic sunt folosiți pentru acest sindrom în alte clasificări).

Un al cincilea caracter (precum cel indicat la F31.3; F32.1; F33.0 și F33.1) poate fi folosit pentru a specifica prezența sau absența sindromului somatic.

Pentru a defini sindromul somatic, trebuie să fie prezente 4 din următoarele simptome:

- (1) pierdere importantă a interesului sau plăcerii pentru activități care sunt normal plăcute;
- (2) lipsa reacțiilor emoționale la evenimente sau activități care produc în mod normal un răspuns emoțional;
- (3) trezirea dimineată cu cel puțin 2 ore înainte de ora obișnuită;
- (4) depresia este mai accentuată dimineată;
- (5) dovada obiectivă de retard psihomotor evident sau agitație (remarcată de persoana în cauză sau exprimată de alte persoane);
- (6) apetit scăzut evident;
- (7) scădere ponderală (5 % sau mai mult din greutatea corporală în ultima lună);
- (8) scăderea evidentă a libidoului.

În "Clasificarea CIM – 10 a tulburărilor mentale și comportamentale: Descrierile clinice și ghidurile de diagnostic", prezența sau absența sindro-

mului somatic nu este specificată pentru episodul depresiv sever, din moment ce se presupune că este prezent în cele mai multe cazuri. Totuși, în scop de cercetare este recomandabil să se opteze pentru codificarea absenței sindromului somatic în episodul depresiv sever.

F32.0 Episodul depresiv ușor

A. Este necesară prezența criteriilor generale care definesc episodul depresiv (F32)

B. Cel puțin două din următoarele trei simptome trebuie să fie prezente:

- (1) stare depresivă la un grad care este evident anormal pentru individ, prezența în cea mai mare parte a zilei și aproape zilnic, în mare măsură neinfluențată de circumstanțe și durând de cel puțin două săptămâni;
- (2) pierderea interesului sau plăcerii pentru activitățile care erau în mod obișnuit plăcute;
- (3) diminuarea energiei sau fatigabilitate crescută.

C. Este necesară prezența unuia sau mai multor simptome adiționale din următoarea listă, pentru a rezulta ***un total de cel puțin patru:***

- (1) pierderea încrederii și a respectului de sine;
- (2) sentimente nejustificate de auto-acuzare ori de culpabilizare excesivă și inadecvată;
- (3) gânduri recurente de moarte sau suicid, sau orice comportament sinucigaș;
- (4) acuze sau dovezi privind diminuarea abilității de a gândi sau de a se concentra, ca de exemplu nesiguranța sau ezitarea;
- (5) modificarea activității psihomotorii, cu agitație sau retard (fie subiectiv, fie obiectiv);
- (6) tulburări de somn de orice fel;
- (7) modificarea apetitului (scădere sau creștere) cu modificarea corepunzătoare a greutateii;

Un al cincilea caracter poate fi folosit pentru a specifica prezența sau absența "sindromului somatic":

F32.00 fără sindrom somatic

F32.01 cu sindrom somatic

F32.1 Episodul depresiv moderat

A. Este necesară prezența criteriilor generale care definesc episodul depresiv (F32).

B. Trebuie să fie prezente cel puțin două din cele trei simptome listate pentru F32.0, criteriul B.

C. Trebuie să fie prezente simptomele adiționale de la F32.0, criteriul C, pentru a rezulta **un total de cel puțin șase**.

Un al cincilea caracter poate fi folosit pentru a specifica prezența sau absența “sindromului somatic” definit la pagina xx:

F32.10 fără sindrom somatic

F32.11 cu sindrom somatic

F32.2 Episodul depresiv sever fără simptome psihotice

Notă: dacă se observă simptome importante cum ar fi agitația sau retardul, pacientul poate să nu dorească sau să fie incapabil să descrie în detaliu multe dintre simptome. Încadrarea în episod depresiv sever poate fi totuși justificată în astfel de cazuri.

A. Este necesară prezența criteriilor generale care definesc episodul depresiv (F32).

B. Este necesară prezența a celor trei simptome reunite expuse la criteriul B, F32.0

C. Este necesară prezența simptomelor adiționale de la F32.0, criteriul C, pentru a rezulta **un total de cel puțin opt**.

D. Nu trebuie să existe halucinații, deliruri sau stupor depresiv.

F32.3 Episodul depresiv sever cu simptome psihotice

A. Este necesară prezența criteriilor generale care definesc episodul depresiv (F32).

B. Este necesară prezența simptomelor episodului depresiv fără simptome psihotice (F32.2) cu excepția criteriului D.

C. Nu trebuie să fie prezente criteriile pentru schizofrenie (F20.-) sau pentru tulburare schizoafectivă de tip depresiv (F25.1).

D. Oricare din următoarele criterii trebuie să fie prezente:

(1) deliruri sau halucinații, altele decât acelea listate ca tipice pentru schizofrenie în F20, criteriul G1(1)b,c și d (de exemplu deliruri, altele decât cele complet imposibile sau nepotrivite statusului cultural al persoanei și halucinații care nu sunt la persoana a treia și nu se manifestă ca un comentariu neîntrerupt); cele mai comune exemple sunt acelea cu conținut depresiv, de vinovăție, ipohondriac, nihilistic, referitor la propria persoană sau persecutoriu;

(2) stupor depresiv

Un al cincilea caracter poate fi folosit pentru a specifica dacă simptomele psihotice sunt congruente sau necongruente cu dispoziția:

F32.30 Cu simptome psihotice congruente cu dispoziția (exemplu deliruri cu sentimente vinovăție, lipsa de valoare, boli fizice, sentimentul dezastrului iminent, halucinații auditive acuzatoare sau condamnatarii)

F32.31 Cu simptome psihotice necongruente cu dispoziția (deliruri persecutorii sau cu referire la propria persoană și halucinații fără un conținut afectiv)

F32.8 Alte episoade depresive

Episoadele ce trebuie incluse aici sunt cele ce nu se potrivesc descrierii episoadelor depresive de la F32.0 – F32.3, dar pentru care impresia generală de diagnostic indică faptul că ele sunt depresive prin natura lor. Exemplele includ amestecuri fluctuante de simptome depresive (mai ales cele ale sindromului somatic) cu simptome nondiagnostice cum ar fi tensiunea, îngrijorarea, epuizarea și amestecuri de simptome depresive somatice cu durere persistentă sau oboseală fără cauze organice (întâlnite uneori în serviciile spitalicești).

F32.9 Episod depresiv, nespecificat

F33 Tulburare depresivă recurentă

G1. prezența anteroară a cel puțin unui episod, ușor (F32.0), moderat (F32.1) sau sever (F32.2 sau F32.3) ce a durat minim două săptămâni și separat de episodul curent prin cel puțin două luni fără nici un simptom semnificativ privind dispoziția.

G2. Nu s-a înregistrat în trecut nici un episod care să întrunească criteriile pentru episod hipomaniacal sau maniacal (F30).

G3. Cel mai adesea este folosit diagnosticul de excludere: episodul nu poate fi atribuit folosirii de substanțe psihoactive (F1) sau oricărei tulburări mentale organice, în sensul lui F0.

Se recomandă să se specifice tipul predominant al episoadelor anterioare (ușor, moderat, sever, neprecizat).

F33.0 Tulburarea depresivă recurentă, episod curent ușor

A. Este necesară prezența criteriilor generale ale tulburării depresive recurente (F33).

B. Episodul curent îndeplinește criteriile pentru episod depresiv ușor (F32.0)

Un al cincilea caracter poate fi folosit pentru a specifica prezența sindromului somatic, definit ca la F32, în episodul curent:

F33.00 fără sindrom somatic

F33.01 cu sindrom somatic

F33.1 Tulburarea depresivă recurentă, episod curent moderat

A. Este necesară prezența criteriilor generale pentru tulburare depresivă recurentă (F33)

B. Episodul curent îndeplinește criteriile episodului moderat (F32.0)

Un al cincilea caracter poate fi folosit pentru a specifica prezența sau absența sindromului somatic, definit ca la F32, în episodul curent:

F33.10 fără sindrom somatic

F33.11 cu sindrom somatic

F33.2 Tulburare depresivă recurentă, episod curent sever fără simptome psihotice

A. Este necesară prezența criteriilor generale ale tulburării depresive recurente (F33)

B. Episodul curent îndeplinește criteriile episodului depresiv sever fără simptome psihotice (F32.2)

F33.3 Tulburare depresivă recurentă, episod curent sever cu simptome psihotice

A. Este necesară prezența criteriilor generale pentru tulburare depresivă recurentă (F33)

B. Episodul curent îndeplinește criteriile episodului depresiv sever cu simptome psihotice (F32.3)

Un al cincilea caracter poate fi folosit pentru a specifica dacă simptomele psihotice sunt sau nu sunt congruente cu dispoziția:

F33.30 cu simptome psihotice congruente cu dispoziția

F33.31 cu simptome psihotice necongruente cu dispoziția

F33.4 Tulburare depresivă recurentă, aflată în prezent în remisie

A. Criteriile generale pentru tulburare depresivă recurentă (F33) au fost întâlnite în trecut.

B. Starea prezentă nu îndeplinește criteriile pentru episod depresiv (F32.-) de orice severitate sau pentru orice altă tulburare din F3 (pacientul poate să primească tratament pentru reducerea riscului unui viitor episod)

F33.8 Alte tulburări recurente depresive

F33.9 Tulburare depresivă recurentă, nespecificată

ANEXA 2

Criteriile DSM-IV pentru episodul depresiv major și tulburarea depresivă majoră²

DIAGNOSTIC	CRITERIU / DESCRIEREA SIMPTOMELOR
Episod depresiv major	<p>A. Cel puțin 5 din următoarele simptome au fost prezente în timpul aceleiași perioade de 2 săptămâni și reprezintă o schimbare față de funcționarea anterioară; este prezent cel puțin un simptom din primele 2 (nu se includ simptome clar datorate unei afecțiuni somatice sau iluzii și halucinații incongruente cu dispoziția)</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dispoziție depresivă în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, indicată subiectiv sau observată de alții2. Pierderea interesului sau plăcerii în toate sau aproape toate activitățile în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, indicată subiectiv sau observată de alții3. Scădere sau creștere semnificativă în greutate (peste 5% într-o lună) sau scăderea/creșterea apetitului aproape zilnic4. Insomnie sau hipersomnie aproape zilnic5. Agitație psihomotorie sau retard aproape zilnic (observată de alții, nu numai senzația subiectivă de neliniște sau lentoare)6. Oboseală sau lipsă de energie aproape zilnic7. Sentimente de inutilitate sau culpabilizare excesivă sau nepotrivită (care poate fi delirantă) aproape zilnic (nu numai auto acuzare privind starea de boală)8. Diminuarea abilității de gândire și concentrare sau indecizia aproape zilnic (subiectivă sau observată de alții)9. Gânduri recurente de moarte (nu doar frica de moarte) sau ideeație cu conținut suicidar sau tentativă de suicid sau existența unui plan specific de suicid <p>B. Simptomele nu întrunesc criteriile pentru episodul mixt</p> <p>C. Simptomele produc disabilitate clinic semnificativă socială, occupatională sau în alte domenii</p> <p>D. Simptomele nu se datorează efectelor directe ale unor substanțe (droguri, medicație e.g.) sau unor boli (hipotiroidie e.g.)</p> <p>E. Simptomele nu sunt explicate de doliu (deși acesta poate complica depresia majoră)</p>

Tulburare depresivă majoră, episod unic	<p>A. Prezența unui episod major depresiv unic</p> <p>B. Episodul major depresiv nu acompaniază o tulburare schizoafectivă și nu coexistă cu schizofrenia, tulburări schizofreniforme sau delirante sau psihotice nespecificate</p> <p>C. Nu a existat niciodată un episod maniacal, mixt sau hipomaniac</p>
Tulburare depresivă majoră recurentă	<p>A. Prezența a 2 sau mai multe episoade majore depresive (separate de cel puțin 2 luni în care criteriile de diagnostic au lipsit)</p> <p>B. Episodul major depresiv nu acompaniază o tulburare schizoafectivă și nu coexistă cu schizofrenia, tulburări schizofreniforme sau delirante sau psihotice nespecificate</p> <p>C. Nu a existat niciodată un episod maniac, mixt sau hipomaniac</p>

Episodul depresiv major poate fi clasificat ca ușor, moderat și sever funcție de numărul simptomelor prezente și de repercursiunile lor asupra activităților uzuale ale individului.

În episoadele ușoare există numărul minim de simptome necesare diagnosticului iar funcționarea individului este discret alterată. Episoadele severe se diagnostichează când există majoritatea simptomelor care interferează major sau chiar total cu activitatea socială și ocupațională.

În DSM IV depresia minoră nu este încă introdusă ca și diagnostic. Depresia minoră poate fi luată în considerare când există între 2 și 4 simptome dintre cele enumerate dintre care obligatoriu trebuie să fie prezente primul (dispoziția depresivă) sau al doilea (anhedonia) pentru o durată de măcar 2 săptămâni.

ANEXA 3.

Comparație CIM 10 – DSM IV³

	<i>DSM IV</i>	<i>ICD-10</i>
Semnificație clinică	Simptomele produc stres semnificativ sau disabilitate semnificativă socială, ocupațională sau de altă natură.	<u>În episodul depresiv ușor</u> apar unele dificultăți în desfășurarea muncii și a activităților sociale obișnuite dar acestea nu vor fi perturbate complet; <u>În episodul depresiv moderat</u> apar dificultăți considerabile în desfășurarea activităților domestice, sociale și ocupaționale; <u>În episodul depresiv sever</u> există suferință accentuată sau agitație cel mai probabil incompatibile cu desfășurarea activităților sociale, domestice și ocupaționale cu excepția episoadelor depresive de foarte scurtă durată.
Durata simptomelor	În cea mai mare parte a zilei, aproape zilnic pentru cel puțin 2 săptămâni.	Pentru diagnosticul episoadelor depresive indiferent de gradul de severitate este necesară o durată de cel puțin 2 săptămâni.
Criterii de diagnostic	<u>Cel puțin un simptom</u> din următoarele două trebuie să fie prezente: (1) Stare depresivă (2) Pierderea interesului <u>Este necesară prezenta a încă trei simptome</u> din următoarea listă pentru a rezulta un total de cel puțin <u>cinci</u> : (3) Scădere/ creștere semnificativă în greutate sau scădere/ creștere semnificativă a apetitului (4) Insomnie sau hipersomnie (5) agitație psihomotorie sau lentoare (6) Fatigabilitate sau pierderea energiei	<u>Cel puțin două din următoarele trei simptome</u> trebuie să fie prezente: (1) stare depresivă (2) pierdere interesului sau plăcerii (3) diminuarea energiei sau fatigabilitate crescută. <u>Este necesară prezenta unuia sau mai multor</u> simptome adiționale din următoarea listă, pentru a rezulta un total de cel puțin <u>patru</u> : (1) pierderea încrederii și a respectului de sine; (2) sentimente nejustificate de auto-acuzare ori de culpabilizare excesivă și inadecvată;

	<p>(7) Sentimente de inutilitate sau vină exagerată/ inadecvată</p> <p>(8) Scăderea capacității de gândire/ concentrare sau nehotărâre.</p> <p>(9) Gânduri recurente de moarte, de suicid fără un plan specific/ încercare de suicid/ plan specific</p>	<p>(3) gânduri recurente de moarte sau suicid, sau orice comportament sinucigaș;</p> <p>(4) acuze sau dovezi privind diminuarea abilității de a gândi sau de a se concentra, ca de exemplu nesiguranță sau ezitare;</p> <p>(5) modificarea activității psihomotorii, cu agitație sau retard (fie subiectiv, fie obiectiv);</p> <p>(6) tulburări de somn de orice fel;</p> <p>(7) modificarea apetitului (scădere sau creștere) cu modificarea corepunzătoare a greutății;</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXA 4

ASEMĂNĂRI CIM 10- DSM IV³

Asemănările dintre cele două clasificări ale tulburărilor depresive (DSM – IV și CIM – 10)

- Pentru stabilirea diagnosticului este obligatorie prezența unei tulburări fundamentale a dispoziției, de obicei dispoziție depresivă, pierderea interesului ori a plăcerii.
- Criteriile de diagnostic și clasificare se bazează exclusiv pe simptome; nici etiologia, nici răspunsul și rezultatele tratamentului nu reprezintă criterii de clasificare.
- Criteriile de diagnostic și clasificare cuprind opt simptome comune:
 1. dispoziție depresivă,
 2. pierderea interesului,
 3. scăderea energiei sau creșterea fatigabilității,
 4. tulburarea somnului,
 5. tulburarea apetitului,
 6. gânduri suicidare recurente,
 7. incapacitatea pentru concentrare sau în a lua decizii,
 8. agitație psihomotorie sau retardare.

ANEXA 5

DEOSEBIRI CIM10-DSM IV³

Deosebirile esențiale dintre cele 2 sisteme de clasificare rezidă în faptul că:

- pe lângă cele 8 simptome comune, CIM 10 mai conține două criterii în plus:

- reducerea respectului de sine și a încrederii în sine
- ideea de culpabilizare și neputință.

DSM-IV combină culpabilizarea excesivă și inadecvată cu sentimentul de inutilitate (care din punct de vedere calitativ este mai sever decât pierderea sau reducerea respectului de sine și a încrederii în sine).

- Structura algoritmului de diagnostic este diferită:

- CIM 10 are criterii grupate în două seturi: un set conține 3 criterii (dispoziție depresivă, pierderea interesului și scăderea energiei) dintre care trebuie să fie prezente măcar două iar celălalt set conține restul de 7 criterii. Conform CIM 10, diagnosticul de severitate se stabilește în funcție de numărul de criterii prezente.

- DSM IV prezintă un singur set de nouă criterii și impune prezența a cinci dintre ele pentru a stabili diagnosticul de episod depresiv major; dispoziția depresivă sau pierderea interesului este obligatorie.

- Există diferențe de utilizare a termenilor. În CIM 10 se discută despre tulburarea depresivă și episoade depresive care pot fi *ușoare, medii și severe* în funcție de numărul de criterii prezente. În DSM-IV se vorbește numai de "tulburare depresivă majoră" care se suprapune în totalitate peste depresia medie și severă din CIM 10 dar cuprinde și unele forme de depresie ușoară din aceasta clasificare. Tulburarea depresivă majoră din DSM IV poate fi, de asemenea, ușoară, medie sau severă.

- În CIM 10 nu este inclus un criteriu clinic semnificativ, în timp ce DSM-IV solicită ca simptomele să provoace disconfort ori să afecteze clinic semnificativ din punct de vedere social, ocupațional ori alte zone importante ale funcționării individului.

- CIM 10 nu face referire la doliu în criteriile de diagnostic, în timp ce DSM-IV exclude un diagnostic de depresie majoră dacă simptomele episodului depresiv pot fi datorate doliului.

- Prezența "sindromului somatic" în CIM 10 care cuprinde simptome precum:

- (1) pierdere importantă a interesului sau plăcerii pentru activități care

- sunt normal plăcute;
- (2) lipsa reacțiilor emoționale la evenimente sau activități care produc în mod normal un răspuns emoțional;
 - (3) trezirea dimineată cu cel puțin 2 ore înainte de ora obișnuită;
 - (4) depresia este mai accentuată dimineată;
 - (5) dovada obiectivă de retard psihomotor evident sau agitație (remarcată sau raportată la alte persoane);
 - (6) apetit scăzut evident;
 - (7) scădere ponderală (5 % sau mai mult din greutatea corporală în ultima lună);
 - (8) scăderea evidentă a libidoului.

- Criteriul ce definește recurența depresiei este semnificativ diferit în cele 2 sisteme. CIM 10 cere ca individul să aibă cel puțin 2 luni fără nici un simptom semnificativ al dispoziției, în timp ce DSM-IV cere un interval de cel puțin 2 luni consecutive în care criteriul pentru episod depresiv major să nu fie îndeplinit (5 sau mai multe simptome). Prin urmare, CIM 10 este mult mai strict, cerând o remisie completă între episoade în timp ce DSM-IV consideră că individul poate să fi avut episoade separate de depresie, chiar dacă simptomele sunt reduse de la 5 la 4, într-o perioadă de 2 luni.

Aceste diferențe sugerează că ar putea fi prezente situații în care criteriul de diagnostic pentru depresie ar putea fi întrunite într-un sistem, dar nu și în celălalt.

În concluzie, cele 2 sisteme pun la dispoziție multe similarități în definirea unui episod, dar structura prin care episodul este diagnosticat, este oarecum diferită. DSM-IV se axează mai mult pe criterii de diagnostic, în timp ce CIM 10 conceptualizează episodul depresiv major din DSM IV ca încadrându-se de la ușor la sever, cu grade diferite de severitate a simptomelor. DSM-IV pune la dispoziție criterii de includere și excludere specifice, care nu sunt conținute în CIM 10.

ANEXA 6

PHQ-9 (Patient Health Questionnaire)

1	În ultimele 2 săptămâni, cât de des ai fost deranjat de oricare din următoarele probleme?	Niciodată	Uneori	Mai mult de jumătate din timp	Aproape tot timpul
a.	scăderea interesului sau plăcerii pentru activitățile curente				
b.	tristete, demoralizare sau lipsă de speranță				
c.	tulburări de somn (insomnie sau somnolență)				
d.	oboseală sau lipsă de energie				
e.	scăderea sau creșterea apetitului				
f.	păreră proastă despre sine, sentimente de ratare sau dezamăgire a familiei				
g.	dificultăți de concentrare (ca de exemplu când citești sau te uiți la televizor)				
h.	lentoare în mișcări sau vorbit prea încet, lucru sesizat de cei din jur sau, dimpotrivă, agitație ori neliniște				
i.	gândul ca ar fi mai bine să mori sau să-ți faci rău				
2.	Cât de mult te-a afectat oricare din aceste probleme la locul de muncă, acasă sau în relația cu alți oameni?	Nici o dificultate	Unele dificultăți	Foarte dificil	Extrem de dificil

Interpretare: Numărați căsuțele bifate pe fiecare coloană. Înmulțiți numărul (n) cu valoarea indicată mai jos, apoi adăugați subtotalurile pentru a obține scorul total. Limitele scorului pot fi între 0-27. Utilizați tabelul de mai jos pentru a interpreta scorul PHQ 9.

Niciodată:	n x 0 =
Uneori:	n x 1 =.....
Mai mult de jumătate din timp:	n x 2 =.....
Aproape tot timpul:	n x 3 =.....
	Scor total:=.....

Interpretarea scorului PHQ 9

Diagnostic	Scor total	Acțiune
Depresie minimă	0 - 4	Nu necesită tratament
Depresie ușoară	5 - 9	Medicul tratează în funcție de durata simptomelor și afectarea activității zilnice
Depresie moderată	10 – 14	
Depresie moderat - severă	15 – 19	Medicul tratează depresia cu antidepresive, psihoterapie și/sau o combinație de tratamente.
Depresie severă	20 - 27	

12. IMPLEMENTARE - CRITERII DE AUDIT

Obiective:

1. screening-ul depresiei în populația cu factori de risc
2. respectarea algoritmului OMS pentru diagnosticarea episodului depresiv
3. evaluarea riscului suicidar la fiecare vizită
4. inițierea medicației antidepressive
5. respectarea criteriilor de trimitere la medicul specialist psihiatru
6. planificarea vizitelor ulterioare
7. creșterea satisfacției pacienților cu depresie

Problema	Obiectivul de urmărit	Indicatori
Medicii nu sunt familiarizați cu efectuarea screening-ului cu 2 întrebări în populația cu risc	Screening-ul depresiei în populația cu factori de risc	Nr.cazuri supuse screening-ului/ Nr. cazurilor cu factori de risc pentru depresie
În practica actuală nu există un instrument larg acceptat de medicii de familie pentru diagnosticul episodului depresiv	Respectarea algoritmului OMS pentru diagnosticarea episodului depresiv	Nr. medici de familie care utilizează algoritmul OMS/ Nr. medici de familie Nr. persoane cu depresie diagnosticate cu ajutorul algoritmului OMS/ Nr. persoane cu depresie aflate în evidență
Evaluarea riscului suicidar la fiecare vizită nu constituie o rutină	Evaluarea riscului suicidar la fiecare vizită	Nr. persoane cu depresie la care s-a evaluat riscul suicidar/ Nr. persoane cu depresie aflate în evidență
În prezent, majoritatea cazurilor identificate sunt trimise la medicul psihiatru	Inițierea medicației antidepressive	Nr. persoane cu depresie la care s-a inițiat medicație/ Nr. persoane cu depresie aflate în evidență Nr. persoane cu depresie trimise la medicul psihiatru/ Nr. persoane cu depresie aflate în evidență

În prezent, majoritatea cazurilor identificate sunt trimise la medicul psihiatru	Respectarea criteriilor de trimitere la medicul specialist psihiatru	Nr. persoane cu depresie trimise la medicul psihiatru conform criteriilor de trimitere/ Nr. persoane cu depresie trimise la medicul psihiatru
Nu există recomandări clare cu privire la monitorizarea pacienților cu depresie	Planificarea vizitelor ulterioare	Nr. persoane cu depresie planificate la vizitele de control/ Nr. persoane cu depresie aflate în evidență
Informarea, educarea și comunicarea cu pacientul cu depresie	Urmărirea gradului de satisfacție al pacienților cu depresie	Chestionare de evaluare a satisfacției pacienților

13. GLOSAR DE TERMENI

Algoritm: succesiunea de operații elementare care constituie o schemă de rezolvare a unei probleme.

Bipolar: se spune despre evoluția alternantă a unei psihoze maniaco-depresive, cu trecerea de la o stare de excitație (maniacală) la o stare depresivă (melancolică), cele două stări fiind separate printr-un interval de remisiune care poate merge de la câteva săptămâni la câțiva ani.

Consens: acordul majorității asupra unei probleme.

Cochrane Collaboration: reprezintă un efort internațional care oferă posibilitatea celor interesați să găsească recenzii sistematice ale unui număr mare de studii controlate randomizate. Obiectivele Cochrane Collaboration constau în dezvoltarea și menținerea unor rezumate sistematizate și actualizate ale acestor studii referitoare la toate formele de asistență medicală și prezentarea acestor informații astfel încât să fie accesibile clinicienilor și altor factori decizionali la toate nivelele sistemelor de asistență medicală.

Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE): este o colecție de rezumate structurate și referințe bibliografice ale unor recenzii sistematice privind asistența medicală.

Delir: presupune o organizare psihopatologică a personalității și un raport alterat cu realitatea. Se manifestă printr-un ansamblu de convingeri false, iraționale, la care subiectul aderă ferm.

Dementa: debilitare mentală globală care afectează totalitatea facultăților psihice și alterează progresiv afectivitatea dar și activitatea voluntară a pacientului, conduitele sale sociale .

Eficacitate clinică: reprezintă gradul în care un tratament, precedeu sau serviciu oferă pacienților beneficii mai mari comparativ cu prejudiciile posibile. În mod ideal, determinarea eficacității clinice se bazează pe rezultatele unui studiu controlat randomizat.

EMBASE (Excerpta Medica Database): este o bază de date electronică europeană (comercială) de literatura farmacologică și biomedicală cuprinzând 3500 de jurnale din 110 țări. Perioada acoperită – din 1974 până în prezent.

Ghid de practica clinică: este o lucrare realizată metodic, pentru a ajuta medicul și pacientul în luarea celei mai bune decizii privind îngrijirile necesare unei anumite situații clinice.

Halucinație: percepție falsă fără obiect de perceput.

Hipomanie: formă atenuată de excitație maniacală.

Ipocondrie: preocupare exagerată a unui subiect în ceea ce privește sănătatea sa, exprimată prin credințe și atitudini iraționale față de corpul său, prin teama de a avea o maladie gravă, ca și printr-o relație de sfidare față de medic.

Interval de încredere: reprezintă limitele intervalului în cadrul căruia se află mărimea reală a efectului (niciodată cunoscut exact), cu un anumit grad de siguranță. Se discută deseori despre intervalul de încredere de 95% (sau limitele de încredere de 95%). Aceasta reprezintă intervalul care include valoarea reală în 95% din cazuri.

Manie: stare de agitație caracterizată printr-o exaltare a dispoziției și printr-o surescitare psihomotorie permanentă. Se manifestă prin hiperactivitate, accelerare a gândirii, flux inepuizabil de cuvinte, euforie, putere și neoboseală, tendință la bulimie și insomnii.

Medicina bazată pe dovezi: reprezintă utilizarea constientă, explicită și judicioasă a celor mai bune dovezi în luarea deciziilor legate de îngrijirea pacienților individuali.

Medline (Med lars online): este o bază de date electronică ce rezumă sute de mii de articole din literatura medicală, publicate în reviste selecționate. Este disponibilă în cadrul bibliotecilor medicale, putând fi accesată de pe CD-ROM sau direct prin internet.

MEDINET: rețea de dispensare santinelă ce a înregistrat date statistice din activitatea medicilor de familie din România în perioada 2000-2003 (proiect al Centrului Național de Studii pentru Medicina Familiei în colaborare cu Societatea Națională de Medicina Familiei/Medicina Generală și "Improving Quality of Health Care în Romania Foundation").

Metaanaliză (meta-analysys): este o tehnică statistică ce integrează rezultatele provenite dintr-o serie de studii într-o singură estimare, punând accent pe rezultatele provenite din studii de amploare.

Nivelul dovezii: reprezintă un sistem de cuantificare a valorii dovezilor științifice rezultate din cercetări de diferite tipuri. În prezentul material este acceptat sistemul NICE de clasificare al nivelului dovezilor și este detaliat în capitolul 3. Diferite organizații utilizează sisteme de cuantificare diferite.

Psihosomatic: se spune despre ceea ce privește în același timp corpul și spiritul, mai ales în legătură cu afecțiuni viscerale organice sau funcționale provocate parțial sau total de către factori psihoafectivi.

Psihoterapie: orice mijloace psihologice utilizate pentru a trata o maladie mentală sau o tulburare psihosomatică.

Psihotic: care ține de o psihoză; care caracterizează o psihoză.

Psihoza: maladie mentală gravă care afectează în mod global personalitatea pacientului.

- Puterea recomandării:** reprezintă un sistem de cuantificare a recomandărilor în funcție de nivelul dovezilor studiilor pe baza cărora au fost formulate. Trebuie avut însă în vedere că, uneori recomandări bazate pe studii de calitate bună și adecvate ca design pentru problema clinică studiată, pot avea un grad „inferior”, întrucât studiul pe care se bazează are un rang mic în ierarhia dovezilor.
- Raptus:** comportament paroxistic, cu caracter de descărcare irezistibilă și brutală, în cursul căreia subiectul, împins de o stare emoțională intensă, riscă să treacă la act într-un mod uneori dramatic, de evitare (fuga) sau de agresivitate (contra semenului sau a lui însuși) .
- Recenzie sistematică:** conține identificarea, estimarea și rezumarea sistematică a unei dovezi în conformitate cu criteriile prestabilite (unii o numesc analiză generală).
- Screening:** reprezintă metodele de identificare a prezenței unei afecțiuni în stadii incipiente în populația aparent sănătoasă.
- Sensibilitatea unui test:** capacitatea unui test de a identifica corect pe cei pozitivi (cu adevărat bolnavi).
- Specificitatea unui test:** capacitatea unui test de a identifica corect pe cei negativi (cei care sunt sănătoși).
- Trial controlat randomizat (randomised controlled trial):** reprezintă studiul în care pacienții sunt împărțiți aleatoriu în 2 grupuri: unul (cel experimental) care suporta intervenția testată, iar celălalt (grupul de comparație sau de control) care primește un tratament alternativ. Cele două grupuri sunt urmărite pentru observarea oricărei diferențe care apare între acestea. Studiul este util pentru estimarea eficienței tratamentului.
- Studiul de cohortă:** implică 2 grupuri (cohorte) de pacienți, un grup care este supus unui anumit factor și un grup care nu este supus aceluși factor, grupurile fiind urmărite prospectiv sau retrospectiv pentru observarea rezultatelor.
- Studiul transversal:** observarea unei populații într-un anumit moment sau interval de timp. Expunerea și rezultatele sunt determinate simultan.
- Unipolar:** se spune despre o tulburare psihică cu evoluție în pusee, orientată întotdeauna spre același pol depresiv sau maniac.
- Validitatea:** se referă la rigurozitatea și integritatea unui studiu. Un studiu este valabil dacă modul de concepție și realizare conduce la concluzia că rezultatele nu sunt eronate; ceea ce echivalează cu estimarea reală a eficienței clinice.

14. BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. Geneva, 1992.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, 2000.
3. Gruenberg AM, Goldstein RD, Pincus HA. Classification of Depression: Research and Diagnostic Criteria: DSM-IV and ICD-10. in *Biology of Depression. From Novel Insights to Therapeutic Strategies*. 2005, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, pg 1-12.
4. Vasiliadis HM, Lesage A, Adair C, Wang PS, Kessler RC. Do Canada and the United States differ in prevalence of depression and utilization of services? *Psychiatr Serv*. 2007 Jan;58(1):63-71.
5. Patten SB. Major depression prevalence in Calgary. *Can J Psychiatry*. 2000 Dec;45(10):923-6.
6. Patten SB, Wang JL, Williams JV, Currie S, Beck CA, Maxwell CJ, El-Guebaly N. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry*. 2006 Feb;51(2):84-90.
7. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry*. 2006 Dec;163(12):2141-7.
8. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Oct;62(10):1097-106.
9. Chiu E. Epidemiology of depression in the Asia Pacific region. *Australas Psychiatry*. 2004;12 Suppl:S4-10.
10. Beekman AT, Copeland JR, Prince MJ. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*. 1999 Apr;174:307-11.
11. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, Wilkinson C, Lasa L, Page H, Dunn G, Wilkinson G; ODIN Group. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry*. 2001 Oct;179:308-16.
12. Lehtinen V, Sohlman B, Nummelin T, Salomaa M, Ayuso-Mateos JL, Dowrick C. The estimated incidence of depressive disorder and its determinants in the Finnish ODIN sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005 Oct;40(10):778-84.
13. Bobak M, Pikhart H, Pajak A, Kubinova R, Malyutina S, Sebakova H, Topor-Madry R, Nikitin Y, Marmot M. Depressive symptoms in urban population samples in Russia, Poland and the Czech Republic. *Br J Psychiatry*. 2006 Apr;188:359-65.
14. Copeland JR, Beekman AT, Braam AW, Dewey ME, Delespaul P, Fuhrer R, Hooijer C, Lawlor BA, Kivela SL, Lobo A, Magnusson H, Mann AH, Meller I, Prince MJ, Reischies F, Roelands M, Skoog I, Turrina C, deVries MW, Wilson KC. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry*. 2004 Feb;3(1):45-9.
15. Marginean M, Isar C, Bunescu D, Abaiancei A, Cara A, Manea M, Comisel G, Dragomiristeanu A, Soicu-Tivadar V, Berian D. Reteaua de dispensare cantinela MEDINET. Bucuresti, 2004: 71, 170-1.
16. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006 Jun;9(2):87-98.
17. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003 Dec;64(12):1465-75
18. Hu TW. The economic burden of depression and reimbursement policy in the Asia Pacific region. *Australas Psychiatry*. 2004;12 Suppl:S11-5. Links
19. Berto P, D'Ilario D, Ruffo P, Di Virgilio R, Rizzo F. Depression: cost-of-illness studies in the

international literature, a review. *J Ment Health Policy Econ.* 2000 Mar 1;3(1):3-10.

20. Waghorn G, Chant D. Labour force activity by people with depression and anxiety disorders: a population-level second-order analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 Dec;112(6):415-24.

21. Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol.* 1997 Jan;12(1):19-29.

22. Adler DA, McLaughlin TJ, Rogers WH, Chang H, Lapitsky L, Lerner D. Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry.* 2006 Sep;163(9):1569-76.

23. Lerner D, Adler DA, Chang H, Lapitsky L, Hood MY, Perissinotto C, Reed J, McLaughlin TJ, Berndt ER, Rogers WH. Unemployment, job retention, and productivity loss among employees with depression. *Psychiatr Serv.* 2004 Dec;55(12):1371-8.

24. Levinson DF, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo RJ, Scheftner WS, Weissman MM, Holmans P, Zubenko WN, Boutelle S, Murphy-Eberenz K, MacKinnon D, McInnis MG, Marta DH, Adams P, Sassoon S, Knowles JA, Thomas J, Chellis J. Genetics of recurrent early-onset depression (GenRED): design and preliminary clinical characteristics of a repository sample for genetic linkage studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 May 15;119(1):118-30.

25. Klein DN, Shankman SA, Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Family study of chronic depression in a community sample of young adults. *Am J Psychiatry.* 2004 Apr;161(4):646-53.

26. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct;63(10):1113-20.

27. Pelissolo A, Corruble E. Personality factors in depressive disorders: contribution of the psychobiologic model developed by Cloninger. *Encephale.* 2002 Jul-Aug;28(4):363-73.

28. Consoli SM. Depression and Organic Diseases Study. Depression and associated organic pathologies, a still under-estimated comorbidity. Results of the DIALOGUE study. *Presse Med.* 2003 Jan 11;32(1):10-21.

29. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord.* 2001 Mar;63(1-3):35-41.

30. Simon GE, Katon WJ, Lin EH, Rutter C, Manning WG, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young BA. Cost-effectiveness of systematic depression treatment among people with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jan;64(1):65-72.

31. Blumel B, Gibbons A, Kanacri A, Kerrigan N, Florenzano R. Depressive symptoms after an acute myocardial infarction. *Rev Med Chil.* 2005 Sep;133(9):1021-7.

32. Jacka FN, Pasco JA, McConnell S, Williams LJ, Kotowicz MA, Nicholson GC, Berk M. Self-reported depression and cardiovascular risk factors in a community sample of women. *Psychosomatics.* 2007 Jan-Feb;48(1):54-9.

33. Patten SB, Beck CA, Kassam A, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population. 2005 Mar;50(4):195-202.

34. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly MJ. Predictors of 1-year mortality in patients discharged from hospital following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Age Ageing.* 2005 Sep;34(5):491-6.

35. Wong SY, Woo J, Lynn HS, Leung J, Tang YN, Leung PC. Risk of depression in patients with chronic respiratory diseases: results from two large cohort studies in Chinese elderly from Hong Kong. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Mar;21(3):233-8.

36. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfa E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry.* 2007 Jan-Feb;48(1):14-9.

37. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology.* 2003 Dec 9;61(11):1524-7.

38. Hegel MT, Moore CP, Collins ED, Kearing S, Gillock KL, Riggs RL, Clay KF, Ahles TA. Distress,

psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer*. 2006 Dec 15;107(12):2924-31.

39. Wong SY, Hong A, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms in elderly men. *J Affect Disord*. 2006 Nov;96(1-2):83-8. Epub 2006 Jul 11.

40. Rainer MK, Mucke HA, Zehetmayer S, Krampla W, Kuselbauer T, Weissgram S, Jungwirth S, Tragl KH, Fischer P. Data from the VITA Study do not support the concept of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Jun;14(6):531-7.

41. Koike AK, Unutzer J, Wells KB. Improving the care for depression in patients with comorbid medical illness. *Am J Psychiatry*. 2002 Oct;159(10):1738-45.

42. Heiskanen TH, Niskanen LK, Hintikka JJ, Koivumaa-Honkanen HT, Honkalampi KM, Haatainen KM, Viinamaki HT. Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis. *J Clin Psychiatry*. 2006 Sep;67(9):1422-7.

43. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med*. 2004 May-Jun;66(3):316-22.

44. Onitilo AA, Nietert PJ, Egede LE. Effect of depression on all-cause mortality in adults with cancer and differential effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry*. 2006 Sep-Oct;28(5):396-402.

45. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, Robbins J, Aragaki A, Dunbar-Jacob J. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med*. 2004 Feb 9;164(3):289-98.

46. Katon W, Cantrell CR, Sokol MC, Chiao E, Gdovin JM. Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 28;165(21):2497-503.

47. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):39-47.

48. Dicipinigitais PV, Tso R, Banauch G. Prevalence of depressive symptoms among patients with chronic cough. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1839-43.

49. Ohayon MM, Lemoine P. A connection between insomnia and psychiatric disorders in the French general population. *Encephale*. 2002 Sep-Oct;28(5 Pt 1):420-8.

50. Portella AT, Haaga DA, Rohan KJ. The association between seasonal and premenstrual symptoms is continuous and is not fully accounted for by depressive symptoms. *J Nerv Ment Dis*. 2006 Nov;194(11):833-7.

51. Patten SB, Lavorato DH. Medication use and major depressive syndrome in a community population. *Compr Psychiatry*. 2001 Mar-Apr;42(2):124-31.

52. Patten SB, Charney DA. Alcohol consumption and major depression in the Canadian population. *Can J Psychiatry*. 1998 Jun;43(5):502-6.

53. Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PA, Nelson EC, Statham DJ, Martin NG, Heath AC. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Oct;61(10):1026-32.

54. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*. 2003 Nov;98(11):1493-504.

55. Wang JL. Rural-urban differences in the prevalence of major depression and associated impairment. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004 Jan;39(1):19-25.

56. Koster A, Bosma H, Kempen GI, Penninx BW, Beekman AT, Deeg DJ, van Eijk JT. Socioeconomic differences in incident depression in older adults: the role of psychosocial factors, physical health status, and behavioral factors. *J Psychosom Res*. 2006 Nov;61(5):619-27.

57. Martin CR, Bonner A, Brook A, Luscombe C. Factor structure and use of the hospital anxiety and depression scale in the homeless and socially marginalized. *Psychol Health Med*. 2006

May;11(2):190-7.

58. Mossakowski KN. Coping with perceived discrimination: does ethnic identity protect mental health? *J Health Soc Behav.* 2003 Sep;44(3):318-31.

59. Wang J. Work stress as a risk factor for major depressive episode(s). *Psychol Med.* 2005 Jun;35(6):865-71.

60. Tsutsumi A, Kayaba K, Theorell T, Siegrist J. Association between job stress and depression among Japanese employees threatened by job loss in a comparison between two complementary job-stress models. *Scand J Work Environ Health.* 2001 Apr;27(2):146-53.

61. Stansfeld SA, Head J, Fuhrer R, Wardle J, Cattell V Social inequalities in depressive symptoms and physical functioning in the Whitehall II study: exploring a common cause explanation. *J Epidemiol Community Health.* 2003 May;57(5):361-7.

62. Widom CS, DuMont K, Czaja SJ. A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Jan;64(1):49-56.

63. Person C, Tracy M, Galea S. Risk factors for depression after a disaster. *J Nerv Ment Dis.* 2006 Sep;194(9):659-66.

64. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2003 Jun;160(6):1147-56.

65. Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Wisniewski SR, McClintock SM, Craven N, Holiner J, Mitchell JR, Balasubramani GK, Hauger R. Age-related characteristics of depression: a preliminary STAR*D report. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Oct;13(10):852-60.

66. Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, Husain M, Kupfer DJ, Nierenberg AA, Petersen TJ, Shores-Wilson K, Rush AJ. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR*D clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2006 Feb;40(1):59-69.

67. Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Jan;56(1):39-44.

68. NICE. Depression: Management of depression in primary and secondary care. 2004 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG23fullguideline.pdf>

69. Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry.* 2002 Sep;181:208-13.

70. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 1999 Aug;156(8):1182-9.

71. Lyness JM, Heo M, Datto CJ, Ten Have TR, Katz IR, Drayer R, Reynolds CF rd, Alexopoulos GS, Bruce ML. Outcomes of minor and subsyndromal depression among elderly patients in primary care settings. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4;144(7):496-504.

72. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 2000. http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx.

73. Gerard A, Pelissolo A, Falissard B, Goussiaume G, Millet V. Patients with a complete or partial remission of Major Depressive Episode as part of Recurrent Major Depressive Disorder: description of ECLAIR study population. *Encephale.* 2005 Mar-Apr;31(2):174-81.

74. Bockting CL, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Schene AH; Depression Evaluation Longitudinal Therapy Assessment Study Group. Prediction of recurrence in recurrent depression and the influence of consecutive episodes on vulnerability for depression: a 2-year prospective study. *J Clin Psychiatry.* 2006 May;67(5):747-55.

75. Nunes EV, Liu X, Samet S, Matseoane K, Hasin D. Independent versus substance-induced major depressive disorder in substance-dependent patients: observational study of course during

follow-up. *J Clin Psychiatry*. 2006 Oct;67(10):1561-7.

76. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, Mann JJ. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Aug;161(8):1433-41.

77. Cusin C, Fava M, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Beasley CM Jr, Rosenbaum JF, Perlis RH. Early symptomatic worsening during treatment with fluoxetine in major depressive disorder: prevalence and implications. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jan;68(1):52-7.

78. Mouchabac S, Ferreri M, Cabanac F, Bitton M. Residual symptoms after a treated major depressive disorder: in practice ambulatory observatory carried out of city. *Encephale*. 2003 Sep-Oct;29(5):438-44.

79. Mouchabac S, Ferreri M, Cabanac F, Bitton M. Residual symptoms after a treated major depressive disorder: a survey among private psychiatrists. *Encephale*. 2003 Jul-Aug;29(4 Pt 1):306-12.

80. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med*. 2004 Jan-Feb;66(1):17-22.

81. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry*. 2005 May;66(5):591-7.

82. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med*. 2004 Aug;19(8):813-8.

83. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 2002 Dec;72(3):227-36.

84. Saz P, Dewey ME. Depression, depressive symptoms and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Jun;16(6):622-30.

85. Posternak MA, Miller I. Untreated short-term course of major depression: a meta-analysis of outcomes from studies using wait-list control groups. *J Affect Disord*. 2001 Oct;66(2-3):139-46.

86. van Weel-Baumgarten EM, Schers HJ, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Zitman FG. Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *J Fam Pract*. 2000 Dec;49(12):1113-20.

87. Federal Bureau of Prisons. Clinical Practice Guidelines. Management of Major Depressive Disorder. May, 2001. <http://www.bop.gov/news/PDFs/depression.pdf>

88. Ministry of Health, Singapore. Depression. Clinical practice guidelines. 2004 http://www.moh.gov.sg/mohcorp/uploadedFiles/Publications/Guidelines/Clinical_Practice_Guidelines/Depression.pdf

89. Zimmerman M, McGlinchey JB, Young D, Chelminski I. Diagnosing major depressive disorder VII: family history as a diagnostic criterion. *J Nerv Ment Dis*. 2006 Sep;194(9):704-7

90. British Columbia Ministry of Health Services. Diagnosis and Management of Major Depressive Disorder. 2004. http://www.bcguidelines.ca/gpac/guideline_mdd.html

91. WHO, Regional Office for Europe Psychiatric Research Unit. Mastering depression in primary care. <http://www.gp-training.net/protocol/psychiatry/who/whodep.htm>

92. Grecu G, Gabos Grecu I, Gabos Grecu M. Depresia: aspecte istorice, etiopatogenice, clinice si terapeutico-profilactice. Ed. Ardealul, Tg. Mures, 2000; 197-236

93. Schwenk TL, Terrell LB, Van Harrison R, Shadigian EM, Valenstein MA. Depression. Guidelines for Clinical Care. UMHS. <http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/depression04.pdf>

94. Collins RD. Differential Diagnosis in Primary Care. Lippincott Williams & Wilkins. 2007

95. Agency for Health Care Policy and Research. Depression in Primary Care: Detection and Diagnosis. Clinical Guideline Number 5, 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat6.section.14709>

96. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression.

Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med.* 1997 Jul;12(7):439-45

97. Rubenstein LV, Unutzer J, Miranda J, Katon WJ, Wieland M, Jackson-Triche M, Minnium K, Mulrow C, Wells KB. Clinician Guide to Depression Assessment and Management in Primary Care. http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/2005/MR1198.1.pdf

98. Pinquart M, Duberstein PR, Lyness JM. Treatments for later-life depressive conditions: a meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 2006 Sep;163(9):1493-501.

99. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jul;61(7):714-9.

100. Arnow BA, Constantino MJ. Effectiveness of psychotherapy and combination treatment for chronic depression. *J Clin Psychol.* 2003 Aug;59(8):893-905.

101. McPherson S, Cairns P, Carlyle J, Shapiro D A, Richardson P, Taylor D. The effectiveness of psychological treatments for treatment-resistant depression: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2005 May;111(5):331-40.

102. Parker G, Parker I, Brotchie H, Stuart S. Interpersonal psychotherapy for depression? The need to define its ecological niche. *J Affect Disord.* 2006 Oct;95(1-3):1-11.

103. Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry.* 2002 Aug;159(8):1354-60.

104. de Mello MF, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Apr;255(2):75-82.

105. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry.* 2005 Apr;66(4):455-68.

106. Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BC, Kupfer DJ. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA.* 1999 Jan 6;281(1):39-45.

107. Reynolds CF 3rd, Frank E, Dew MA, Houck PR, Miller M, Mazumdar S, Perel JM, Kupfer DJ. Treatment of 70(+)-year-olds with recurrent major depression. Excellent short-term but brittle long-term response. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999;7(1):64-9.

108. Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S, Begley AE, Cornes C, Miller MD, Imber D, Frank E, Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry.* 2002 Mar;159(3):466-8.

109. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, O'Reardon JP, Lovett ML, Gladis MM, Brown LL, Gallop R. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Apr;62(4):409-16.

110. Perlis RH, Nierenberg AA, Alpert JE, Pava J, Matthews JD, Buchin J, Sickinger AH, Fava M. Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Oct;22(5):474-80.

111. Thompson LW, Coon DW, Gallagher-Thompson D, Sommer BR, Koin D. Comparison of desipramine and cognitive/behavioral therapy in the treatment of elderly outpatients with mild-to-moderate depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2001 Summer;9(3):225-40.

112. Hakkaart-van Roijen L, van Straten A, Al M, Rutten F, Donker M. Cost-utility of brief psychological treatment for depression and anxiety. *British Journal of Psychiatry.* 2006 vol.188: 323-329

113. Vos T, Corry J, Haby M M, Carter R, Andrews G. Cost-effectiveness of cognitive-behavioural therapy and drug interventions for major depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*.2005 vol. 39(8): 683-692
114. Ward E, King M, Lloyd M, Bower P, Sibbald B, Farrelly S, Gabbay M, Tarrier N, Addington-Hall J. Randomised controlled trial of non-directive counselling, cognitive-behaviour therapy, and usual general practitioner care for patients with depression. I: clinical effectiveness. *BMJ*. 2000 Dec 2;321(7273):1383-8.
115. Simon GE, Ludman EJ, Tutty S, Operskalski B, Von Korff M. Telephone psychotherapy and telephone care management for primary care patients starting antidepressant treatment: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Aug 25;292(8):935-42.
116. Kaltenthaler E, Brazier J, De Nigris E, Tumor I, Ferriter M, Beverley C, Parry G, Rooney G, Sutcliffe P. *Health Technology Assessment*. 2006 Vol.10: No.33: 186
117. Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A. Treatment of dysthymia and minor depression in primary care: A randomized controlled trial in older adults. *JAMA*. 2000 Sep 27;284(12):1519-26.
118. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ*. 1995 Feb 18;310(6977):441-5.
119. Thornett AM, Mynors-Wallis LM. Credibility of problem-solving therapy and medication for the treatment of depression among primary care patients. *Med Sci Monit*. 2002 Mar;8(3):CR193-6.
120. Bower P, Rowland N, Hardy R. The clinical effectiveness of counselling in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2003 Feb;33(2):203-15.
121. Richards A, Barkham M, Cahill J, Richards D, Williams C, Heywood P. PHASE: a randomised, controlled trial of supervised self-help cognitive behavioural therapy in primary care. *Br J Gen Pract*. 2003 Oct;53(495):764-70.
122. Williams C. Use of written cognitive-behavioural therapy self-help materials to treat depression. *Advances in Psychiatric Treatment* (2001), vol. 7, pp. 233-240
123. Mead N, MacDonald W, Bower P, Lovell K, Richards D, Roberts C, Bucknall A. The clinical effectiveness of guided self-help versus waiting-list control in the management of anxiety and depression: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. 2005 Nov;35(11):1633-43.
124. Anderson L, Lewis G, Araya R, Elgie R, Harrison E, Proudfoot J, Schmidt U, Sharp D, Weightman A, Williams C. Self-help books for depression: how can practitioners and patients make the right choice? *Br J Gen Pract*. 2005 May;55(514):387-92.
125. Gellatly J, Bower P, Hennessy S, Richards D, Gilbody S, Lovell K. What makes self-help interventions effective in the management of depressive symptoms? Meta-analysis and meta-regression. *Psychol Med*. 2007 Sep;37(9):1217-28. Epub 2007 Feb 19.
126. Andersson G, Bergström J, Holländare F, Carlbring P, Kaldö V, Ekselius L. Internet-based self-help for depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2005 Nov;187:456-61.
127. Clarke G, Eubanks D, Reid E, Kelleher C, O'Connor E, DeBar LL, Lynch F, Nunley S, Gullion C. Overcoming Depression on the Internet (ODIN) (2): a randomized trial of a self-help depression skills program with reminders. *J Med Internet Res*. 2005 Jun 21;7(2):e16.
128. Byram Karasu T, Gelenberg A, Merriam A, Wang P. Practice Guideline For The Treatment Of Patients With Major Depressive Disorder, Second Edition. <http://www.psychiatryonline.com/pracGuide>
129. Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind, 24 week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005 Oct;21(10):1659-68
130. Georgescu M, Stan AD. Terapia antidepresivă - controverse și tendințe actuale. *Rev Rom de Psihiatrie* Nr. 3-4/2001. <http://www.e-psihiatrie.ro>

131. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. *Postgrad Med.* 2001 Oct;Spec No Pharmacotherapy:1-86.

132. von Knorring L, Akerblad A, Bengtsson F, Carlsson A, Ekselius L. Cost of depression: effect of adherence and treatment response, *European Psychiatry*, 2006, Vol. 21(6), 349-354

133. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Nov;63(11):1217-23.

134. Hippius-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ.* 2001 Sep 22;323(7314):666-9.

135. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005 Feb 19;330(7488):396.

136. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ.* 2005 Feb 19;330(7488):385.

137. Vaughn J, Goa KL. Escitalopram : a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2003;17(5):343-62

138. Montgomery SA, Loft H, Sanchez C, Reines EH, Papp M. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol Toxicol.* 2001 May;88(5):282-6

139. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 Jul;18(4):211-7

140. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.* 2002 Apr;63(4):331-6.

141. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2006 Mar;31(2):122-31.

142. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 May;21(3):159-69.

143. Boulenger JP, Huusom AK, Florea I, Baekdal T, Sarchiapone MA. comparative study of the efficacy of long-term treatment with escitalopram and paroxetine in severely depressed patients. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jul;22(7):1331-41.

144. Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 Sep;65(9):1190-6

145. Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology.* 2004;50(1):57-64.

146. Fernandez J L, Montgomery S, Francois C. Evaluation of the cost effectiveness of escitalopram versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *Pharmacoeconomics*, 2005, vol. 23(2), pag. 156-167

147. Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C. Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. : *J Clin Psychiatry.* 2006 Nov;67(11):1767-75

148.Rapaport MH, Bose A, Zheng H Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):44-9.

149.Azorin JM, Llorca PM, Despiegel N, Verpillat P. Escitalopram is more effective than citalopram for the treatment of severe major depressive disorder. *Encephale*. 2004 Mar-Apr;30(2):158-66.

150.Lepola U, Wade A, Andersen HF Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. : *Int Clin Psychopharmacol*. 2004 May;19(3):149-55

151.Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, Andersen M, Petersen HE. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry*. 2002 Jul;181:29-35.

152.Lesperance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007 Jan 24;297(4):367-79.

153.Rubino A, Roskell N, Tennis P, Mines D, Weich S, Andrews E Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007 Feb 3;334(7587):242.

154.Rossi A, Barraco A, Donda P. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Annals of General Hospital Psychiatry* 2004, 3:2. <http://www.general-hospital-psychiatry.com/content/3/1/2>

155.Schmidt ME, Fava M, Robinson JM, Judge R. The efficacy and safety of a new enteric-coated formulation of fluoxetine given once weekly during the continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000 Nov;61(11):851-7.

156.Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Dec;63(12):1358-67

157.Rapaport MH, Schneider LS, Dunner DL, Davies JT, Pitts CD. Efficacy of controlled-release paroxetine in the treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry*. 2003 Sep;64(9):1065-74.

158.Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovit T, Weihs K; Sertraline Elderly Depression Study Group. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Jul;160(7):1277-85.

159.Wilson KC, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2003 Oct;183:365.

160.Chung S. Does the use of SSRIs reduce medical care utilization and expenditures? *J Ment Health Policy Econ*. 2005 Sep;8(3):119-29

161.Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. *BMJ*. 2002 Nov 2;325(7371):991.

162. Serrano-Blanco A, Gabarron E, Garcia-Bayo I, Soler-Vila M, Carames E, Penarrubia-Maria M T, Pinto-Meza A, Haro J M, Depressio en Atencio Primaria de Gava group. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressant treatment in primary health care: a six-month randomised study comparing fluoxetine to imipramine. *Journal of Affective Disorders*, 2006, vol. 91(2-3), pag. 153-163

163.Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000 Apr;58(1):19-36.

164.Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Depression in Women. The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of depression

în women. *Postgrad Med.* 2001 Mar;(Spec No):1-107.

165. Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M, Chatwin J, Goddard J, Thornett A, Smith H, Campbell M, Thompson C. A randomised controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol Assess.* 2005 May;9(16):1-134, iii

166. Kendrick T, Peveler R, Longworth L, Baldwin D, Moore M, Chatwin J, Thornett A, Goddard J, Campbell M, Smith H, Buxton M, Thompson C. Cost-effectiveness and cost-utility of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine: randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry.* 2006 Apr;188: 337-45.

167. Dobrez DG, Melfi CA, Croghan TW, Kniesner TJ, Obenchain RL. Antidepressant treatment for depression: total charges and therapy duration. *J Ment Health Policy Econ.* 2000 Dec 1;3(4):187-197.

168. Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, Harrison WM. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry.* 1997 Nov;58(11):484-91.

169. Sauer H, Huppertz-Helmhold S, Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Sep;36(5):169-75.

170. Gelenberg AJ, Trivedi MH, Rush AJ, Thase ME, Howland R, Klein DN, Kornstein SG, Dunner DL, Markowitz JC, Hirschfeld RM, Keitner GI, Zajecka J, Kocsis JH, Russell JM, Miller I, Manber R, Arnow B, Rothbaum B, Munsaka M, Banks P, Borian FE, Keller MB. Randomized, placebo-controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. *Biol Psychiatry.* 2003 Oct 15;54(8):806-17.

171. Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2004 May-Jun;38(3):249-57. Erratum in: *J Psychiatr Res.* 42004 Jul-Aug;38(4):51.

172. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2002 May;180:396-404.

173. Montgomery SA, Andersen HF. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Sep;21(5):297-309

174. Llorca PM, Brousse G, Schwan R. Escitalopram for treatment of major depressive disorder in adults. *Encephale.* 2005 Jul-Aug;31(4 Pt 1):490-501

175. Monfared AA, Han D, Sheehy O, Bexton B, Leloir J. Assessment of Canadian provincial expenditures in depressed patients treated with venlafaxine XR versus SSRIs: the APEX Study. *Curr Med Res Opin.* 2006 Jan;22(1):83-94

176. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP, D'Souza DN, Perahia DG, Cavazzoni PA, Baldessarini RJ. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):587-94.

177. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry.* 2001 Oct;62(10):782-8.

178. Patkar AA, Pae CU, Masand PS. Transdermal selegiline: the new generation of monoamine oxidase inhibitors. *CNS Spectr.* 2006 May;11(5):363-75.

179. Goodnick PJ. Selegiline transdermal system in depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Jan;8(1):59-64

180. Amsterdam JD. A double-blind, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of selegiline transdermal system without dietary restrictions in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 Feb;64(2):208-14

181. Nieuwstraten C, Labiris NR, Holbrook A. Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *Can J Psychiatry*. 2006 Apr;51(5):300-16
182. Amsterdam JD, Bodkin JA. Selegiline transdermal system in the prevention of relapse of major depressive disorder: a 52-week, double-blind, placebo-substitution, parallel-group clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Dec;26(6):579-86
183. Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohnen R, Moller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res*. 2006 Jan 30;141(1):89-101.
184. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004 Jul 21;292(3):338-43.
185. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, Evans S, Gunnell D. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ*. 2005 Feb 19;330(7488):389.
186. Friedmann C. Recurentele depresive si tratamentul lor pe termen lung, *Rev Rom De Psihiatrie* Nr: 2-3/2000. <http://www.e-psihiatrie.ro>
187. Ables AZ, Baughman OL. Antidepressants: Update on New Agents and Indications. *Am Fam Physician* 2003;67:547-54. American Academy of Family Physicians
188. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE, Moore CG, Morgan L, Lohr KN. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Nov 18;149(10):734-50.
189. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord*. 2004 Apr;79(1-3):137-47. Comment in: *Evid Based Ment Health*. 2004 Nov;7(4):107.
190. Isaac MT, Isaac MB, Gallo F, Tournoux A. Milnacipran and pindolol: a randomized trial of reduction of antidepressant latency. *Hum Psychopharmacol*. 2003 Dec;18(8):595-601.
191. Sullivan EM, Griffiths RI, Frank RG, Strauss MJ, Herbert RJ, Clouse J, Goldman HH. One-year costs of second-line therapies for depression. *J Clin Psychiatry*. 2000 Apr;61(4):290-8.
192. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression. Systematic review. *Br J Psychiatry*. 2002 Oct;181:284-94.
193. Croghan TW, Melfi CA, Crown WE, Chawla A. Cost-effectiveness of antidepressant medications. *J Ment Health Policy Econ*. 1998 Oct 1 ;1(3):109-117.
194. Polsky D, Onesirosan P, Bauer MS, Glick HA. Duration of therapy and health care costs of fluoxetine, paroxetine, and sertraline in 6 health plans. *J Clin Psychiatry*. 2002 Feb;63(2):156-64.
195. Spear J. How long should older people take antidepressants to prevent relapse? *Rev. Bras. Psiquiatr.* vol.24 suppl.1 São Paulo Apr. 2002
196. Frank E, Grochocinski VJ, Spanier CA, Buysse DJ, Cherry CR, Houck PR, Stapf DM, Kupfer DJ. Interpersonal psychotherapy and antidepressant medication: evaluation of a sequential treatment strategy in women with recurrent major depression. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jan;61(1):51-7.
197. University of Michigan. Adult Depression Guideline. 2005 <http://www.med.umich.edu/depression/depressguidelines04.pdf>
198. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jan;25(1):161-75.
199. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1217-27.
200. Sugawara Y, Higuchi H, Yoshida K, Takahashi H, Kamata M, Naito S, Sato K, Shimizu T. Response rate obtained using milnacipran depending on the severity of depression in the treatment

of major depressive patients. *Clin Neuropharmacol.* 2006 Jan-Feb;29(1):6-9

201. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Multiple Meta-Analyses of New-Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy and tolerability of milnacipran in the treatment of major depression in comparison with other antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2008;22(7):587-602.

202. Okumura K, Furukawa TA. Remission rates with milnacipran 100 mg/day and 150 mg/day in the long-term treatment of major depression. *Clin Drug Investig.* 2006;26(3):135-42

203. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr.* 2005 Sep;10(9):732-47

204. Wade AG, Fernández JL, François C, Hansen K, Danchenko N, Despiegel N. Escitalopram and duloxetine in major depressive disorder: a pharmacoeconomic comparison using UK cost data. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(11):969-81.

205. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):32-8.

206. Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Raskin J, Watkin JG, Detke MJ. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007 Nov;22(6):348-55.

207. Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, Munoz R, O'Reardon J, Trivedi M, Wohlreich M. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depress Anxiety.* 2008;25(5):E1-8.

208. Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig.* 2007;27(7):481-92.

209. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jul;23(7):1605-14.

210. Pritchett YL, Marciniak MD, Corey-Lisle PK, Berzon RA, Desai D, Detke MJ. Use of effect size to determine optimal dose of duloxetine in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2007 Apr-Jun;41(3-4):311-8.

211. Perahia DG, Kajdasz DK, Royer MG, Walker DJ, Raskin J. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an assessment of the relationship between outcomes and episode characteristics. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 Sep;21(5):285-95.

212. Perahia DG, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, Tylee A. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract.* 2006 May;60(5):613-20.

213. Vis PM, van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother.* 2005 Nov;39(11):1798-807.

214. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldwin TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med.* 2000 Sep-Oct;62(5):633-8.

215. Blumenthal JA, Babyak MA, Moore KA, Craighead WE, Herman S, Khatri P, Waugh R, Napolitano MA, Forman LM, Appelbaum M, Doraiswamy PM, Krishnan KR. Effects of exercise training on older patients with major depression. *Arch Intern Med.* 1999 Oct 25;159(19):2349-56.

216. Lawlor DA, Hopker SW. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2001 Mar 31;322(7289):763-7.

217. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*. 2004 Mar;20(1):13-20.
218. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J ECT*. 2003 Sep;19(3):139-47.
219. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):799-808.
220. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, Bent S, Boon H, Ernst E; Natural Standard Research Collaboration. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*. 2003 Jul-Aug;44(4):271-82.
221. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, Mueller M, Bernstein HJ, O'Connor K, Smith G, Biggs M, Bailine SH, Malur C, Yim E, McClintock S, Sampson S, Fink M. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Dec;63(12):1337-44.
222. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D, Peters TJ, Rogers PJ, Kessler D, Ness AR. Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(6):1308-16.
223. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technology Assessment* 2005 Vol.9: No.9 pg. 170.
224. Krasnik C, Montori VM, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Busse JW. The effect of bright light therapy on depression associated with premenstrual dysphoric disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 1):658-61.
225. Schachter H, Kourad K, Merali Z, Lumb A, Tran K, Miguelez M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on mental health. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2005: 225
226. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, Wisner KL, Nemeroff CB. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):656-62.
227. Couturier JL. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2005 Mar;30(2):83-90.
228. Pilkington K, Kirkwood G, Rampes H, Fisher P, Richardson J. Homeopathy for depression: a systematic review of the research evidence. *Homeopathy*. 2005 Jul;94(3):153-63.
229. Smith CA, Hay PP. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004046.
230. Kasper S, Dienel A. Cluster analysis of symptoms during antidepressant treatment with Hypericum extract in mildly to moderately depressed out-patients. A meta-analysis of data from three randomized, placebo-controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Nov;164(3):301-8.
231. Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000448.
232. Lowe B, Unutzer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care*. 2004 Dec; 42(12):1194-201.
233. Lowe B, Kroenke K, Grafe K. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res*. 2005 Feb;58(2):163-71
234. Arthur AJ, Jagger C, Lindsay J, Matthews RJ. Evaluating a mental health assessment for older people with depressive symptoms in general practice: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2002 Mar;52(476):202-7.

235. Hedrick SC, Chaney EF, Felker B, Liu CF, Hasenberg N, Heagerty P, Buchanan J, Bagala R, Greenberg D, Paden G, Fihn SD, Katon W. Effectiveness of collaborative care depression treatment in Veterans' Affairs primary care. *J Gen Intern Med.* 2003 Jan;18(1):9-16.

236. Araya R, Rojas G, Fritsch R, Gaete J, Rojas M, Simon G, Peters TJ. Treating depression in primary care in low-income women in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Mar 22;361(9362):995-1000.

237. Colorado Clinical Guidelines Collaborative. Major Depression Disorder in Adults. Diagnostic & Treatment Guidelines. http://www.coloradoguidelines.org/pdf/guidelines/depression/depression_guideline_short.pdf

238. Marinescu V. Aspecte clinice în depresia rezistentă la tratament antidepressiv. *Revista Psihiatru.ro* nr. 7, XII 2006 (http://psihiatru.pulsmedia.ro/article--Clinica%2C_simptomatologie-Aspecte_clinice_in_depresia_rezistenta_la_tratament_antidepressiv--2209.html)

239. Klein DN, Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Shankman SA. Family study of co-morbidity between major depressive disorder and anxiety disorders. *Psychol Med.* 2003 May;33(4):703-14.

240. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006117. DOI: 10.1002/14651858.CD006117.pub2.

241. Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H, Churchill R, Nakagawa A, Barbui C; MANGA Study Group. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008 Nov;69(11):1732-42. Epub 2008 Nov 4.

242. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):746-58.

243. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006532. DOI: 10.1002/14651858.CD006532.pub2.

244. de Maat SM, Dekker J, Schoevers RA, de Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry.* 2007 Jan;22(1):1-8. Epub 2006 Dec 27.