

Juliana Sofia Pinto de Sousa

**Epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento
farmacológico da depressão em Portugal**

**Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde**



Porto

2015

Juliana Sofia Pinto de Sousa

**Epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento
farmacológico da depressão em Portugal**

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2015

Autor: Juliana Sofia Pinto de Sousa

Trabalho efectuado sob a orientação de: Prof. Doutora Joana Queiroz

Título: Epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento farmacológico da depressão em Portugal

Declaro, sob compromisso de honra, a originalidade deste trabalho. Por ser verdade,
assino:

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

Resumo

Portugal apresenta uma prevalência elevada de perturbações depressivas, em que cerca de um quinto dos portugueses apresenta ou já apresentou algum episódio depressivo ao longo da vida. Estas perturbações, ao se associarem a elevados e prolongados gastos com medicamentos, procura dos serviços de saúde e queda de produtividade representam um elevado custo humano e financeiro para o país.

Devido à elevada relevância que esta patologia tem no país e, conseqüentemente, na prática da profissão farmacêutica, este trabalho tem como objectivo explorar a sua prevalência atual, etiopatogenia, classificação, diagnóstico e fármacos mais relevantes utilizados no seu tratamento.

As perturbações depressivas fazem parte das perturbações do humor e incluem as perturbações depressivas (e.g. depressão major e distímia) e perturbações bipolares (e.g. perturbação bipolar tipo I e tipo II, ciclotímia). A diferença entre ambas está na unidirecionalidade das perturbações depressivas e a alternância de estados de humor característica das perturbações bipolares. É mais correto falarmos em síndromes depressivas do que em depressão, o que salienta a diversidade de apresentações possíveis, variando quanto à sua génese, gravidade, duração, resposta aos tratamentos e prognóstico. O que une todas as variantes é o sintoma de humor deprimido, vazio ou irritável, acompanhado por alterações cognitivas e somáticas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo.

A depressão é uma doença multifactorial com condicionantes biológicas (e.g. genéticas, epigenéticas, nutricionais) e sociais que produzem alterações neuroquímicas e estruturais do sistema nervoso central, mais ou menos estáveis, que condicionam as repostas ao meio e se caracterizam por comportamentos específicos.

O tratamento de perturbações depressivas envolve abordagens farmacológicas e psicoterapêuticas, tendo ambas efeitos cumulativos. Em depressões menos graves pode ser suficiente o tratamento psicoterapêutico. Porém, em casos moderados a graves a utilização de fármacos é fundamental, quer como agente terapêutico em si, quer por estabilizar psicologicamente o doente e permitir uma melhor intervenção psicológica.

Os fármacos utilizados no tratamento da depressão são os chamados antidepressivos. A farmacodinâmica destes medicamentos baseia-se no aumento da disponibilidade de alguns neurotransmissores específicos a nível cerebral. As diversas classes de antidepressivos assentam nas diferentes estratégias utilizadas para modular a concentração daqueles neurotransmissores e incluem: a inibição da recaptação dos neurotransmissores da fenda sináptica (e.g. antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores

seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da noradrenalina (IRN), inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina (IRSN), inibidores da recaptação da noradrenalina e da dopamina); a ativação direta de receptores (agonistas dos recetores da serotonina, agonista dos receptores da melatonina); o bloqueio de receptores pré-sinápticos ou pós-sinápticos (efeito partilhado pelas classes anteriores) e a inibição das enzimas metabolizadoras dos neurotransmissores (inibidores da monoamina oxidase (IMAO)).

Os diversos antidepressivos podem ser classificados em de 1ª geração (IMAO e ADT) e 2ª geração. Os de 1ª geração são antidepressivos eficazes mas bastante inespecíficos, estando associados a efeitos secundários mais frequentes e graves e, por isso, reservados a casos mais graves ou resistentes à terapêutica. Contudo, o seu baixo preço faz com que ainda gozem de alguma penetração no mercado português. Por outro lado, os fármacos de 2ª geração estão associados a uma menor incidência de efeitos adversos e são, actualmente, os mais utilizados em Portugal. De fato, tem sido notório um aumento consistente de toda este grupo com particular destaque para os ISRS (e.g. fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) e para os IRSN (e.g. duloxetina e velafaxina). Este aumento terá sido impulsionado pela diminuição dos custos associado a entrada no mercado dos medicamentos genéricos e faz de Portugal um dos países com a maior taxa de utilização de antidepressivos.

Em conclusão, as perturbações depressivas, pela sua incidência e prevalência, têm uma marcada relevância em Portugal e representam elevados custos, sendo responsáveis por uma fatia considerável dos gastos com saúde. Um conhecimento abrangente desta patologia, das suas manifestações e dos tratamentos são uma mais-valia para qualquer profissional de saúde, em especial para farmacêuticos, devido à proximidade que têm com os doentes e o papel ativo que exercem no tratamento e acompanhamento destes. Um farmacêutico bem informado é uma peça-chave para o sucesso terapêutico.

Abstract

Portugal has a high prevalence of depressive disorders; in fact about one-fifth of the Portuguese has or has had some depressive episode throughout life. These disorders associate with high and prolonged medical treatment, increased use of health services and reduction of productivity leading to a high human and financial cost to the country.

Due to the high relevance of this disease in Portugal, and consequently in the practice of the pharmaceutical profession, this paper aims to explore the depressive syndromes current prevalence, pathogenesis, classification, diagnosis, and the most relevant drug options for treating them.

Depressive disorders are part of the mood disorders and include depressive disorders (e.g. major depressive disorder and dysthymia) and bipolar disorders (e.g. bipolar disorder type I and type II and cyclothymia). The difference between them lies in the unidirectional nature of depressive disorders and the alternation of humor that is characteristic of bipolar disorders. Actually, it is more correct to talk about depressive syndromes than about depression, highlighting the different presentations and the diversity of possible causes, severity, duration, response to treatment and prognosis. What unites all the possible variants of depression is the characteristic depressed, empty or irritable mood, accompanied by cognitive and somatic changes, which significantly affect the individual functional capacity.

Depression is a multifactorial disease linked to biological (e.g. genetic, epigenetic, and nutritional) and social factors that produce more or less stable neurochemical and structural changes in the central nervous system which determine specific behaviors and ways of interacting with the environment.

The treatment of depressive disorders involves pharmacological and psychotherapeutic approaches, presenting both cumulative effects. In mild depressions psychotherapeutic treatment may be sufficient. However, in moderate to severe cases the use of drugs is critical, either as a therapeutic agent itself, or for psychologically stabilizing the patient, allowing a more effective psychological intervention.

Drugs used to treat depression are called antidepressants. The pharmacodynamics of these drugs is based on increasing the availability of certain neurotransmitters in the brain. The various strategies used to modulate the concentrations of the neurotransmitters define the different classes of antidepressants and include: inhibiting the reuptake of synaptic cleft neurotransmitters (e.g. tricyclic antidepressants (TCA), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)); direct activation of receptors (e.g. agonists

of serotonin receptors); blocking presynaptic or postsynaptic receptors (effect shared by the already referred classes) and inhibition of enzymes that metabolizes the neurotransmitters (monoamine oxidase inhibitors (MAOI)).

The various antidepressants can be classified into 1st generation (MAOI and TCA) and 2nd generation. The 1st generation drugs are effective antidepressants but rather unspecific, being associated with more frequent and severe side effects. Therefore they are used in more severe forms or when is present a resistance to the therapy. However, their low prices still allows them to keep some part of the Portuguese market. On the other hand, 2nd generation drugs present a lower incidence of adverse effects, being the most widely used in Portugal. In fact, it has been notorious a consistent increase in the consumption of this class, with particular emphasis on SSRI (e.g. fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline) and the SNRI (e.g. duloxetine and venlafaxine). This increase might be driven by the lower costs associated with generic drugs and makes Portugal one of the countries with the highest rate of antidepressants use.

In conclusion, the incidence and prevalence of depressive disorders are high in Portugal, accounting for a considerable share of the money spent in health. A comprehensive knowledge of this disease, its manifestations and treatments, are important to any health professional, especially for pharmacists, due to the proximity they share with patients and the active role they play in patient treatment and monitoring. A well informed pharmacist is a key player for therapeutic success.

Dedicatória

A realização do presente trabalho é o resultado de um esforço persistente e demorado, no qual muito dificilmente teríamos um papel exclusivo. De facto, diversas personalidades contribuíram para que a presente fosse levada a bom porto, quer com críticas e sugestões, quer com atitudes de grande carinho e generosidade.

Dedico este trabalho a todos que contribuíram para a sua realização.

Agradecimentos

Agradeço à minha família, amigos e especialmente aos meus pais pelo apoio, carinho e compreensão que sempre prestaram ao longo deste percurso académico.

Gostaria também de agradecer a minha orientadora Prof. Doutora Joana Queiroz que, com uma postura crítica e cuidadosa, demonstrando elevado profissionalismo, tão lúcida e cientificamente orientou este trabalho.

Índice

| | |
|---|------|
| Resumo..... | IV |
| Abstract | VI |
| Dedicatória | VIII |
| Agradecimentos..... | VIII |
| Índice de Figuras | XI |
| Índice de tabelas | XII |
| I. Introdução | 1 |
| I.1. As Perturbações de Humor | 3 |
| II. Depressão | 7 |
| II.1. Epidemiologia..... | 7 |
| II.2. Etiopatogenia..... | 12 |
| II.2.i. Fatores Psicológicos | 13 |
| Fatores Genéticos | 18 |
| II.2.iii. Relação entre hipóteses psicológicas e biológicas | 20 |
| II.3. Diagnóstico..... | 20 |
| II.3.i. Perturbação depressiva major..... | 24 |
| II.3.ii. Distímia | 25 |
| II.3.iii. Perturbação de desregulação do humor disruptivo..... | 26 |
| II.3.iv. Perturbação pré-menstrual disfórica..... | 27 |
| II.3.v. Diagnóstico diferencial..... | 27 |
| Perturbações Bipolares | 28 |
| Perturbações de Ansiedade..... | 29 |
| Demência..... | 29 |
| Personalidade Prévia | 30 |
| Estado depressivo causado por substância | 30 |
| Estado depressivo causado por condição médica geral..... | 31 |
| Luto | 32 |
| II.3.vi. Exames auxiliares de Diagnóstico..... | 32 |
| II.4. Terapêutica | 33 |
| II.4.i. Prognóstico | 34 |
| II.4.ii. Terapêutica Farmacológica | 36 |

| | |
|---|----|
| II.4.ii.1. Antidepressivos tricíclicos..... | 38 |
| II.4.ii.2. Inibidores da monoamina oxidase | 42 |
| II.4.ii.3. Inibidores Seletivos de recaptção da serotonina | 46 |
| II.4.ii.5. Inibidores selectivos de recaptção de noradrenalina..... | 53 |
| II.4.ii.6. Inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina | 54 |
| II.4.ii.7. Antagonistas dos receptores da serotonina..... | 57 |
| II.4.ii.8. Agonista dos Receptores da Melatonina | 60 |
| III. Conclusão..... | 65 |
| Referências bibliográficas | 66 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Prevalência anual das Perturbações Psiquiátricas | 8 |
| Figura 2. Prevalência de vida das Perturbações Psiquiátricas | 9 |
| Figura 3. Consumo de psicofármacos e medicamentos estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central (em DDD), Portugal Continental (2009-2013) | 62 |
| Figura 4. Evolução das vendas por prescrição no SNS de psicofármacos – Antidepressivos – (número de embalagens) por DCI, em Portugal Continental (2007 a 2012)..... | 63 |

Índice de tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Proporção de utentes com registo de perturbações depressivas entre os utentes inscritos ativos em CSP (%), por Região de Saúde (2011-2013) | 10 |
| Tabela 2. Caracterização de dados hospitalares e relativos a perturbações depressivas, Portugal Continental (2009-2013) | 11 |
| Tabela 3. Associação entre sintoma depressivo e estrutura cerebral. | 17 |
| Tabela 4. Exames complementares de diagnóstico úteis no diagnóstico diferencial de depressão. | 32 |
| Tabela 5. Dose Diária Definida (DDD) consumida associada a medicamentos antidepressores ¹ , por Denominação Comum Internacional (DCI), Portugal Continental (2009-2013)..... | 64 |

I. Introdução

Durante dezenas de anos o crescimento económico trouxe um aumento da qualidade de vida e do desenvolvimento social e humano - fenómeno que constitui o progresso. Mas percebemos também que parece existir uma dissociação entre a quantidade de bens e a qualidade de vida; vemos, igualmente, que, a partir de certo limiar, o crescimento pode produzir mais prejuízos do que bem-estar e que os subprodutos tendem a tornar-se os produtos principais. Portanto, a ideia de progresso não é tão clara quanto parece.

O conceito de qualidade de vida ganha (mais) peso nesta altura em que atravessamos uma severa crise financeira. Este conceito tornou-se um constructo central no que diz respeito à saúde e à doença, sendo que a intervenção numa situação de saúde ou doença prima pela qualidade de vida (Martins, 2007).

Vivemos hoje – no começo do século XXI – num mundo intensamente inquietante e, ao mesmo tempo, repleto das maiores promessas para o futuro. É um tempo inundado pela mudança, marcado por graves conflitos, tensões e divisões sociais, bem como pelo assalto destrutivo ao meio ambiente. Não obstante, temos mais possibilidades de controlar melhor os nossos destinos e de assumir um rumo nas nossas vidas muito diferentes do que seria imaginável pelas gerações anteriores.

Este ambiente de constante pressão e exigência contínuas que surgem dos mais diversos quadrantes (económico, laboral, social e familiar), é propício ao aparecimento de novas situações de exclusão e vulnerabilidade, entre as quais um campo fértil para o aparecimento das perturbações de humor.

Portugal é um país com uma considerável prevalência de perturbações psiquiátricas em geral e das perturbações de humor em particular. Estas patologias tendem a ser mais frequentes em países com maiores desigualdades económico-sociais (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). De fato, a crise que o país atravessou, e continua a atravessar, tem um impacto grande naquelas desigualdades, alargando o fosso social e contribuindo, potencialmente, para o aumento da prevalência das perturbações do humor.

Neste trabalho analisar-se-á as perturbações de humor, com especial foco nas perturbações depressivas, em Portugal. Estas perturbações têm uma prevalência elevada em Portugal e representam um grande custo humano e económico ao país. De fato, são uma das principais causas de baixas prolongadas e absentismo ao trabalho e o seu tratamento atinge uma fatia considerável do orçamento da saúde. Para além disso, o seu impacto na qualidade de vida é comparável com outras doenças somáticas, tais como o cancro e a diabetes, podendo estar muitas vezes associada a estas, levando a uma pior evolução (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013; Sampaio et al, 2014).

Contudo, trata-se de uma patologia potencialmente curável, particularmente quando é identificada e tratada atempadamente. Deste modo, a sensibilização dos profissionais de saúde para esta realidade é fundamental, conduzindo ao diagnóstico e tratamento precoce. Esta sensibilização reflete-se quer do ponto de vista humano e social, com cidadãos mais aptos e enquadrados na sociedade, quer do ponto de vista económico, com a diminuição dos gastos em saúde (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013; Sampaio et al, 2014).

O tema deste trabalho, “Revisão sobre a epidemiologia, etiopatogenia, diagnóstico e tratamento da depressão em Portugal”, foi portanto escolhido dada a relevância nacional desta patologia, particularmente, nas condições socioeconómicas atuais.

O trabalho irá começar por uma abordagem geral das perturbações de humor. Posteriormente, e já com o foco sobre a depressão, será discutido sua epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamentos atualmente disponíveis.

I.1. As Perturbações de Humor

Quase todos os indivíduos experimentam ou experimentaram, breves períodos de tristeza, sentindo-se “em baixo”, com falta de energia, ou pelo contrário, momentos enérgicos e otimistas, em diferentes momentos da sua vida. No entanto, há uma parcela significativa da população que tem distúrbios no seu estado de espírito considerados patológicos. Os indivíduos desse grupo têm o que é clinicamente conhecido como perturbações do humor (Lane, 2013).

As perturbações de humor são caracterizadas por uma alteração significativa e persistente no estado emocional ou do humor. Mas o que é exatamente “Humor”? Antes de se prosseguir é necessário clarificar este e outros conceitos do âmbito do estudo da afectividade, de forma a clarificar as definições provenientes da linguagem coloquial, das da linguagem técnica.

A afectividade representa a vida emocional do homem na sua totalidade. Está relacionada com a valorização e representação da realidade pelo indivíduo. É de acordo com a afectividade que todas as experiências e acontecimentos são apreciados (Telles et al, 2013).

Por outro lado, as emoções, como a alegria e a tristeza, dizem respeito à experiência subjetiva (fenómeno afectivo) do indivíduo em resposta a uma determinada experiência. As emoções são caracterizadas pela sua curta duração no tempo. Das emoções derivam diretamente os sentimentos. Estes, contrariamente às primeiras, perduram no tempo, contudo, perdem intensidade (Correia, 2013).

O humor é o estado basal do indivíduo, o seu estado de espírito, sendo uma característica mais ou menos estável no tempo. Por ser um estado basal, um *set point*, o humor de uma pessoa vai influenciar a forma de encarar o mundo, o seu comportamento e a sua maneira de se relacionar com os outros (Correia, 2013).

Deste modo, uma pessoa com estado de humor depressivo irá apresentar uma opinião pessimista sobre o mundo, enquanto que um indivíduo com um estado de humor eufórico tem uma posição, em geral, positiva sobre a realidade. O humor, como

foi visto, influencia, mas também é influenciado, pelas experiências, sentimentos e sensações (Correia, 2013).

Podemos definir os seguintes estados de humor:

- Humor eutímico: estado de espírito normal.
- Humor depressivo: caracterizado pela tonalidade negativa, tristeza, dor psicológica.
- Humor elevado: estado de espírito associado a sensação de bem-estar. Se demasiado elevado pode ser chamado de eufórico.
- Humor disfórico: caracterizado por uma sensação de mal-estar, desagrado e irritabilidade.

As perturbações de humor, atingem quase uma em cada dez pessoas com idade superior a 18 anos e incluem perturbações depressivas (e.g. depressão major e distímia) e perturbações bipolares (e.g. perturbação bipolar tipo I e tipo II, ciclotímia) (APA, 2013).

O que diferencia as perturbações bipolares das depressivas é que a bipolaridade contém necessariamente a existência de episódios de mania ou hipomania que ocorrem em alternância com estados de humor “normal” ou depressivo. Ou seja, há uma mudança na polaridade do humor (APA, 2013).

As perturbações de humor afetam significativamente a vida das pessoas numa ou mais formas, podendo prejudicar as suas capacidades funcionais, profissionais e sociais. Os sintomas podem ser graves o suficiente para exigir a hospitalização, a fim de garantir a sua segurança e a de terceiros (APA, 2013, Sampaio et al, 2014).

De acordo com o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, 20% da população adulta Americana vai sofrer uma perturbação de humor durante a sua vida; e durante qualquer período de 12 meses, 9,5% da população adulta tem uma perturbação de humor, em que cerca de 5% destes são classificados como graves. No entanto, apenas 20% das pessoas com transtornos do humor recebem tratamento adequado (MedlinePlus, 2014).

Para se entender a importância deste estudo, as perturbações de humor estão entre as 10 principais causas de incapacidade em todo o mundo (Miranda et al., 2009), sendo a depressão a perturbação mais amplamente vivida. Miranda e colaboradores referem que as mulheres são 50% mais propensas que os homens a experimentar uma perturbação de humor (Miranda et al. 2009).

No que diz respeito ao diagnóstico de perturbação de humor, este é realizado pelo médico ou um profissional de saúde mental. O processo de diagnóstico geralmente envolve entrevista com o paciente e/ou as pessoas próximas do mesmo (por exemplo, um cônjuge ou familiares). Devido ao estigma e à vergonha, muitas vezes associada com a depressão e o transtorno bipolar, muitos pacientes demonstram relutância em revelar sintomas mais evidentes, e os homens, em particular, são menos propensos a admitir uma redução da libido, sentimentos de tristeza, inutilidade e desesperança (Lane, 2013).

As perturbações de humor são, por norma, tratáveis. No entanto, mesmo com o tratamento, algumas perturbações de humor perduram por toda a vida ou repetem-se periodicamente. As duas principais estratégias terapêuticas para as perturbações de humor são a psicoterapia e a farmacoterapia. A psicoterapia, regra geral, concentra-se na gestão de sintomas, bem como na abordagem dos problemas psicológicos subjacentes que podem estar a causar, ou a agravar, a perturbação; a farmacoterapia é usada para tratar e/ou controlar a perturbação, nomeadamente através do restabelecimento do equilíbrio neuroquímico cerebral, podendo funcionar, também, como uma potenciadora da psicoterapia (Miranda et al., 2009). Com o tratamento adequado, a maioria das pessoas com perturbações de humor podem levar vidas produtivas (MedlinePlus, 2014).

Há uma variedade de abordagens psicoterapêuticas eficazes que podem ser utilizadas no tratamento das perturbações de humor. No entanto, muitos estudos têm mostrado que uma das mais eficazes formas de psicoterapia - particularmente para os transtornos depressivos - é a terapia cognitivo-comportamental. Em casos de depressão leve a moderada, a psicoterapia por si só é muitas vezes suficiente; no entanto, em casos graves a medicação torna-se necessária, pelo menos numa fase inicial (Sampaio et al, 2014).

É de reter que a eficácia do tratamento das perturbações de humor depende de uma variedade de fatores. Estes incluem o tipo de tratamento, o grau de adesão do paciente ao tratamento, a experiência dos profissionais de saúde, a gravidade da doença, a presença de outras comorbilidades e o nível de suporte social do paciente. Assim, muitos médicos argumentam que a medicação isoladamente não é a melhor estratégia para o tratamento dos transtornos depressivos. Isto ocorre porque os medicamentos não resolvem os problemas psicológicos de base que estão na origem da depressão, tais como, padrões de pensamentos negativos ou baixa autoestima. A psicoterapia pode, de facto, contribuir para a aquisição de capacidades e mecanismos de adaptação que permitam ajudar os pacientes a enfrentar eficazmente obstáculos que ajudarão a impedir ou minimizar episódios futuros (Lane, 2013).

Seguidamente, analisar-se-á com mais detalhe as alterações presentes nas perturbações depressivas, sua epidemiologia, fisiopatologia subjacente, opções terapêuticas existentes e respectivas bases farmacológicas.

II. Depressão

A depressão refere-se a uma ampla gama de problemas de saúde mental caracterizada por sintomas emocionais negativos (perda de interesse e prazer - anedonia) e sintomas cognitivos, físicos e comportamentais associados. Distinguir mudanças de humor consideradas normais, com graus de alteração menos graves, mas clinicamente significativos, de depressão pode não ser fácil, dado que nesta patologia os sintomas ocorrem num *continuum* de gravidade entre o normal, a tristeza que todos sentimos, e o patológico (Sampaio et al, 2014).

Segundo Cordioli, atualmente o termo depressão é muitas vezes comum e erradamente utilizado para descrever estados emocionais não patológicos. De facto, sentimentos de tristeza são comuns em situações de perda, separações, insucessos ou conflitos, e caracterizam um estado emocional normal, não patológico. Na depressão, contrariamente ao que acontece numa reação normal a uma adversidade, os sintomas referidos não desaparecem espontaneamente e o sofrimento acentuado compromete o funcionamento quotidiano do indivíduo (Cordioli, 2010). A identificação de depressão clinicamente significativa é baseada não apenas na sua severidade, mas também na persistência, na presença de outros sintomas e no grau de prejuízo funcional e social. Quanto maior a gravidade da depressão, maior a morbilidade e consequências adversas (Hofmann et al. 2010).

Ao longo desta tese caracterizar-se-á a depressão quanto à sua fisiopatologia, aspectos de diagnósticos e terapêutica.

II.1. Epidemiologia

As perturbações mentais representam 12% da carga global de doenças em todo mundo. Se considerarmos apenas os países desenvolvidos, este valor sobe para 23% (26,6% na Europa). Além disso, 5 das 10 principais causas de incapacidade a longo prazo são patologias psiquiátricas, nomeadamente a depressão unipolar (11,8%), problemas relacionados com o consumo de álcool (3,3%), esquizofrenia (2,8%),

distúrbios bipolares (2,4%) e demência (1,6%). As perturbações depressivas são a 3^a causa de carga global de doença a nível mundial e a 1.^a nos países desenvolvidos. Prevê-se que a depressão chegue ao primeiro lugar mundial por volta do ano 2030 (Xavier *et al*, 2013; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013).

Quanto à carga das doenças em Portugal, tendo em consideração os anos perdidos de via saudável (DALY), as doenças cardiovasculares apresentaram o valor mais alto (13,74%), logo seguidas pelas perturbações mentais e do comportamento (11,75%) e pelas doenças oncológicas (10,38%). Relativamente à morbilidade, medida em anos vividos com incapacidade (YLD), as perturbações mentais e do comportamento atingem o primeiro lugar com (20,55%), valor muito superior aos alcançados pela patologias respiratórias (5,06%) e diabetes (4,07%) (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

Segundo o relatório do Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, a prevalência anual total das perturbações psiquiátricas em Portugal atingiu o valor de 22,9% (Figura 1), o valor mais alto dos 8 países da Europa que participaram no estudo, e apenas ultrapassado pelos Estados Unidos (26,4%) quando os restantes países foram considerados (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014; Faculdade de Ciências Médicas, 2013).

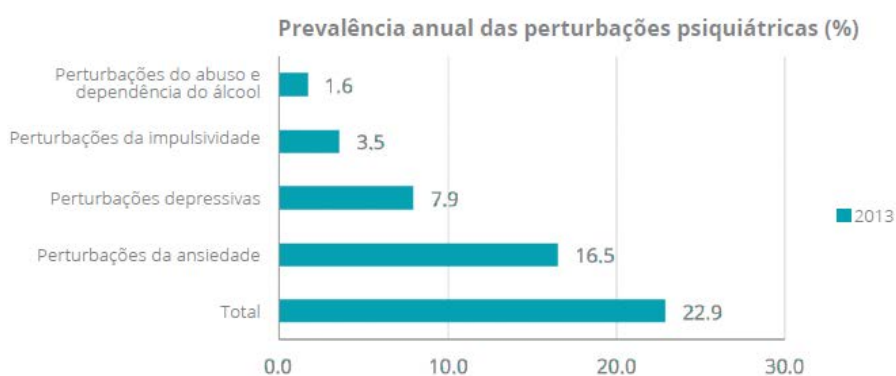


Figura 1 Prevalência anual das Perturbações Psiquiátricas (exceto perturbações psicóticas esquizofreniformes e delirantes), em Portugal (2013). Retirado de Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014.

Relativamente à prevalência durante toda a vida, as perturbações de ansiedade continuam a ser as mais prevalentes. Contudo, as perturbações depressivas apresentam um valor, proporcionalmente, mais próximo (Figura 2) (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).



Figura 2 Prevalência de vida das Perturbações Psiquiátricas (exceto perturbações psicóticas esquizofreniformes e delirantes), em Portugal (2013). Retirado de Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014.

A depressão é, portanto, um problema de saúde pública e um dos transtornos mentais mais comuns, apresentando altos níveis de prevalência em muitos países desenvolvidos e produzindo grande sofrimento, prejuízo pessoal e social, podendo mesmo causar incapacidade temporária ou permanente. Com o aumento na prevalência vêm também os custos para o sistema de saúde e para o tecido financeiro. De fato, para além das despesas diretas no tratamento, as perturbações psiquiátricas relacionam-se intimamente com uma diminuição da produtividade (e.g. desemprego, absentismo e baixas por doença) e com as consequências económicas que daí advêm (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013).

Comparados com outros países, Portugal apresenta uma prevalência anual alta de perturbações depressivas (7,9%), sendo esta menor que em países como a França (8,5%), Estados Unidos (9,6%) e Ucrânia (9,1%), mas consideravelmente maior que o Brasil (3%), a vizinha Espanha (4,9%), a Itália (3,8%) e a Alemanha (3,6%) (Fleck *et al.*, 2009; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013).

Um fator que merece realce, particularmente num país a atravessar uma crise financeira como Portugal, é a ligação entre a vertente socioeconómica e a incidência de patologia psiquiátrica. De fato, tem sido demonstrado que a última é diretamente proporcional às desigualdades económicas existentes num determinado país (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013).

Contudo, não é só a prevalência anual recente, que mais expectavelmente, pode ser influenciada pela crise financeira, mas também, os valores apresentados por Portugal para a prevalência ao longo da vida (25,8%), são consideravelmente altos quando

comparado com outros países como os Estados Unidos, por exemplo, onde se espera que um em cada seis indivíduos, ao longo da vida, apresente pelo menos um episódio depressivo (Krishnam *et al.*, 2008), e muito superiores ao descrito no Brasil, onde as estatísticas sugerem uma prevalência pouco superior a 10% ao longo da vida (Fleck *et al.*, 2009).

A prevalência das perturbações depressivas não é a mesma em todo o país, havendo uma variação geográfica. Quando avaliada a prevalência em relação aos inscritos nos cuidados de saúde primários, o Algarve apresenta a prevalência mais baixa, enquanto que a Região Centro apresenta os valores mais altos (Tabela 1). Estas diferenças levantam a questão sobre a necessidade de intervenções específicas em cada região (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

Tabela 1 Proporção de utentes com registo de perturbações depressivas entre os utentes inscritos ativos em CSP (%), por Região de Saúde (2011-2013)

| | 2011 | 2012 | 2013 |
|-----------------------|------|------|------|
| Norte | 5,42 | 6,61 | 8,03 |
| Centro | 6,88 | 7,88 | 9,06 |
| Lisboa e Vale do Tejo | 3,71 | 5,23 | 5,74 |
| Alentejo | 6,05 | 7,23 | 8,74 |
| Algarve | 2,40 | 3,34 | 4,43 |

Retirado de Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014.

É relevante referir a tendência para a gravidade da depressão em Portugal, visto que, dos 7,9% que as perturbações depressivas representam na prevalência total de perturbações psiquiátricas na população adulta Portuguesa, apenas 0,9% é de gravidade ligeira, 4,7% de gravidade moderada e 2,3 de graves (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013).

Relativamente às perturbações depressivas, que chegam a motivar a procura hospitalar, os dados têm demonstrado alguma tendência para um decréscimo, talvez devido a um melhor acompanhamento dos doentes nos cuidados de saúde primários (Tabela 2) (Programa Nacional de Saúde Mental, 2014)

Tabela 2 Caracterização de dados hospitalares e relativos a perturbações depressivas, Portugal Continental (2009-2013)

| Neuroses Depressivas | | | | | |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
| Utentes Saídos | 3.001 | 3.079 | 2.860 | 2.868 | 2.779 |
| Dias Internamento | 40.067 | 35.005 | 31.733 | 31.781 | 32.127 |
| Demora Média | 13,35 | 11,37 | 11,10 | 11,08 | 11,56 |
| Day Cases (DC) | 238 | 200 | 144 | 182 | 174 |
| Demora Média sem DC | 14,50 | 12,16 | 11,68 | 11,83 | 12,33 |
| Óbitos | 5 | 8 | ... | 4 | 4 |

Retirado de Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014.

Apesar da alta prevalência em Portugal de patologias do foro psiquiátrico, apenas 21% dos doentes procura ajuda na presença de problemas psiquiátricos ou emocionais, um valor superior aos 15% da Europa a 27. Essa procura recai, na esmagadora maioria, sobre os médicos de medicina geral e familiar (17%), um valor superior ao da média europeia (11%). Relativamente aos farmacêuticos, a procura em Portugal (1%) é 3 vezes menor do que a média europeia.

Quando avaliadas as características demográficas da depressão em Portugal, verifica-se que há um maior risco de depressão para mulheres (Odds Ratio (OR) 2,30) e pessoas com educação básica (vs. superior - OR 1,29); e menor para maiores de 65 anos (vs. 18-34, 35-49 e 50-64 anos – OR 2,18; 2,11 e 1,82, respetivamente), pessoas com rendimentos altos (vs. baixo e médio - OR 1,07 e 1,34, respetivamente) e casadas (vs. viúvos, divorciados, separados – OR 2,39) (Faculdade de Ciências Médicas, 2013; Programa Nacional de Saúde Mental, 2014).

A presença de outras comorbilidades, psiquiátricas ou médicas, como diabetes, doenças cardiovasculares ou cancro, aumentam a probabilidade do diagnóstico concomitante de depressão. Em concreto, estes números aumentam, chegando aos 33% entre pacientes com enfarte agudo do miocárdio recente e 74% entre pacientes com cancro (Fleck *et al.*, 2009). Esta relação entre depressão e outras patologias é biunívoca, pois a presença de depressão associa-se a um pior prognóstico da doença de base (Sampaio *et al.*, 2014).

Uma das principais complicações da depressão, e sem dúvida a mais grave, é o suicídio. A depressão associa-se à capacidade reduzida de iniciativa ou persistência em

atividades. Esta ativação limitada, somada à menor capacidade de suportar o peso dos stressores por parte do Sistema Nervoso Central (SNC), diminui sensivelmente a capacidade de resposta emocional. Como consequência, os indivíduos com depressão apresentam um risco aumentado para suicídio ou tentativas de suicídio. O risco de ocorrência destes comportamentos parece variar entre 2,2% e 8,6% de acordo com o nível de gravidade do quadro depressivo subjacente (Powell *et al.*, 2008).

Por fim, está descrito um perfil sazonal de ocorrência de depressões, que podem repetir-se de modo mais ou menos regular, sendo as estações mais propícias o outono e o inverno (Sampaio et al, 2014).

Realça-se, assim, a importância da correta formação e sensibilização dos profissionais de saúde e dos cuidados de saúde primários para realizar o diagnóstico atempadamente (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). De fato, a depressão pode ser típica, quando os sintomas permitem logo o seu reconhecimento, ou atípica, quando não é tão evidente. Por ser uma doença tratável, com possibilidade de resultados relativamente rápidos, quando o plano terapêutico é adequado, é de extrema importância que o profissional de saúde esteja preparado para realizar um diagnóstico preciso e concreto. Contudo, a diversidade de apresentação sintomatológica e o *continuum* que apresenta com a normalidade torna, muitas vezes, o seu diagnóstico difícil. Estima-se que 30% a 50% dos casos de depressão passem despercebidos aos serviços de saúde (Fleck *et al.*, 2009).

II.2. Etiopatogenia

A depressão é uma doença multifactorial estando envolvida na sua etiopatogenia a relação entre o ambiente, predisposição genética, alterações epigenéticas e eventos ao longo do desenvolvimento, que vão levar a alterações estruturais e neuroquímicas do sistema nervoso central com características mais ou menos estável (Sampaio et al, 2014). O estudo da etiologia da depressão pode ser, então, dividida na avaliação dos factores psicológicos e biológicos.

II.2.i. Fatores Psicológicos

Há já muito tempo que estudiosos tentam propor mecanismos psicológicos que possam explicar o quadro depressivo.

Segundo a perspectiva psicanalista, lançada por Freud e K. Abraham, a depressão deve-se a perda, real ou imaginada, do objecto amado. Após o “abandono”, o indivíduo nutre sensações mistas de amor e ódio pelo objeto, contudo, não exterioriza esta hostilidade, antes, vira-a contra si mesmo. Há receio da repetição de uma nova perda semelhante, e a pessoa fecha-se em si mesma (Sampaio et al, 2014).

Os modelos cognitivos de depressão surgem posteriormente e descrevem a depressão como uma perturbação dos processos cognitivo que estão subjacentes às repostas afectivas e ao comportamento (Sampaio et al, 2014; Beck, 1972). O modelo de A. Beck refere três elementos como participantes na etiologia da depressão:

- 1- **Esquemas cognitivos disfuncionais.** Estes esquemas seriam construídos na infância como uma reação à presença de eventos traumatizantes, de perda ou insucesso. Posteriormente, a exposição de um sujeito a experiências que se assemelhassem a estes esquemas desencadearia a depressão;
- 2- **Tríade Cognitiva.** Diz respeito à visão negativista que o indivíduo tem de si próprio, do mundo e do futuro;
- 3- **Erros cognitivos.** A realidade é interpretada de maneira distorcida para encaixar na visão pessimista geral.

Outro autor importante que estudou a depressão foi M. Seligman, propondo a “teoria da desesperança” como base nesta patologia. Segundo esta teoria, o aparecimento da depressão estaria relacionado com o desenvolvimento do indivíduo num ambiente onde o comportamento do mesmo não interfere com os resultados obtidos, ou seja, as situações são consideradas incontroláveis independentemente das ações do sujeito. Este fato levaria a limitações motivacionais, afectivas e cognitivas no futuro (Sampaio et al, 2014; Abramson *et al.*, 1989).

Vários autores trabalharam sobre o conceito de factores de *vulnerabilidade* e sua associação à depressão. Entre estes factores incluem-se eventos stressantes como abandono materno, perturbações da vinculação e abuso sexual; acontecimentos adversos

como a morte de um familiar; e as dificuldades crônicas como o desemprego e as relações familiares conflituosas (Gorwood, 2010; Kendler *et al*, 2001; Sampaio et al, 2014). Contudo, apesar de haver stressores, isto é, acontecimentos traumáticos e vivências que podem desencadear um quadro depressivo num indivíduo com maior vulnerabilidade, verificou-se que a presença destes desencadeadores estão mais associados aos primeiros episódios depressivos, e menos com os subsequentes. Ou seja, a depressão toma um curso independente dos stressores. Foi, então, proposto o fenómeno de *kindling*, segundo o qual o primeiro episódio induziria alterações funcionais e estruturais duradouras, tornando o indivíduo mais propenso a episódios depressivos recorrentes (Kendler *et al*, 2001; Sampaio et al, 2014).

As perturbações depressivas podem apresentar características ansiosas e as perturbações ansiosas características depressivas, havendo uma gradação entre estes dois tipos de perturbação que não pode ser delimitado facilmente. Tellegen (1985) demonstrou que os indivíduos diferem na reatividade emocional negativa. O traço da afetividade negativa corresponde aproximadamente ao fator dominante na personalidade ligado à ansiedade. Os seus estudos demonstraram que a afetividade negativa relaciona-se com diferentes variáveis que se encontram na base das perturbações do humor: situações de stress, más estratégias do *coping*, queixas de saúde e frequência de acontecimentos desagradáveis (Tellegen,1985). Por sua vez, Watson e colaboradores (1988) referem que o afeto negativo (AN) é uma dimensão geral de sofrimento subjetivo e inclui uma variedade de estados aversivos, incluindo raiva, desprezo, nojo, culpa, medo e nervosismo. De modo concordante, um baixo nível de AN representa-se por um estado de calma e serenidade (Watson *et al.*, 1988).

De fato, os indivíduos com maiores níveis de AN apresentam, em média, mais angústia, ansiedade e insatisfação e tendem a concentrar-se nos aspetos desagradáveis das experiências. Na verdade, as semelhanças de conteúdo entre essas características afetivas e a satisfação com a vida levou alguns investigadores a perceberem o AN e o afeto positivo (AP) como indicadores específicos da construção mais ampla de bem-estar subjetivo (Watson, 1984).

Destes estudos surge o Modelo Tripartido de Ansiedade e Depressão desenvolvido por Clark e Watson (Watson, 1991). Este modelo propõe que a ansiedade e os transtornos depressivos compartilham características. Mais explicitamente, eles

sugerem que a ansiedade e a depressão têm um fator geral não específico de AN, que reflete o nível de sentimentos de um indivíduo. No entanto, a ansiedade e a depressão podem ser distinguidas considerando o AP, que, quando este é baixo, é um sintoma relativamente específico para a depressão, uma vez que esta se manifesta no indivíduo por uma marcada anedonia. Contrariamente, na ansiedade o indivíduo apresenta com um aumento da tensão somática e a da hiperatividade, levando mesmo a ativação vegetativa e causando alteração do ritmo cardíaco, falta de ar, tremores, tonturas e boca seca (Williams, 1994).

Estes estudos, realizados há cerca de 3 décadas, reforçam o longo e duradouro interesse pelo estudo das perturbações depressivas, não tendo, no entanto, alcançado ainda um modelo explicativo definitivo. O mais provável é que os vários aspectos focados pelos diferentes autores tenham um papel relevante na patofisiologia desta perturbação através da sua íntima relação com os factores biológicos.

II.2.ii. Factores biológicos

Após a discussão das hipóteses sobre o papel dos factores psicológicos na depressão, levantam-se algumas questões: as alterações descritas têm repercussão do ponto de vista neuroquímico e da organização estrutural cerebral? Quais são as alterações presentes a nível molecular?

Um dos primeiros modelos sugeridos para o estudo da etiologia da depressão, sob o ponto de vista biológico, foi a hipótese monoaminérgica. Esta postula que a depressão estaria associada ao défice de neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina) no SNC. Esta hipótese surge da constatação de que os fármacos que causam a depleção destes neurotransmissores estão associados a sintomas depressivos, enquanto que os fármacos que os aumentam causam melhorias em quadros de depressão. Contudo, tem havido dificuldades em comprovar esta teoria na prática. Assim, a grande maioria dos fármacos que estão hoje disponíveis para o tratamento desta perturbação baseiam-se nesta hipótese (Rodrigues e Horta, 2011; Sampaio *et al.*, 2014).

Outra hipótese considerada é que, subjacente à perturbação depressiva, não estaria a concentração dos neurotransmissores mas sim mudanças estruturais e de funcionalidade dos seus receptores e transportadores. Esta hipótese, apesar de não estar totalmente provada, tem alguns indícios que a corroboram. Foi identificado, por exemplo, um polimorfismo no transportador da serotonina (5HTTLPR, alelo curto) que está associado com uma maior predisposição para a depressão. De fato, os indivíduos com este alelo apresentam uma maior ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal em resposta ao stress. Por outro lado os indivíduos com o alelo normal (alelo longo) respondem melhor ao tratamento com antidepressivos. Foi descrito também, *post-mortem*, um aumento da concentração de receptores 5HT2A no córtex pré-frontal em indivíduos com história de depressão (Sampaio et al, 2014; Willner *et al*, 2013; Uhr *et al.*, 2008).

Para além da diminuição dos níveis centrais de neurotransmissores e da potencial ineficácia dos seus receptores, é possível que haja alterações no sistema de transdução de sinal. Parece existir uma diminuição dos níveis de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) que é essencial para a viabilidade e funcionamento neuronal. Esta diminuição é assimétrica e afeta preferencialmente certos circuitos neuronais. Deste modo, verificou-se uma diminuição da atividade no córtex pré-frontal esquerdo, associado com sintomas como apatia, défice de atenção e lentificação psicomotora, e um aumento da atividade no córtex pré-frontal ventromedial, associado a sintomas depressivos como a ruminação e a ansiedade (Sampaio et al, 2014; Stahl, 2008).

De fato, estudos pré-clínicos, análises *post-mortem* de pacientes com síndromes depressivas e os esforços para aprofundar a compreensão do papel dos fármacos serotoninérgicos, constataram que o aumento da oferta de serotonina não tem tanta importância pela sua ação direta sobre o tecido neural, mas por desencadear ou contribuir significativamente para a ativação de processos adaptativos, como a modificação da plasticidade molecular e celular cerebral, processos estes que envolvem outras moléculas como o próprio BDNF, e outras proteínas, como a p11 e o fator CREB (*cAMP response element-binding protein*) (Krishnam, 2008).

A associação entre áreas cerebrais específicas e a sintomatologia depressiva está apresentada na tabela 3.

Tabela 3. Associação entre sintoma depressivo e estrutura cerebral.

| Sintoma | Região Cerebral |
|-------------------------------|--|
| Humor depressivo | Amígdala, CPF ventromedial, cíngulo anterior |
| Anedonia | CPF dorsolateral, hipotálamo, núcleo accumbens |
| Alteração do Sono | Hipotálamo, Tálamo, CPF, prosencéfalo basal |
| Anergia | CPF, striatum e núcleo accumbens |
| Alterações executivas/memória | CPF dorsolateral, hipocampo |
| Alterações psicomotora | Striatum, CPF, cerebelo |
| Alteração do Apetite | Hipotálamo |
| Ideação Suicida | Amígdala, CPF ventromedial e orbitofrontal |

CPF, córtex pré-frontal. Adaptado de Manual de Psiquiatria Clínica (Sampaio *et al.*, 2014).

Existem, portanto, alterações seletivas no funcionamento dos circuitos cerebrais, nomeadamente nos envolvidos no processamento afectivo de informação. Essa informação é primariamente processada na amígdala e no hipocampo, seguindo daqui para os núcleos da base, onde são produzidas as repostas adequadas. Este processamento é modulado, num primeiro nível, pelos núcleos dorsais da rafe e pela área tegmental ventral, podendo ser supra-modulado pela habénula. Ocorrem ainda influências superiores do córtex pré-frontal., Por exemplo, no caso de ocorrer um mau mecanismo de *coping*, numa situação de stress, pode-se verificar uma sobre-ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, com consequente aumento da libertação de cortisol (hormona do stress). Em consequência da ativação inadequada do córtex pré-frontal pode ocorrer a desinibição dos núcleos da rafe e, assim, levar ao aumento da libertação de serotonina na amígdala e, logo, ao aumento ainda maior da libertação de cortisol na glândula supra-renal. O excesso dessa hormona está associado a lesão do hipocampo, com consequente morte celular e diminuição de volume. A lesão no hipocampo vai associar-se a alterações no processamento afectivo da informação. Sendo a depressão um processo tendencialmente crónico, este vai estar associado a lesões e alterações do funcionamento desses circuitos, relativamente estáveis, que, por sua vez, vão contribuir para a cronicidade da síndrome depressiva (Sampaio et al, 2014).

São provavelmente essas alterações nos circuitos e nos mecanismos neuroquímicos que leva a que as pessoas portadoras de síndrome depressiva apresentem maior probabilidade de não conseguirem responder a tarefas relacionadas com autopreservação e, não raramente, chegam a pensar, planear ou executar tentativas de suicídio. Vários estudos em animais têm-se debruçado sobre os mecanismos que se

relacionam com essa tendência com a diminuição dos comportamentos direcionados com a sobrevivência (Powell *et al.*, 2008).

Fernandes e colaboradores verificaram que a administração de fluoxetina em ratos submetidos a stress (nado forçado) tinha um efeito positivo na manutenção das estratégias de sobrevivência, comparativamente aos ratos que tomaram placebo. Este fármaco é responsável pelo aumento da concentração sináptica de serotonina, processo este que se pensa estar por detrás desta alteração do comportamento (Fernandes *et al.*, 2012).

Outro tipo de receptores potencialmente envolvidos nas alterações comportamentais presentes na depressão são os receptores vanilóides. Sabe-se que os receptores vanilóides de potencial transitório do tipo 1 (TRPV1) estão presentes em diversas regiões cerebrais, incluindo o hipocampo. Para testar a hipótese de que os TRPV1 hipocámpais influenciam a inibição comportamental (resposta comportamental característica ao stress), outro estudo investigou como o bloqueio farmacológico destes canais modificaria o comportamento dos ratos submetidos ao teste do nado forçado. Os resultados mostraram que o bloqueio dos TRPV1, tanto na porção dorsal quanto na porção ventral do hipocampo, quando feito de forma mais seletiva, aumentava o comportamento de imobilidade observado no teste, potencializando a inibição comportamental ao stress com a consequente diminuição dos comportamentos adaptativos de sobrevivência (neste caso, a natação ativa). Os receptores vanilóides são, portanto, um potencial alvo terapêutico no tratamento da depressão (Vanvossen, 2012).

As ideias de culpa e de desvalia não podem ser reproduzidas em modelos animais, o que limita a investigação mais precisa de áreas cerebrais envolvidas na instalação das síndromes depressivas. A maior parte dos estudos é assim baseada em exames *post-mortem* ou em exames de imagem de atividade cerebral. Esses estudos têm demonstrado a participação de áreas específicas do SNC, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, na fisiopatologia da depressão (Drevets *et al.*, 2008).

Fatores Genéticos

Evidências de estudos com gémeos idênticos sugerem que a depressão major tem uma concordância de 40-50% nestes indivíduos. Para além disso, parentes em

primeiro grau de indivíduos deprimidos têm cerca de 3 vezes mais hipóteses de desenvolver esta condição do que a população em geral. No entanto, a depressão pode ocorrer em pessoas sem história familiar de depressão. Dois loci de suscetibilidade foram identificados; o gene *major depressive disorder 1* (MDD1), localizado em 12q22-q23.2, e que está mais fortemente ligado à depressão no sexo masculino, e o gene MDD2, localizado em 15q25.2-q26.2, e que tem sido associado ao aparecimento precoce ou episódios recorrentes de depressão (Halverson *et al*, 2014).

Embora vários genes sejam suscetíveis de influenciar a depressão, os envolvidos no sistema serotoninérgico são um grande foco de investigação, especialmente porque muitos medicamentos antidepressivos influenciam a serotonina. O gene SLC6A4 (*solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter), member 4*), que está localizado em 17q11.2, codifica um transportador de serotonina (também conhecida como 5-hidroxitriptamina transportador) que é responsável pela remoção ativa da serotonina a partir do espaço sináptico e apresenta um polimorfismo na região do promotor do gene SLC6A4, que consiste na inserção ou deleção de 44pb envolvendo elementos de repetição. Estes polimorfismos são referidos como alelo longo ou alelo curto. As pessoas que são heterozigotas ou homozigotas para o alelo curto apresentam mais sintomas depressivos e ideias suicidas em associação com eventos stressantes do que indivíduos que eram homozigotas para o alelo longo e respondem melhor à terapia com antidepressivos (Uhr *et al*, 2008; Willner *et al*, 2013).

Contudo, não há nenhuma evidência definitiva da influência de genes específicos associados à depressão, ao contrário dos resultados sólidos a partir de estudos epidemiológicos que abordam e definem os domínios de fatores de risco gerais para a depressão na etiopatogenia. Estudos de associação do genoma têm indicado que muitos genes com pequenos efeitos estão envolvidos em doenças complexas, aumentando a dificuldade na identificação de genes chave. Não obstante o progresso na procura de genes de risco para várias doenças complexas, as condições psiquiátricas acabaram por ser muito resistentes a esta abordagem. De fato, e contrariamente aos outros estudos citados, uma recente meta-análise refere que não há evidência de que o gene da serotonina se associe, sozinho ou em interação com outros genes, ao risco de depressão (Hasler, 2010).

II.2.iii. Relação entre hipóteses psicológicas e biológicas

Alguns estudos imagiológicos e de neurofisiologia têm sido realizados para testar a validade biológica dos modelos psicológicos na etiologia da depressão. Considerando novamente o modelo tripartido da depressão e ansiedade (Afeto Negativo, Afeto positivo e Hipervigilância Fisiológica), estes estudos demonstraram que, para além de estar associados com relatos subjetivos de ansiedade e depressão, também estão intimamente relacionados com as diferenças na atividade cerebral em indivíduos ansiosos e deprimidos. Mais especificamente, enquanto o aumento da atividade frontal esquerda está associada com o aumento dos AP, e conseqüentemente menor depressão, a diminuição da atividade frontal esquerda está associada com a diminuição dos AP, portanto, o aumento da depressão (Schutter e van Honk, 2005; Drevets *et al.*, 2008).

Davidson *et al* (2003) replicaram a associação relatada entre AP e atividade cerebral frontal esquerda e verificaram também que a diminuição da atividade naquela área cerebral parece estar relacionada com a diminuição da função imunológica em humanos. Este resultado é consistente com investigações prévias que mostram que níveis de AP e AN estão associados à saúde global. Em suma, parece realmente existir uma relação entre as observações psicológicas e alterações do SNC. Mais ainda, parte da associação entre depressão e outras patologias orgânicas pode estar associado a um déficit das defesas do organismo (Davidson *et al*, 2003).

II.3. Diagnóstico

A configuração dos quadros depressivos gira em torno de manifestações afetivas (emoções), ideativas (pensamentos) e comportamentais (ações), que passam a caracterizar o dia-a-dia do indivíduo. As interações entre essas características clínicas podem ser apresentados de diferentes formas em relação ao tempo e aos acontecimentos de vida das pessoas. Genericamente, é mais adequado empregar a expressão Síndrome Depressiva ou falar em sintomas depressivos, uma vez que desta forma se garante o reconhecimento da existência de um imenso leque de situações clínicas semelhantes, em termos de evidências clínicas, e distintas, em termos de gênese, instalação, duração, evolução e resposta aos tratamentos (Andretta e Oliveira, 2011).

Baptista e Gomes referem que os critérios para diagnóstico da depressão são baseados nos manuais de diagnóstico internacionais. Apesar da existência de diferentes classificações, ambos estabelecem critérios baseados na quantidade e qualidade dos sintomas (Baptista e Gomes, 2011).

Os principais sintomas de depressão são, então, a tristeza, desânimo, angústia, falta de vontade, choro com facilidade e anedonia, sendo esta última muito característica. Outros sintomas importantes são alterações no apetite, no peso e no sono, diminuição da libido, agitação ou retardo psicomotor. O padrão de pensamentos do paciente deprimido está relacionado com sentimentos de inferioridade, desvalorização, incompetência, culpa e dificuldade para tomar decisões e concentrar-se. Estes pensamentos podem estar relacionados ou não com ideias, vontade ou tentativa de morte (Andretta e Oliveira, 2011).

Contudo, estes sintomas não aparecem numa dinâmica de “sim/não” mas em diferentes graus de gravidade. Existem, também, diferenças na expressão da sintomatologia entre indivíduos, mesmo em relação a um mesmo sintoma ou etiologia. A investigação realizada durante os últimos vinte anos, sugere que a depressão é diagnosticada com maior facilidade em pacientes mais novos do que em idosos. Assim, parece existir uma influência da idade na manifestação de sintomas depressivos. Por exemplo, em adultos mais velhos o relato de sintomas somáticos ocorre mais frequentemente do que reclamações de desconforto emocional. Com o aumentar da idade aumenta também a probabilidade de estarem presentes outras patologias crônicas que podem afetar a manifestação da depressão e aumentar o risco da sua “normalização”, levando a que muitas vezes que passe despercebida ao clínico (Stanners et al., 2014). As diferenças entre o paciente e a percepção de “normal” do clínico podem também contribuir para uma menor eficácia no diagnóstico da depressão.

Devido a esta dificuldade notória na identificação de indivíduos com depressão, particularmente em situações limítrofes, é importante a sensibilização dos profissionais de saúde, particularmente dos clínicos, para esta realidade. A utilização de testes de rastreio, em situações suspeitas, pode funcionar como uma boa estratégia na identificação precoce de depressão ou em risco de desenvolver depressão. Dois testes bastante simples são recomendados pela Associação Médica Brasileira para este rastreio: o teste das duas questões e o teste de Goldberg.

O teste de Golberg consiste numa primeira série de perguntas, relacionadas com a perda de energia, de interesses, de auto-confiança e da esperança. Se o paciente responde que sim a qualquer uma destas perguntas, deve completar o questionário com as seguintes questões: Tem vindo a ter dificuldade para se concentrar?; Tem vindo a perder peso?; Tem acordado cedo?; Tem vindo a sentir-se mais lento?; Tende a sentir-se pior de manhã?. Três respostas “sim” para o conjunto das questões e o teste é considerado positivo para depressão, com sensibilidade de 85% e especificidade de 90% (Fleck *et al.*, 2009).

Quanto mais reduzida for a capacidade de iniciativa ou resposta do indivíduo, mais grave será considerado o seu quadro clínico. Este parâmetro de gravidade pode ser reconhecido pela constatação de impedimento ou significativa dificuldade em executar tarefas de níveis distintos e de crescente de gravidade. As tarefas relacionadas com o lazer, a convivência social e o prazer do sujeito são, provavelmente, as mais afetadas em quadros leves ou em fase inicial de instalação da doença. As obrigações, ou seja, tarefas relacionadas com o trabalho, estudo ou compromissos assumidos com terceiros, e que envolvem responsabilidade técnica, financeira ou semelhante, são abandonadas, evitadas ou realizadas de modo incompleto ou insatisfatório quando os quadros de depressão atingem níveis de gravidade moderada. Os cuidados pessoais, as tarefas ligadas à sustentação da própria vida costumam também estar afetadas em níveis mais graves da depressão (Powell *et al.*, 2008).

Trabalhos de investigação como os do *National Institute of Mental Health* têm demonstrado que parte do diagnóstico da depressão pode estar ligado ao tipo de resposta, tanto somática quanto de humor, à doença, além das oscilações hormonais, naturais no caso das mulheres. De facto, nas mulheres, é necessário considerar não apenas o período menstrual, tensão pré-menstrual, depressão pós-parto e menopausa, mas também fatores genéticos, suporte social, instabilidades hormonais resultantes da vivência de eventos stressantes e fatores culturais próprios de cada género (Baptista *et al.*, 2011).

Dois dos principais manuais internacionais utilizados no diagnóstico de perturbações mentais são o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-V), publicada pela Associação Americana de Psiquiatria e cuja 5ª edição foi publicada em 2013 (American Psychiatric Association, APA, 2013), e a

Classificação Internacional de Doenças, da responsabilidade da Organização Mundial de Saúde, e cuja 10ª revisão foi disponibilizada em 2008 (CID-10) (Organização Mundial de Saúde, 2008).

Estes manuais apresentam a subdivisão das síndromes/perturbações depressivas em diversas subcategorias mais ou menos sobreponíveis. Segundo o DSM-V as perturbações depressivas podem ser divididas nas seguintes: desregulação disruptiva do humor, perturbação depressiva major (incluindo o episódio depressivo major), perturbação depressiva persistente (distímia), perturbação pré-menstrual disfórica, perturbação depressiva induzida por substâncias/medicação, perturbação depressiva devido a outra condição médica e perturbação depressiva não-especificada (APA, 2013). O fator unificador de todas estas perturbações é a presença de humor deprimido, vazio ou irritável, acompanhado por alterações somáticas e cognitivas que afectam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo; o que as distingue é a duração, persistência, factores desencadeadores e etiologia (Organização Mundial de Saúde, 2008; APA, 2013).

Quanto à gravidade da depressão, esta pode ser classificada, tanto no CID-10, como no DSM-V como ligeira, moderada ou grave. Enquanto o CID-10 baseia esta classificação no número crescente de sintomas identificados, o fator decisivo para o DSM-V é o grau de défice funcional do indivíduo (Organização Mundial de Saúde, 2008; American Psychiatric Association, 2013).

No entanto, é pertinente realçar a importância de diferenciar depressão como sintoma e depressão como doença - outras patologias psiquiátricas podem apresentar um estado depressivo como parte do seu quadro nosológico (e.g. sintomas depressivos numa perturbação de pânico) (Sampaio *et al.*, 2014).

Neste trabalho irá ser abordado alguns dos subtipos de perturbações depressivas com particular foco na depressão major e na distímia.

II.3.i. Perturbação depressiva major

A perturbação depressiva major é caracterizada pela presença de episódios depressivos recorrentes com a duração de pelo menos 2 semanas (porém costumam ter duração superior). É possível, em casos específicos, o diagnóstico com apenas um episódio (APA, 2013).

O episódio depressivo é caracterizado pela presença de pelo menos 5 dos seguintes sintomas que estão presentes quase todos os dias, sendo que pelo menos um dos sintomas é humor deprimido ou perda de interesse ou prazer (anedonia).

1. Humor deprimido a maior parte do dia;
2. Interesse ou prazer marcadamente diminuído em todas, ou quase todas, as actividades a maior parte do dia;
3. Perda de peso significativa ou ganho de peso (e.g., 5% num mês), ou diminuição ou aumento de apetite;
4. Insónia ou hipersónia;
5. Agitação ou lentificação psicomotora observado por outros;
6. Fadiga ou diminuição da energia;
7. Sentimentos de auto-desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada;
8. Diminuição da capacidade de pensar e de concentração, ou indecisão;
9. Pensamentos recorrentes sobre a morte, ideação suicida recorrente com ou sem um plano específico, tentativa suicida.

Outro fator fundamental para o diagnóstico da depressão é esta tenha impacto no funcionamento nas áreas social, profissional e pessoal do indivíduo, ou que esteja presente um marcado sofrimento subjetivo (APA, 2013).

A depressão é normalmente de instalação gradual, sendo por vezes difícil para o doente especificar o momento em que esta começou. Uma transição mais abrupta pode indicar a presença de uma perturbação do tipo bipolar, caracterizada por alterações do humor (Sampaio et al, 2014; *Semple et al.*, 2013).

A depressão major pode ser subdividida conforme estejam, ou não, presentes determinados especificadores, como idade de início e padrão temporal, nos seguintes subtipos:

a) De acordo com a sintomatologia (sempre com base no episódio mais recente):

- Com ansiedade associada;
- Com características mistas;
- Com características melancólicas;
- Com características atípicas;
- Com sintomas psicóticos concordantes com o humor;
- Com sintomas psicóticos discordantes do humor;
- Com início após o parto.

b) De acordo com estado atual:

- Em remissão parcial;
- Em remissão total.

c) De acordo com a idade de início:

- De início precoce – antes dos 21 anos;
- De início tardio - depois dos 21anos.

Em geral, ao menos que se refiram os especificadores (e.g. sintomas psicóticos) estes são considerados ausentes na patologia (APA, 2013).

Quando é mencionada a presença de características atípicas, esta refere-se à presença de depressão com a presença principal de sintomas não afectivos, ou seja, os sintomas presentes estão principalmente relacionados com alteração psicomotora, vegetativa, etc. (Organização Mundial de Saúde, 2008; APA, 2013; Sampaio et al, 2014).

II.3.ii. Distímia

A distímia (perturbação depressiva persistente), caracteriza-se pela presença de um humor depressivo, de tonalidade negativa, por um longo período de tempo (2 anos em adultos, 1 ano em crianças) na maior parte dos dias durante quase todos os dias. Os sintomas depressivos não satisfazem normalmente os critérios para um episódio

depressivo major. Nas crianças o humor pode ser irritável em vez de deprimido (APA, 2013).

Esta perturbação apresenta uma sintomatologia menos grave do que a perturbação depressiva major. O seu impacto na vida do indivíduo deve-se mais à cronicidade do que à intensidade dos sintomas (APA, 2013; Sampaio et al, 2014).

Os doentes descrevem o seu humor e a si mesmo como tristes. O carácter crónico desta perturbação faz com que os sintomas façam parte da rotina do doente e associam-se em geral a uma baixa autocrítica – “eu sempre fui assim” - causando uma dificuldade acrescida na identificação destes indivíduos pelo clínico (APA, 2013). Estes doentes apresentam normalmente um resposta limitada à terapêutica (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Deve-se sempre fazer o diagnóstico diferencial com depressão major. Se um indivíduo diagnosticado com perturbação distímica (ou seja, presente por mais de dois anos num adulto) tiver um episódio depressivo major, prevalece o diagnóstico de distimia e é diagnosticada uma depressão dupla. Por outro lado, caso o episódio depressivo major ocorra antes de terem passado dois anos contínuos com a presença das características diagnósticas da distimia, é então feito o diagnóstico de perturbação depressiva major (Sampaio et al, 2014).

Contudo, a presença de um diagnóstico de depressão major no passado não exclui o diagnóstico de distimia desde que tenha havido uma remissão completa definitiva pelo menos durante um período de 2 meses sem sintomas (Sampaio et al, 2014).

II.3.iii. Perturbação de desregulação do humor disruptivo

A perturbação de desregulação do humor disruptivo refere-se a uma perturbação existente em crianças até aos 12 anos e caracteriza-se pela irritabilidade persistente e um alto nível de descontrolo comportamental. Muitas destas crianças eram, no passado, classificadas como tendo perturbação bipolar mas, na realidade, foi demonstrado que esta perturbação normalmente evolui, na idade adulta, para perturbações depressivas ou

de ansiedade e não para perturbações bipolares (American Psychiatric Association, 2013).

II.3.iv. Perturbação pré-menstrual disfórica

A perturbação pré-menstrual disfórica tem lugar após a ovulação e remite após alguns dias. A sua curta duração não deve criar a ilusão de ser uma perturbação de menor importância pois pode ser largamente incapacitante para o funcionamento do indivíduo (APA, 2013).

Em anexo (Anexo I) são apresentados os critérios do DSM-V para diagnóstico de episódio depressivo major, perturbação depressiva major e distímia segundo o DSM-V.

II.3.v. Diagnóstico diferencial

A sintomatologia com características depressivas está presente em diversas patologias psiquiátricas, o que dificulta muitas vezes diferenciar, quer as perturbações depressivas entre si, quer em relação a outras patologias, psiquiátricas ou não (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

A somatização é uma característica frequente nas perturbações depressivas. De uma forma relativamente comum, o indivíduo com depressão, antes desta lhe ser diagnosticada, procurou várias vezes os serviços de saúde por queixas físicas que não foram associadas a nenhuma outra patologia. É importante estar atento a este fenómeno para evitar gastos desnecessários na investigação de potenciais patologias que na verdade não existem e, mais importante ainda, não deixar o doente com depressão sem tratamento. Os sintomas físicos mais comumente associados à depressão são dores nos membros inferiores, dores cervicais, lombalgias, cefaleias, dispneia e dores abdominais. Quanto maior o número e a intensidade das queixas, mais grave é a depressão (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

De seguida são apresentados alguns dos diagnósticos diferenciais mais relevantes realizados com patologia depressiva:

Perturbações Bipolares

As fases depressivas das patologias bipolares são semelhantes à sintomatologia depressiva, particularmente à depressão melancólica. De fato, existe, em geral, a presença da anergia, hipersónia, sendo os sintomas afectivos menos visíveis. Além disso, as perturbações bipolares podem ter como episódio inicial períodos de depressão prolongados que só posteriormente darão lugar a um episódio maníaco ou hipomaníaco (APA, 2013; Organização Mundial de Saúde, 2008).

É particularmente difícil diferenciar a depressão major ou a distímia da perturbação bipolar tipo II, visto esta patologia ser principalmente caracterizada pela presença de fases depressivas pontuadas por episódios hipomaníacos, episódios estes que são por vezes confundidos com fases de eufímia, passando por isso despercebidos (Sampaio et al, 2014).

A depressão num doente bipolar surge normalmente de uma maneira mais abrupta que no doente com depressão, visto ser a alteração de polaridade uma característica das perturbações bipolares (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

De fato, é impossível o diagnóstico diferencial entre perturbação depressiva e perturbações bipolar até que ocorra o primeiro episódio maníaco. Deste modo, devem ser sempre, minuciosamente, investigados episódios potencialmente maníacos ou hipomaníacos no passado, sendo a ajuda de familiares e amigos indispensável (Organização Mundial de Saúde, 2008; APA, 2013).

Outra característica da perturbação depressiva que pode dificultar o diagnóstico pode ser a presença de humor irritável. Esta particularidade, mais característica normalmente das depressões em idade pediátricas, pode provocar confusão com um episódio hipomaníaco, ou mesmo maníaco, o que levaria erradamente ao diagnóstico de uma perturbação bipolar (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

O diagnóstico de um episódio maníaco dever ser estudado cuidadosamente conforme as características clínicas pelos quais é definido. Caso, efetivamente, o

indivíduo apresente critérios quer para o diagnóstico de episódio maníaco, quer para o diagnóstico de episódio depressivo (com exceção do critério de duração de 2 semanas) quase todos os dias, durante pelo menos uma semana, estamos na presença de um episódio misto (APA, 2013; Sampaio et al, 2014).

Perturbações de Ansiedade

Este diagnóstico diferencial faz-se principalmente com depressão major não melancólicas ou psicóticas (Sampaio et al, 2014).

Existem vários sintomas comuns entre a depressão e a ansiedade, nomeadamente apreensão, tensão, alterações cognitivas, cansaço, anorexia, insónia, entre outros. A sobreposição de sintomatologia entre estas duas perturbações é tal, que muitas vezes a diferenciação entre ambas é muito difícil (Organização Mundial de Saúde, 2008; APA, 2013).

Demência

A depressão no idoso confunde-se muitas vezes com a demência devido à presença de um défice cognitivo relativo associado à depressão, característico das chamadas pseudodemências (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Desta forma, pode ser difícil determinar se os sintomas cognitivos (por ex., desorientação, apatia, dificuldade de concentração, perda de memória) são melhor explicados por uma perturbação depressiva ou pelo quadro de demência. Um exame médico completo acompanhado da recolha da história da perturbação, e sua correta caracterização, são essenciais para evitar erros (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

A primeira diferença que se pode destacar entre demência e pseudodemência é a forma de aparecimento. Nas demências verificamos um quadro de declínio gradual, com expressão depressiva uma fase prodrómica/pré-mórbida, enquanto que nas perturbações depressivas, os eventuais sintomas cognitivos surgem de uma forma relativamente abrupta (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Adicionalmente, doentes com demência, quando questionados sobre um assunto para o qual não encontram resposta têm a tendência a confabular, a inventar histórias, enquanto aqueles diagnosticados com pseudodemência respondem, mais comumente, com um simples “não sei”. De ressaltar ainda que a memória retrógrada está normalmente preservada nos indivíduos deprimidos e é mais comumente afetada nas demências (Sampaio et al, 2014).

A resposta ao tratamento antidepressivo, com a melhoria dos sintomas cognitivos, também é um fator diferenciador que evidencia a presença de uma depressão (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Personalidade Prévia

Uma personalidade depressiva pode ser clinicamente muito semelhante à distímia e a distinção entre traços e sintomas é difícil. Uma das características distintivas entre sintomas e traços de personalidade é que os sintomas apresentam melhorias com o tratamento com fármacos antidepressivos (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Outras patologias como a perturbação da personalidade *borderline* ou personalidade histriónica podem apresentar características que tornam difícil a distinção da sintomatologia depressiva (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Estado depressivo causado por substância

Há várias substâncias que podem causar sintomas semelhantes à depressão orgânica pela acção de diversos mecanismos fisiológicos. Entre estas incluem-se vários medicamentos e substâncias de abuso (APA, 2013; Semple et al., 2013).

Entre os medicamentos, encontramos bloqueadores beta, diuréticos e corticosteróides, entre outros. Deste modo, é importante questionar sempre o doente relativamente aos fármacos que esteja a tomar (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Relativamente às substâncias de abuso, o álcool assume uma posição de destaque pela sua presença na sociedade (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Outras drogas, como por exemplo a cocaína, pode associar-se a perturbações do humor, particularmente, na fase da abstinência (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Estado depressivo causado por condição médica geral

A sintomatologia de algumas doenças pode simular as manifestações presentes nas perturbações depressivas. É importante estar atento para se realizar um diagnóstico acertado (Semple et al., 2013).

Se o estado de humor depressivo poder ser considerado consequência fisiológica direta de uma condição médica geral específica, o diagnóstico de perturbação depressiva por condição médica geral deve ser feito (APA, 2013).

Entre as doenças mais facilmente confundidas com depressão incluem-se patologias que atingem o SNC como a epilepsia, doenças cerebrovasculares, Parkinson, tumores, esclerose múltipla e outras doenças degenerativas (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Há também doenças sistêmicas metabólicas, como o hipotireoidismo. Os doentes com esta patologia apresentam um cansaço marcado e lentificação psico-motora acompanhado de uma facis triste facilmente confundível com uma perturbação depressiva ao olhar inexperiente (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

Para realizar o despiste de uma patologia orgânica como potencial causadora de um estado depressivo devem ser recolhida uma boa história clínica e requisitados os exames auxiliares de diagnóstico necessários (Semple et al., 2013).

Contudo, se o médico considerar que o estado depressivo não pode ser só e unicamente explicado por outra patologia, o diagnóstico suplementar de uma perturbação depressiva pode ser realizado. Duas situações podem então ocorrer: ou o estado depressivo é consequência psicológica de uma dada patologia, mas não pode ser associada a esta por mecanismos fisiológicos diretos; ou não está de todo associado e são duas patologias independentes (APA, 2013).

Luto

Um acontecimento particularmente stressante e que merece especial atenção é o luto. Após a morte de alguém significativo para o indivíduo, mesmo que os sintomas sejam suficientes para preencher os critérios de episódio depressivo major, este não deve ser diagnosticado e devem ser considerados parte do processo de Luto. O diagnóstico de perturbação depressiva major apenas deve ser feito caso os sintomas persistam por mais de 2 meses ou esteja presente um mal funcionamento do indivíduo, ideação ou tentativa de suicídio (APA, 2013, Sampaio et al, 2014).

II.3.vi. Exames auxiliares de Diagnóstico

O diagnóstico da depressão é fundamentalmente clínico. Não há testes/análises, que sejam específicos para detectar esta patologia. Deste modo, os testes que se fazem servem para descartar diagnósticos diferenciais. Estes podem ser mais gerais, como o rastreio de anemia ou do hipotiroidismo, ou, conforme a suspeita clínica, mais específicos. Assim sendo, não se deve realizar um painel extenso de testes, mas sim uma escolha criteriosa conforme o exame objectivo e a história clínica indicarem (Semple et al., 2013).

Tabela 4 Exames complementares de diagnóstico úteis no diagnóstico diferencial de depressão.

| Exames gerais | Exames específicos (sob suspeita clínica) |
|-----------------------------|---|
| Hemograma completo | Toxicologia (urina ou sangue); |
| Velocidade de Sedimentação | Álcool (respiração ou sangue) |
| Proteína c reativa | Gasimetria |
| Vitamina B12 / ácido fólico | Anticorpos anti-tiroideus |
| Ureia | Anticorpos antinuclear |
| Função Hepática | Sorologia da sífilis |
| Função Tiroideia | Electrólitos (fosfato, magnésio, zinco) |
| Glicemia, insulinemia | Rastreio doença de Cushing |
| Ca ²⁺ | Rastreio doença de Addison |
| | Punção lombar (anticorpo VDRL, Lyme, contagem de células, eletroforese de proteínas...) |
| | Tomografia Computadorizada |
| | Ressonância Magnética Nuclear |
| | Eletroencefalograma |
| | Eletrocardiograma |

Adaptado de Oxford Handbook of Psychiatry, 2013 (Semple *et al.*, 2013).

II.4. Terapêutica

O processo de tratamento de perturbações depressivas envolve duas abordagens: farmacológica e psicoterapêutica. Ambas têm demonstrado efeitos positivos no tratamento desta patologia, apresentando mesmo benefícios cumulativos em caso de aplicação conjunta. Em casos de depressão menos graves, o tratamento psicoterapêutico pode mesmo ser suficiente. Contudo, em casos mais graves, a farmacoterapia pode tornar-se indispensável para permitir uma estabilização do doente antes de se poder avançar para o tratamento focado na vertente mais psicológica (Andretta e Oliveira, 2011).

A terapêutica é fundamental para um melhor prognóstico do indivíduo. Quanto maior o tempo de duração do episódio depressivo menor a probabilidade de regressão. Também, quanto maior o número de recaídas, pior o prognóstico. Com o aumento do número de recaídas mais facilmente estas tornam a ocorrer, e cada vez mais “espontaneamente”, menos associadas a acontecimentos stressores (Keller *et al.*, 1992, Semple *et al.*, 2013).

Apenas cerca de um terço dos indivíduos com perturbação depressiva procura tratamento no primeiro ano de início de queixa, sendo que a mediana ronda os 4 anos. Ou seja, grande percentagem dos doentes aguardam demasiado até à procuram de auxílio (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013). Assim, deve-se atuar de maneira consistente para se conseguirem os melhores resultados possíveis de forma a minimizar o impacto da depressão na qualidade de vida do indivíduo.

Há várias propostas relativamente à abordagem clínica da depressão. Internacionalmente, as mais relevantes são as da NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (Sampaio *et al.*, 2014; National Collaborating Centre for Mental Health, 2010).

A NICE divide a abordagem da depressão segundo a sua gravidade sendo esta, por sua vez, dividida em 4 graus:

1. Indício de depressão
2. Sintomas subclínicos, depressão ligeira a moderada

3. Sintomas subclínicos, depressão ligeira a moderada com resposta inadequada a terapêutica, depressão grave
4. Depressão grave complexa

No caso da suspeita de depressão (Grau 1) deve ser feita uma avaliação e monitorização atentas. Caso se confirme as suspeitas, esta deve ser tratada conforme os seguintes graus. No caso dos indivíduos com grau 2 normalmente apenas está recomendado a psicoterapia. A farmacoterapia, associada a psicoteria, está recomendada nos graus 3 e 4. A eletroconvulsivoterapia é utilizada apenas nos casos mais graves e refractários a terapêutica. Este trabalho focar-se-a nas opções terapêuticas farmacológicas (National Collaborating Centre for Mental Health, 2010).

II.4.i. Prognóstico

Apesar da definição segundo o DSM-V prever a duração mínima de duas semanas dos sintomas depressivos para caracterizar um episódio depressivo, estes duram tendencialmente mais, contudo, raramente ultrapassam os 6 meses. A remissão completa é atingida em cerca 60% dos doentes com depressão no final de um ano e 90% no final de 5 anos. No entanto, esta remissão completa, apesar de diminuir o risco de uma recaída não o anula, sendo este ainda bastante alto, particularmente a curto e médio prazos (APA, 2013; Sampaio et al, 2014; Malhi *et al.*, 2013; Piccinelli *et al*, 1994).

A duração de um episódio depressivo é maior com a gravidade, variando, em geral, entre 4 e 30 semanas para casos ligeiros a moderados, e em casos graves, com duração média de 6 meses (Semple et al., 2013).

A probabilidade de um segundo episódio depressivo após o primeiro episódio é de 50 à 85%. Após a ocorrência de um segundo episódio a possibilidade de nova recaída é de 80-90%. Ou seja, o risco de recaídas é considerável logo após o primeiro episódio e aumenta substancialmente nos subsequentes. Assim sendo é muito importante o correto seguimento terapêutico visto que, como já foi referido, este previne em 65% as recaídas. Embora a recorrência seja uma característica muito associada ao diagnostico desta patologia, há doentes que têm longos períodos com funcionamento normal enquanto outros apresentam um curto espaço de interregno sempre

acompanhado de sintomas residuais (o que aumenta o risco de recaídas). A duração das recaídas na depressão recorrente é normalmente menor que no episódio índice (1 a 4 meses) (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013)

Outro fenómeno importante das recaídas é que, enquanto o primeiro episódio é muitas vezes associado a factores stressantes da vida (por exemplo, morte, divórcio,...) os episódios subsequentes tendem a ser cada vez mais independentes dos desencadeadores, ou seja, a depressão assume uma evolução autónoma (Evans, 2005; Sampaio et al, 2014).

Cerca de 4 a 20% dos doentes poderão apresentar episódios maníacos ou hipomaníacos, vindo a ser classificados como doentes bipolares. Os factores de risco para essa transição incluem episódio depressivo antes dos 25 anos, história familiar de doença bipolar, início após parto, sintomas psicóticos, entre outros (Sampaio et al, 2014).

Outras comorbilidades psiquiátricas que se associam à perturbação depressiva incluem perturbações do espectro da ansiedade (perturbação da ansiedade generalizada, do pânico e obsessivo compulsivo) e o abuso de substâncias (e.g. álcool e drogas), estando ambos ligados a maior número de recorrências e maior gravidade (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

O risco de suicídio é uma preocupação constante na depressão. Apesar de os tratamentos farmacológicos serem consideravelmente úteis, existe um aumento paradoxal deste risco particularmente nas fases iniciais de tratamento. Atualmente o risco de suicídio ronda os 6%, em média, sendo contudo maior nas depressões graves (13%) (Sampaio et al, 2014; Semple et al., 2013).

A mortalidade global está também aumentada nos indivíduos com depressão em relação a população geral (odds ratio 1,37-2,49). As causas de morte mais comumente associadas à depressão são (para além do suicídio) o abuso de substâncias, doenças cardiovasculares, infecções respiratórias e acidentes (Semple et al., 2013).

São factores de bom prognóstico o início agudo e cedo na vida e a depressão de origem endógena. São factores de mau prognóstico o início insidioso, a depressão com

características psicóticas, a idade avançada, a presença de sintomas residuais, presença de patologia médica geral associada e a falta de apoio social (*Semple et al.*, 2013).

Deste modo, o acompanhamento do doente depressivo deve ser cuidadoso e multidisciplinar, contando-se sempre com o apoio da família e amigos para maximizar o sucesso terapêutico.

II.4.ii. Terapêutica Farmacológica

Os fármacos utilizados no tratamento de sintomas depressivos são chamados de antidepressivos. Os antidepressivos são moléculas eficazes no controlo dos sintomas associados as perturbações depressivas, particularmente das alterações do humor, estando por isto associado a melhorias no estado geral e, conseqüentemente, no funcionamento do indivíduo. Podem ser utilizados no tratamento de diversas formas de depressão endógena, sendo o tratamento de primeira linha das depressões moderadas a graves (Sampaio et al, 2014).

São também úteis no tratamento da ansiedade, dores crónicas, enurese, enxaquecas, perturbação obsessivo-compulsiva e na cessação tabágica (Sampaio et al, 2014).

A base do funcionamento desta classe de medicamentos baseia-se no aumento da disponibilidade de neurotransmissores a nível cerebral. Este aumento de disponibilidade pode ser conseguido através de diferentes estratégias, nomeadamente (*Semple et al*, 2013):

- Inibição da recaptção dos neurotransmissores da fenda sináptica, aumentando assim o seu tempo de ação;
- Inibição das enzimas responsáveis pela metabolização dos neurotransmissores;
- Ativação direta de receptores;
- Bloqueio de receptores pré-sinápticos (inibição feedback negativo) ou pós-sinápticos.

Este aumento da disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica tem outros efeitos para além da simples activação dos receptores. Com o prolongar deste aumento no local, ao longo da terapêutica, vai ocorrer uma alteração do número de receptores e da sua sensibilidade, quer na membrana pós-sináptica, quer na pré-sináptica. Esta “sensibilização” provoca um aumento do acoplamento dos receptores às proteínas G e activação de segundo mensageiros e um aumento de factores neurotróficos e da neurogénese no hipocampo (Schmidt *et al*, 2007). O aumento da produção de BDNF causado pela activação contínua da sinalização serotoninérgica e noradrenérgica parece ser um ponto-chave na atuação destes fármacos (Sen *et al*, 2008). Ao nível dos receptores pré-sinápticos, responsáveis pela auto-regulação por feedback negativo da libertação da serotonina e da noradrenalina, vão ser inibidos a longo prazo, com diminuição do seu número e sensibilidade, levando ao aumento sustentado da libertação de mediadores. Ou seja, vai haver uma modulação estrutural do tecido cerebral pela acção sustentada destes mensageiros (Brunton *et al*, 2012).

Os antidepressivos mais comumente utilizados podem dividir-se em: inibidores da monoamina oxidase (IMAO); antidepressivos tricíclicos (ADT); inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS); inibidores da recaptção da noradrenalina (IRN); inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (IRSN); inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina; agonistas dos recetores da serotonina (ARS). Estes antidepressivos podem ser classificados em antidepressivos de 1ª geração e de 2ª geração (Brunton *et al*, 2012).

Os antidepressivos de 1ª geração incluem, como o próprio nome indica, os antidepressivos mais antigos, nomeadamente os ADT e os IMAO. São fármacos eficazes mas relativamente inespecíficos no seu mecanismo de acção. Apresentam, por isto, efeitos colaterais indesejáveis mais marcados e potencialmente graves (mesmo fatais) em caso de sobredosagem (Brunton *et al*, 2012, Semple *et al*, 2013).

Os antidepressivos de 2ª geração, mais recentes, são também mais específicos e apresentam por isso um menor número de efeitos secundários e maior tolerância. Este grupo engloba os ISRS, os IRSN e os IRN, sendo que os ISRS e os IRSN são dos antidepressivos com melhores respostas até o momento para síndromes depressivas e, consequentemente, dos mais utilizados (Rodrigues e Horta, 2011).

Após a remissão da sintomatologia depressiva do episódio inicial não se deve suspender o tratamento durante 6 a 9 meses. Este período deve ser alargado se nos referirmos a um doente idoso (12 meses) ou com factores de risco para recaídas (2 anos). Qualquer doente com mais de dois episódios depressivos deve realizar pelo menos 2 anos de tratamento após a remissão dos sintomas (Sampaio et al, 2014).

Serão abordados as principais estratégias farmacológicas no tratamento da depressão. Cada classe sera explorada quanto as indicações terapêuticas específicas, dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos, interações farmacológicas e efeitos secundários.

Troca entre antidepressivos

A troca entre diferentes classes de antidepressivos é possível e deve ser feita de um modo progressivo com a diminuição gradual de um fármaco enquanto se aumenta gradualmente a dose do outro. A excepção é feita na introdução ou retirada de IMAO e na introdução de fármacos que interfiram na transmissão serotoninérgica. Neste caso é necessário um período de wash-out de cerca de 2 semanas para evitar-se o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica (Semple *et al*, 2013).

A síndrome serotoninérgica caracteriza-se por hipertermias, mioclonias, rigidez, alterações vegetativas e alterações do estado de consciência que pode progredir para o coma (Sampaio et al, 2014).

II.4.ii.1. Antidepressivos tricíclicos

Os ADT são antidepressivos de primeira geração. São dotados de grande eficácia, contudo a sua inespecificidade é responsável por uma incidência considerável de efeitos secundários (Sampaio et al, 2014).

Os ADT são eficazes em praticamente qualquer tipo de depressão sendo particularmente indicados em casos de depressões graves, depressões psicóticas e em doentes hospitalizados. São prescritos igualmente para o tratamento de insónias e da dor crónica (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

São também úteis no tratamento de enurese noturna e de POC em crianças (Sampaio et al, 2014).

São exemplos de antidepressivos tricíclicos: Imipramina, a desipramina, a clomipramina e a amitriptilina.

Farmacodinâmica

O efeito antidepressivo dos ADT deve-se principalmente ao bloqueio da recaptação de noradrenalina e da serotonina levando ao aumento da concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica (Sampaio *et al*, 2014). Tem também alguns efeitos sobre a recaptação dopaminérgica, também com potencial efeito antidepressivo (Semple *et al*, 2013).

Enquanto a imipramina, a doxepina e a amitriptilina inibem a recaptação quer da serotonina, quer da noradrenalina, a clomipramina (que contrariamente aos anteriores não tem na cadeia lateral uma amina terciária), é já relativamente selectiva para a recaptação da serotonina (Brunton *et al*, 2011). A desipramina e a nortriptilina, derivados desmetilados, bloqueiam mais eficazmente a recaptação da noradrenalina (Wynn, 2010).

Apresentam ação antagonista dos receptores 5HT₂, a qual leva a efeitos ansiolíticos e a sedação, tendo efeito positivo na disfunção sexual (Semple *et al*, 2013).

Como já referido, os ADT têm menor especificidade e vão interagir com outros sistemas de neurotransmissores. Apresentam acção antagonista histaminérgica H₁ e muscarínica (M₁) e agonista adrenérgica α ₁. É esta inespecificidade que é responsável por grande parte dos efeitos secundários associados a estes fármacos (Sampaio *et al*, 2014; Semple *et al*, 2013).

Farmacocinética

Os ADT são fármacos lipofílicos e têm, em geral, uma grande biodisponibilidade por via oral sendo quase completamente absorvidos a nível gastrointestinal (Wynn, 2010; Sigma-Tau, 2014)

Tem uma alta ligação a proteínas plasmáticas e distribuição tecidual, acumulando-se principalmente no miocárdio e no sistema nervoso. Sendo que as concentrações estáveis são atingidas entre dias a semanas (Wynn, 2010; Sigma-Tau, 2014; Brunton *et al*, 2011).

A metabolização dos ADT ocorre principalmente a nível hepático e envolve os CYP 2D6, 2C19, 3A3, 3A4 e 1A2. Cerca de 7% da população é metabolizadora lenta devido a um polimorfismo no CYP 2D6 o que pode levar a presença de níveis plasmáticos tóxicos (Brunton *et al*, 2011).

Vários ADT são metabolizados a metabolitos ativos, nomeadamente desmetilados (e.g. amitriptilina a nortriptilina, imipramina a desipramina) o que prolonga a duração do efeito. Em caso de doseamento dos níveis plasmáticos, estes metabolitos também devem ser tidos em atenção (Wynn, 2010; Sigma-Tau, 2014)

Os tempos de semivida são muito variáveis: Imipramina (4-18 horas), clomipramina (17-28horas), amitriptilina (8-24horas), nortriptilina (18-96horas) (Semple *et al*, 2014).

Grande parte dos ADT apresentam farmacocinética linear. Assim, alterações da dose reflectem-se de maneira proporcional nas concentrações plasmáticas. O fato de a janela terapêutica destes fármacos ser relativamente estreita leva a que o controlo das concentrações plasmáticas possa ser importante, particularmente em alguns doentes específicos (e.g. idosos, insuficientes renais ou hepáticos). Nestes indivíduos é também recomendado a monitorização da função cardíaca, hepática, do hemograma, da ureia e do balanço electrolítico no tratamento crónico (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Efeitos adversos

Como já referido, grande parte dos efeitos secundários dos ADT vão dever-se a sua inespecificidade (Semple *et al*, 2013).

O bloqueio dos receptores H1 centrais vai ser responsável pela ocorrência de sedação e pelo aumento de peso. O aumento ponderal ocorre quer por aumento do apetite, quer por diminuição do metabolismo basal (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

O bloqueio muscarínico M1 pode causar confusão mental e desorientação, taquicardia, hipotensão ortostática, boca seca, retenção urinária, obstipação, aumento da tensão intra-ocular e disfunção sexual (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013). O aumento da pressão intra-ocular leva a que sua utilização em doentes com glaucoma de ângulo fechado esteja limitada (Sampaio et al, 2014).

O bloqueio dos receptores adrenérgicos α_1 está associado a tonturas, hipotensão ortostática, taquicardia e disfunção sexual (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

São de particular importância os os efeitos adversos cardíacos onde incluem-se a taquicardia, alterações das ondas T, do segmento ST e prolongamento do QT. Estas alterações podem levar a arritmias ventriculares ou a fibrilação ventricular, e são potencialmente fatais. Por estas razões a sua utilização em indivíduos com patologia cardíaca conhecida, e.g. enfarte recente do miocárdio, deve ser considerada cuidadosamente (Sampaio et al, 2014; Semple *et al*, 2013).

Os ADT estão também associados a uma diminuição do limiar convulsivo sendo sua utilização em doentes com epilepsia ou com risco de epilepsia feita apenas se necessário e com atenção redobrada (Sampaio et al, 2014; Semple *et al*, 2013).

O seu uso no tratamento da fase depressiva de doentes bipolares associa-se com alguma frequência à viragem maníaca. Ou seja, ocorre uma mudança na polaridade e um doente anteriormente deprimido passa a uma fase de exaltação do humor (Semple *et al*, 2013).

Devem ser utilizados com muito cuidado em doentes com risco de suicídio pois em caso de sobredosagem (neste caso intencional) associam-se a um risco considerável de morte (Sampaio et al, 2014).

Devido a este grande número de potenciais efeitos adversos os ADT não devem ser utilizados como primeira escolha em doentes maiores de 55 anos pois estes apresentam um risco aumentado de complicações associadas (Sampaio et al, 2014).

Os efeitos da intoxicação aguda, potencialmente fatal, incluem a agitação, convulsões, depressão respiratória, hipoxia, hipotensão, hipotermia, arritmia, taquicardias e coma (Sampaio et al, 2014).

Contra-indicações

Contra-indicado em indivíduos com história de enfarte do miocárdio, síndrome congénita do intervalo QT prolongado, bloqueio da condução, arritmia, insuficiência hepática, grávidas ou a amamentar (Semple *et al*, 2013; Wynn, 2010; Sigma-Tau, 2014).

Devem ser utilizados com particular cuidado em indivíduos com hipertiroidismo, tumores adrenais, problemas renais ou hepáticos, hipertrofia prostática, obstipação, glaucoma, epilepsia e com ideias suicidas (Semple *et al*, 2013; Wynn, 2010; Sigma-Tau, 2014).

Interações

Os ADT apresentam um número considerável de interações, aqui listadas as mais importantes - álcool, anticoagulantes, anticonvulsivantes, anti-hipertensores, antipsicóticos, barbitúricos, benzodiazepinas (rara), beta-bloqueantes, cimetidina, digoxina, estrogénios, IMAO, ISRS, metilfedinato, morfina, tabaco (Semple *et al*, 2013; Wynn, 2010).

A sua utilização conjunta com IMAO pode levar a síndrome serotoninérgicas (Sampaio et al, 2014).

II.4.ii.2. Inibidores da monoamina oxidase

Os IMAO são, assim como os ADT, antidepressivos de primeira geração. Seu efeito terapêutico baseia-se na inibição da acção da monoamina oxidase (MAO), enzima responsável pela metabolização de monoaminas na fenda sináptica (Sampaio et al, 2014).

Existem dois subtipos principais da MAO: a MAO A, envolvida na metabolização da serotonina e da noradrenalina; e a MAO B, que metaboliza a dopamina (Sampaio et al, 2014).

Os IMAO são indicados no tratamento da depressão resistente, particularmente com sintomas atípicos, em perturbações de ansiedade e perturbação do pânico (Semple *et al*, 2013).

Apesar da efectividade a moclobemida, esta não está aprovada para o tratamento da depressão pela FDA, contrariamente ao que acontece em Portugal (Brunton *et al*, 2011).

São exemplos de fármacos desta classe a fenalzina, a tramilcipromina, e a moclobemida (Sampaio *et al*, 2014).

Mecanismo de acção

Os IMAO podem inibir selectivamente apenas um subtipo da MAO ou inibirem ambos, e podem também ser irreversíveis ou reversíveis (Sampaio *et al*, 2014).

Inicialmente os IMAO disponíveis eram não-selectivos e irreversíveis, contudo, os efeitos secundários e as interacções com outros fármacos e alimentos serem relativamente frequentes, levaram a uma procura pela síntese de moléculas com cinética reversível e selectivas para a MAO-A. De fato, a inibição da MAO-A é o principal alvo no caso do tratamento da depressão, provocando o aumento da concentração de noradrenalina e serotonina na fenda sináptica (Brunton *et al*, 2011; Sampaio *et al*, 2014).

Como exemplos de inibidores irreversíveis e inespecíficos temos a fenalzina e a tramilcipromina; e como exemplo de inibidores reversíveis e selectivos para a MAO-A a moclobemida (Sampaio *et al*, 2014).

O início de acção, como ocorre normalmente com os antidepressivos, não é imediato, ocorrendo entre 7 a 10 dias, podendo, contudo, serem necessárias 4 a 8 semanas para se conseguir o efeito desejado em alguns casos (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2014).

Nota: Inibidores seletivos da MAO-B, como a seleginina, são usados no tratamento da doença de Parkinson. O seu efeito baseia-se no aumento dos níveis de dopamina na substância nigra (Brunton *et al*, 2011)

Farmacocinética

Os IMAO são bem absorvidos a nível gastrointestinal e, com a saturação das vias de metabolização no tratamento continuado, a biodisponibilidade atinge quase 100% (Roche, 2008; Brunton *et al*, 2011).

São fármacos lipofílicos com um volume de distribuição considerável (aproximadamente 70 litros para a moclobemida). A ligação as proteínas plasmáticas não é alta (50% para a moclobemida) (Roche, 2008).

A metabolização destes fármacos é realizada principalmente por acetilação ou oxidação a nível hepático, originando metabolitos ativos. Há várias vias metabólicas alternativas mas a moclobemida é parcialmente metabolizada pelos CYP 2C19 e 2D6. No entanto, cerca de 50% da população é formada por metabolizadores lentos o que leva a concentrações plasmáticas superiores, com potencial risco de toxicidade (Roche, 2008; Brunton *et al*, 2011).

As semividas são, em geral, curtas sendo cerca de 2 horas para a moclobemida, a fenelzina e a tranilcipromina (Semple *et al*, 2013), e a eliminação é predominantemente renal, quer do fármaco inalterado, quer dos metabolitos (Roche, 2008; Brunton *et al*, 2011).

Após a interrupção da terapêutica, são precisos cerca de 14 dias para que a atividade da MAO seja plenamente reestabelecida, especificamente no caso do IMAO irreversíveis. Apesar deste fato, é necessário a toma diária. (Brunton *et al*, 2011). No caso dos inibidores reversíveis a administração deve ser cautelosa mas o *wash-out* pode ser dispensável (Roche, 2008).

Efeitos Adversos

O aumento da estimulação noradrenérgica pode levar a crises hipertensivas, hemorragias, enfartes do miocárdio, alucinações, hipomania, convulsões e insónias (Brunton *et al*, 2011; Sampaio *et al*, 2014).

A inibição da MAO intestinal (MAO A) e da MAO hepática (MAO A e B) pode facilitar a entrada de aminas, particularmente a tiramina, na circulação, provocando o

desencadeamento de crises hipertensivas. O mecanismo envolve a acumulação de tiramina nos terminais nervosos com consequente aumento da libertação de noradrenalina e adrenalina (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Efeitos semelhantes aos que ocorrem com a utilização de ADT também podem estar presentes, e.g. ideação suicida, hipotensão ortostática, aumento de peso, disfunção sexual, edema membros inferiores, alterações do trânsito intestinal, efeitos anti-muscarínicos e hepatotoxicidade. Contrariamente aos ADT não apresentam efeitos sedativos. A dependência é possível (Roche, 2008; Semple *et al*, 2013).

Os efeitos adversos em geral são mais frequentes com os IMAO irreversíveis, comparativamente aos reversíveis, e com os não selectivos, relativamente aos selectivos. Não parece haver toxicidade cardíaca com a utilização da moclobemida (Roche, 2008; Brunton *et al*, 2011; Sampaio *et al*, 2014).

Contra-indicações

São semelhantes às contra-indicações dos ADT e incluem, ainda, doentes com problemas cardiovasculares, insuficiência hepática, hipertensão mal controlada, feocromocitoma, hipertiroidismo e porfiria (Semple *et al*, 2013).

Interações

Está contra-indicada a sua combinação com fármacos que aumentem a concentração sináptica de serotonina (ADT, ISRS, IRSN e bupropiom), devido ao risco potencial de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica. Outros fármacos como a meperidina e opióides, e produtos contendo hipericão, também podem estar associados à síndrome serotoninérgica (Brunton *et al*, 2011; Sampaio *et al*, 2014; Semple *et al*, 2013).

Interagem com variados fármacos, principalmente os IMAO não selectivos, nomeadamente fármacos com aminas simpaticomiméticas (e.g. descongestionantes nasais – pseudoefedrina e fenilefrina) que podem estar associados ao aumento da tensão arterial e alterações cardiovasculares (Semple *et al*, 2013).

Outras interações podem incluir antidiabéticos, antiepilépticos, benzodiazepinas, beta-bloqueantes e a cimetidina (Roche, 2008; Semple *et al*, 2013).

Devido à acção inespecífica dos IMAO não selectivos sobre a MAO deve-se ter especial cuidado com alimentos ricos em tiramina (e.g. queijo, produtos de soja fermentada e fumados) (Semple *et al*, 2013).

II.4.ii.3. Inibidores Seletivos de recaptção da serotonina

Os ISRS são fármaco semelhantes aos tricíclicos mas com uma acção mais direccionada, inibindo de forma potente e bastante seletiva a recaptção de serotonina. São antidepressivos de segunda geração (Sampaio *et al*, 2014).

Os ISRS são indicados no tratamento da depressão, perturbação obsessiva compulsiva, bulimia nervosa, stress pós-traumático, perturbação de ansiedade generalizada e perturbação de pânico (Brunton *et al*, 2011; Semple, 2013).

A fluoxetina e a sertralina são opções utilizadas no tratamento da depressão e POC em crianças (Sampaio *et al*, 2014).

A fluvoxamina está aprovada pela FDA para o tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva, perturbação do stress pós-traumático e da perturbação da ansiedade social, mas não para a depressão (Brunton *et al*, 2011).

Em cerca de dois terços dos pacientes tratados com ISRS verificou-se a redução de pelo menos 50% dos sintomas depressivos (vs. um terço placebo) e em cerca de 35% a remissão completa (vs. 25% placebo) (Brunton *et al*, 2011).

Os ISRS são, também, comprovadamente eficazes no tratamento de perturbações da ansiedade (ansiedade generalizada, fobia social, pânico, POC) sendo recomendados como primeira linha de tratamento (Brunton *et al*, 2011).

São exemplos de ISRS a fluoxetina, fluvoxamina, o citalopram, o escitalopram, a paroxetina e a sertralina.

Mecanismo de acção

A acção dos ISRS baseia-se na inibição da recaptção da serotonina pelos neurónios pré-sinápticos através do bloqueio do transportador da serotonina existente nestes neurónios e no conseqüente aumento da sua concentração na fenda sináptica (Brunton *et al*, 2011).

A serotonina livre na fenda sináptica vai-se ligar aos auto-receptores 5HT1A, 5HT7 e 5HT1D pré-sinápticos levando à diminuição da síntese e da libertação de mais serotonina a partir do neurónio pré-sináptico. Ou seja, na fase imediata do tratamento temos um aumento da concentração de serotonina na fenda sináptica devido ao bloqueio da recaptção mas, logo posteriormente, há uma diminuição através deste mecanismo de *feedback* negativo (Brunton *et al*, 2011).

Com a continuação do bloqueio da recaptção vai haver uma *down-regulation* da sensibilidade dos auto-receptores pré-sinápticos aos níveis de serotonina e a inibição inicialmente presente da libertação deste mensageiro diminui, havendo finalmente o aumento dos níveis sinápticos de serotonina (Brunton *et al*, 2011).

Os receptores pós-sinápticos 5HT2A, que estão sobre-regulados na depressão, tem o seu número e sensibilidade normalizados (diminuídos) ao longo do curso da terapêutica. Esta alteração a nível pós-sináptico, além de influenciar a transmissão da serotonina, pode também influenciar a transmissão de outros mediadores como a noradrenalina (Brunton *et al*, 2011).

A acção continuada de uma intensificada transmissão serotoninérgica associa-se ao aumento da activação de segundos mensageiros como o AMPc, a maior fosforilação do fator de transcrição nuclear CREB e ao aumento da expressão de factores tróficos como o BDNF. O aumento dos factores tróficos, por sua vez, relaciona-se com o aumento da neurogénese no hipocampo. Este aumento está ligado a alterações comportamentais em modelos animais (Sem *et al*, 2008; Schmidt *et al*, 2007).

É devido à existência deste processo de adaptação e plasticidade sináptica que, quer nos ISRS, quer noutros antidepressivos que levem ao aumento da concentração sináptica de serotonina (e.g. ADT e IMAO), há a necessidade de um período de cerca de 4 a 8 semanas até o início do efeito terapêutico (Brunton *et al*, 2011).

Devido ao seu efeito selectivo no sistema serotoninérgico, os efeitos adversos são bastante menores que os presentes com os ADT ou IMAO (Semple *et al*, 2013).

Farmacocinética

Os ISRS têm, em geral, uma boa absorção oral mas têm a sua biodisponibilidade diminuída pela metabolização hepática. Apresentam semividas longas, em torno das 30 horas (a semivida da fluoxetina pode alcançar valores de 140 horas), sendo por isso pouco frequente a ocorrência de síndromes de abstinência. A exceção é feita para a paroxetina e a fluvoxamina que tem tempos de semivida mais curtos (10-24 e 13-22 horas, respectivamente). As semividas permitem uma toma única diária e existem inclusive formulações de administração semanal para a fluoxetina (devido a longa semivida do seu metabolito ativo norfluoxetina (1-2 semanas) (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

São metabolizados pelos CYP com especial destaque para o 2D6. Outros citocromos importantes são o CYP 1A2, 2C9, 2C19, 3A4. Os ISRS são inibidores potenciais dos CYP e devem por isso ser utilizados com cuidado com outros fármacos que dependam desta via de metabolização. A venlafaxina é um inibidor mais fraco sendo por isso indicado quando se pretende diminuir o risco de interacções (Brunton *et al*, 2011).

Todos os ISRS apresentam uma alta ligação proteica (fluvoxamina e citalopram em menor grau), o que também contribui para as semividas longas (Brunton *et al*, 2011).

Efeitos adversos

Apesar da sua acção mais ser mais específica do que a dos antidepressivos de primeira geração também podem estar associados a efeitos adversos.

A serotonina, cujos níveis estão aumentados no sistema nervoso, vai atuar em outros receptores para além dos envolvidos na resposta terapêutica, como o 5HT3 e o 5HT4 que são os responsáveis pelas respostas eméticas e pela mobilidade gastrointestinal, respectivamente. Deste modo temos vômitos, náuseas, diarreia como

potenciais efeitos adversos (Brunton *et al*, 2011; Sampaio et al, 2014). Os receptores 5HT3 também se associam a enxaquecas (Semple *et al*, 2013).

A activação dos receptores 5HT2 parece estar associada a agitação, ansiedade (ou mesmo pânico), insónia e a disfunção sexual (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Como interfere pouco com os sistemas noradrenérgico e muscarínico, os efeitos cardíacos são muito menores do que com os ADT e os IMAO e possuem muito menor risco em caso de sobredosagem (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013). Contudo alguns ISRS, como o escitalopram, pode causar alargamento do intervalo QT (H. Lundbeck, 2013).

Podem estar associados ao aumento do risco de hemorragia digestiva devendo por isso ser utilizados com cautela no caso de história de hemorragias digestiva prévia ou úlcera péptica, ou com a utilização concomitante de anti-agregante plaquetários ou anti-inflamatórios (Sampaio et al, 2014).

Podem levar a alteração do controlo glicémico tornando necessário o ajuste das doses de insulina e hipoglicemiantes orais (Brunton *et al*, 2011; H. Lundbeck, 2013; Lilly, 2013).

A interrupção dos ISRS e dos IRSN pode levar a síndrome de descontinuação com os sintomas a incluírem dores de cabeça, náuseas, tonturas e insónias. Estes efeitos adversos são mais prováveis para a paroxetina devido ao curto tempo de semivida (Brunton *et al*, 2011).

Contra-indicações

A paroxetina associa-se a malformações cardíacas, particularmente no primeiro trimestre de gravidez (Brunton *et al*, 2011).

ISRS que causem alargamento do intervalo QT (e.g. escitalopram) estão contra-indicados em indivíduos com prolongamento do intervalo QT conhecido ou síndrome do QT longo congénito (H. Lundbeck, 2013; Lilly, 2013).

Os ISRS devem ser administrados com cuidado em indivíduos com história de episódios maníacos ou hipomaníacos, história de convulsões, perturbação do pânico, ideação suicida ou tentativas passadas de suicídio, diabéticos e com glaucoma de ângulo fechado (H. Lundbeck, 2013; Lilly, 2013)

Interações

A utilização conjunta com IMAO pode levar a síndrome serotoninérgicas. Assim sendo, pelo menos 2 semanas devem separar a interrupção de um IMAO e a introdução de um ISRS e vice-versa. Devido à longa semivida da fluoxetina, a sua interrupção deve ser separada por 5 semanas da introdução de um IMAO (Brunton *et al*, 2011; Sampaio *et al*, 2014; Semple *et al*, 2013).

A utilização conjunta com outros fármacos que atuem na transmissão serotoninérgicas, como ADT e IRSN, potencia o aparecimento de efeitos secundários e está, em geral, contra indicada (H. Lundbeck, 2013; Lilly, 2013).

Os efeitos inibitórios marcados do CYP hepático, em especial do CYP2D6, levam a que a sua administração conjunta com fármacos, que sofram extensa metabolização hepática, deva ser feita cuidadosamente (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013). No caso específico do tamoxifeno, que depende da activação pelo CYP 2D6 para potenciar sua acção, a sua eficácia pode ficar diminuída no caso da toma conjunta com antidepressivos desta classe (Brunton *et al*, 2011).

Outras interações incluem álcool, anticoagulantes (varfarina), anticonvulsivantes, benzodiazepinas, beta-bloqueantes, bupropiom, buspirona, cimetidina e inibidores da bomba de prótons (H. Lundbeck, 2013; Lilly, 2013).

II.4.ii.4. Inibidores selectivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN):

São antidepressivos de segunda geração e têm demonstrada eficácia no tratamento da depressão.

São utilizados no tratamento da depressão, da perturbação da ansiedade generalizada, perturbação de pânico, fobia social, dor crónica, fibromialgias, autismo,

perturbação disfórica pré-menstrual, e no controlo de enxaquecas. A duloxetina é também utilizada no tratamento da incontinência urinária (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013; Pfizer, 2014).

Contrariamente aos ISRS e aos ADT não possuem estrutura tricíclica (Brunton *et al*, 2011).

São exemplos de IRSN a duloxetina, a venlafaxina, e a desvenlafaxina.

Mecanismo de acção

Inibem a recaptação da serotonina e da noradrenalina aumentando as suas concentrações na fenda sináptica através do bloqueio dos transportadores pré-sinápticos daqueles dois neurotransmissores (Brunton *et al*, 2011).

De maneira semelhante aos ISRS o tratamento crónico leva a diminuição dos auto-receptores pré-sinápticos (5HT1A e 5HT1D) com conseqüente diminuição do feedback negativo e aumento da libertação do serotonina (Brunton *et al*, 2011).

A selectividade para um ou outro transportador não é idêntica, podendo assim ocorrer o aumento preferencial de um ou outro mediador. A duloxetina tem uma selectividade cerca de 7 vezes maior para o transportador da noradrenalina, enquanto que a venlafaxina é 116 vezes maior (Brunton *et al*, 2011; Leonard e Richelson, 2000)

Farmacocinética

Rápida absorção por via oral como uma biodisponibilidade de cerca de 50% devido ao extenso efeito de primeira passagem (Brunton *et al*, 2011).

Apresentam ligações protéicas distintas com cerca de 27% de ligação para a venlafaxina e cerca de 96 % para a duloxetina (Lilly, 2013; Pfizer, 2014).

A metabolização hepática está a cargo do CYP 2D6 para a duloxetina e do CYP 2D6 e 3A4 para a venlafaxina (Lilly, 2013; Pfizer, 2014).

O tempo de semivida da venlafaxina é de cerca de 5 horas e o da duloxetina é, em média, 12 horas. A venlafaxina é metabolizada a desmetilvenlafaxina que, por sua

vez, tem um tempo de semivida de 10 horas (Lilly, 2013; Pfizer, 2014; Semple *et al*, 2013).

A excreção destes fármacos é predominantemente renal. A administração de ambos os fármacos deve ser ponderada cuidadosamente em indivíduos com insuficiência renal ou hepática (Lilly, 2013; Pfizer, 2014).

Efeitos adversos

Em geral os efeitos secundários são muito semelhantes aos dos ISRS, estando associados a náuseas, obstipação, perda de apetite (e conseqüente perda de peso), agitação, insónia, ansiedade, enxaquecas, sudorese aumentada, e disfunção sexual (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Devido à aumento da noradrenalina livre, pode-se verificar um aumento da activação noradrenérgica e conseqüente aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca. Este efeito é mais notório com a venlafaxina (Brunton *et al*, 2011; Sampaio *et al*, 2014).

A duloxetina pode causar hepatotoxicidade e agravar glaucoma de ângulo fechado (Semple *et al*, 2013).

A síndrome de abstinência é relativamente comum quer com a venlafaxina quer com a duloxetina devido às semividas relativamente curtas (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Contra-indicações

São também semelhantes as dos ISRS. Devem tomar especial atenção na toma de IRSN os indivíduos com ideação suicida, indivíduos hipertensos, com glaucoma de ângulo fechado, patologia cardíaca (e.g. enfarte e arritmia), história de convulsões, hemorragias trato digestivo, diabetes e perturbação bipolar (Lilly, 2013; Pfizer, 2014).

A duloxetina está contra-indicada em indivíduos com insuficiência renal ou hepática (Lilly, 2013).

A utilização em grávidas está também contra indicada devido ao risco de mau formações (Brunton *et al*, 2011).

Interações

A introdução de um IMAO após interrupção da terapêutica com um IRSN, ou o inverso, deve ser separado por pelo menos 1 semana. O tempo de separação é inferior ao utilizado para ISRS devido ao menor tempo de semivida (Brunton *et al*, 2011).

Os fármacos com potencial de interacção com a venlafaxina incluem o cetoconazol, lítio, haloperidol, risperidona, metoprolol e indinavir (Pfizer, 2014).

A duloxetina é um inibidor moderado CYP 2D6 devendo fármacos metabolizados por esta via serem administrados com cautela em conjunto com a duloxetina. Um fármaco com interacções descritas com a duloxetina é a varfarina. Fumadores apresentam concentrações de duloxetina cerca de 50% inferiores (Lilly, 2013).

II.4.ii.5. Inibidores selectivos de recaptção de noradrenalina

O principal representante desta classe é a reboxetina. Este fármaco está indicado no tratamento da depressão, em particular depressão com sintomas atípicos. Devido ao aumento da activação noradrenérgica pode ser benéfico em doentes com hipersónia ou baixo funcionamento social (Semple *et al*, 2013).

Mecanismo da acção

Inibição selectiva da recaptção da noradrenalina com efeitos limitados na recaptção da serotonina e da dopamina (Pfizer, 2013; Semple *et al*, 2013).

Farmacocinética

A reboxetina é bem absorvida por via oral e tem uma biodisponibilidade de aproximadamente 60% após efeito de primeira passagem. Liga-se em cerca de 97% das proteínas plasmáticas (92% em idosos). O tempo de semivida é de aproximadamente 13

horas. A metabolização é feita principalmente pelo CYP 3A4 e 78% da excreção é renal (Pfizer, 2013).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos estão associados ao aumento da transmissão noradrenérgica e incluem insónia, sudorese, taquicardia, hipotensão ortostática, náuseas, boca seca, obstipação, retenção urinária e disúria. A ideação suicida também pode estar presente. Apesar destes efeitos, é relativamente seguro em caso de sobredosagem (Pfizer, 2013 ; Semple *et al*, 2013).

Contra-indicações

Deve ser utilizado com cuidado em idosos, doentes com ideação suicida, alterações cardíacas, história de convulsões, retenção urinária, hipertrofia prostática, perturbação bipolar, glaucoma de ângulo fechado e alterações da função hepática ou renal (Pfizer, 2013; Semple *et al*, 2013).

Interações

Não deve ser utilizado conjuntamente com ADT, IMAO, lítio e outros fármacos que atuem na transmissão serotoninérgicas por aumento do risco de síndrome serotoninérgicas (Pfizer, 2013).

Fármacos que influenciem a actividade do CYP 3A4 podem originar interacções com a reboxetina. Estes fármacos incluem inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, nefazodona, eritromicina e fluvoxamina) que contribuem para o aumento da concentração plasmática de reboxetina, e indutores do CYP3A4 como o fenobarbital, a carbamazepina, a fenitoína, a rifampicina e produtos contendo hipericão (Pfizer, 2013).

II.4.ii.6. Inibidores da recaptção da noradrenalina e da dopamina

O bupropriom é o principal elemento desta classe. Para além da sua utilização no tratamento da depressão, em especial da depressão sazonal, é também útil no tratamento

da dor neuropática, na PDAH e como auxiliar na cessação tabágica (Sampaio et al, 2014; Brunton *et al*, 2011).

Está indicado particularmente no tratamento da depressão com marcado retardamento psicomotor. Indivíduos deprimidos com hipersónia e problemas no controlo de impulsos também podem beneficiar do tratamento com bupropiom (Semple *et al*, 2013).

Mecanismo da acção

Inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina (Semple *et al*, 2013; GlaxoSmithKline, 2013)

Farmacocinética

A biodisponibilidade por via oral é de cerca de 87% e atinge o pico máximo em aproximadamente 5 horas. A ligação do bupropiom as proteínas plasmáticas é em torno de 84% e o seu volume de distribuição aparente de cerca de 2000 l (GlaxoSmithKline, 2013). A metabolização do bupropiom no seu principal metabolito ativo (hidroxibupropiom) é feita pelo CYP 2B6, tendo outros CYP menor relevância. Outros metabolitos ativos como o treohidrobupropiom podem também ser formados independentemente da acção dos CYP (Brunton *et al*, 2011; GlaxoSmithKline, 2013).

O bupropiom e o hidroxibupropiom têm um tempo de semivida próximo das 20 horas. A eliminação é feita quer por via urinária (87%) quer fecal (10%) devendo por isso a dose ser diminuída em caso de insuficiência hepática ou renal (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Efeitos adversos

Pode ocorrer o aumento frequência cardíaca e da pressão arterial por aumento da activação noradrenérgica. A diminuição do limiar convulsivo também é possível, sendo mais comum em doses superiores às utilizadas para o tratamento da depressão (e.g. 450 mg/dia) (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

Outros efeitos incluem agitação, insónia, anorexia, aumento da pressão arterial, boca seca, cefaleias, tonturas, zumbidos, náuseas e vômitos. Reações de

hipersensibilidade graves são raras mas reacções urticariformes são relativamente frequentes (Semple *et al*, 2013; GlaxoSmithKline, 2013).

Contra-indicações

Devido à consistente diminuição do limiar de convulsão dose-dependente, o bupropiom está contra-indicado em indivíduos com história de convulsões ou tumores no sistema nervoso central. Indivíduos que apresentem factores de risco para convulsões (e.g. traumatismo craniano, abuso de álcool, diabetes tratada com hipoglicemiantes ou insulina) também devem ter acompanhamento próximo (GlaxoSmithKline, 2013).

Não deve também ser utilizado em indivíduos com história de bulimia ou anorexia nervosa ou com cirrose hepática (GlaxoSmithKline, 2013).

A utilização deve ser considerada cuidadosamente em casos semelhantes a outros antidepressivos, nomeadamente na presença de ideação suicida, perturbação bipolar, problemas cardíacos, hipertensão arterial e insuficiência hepática ou renal (GlaxoSmithKline, 2013).

A exposição ao bupropiom durante o primeiro semestre de gravidez aumenta o risco de malformações cardiovasculares congénitas (GlaxoSmithKline, 2013).

Interações

Não devem ser utilizados em conjunto com IMAO devido ao risco aumentado de efeitos adversos (GlaxoSmithKline, 2013).

Fármacos que sejam metabolizados pela via do CYP2D6 terão os seus níveis potencialmente aumentados se tomados em conjunto com o bupropiom (apesar deste não ser metabolizado por esta via). Incluem-se neste grupo fármacos como a desipramina, risperidona, beta-bloqueantes, ISRS e anti-arrítmicos da classe 1C (e.g. propafenona e flecainida). O tamoxifeno, cuja activação depende do CYP 2D6, terá sua eficácia terapêutica diminuída (GlaxoSmithKline, 2013).

Fármacos que impedem metabolização do bupropiom incluem a ciclofosfamida, o clopidogrel e o vaproato. Por sua vez a ticlopidina, a carbamazepina, a fenitoina e o ritonavir aumentam a metabolização (GlaxoSmithKline, 2013).

II.4.ii.7. Antagonistas dos receptores da serotonina

Estes fármacos atuam por inibição do receptor 5HTA com selectividade variável. São exemplos desta classe o trazodona, a mirtazapina e a mianserina (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

O trazodona está indicado no tratamento da depressão e, em doses mais baixas, da insónia (Brunton *et al*, 2011). A sua adição ao tratamento com ISRS ajuda ao controle da insónia e tem efeitos benéficos sobre a disfunção sexual (Semple *et al*, 2013).

A mirtazapina e a mianserina são fármacos com um potencial sedativo considerável. São por isso utilizados no tratamento da depressão quando a sedação pode ser desejável, e.g. em indivíduos deprimidos com insónias (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013). A combinação da mirtazapina com ISRS ou IRSN tem efeito positivo na diminuição da libido associada aos ISRS (Semple *et al*, 2013).

Mecanismo da acção

A trazodona é um bloqueador dos receptores 5HT2A, 5HT1A e 5HT1C com influências no efeito ansiolítico e sedativo. O efeito antidepressivo é principalmente realizado pelo bloqueio dos receptores 5HT2A pós-sináptico e pela acção agonista 5HT do metabolito ativo clorofenilpiperazina (Brunton *et al*, 2011). Apresenta também algum efeito bloqueador da recaptação da serotonina, potenciando a sua acção. O efeito antagonista histaminérgico H1 central relaciona-se com o efeito sedativo (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013)

A mianserina e a mirtazapina são antagonistas dos receptores histamínicos H1, efeito responsável pela sedação. Também apresentam um bloqueio considerável dos receptores 5HT2A, 5HT2C e 5HT3, e um efeito menor no bloqueio dos receptores alfa adrenérgicos. O efeito antidepressivo parece ser principalmente realizado pelo bloqueio dos receptores 5HT2A. Parecem aumentar o efeito antidepressivo dos ISRS quando utilizados em conjunto (Brunton *et al*, 2011).

A mirtazapina apresenta também uma acção antagonista α_2 que leva ao aumento da libertação de serotonina e noradrenalina, potenciando os efeitos antidepressores deste fármaco (Semple *et al*, 2013).

Farmacocinética

A trazodona é bem absorvida por via oral e apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 80%. O seu tempo de semivida varia entre as 3 e as 7 horas, com média de 6,6 horas. Apresenta uma alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (93%) (Brunton *et al*, 2011, Semple *et al*, 2013). É metabolizado ao nível hepático principalmente pelo CYP 3A4 e a eliminação é urinária e fecal (Angelini, 2014).

A mianserina é bem absorvida por via oral. A biodisponibilidade, devido ao metabolismo hepático é de cerca de 20%. A ligação as proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. Apresenta um tempo de semivida de 21 a 61 horas, sendo metabolizada a nível hepático pelos CYP 3A4 e 2D6 e eliminada via urina e fezes (Brunton *et al*, 2011; Merck Sharp & Dohme, 2013).

A mirtazapina é bem absorvida por via oral e sofre efeito de primeira passagem tendo a sua biodisponibilidade reduzida para cerca de 50%. Apresenta uma ligação de 85% às proteínas plasmáticas. É metabolizada a nível hepático pelos CYP 1A2, 2D6 e 3A4, sendo este último responsável pela formação do metabolito n-desmetilado farmacologicamente ativo. O tempo de semivida da mirtazapina varia entre as 20 e as 40 horas sendo excretado por via urinária e fecal (Brunton *et al*, 2011; Merck Sharp & Dohme, 2014).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da mianserina, da mirtazapina e da trazodona são semelhantes aos dos ADT mas com menos incidência de efeitos cardiovasculares e anticolinérgicos (Semple *et al*, 2013). Outros efeitos adversos, com incidência variável, incluem o aumento da ideação suicida, arritmias, diminuição do limiar convulsivo, alterações gastro-intestinais, aumento do apetite e ganho de peso, alterações da micção, boca seca e discrasias sanguíneas (caso apareça icterícia o tratamento deve ser interrompido) (Angelini, 2014; Merck Sharp & Dohme, 2014, Merck Sharp & Dohme, 2013).

O bloqueio antagonista α_1 da mirtazapina e do trazodona é responsável pela ocorrência de hipotensão ortostática (Semple *et al*, 2013).

Com a trazodona o priapismo, devido a acção alfa-adrenolítica, é raro mas ao acontecer exige tratamento imediato. (Brunton *et al*, 2011; Semple *et al*, 2013).

O bloqueio dos receptores 5HT₃ pela mianserina e pela mirtazapina associa-se a diminuição dos efeitos gastrointestinais (e.g. náuseas) associados aos outros antidepressivos (Semple *et al*, 2013).

Contra-indicações

Está contra-indicada a utilização destes fármacos em indivíduos com enfarte de miocárdio recente. Deve também ser utilizada com cuidado em indivíduos com problemas cardiovasculares (e.g. síndromes coronárias, distúrbios de condução), história de convulsões, insuficiência hepática ou renal, hipertiroidismo, alterações da micção (e.g. hipertrofia benigna da próstata), depressão medular, glaucoma de ângulo fechado e perturbação bipolar (por risco de viragem maníaca) (Angelini, 2014; Merck Sharp & Dohme, 2014).

Interações

Estes fármacos não devem ser dados conjuntamente com IMAO, ADT, lítio ou outros fármacos que alterem a transmissão da serotonina devido ao risco de síndrome serotoninérgica. A utilização com inibidores do CYP 3A4 (e.g. eritromicina, antifúngicos azóis, inibidores da protease do HIV e cimetidina) podem causar o aumento das concentrações destes fármacos, enquanto indutores como a carbamazepina, a fenitoína e a rifampicina levam a diminuição das concentrações plasmáticas. Estes fármacos podem aumentar a depressão do sistema nervoso causada pelo álcool e benzodiazepinas. Outros fármacos com interações incluem a varfarina, anestésicos e relaxantes musculares e a levodopa (Angelini, 2014; Merck Sharp & Dohme, 2014; Merck Sharp & Dohme, 2013).

II.4.ii.8. Agonista dos Receptores da Melatonina

Estes fármacos, para além de interferir no sistema serotoninérgico, apresentando efeitos antidepressores, vão atuar também como agonista dos receptores da melatonina (Semple *et al*, 2013).

A melatonina é uma hormona secretada pela glândula pineal que é fundamental para a regulação dos ciclos sono-vigília (Semple *et al*, 2013).

A agomelatina é o representante da classe e está particularmente indicada no tratamento de depressão com insónia inicial (Semple *et al*, 2013).

Mecanismo da acção

Estes fármacos são agonistas dos receptores da melatonina MT1 e MT2, responsável pela sua acção na regulação do ciclo sono-vigília e no tratamento da insónia, particularmente a insónia inicial (Sampaio *et al*, 2014; Semple *et al*, 2013).

Apresentam também actividade antagonista dos receptores 5HT-2C como possível causa do aumento de serotonina e noradrenalina no córtex pré-frontal (Sampaio *et al*, 2014; Semple *et al*, 2013).

Farmacocinética

É bem absorvida por via oral mas tem um extenso efeito de primeira passagem levando a uma biodisponibilidade absoluta inferior a 5%. Apresenta um volume de distribuição de cerca de 35 l e uma ligação as proteínas plasmáticas de 95%. A metabolização é fundamentalmente hepática e principalmente através do CYP1A2, estando os CYP2C9 e 2C19 também envolvidos. O tempo de semivida da agomelatina é de cerca de 1-2 horas e a excreção é predominantemente urinária (80%) (Servier, 2013).

Efeitos adversos

São efeitos adversos comuns tonturas, náuseas, enxaquecas, sonolência, insónia, obstipação, diarreia, cansaço e ansiedade. Mais raro é o aparecimento de alterações visuais, parestesias, e comportamento suicida (Semple *et al*, 2013; Servier, 2013).

Apesar de a lesão hepática ser rara é recomendado que se teste a função hepática antes de se iniciar o tratamento e, posteriormente, após 6, 12 e 24 semanas (Semple *et al*, 2013; Servier, 2013).

Não estão descritos sintomas na sua descontinuação (Semple *et al*, 2013).

Contra-indicações

Está contra-indicado em indivíduos com falência hepática ou doença hepática ativa. Não deve, igualmente, ser utilizado em indivíduos com mais de 75 anos.

Deve ser utilizado com cuidado em doentes com perturbação bipolar e ideação suicida (Servier, 2013).

Interações

Não deve ser utilizado em conjunto com inibidores potentes do CYP1A2 (e.g. fluvoxamina e ciprofloxacina) e ser deve ser dado com precaução com inibidores moderados (e.g. propranolol e estrogénios) por potencial aumento das concentrações plasmáticas de agomelatina. O tabaco é um indutor do CYP1A2 e leva a uma diminuição das concentrações da agomelatina (Servier, 2013).

Por não inibir nem induzir o sistema CYP, nem alterar a ligação de fármacos a proteínas plasmáticas, tem, de resto, uma baixa incidência de interações (Servier, 2013).

II.4.iii. Epidemiologia dos antidepressivos

Portugal tem um elevado consumo de psicofármacos, em geral, e antidepressivos, em particular. De fato, entre 2000 e 2012 assistiu-se ao aumento do consumo geral de psicofármacos, com particular destaque para a classe dos antidepressivos (+240%) (INFARMED, 2013; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

Relativamente ao consumo de antidepressivos no último ano, 13,2% das mulheres e 3,9% dos homens utilizaram esta classe de medicamentos (Faculdade de Ciências Médicas, 2013; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

Quando comparado com outros países, Portugal apresenta um valor de dose diária definida (DDD) por cada mil habitantes/dia (DHD) de 88DHD, superior à Itália (37DHD) e Noruega (57DHD), mas semelhante à Dinamarca (93DHD). Este valor tem, contudo, demonstrado uma tendência para aumentar nos últimos anos (Figura 3) (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

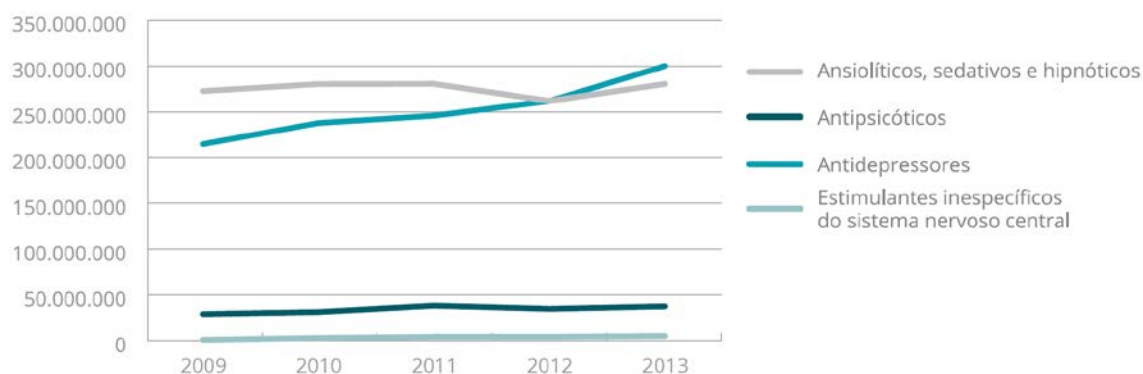


Figura 3 Consumo de psicofármacos e medicamentos estimulantes inespecíficos do sistema nervoso central (em DDD), Portugal Continental (2009-2013). Retirado do Plano Nacional de Saúde Mental, 2014.

Quando avaliada a razão que levou à toma de antidepressivos nos últimos 12 meses o principal motivo foi, efetivamente, o tratamento de uma síndrome depressiva (38,2% nas mulheres e 24,5% nos homens) enquanto que nas perturbações de ansiedade os valores foram inferiores (22,4% nas mulheres e 11,8% nos homens). A utilização destes fármacos no tratamento de perturbações ansiosas está abaixo do esperado, considerando tanto a prevalência de perturbações ansiosas em Portugal, como o fato de serem atualmente o tratamento de primeira linha nessas patologias. Tal pode acontecer por várias causas, entre as quais a sensibilidade dos prescritores (Faculdade de Ciências Médicas, 2013; Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

Em termos de classes tem-se observado um aumento do consumo de fármacos de 2ª geração, muito provavelmente associado ao seu baixo custo devido ao aparecimento dos genéricos, a menor incidência de efeitos secundários obtidas com estes fármacos e, eventualmente, devido à prescrição para o tratamento de perturbações de ansiedade (Figura 4). Os fármacos de primeira geração, apesar de apresentarem um número maior de efeitos secundários, mantem uma posição mais ou menos estável. Isto deve-se provavelmente ao baixo custo destes medicamentos, fator importante numa situação de crise como a que o país atravessa, e com a cronicidade da terapêutica. A trazodona, que tem apresentado um modesto aumento, tem sido principalmente

utilizado na regulação do sono, enquanto inibidores reversíveis da MAO (RIMA na figura 4), apresenta uma implantação residual (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

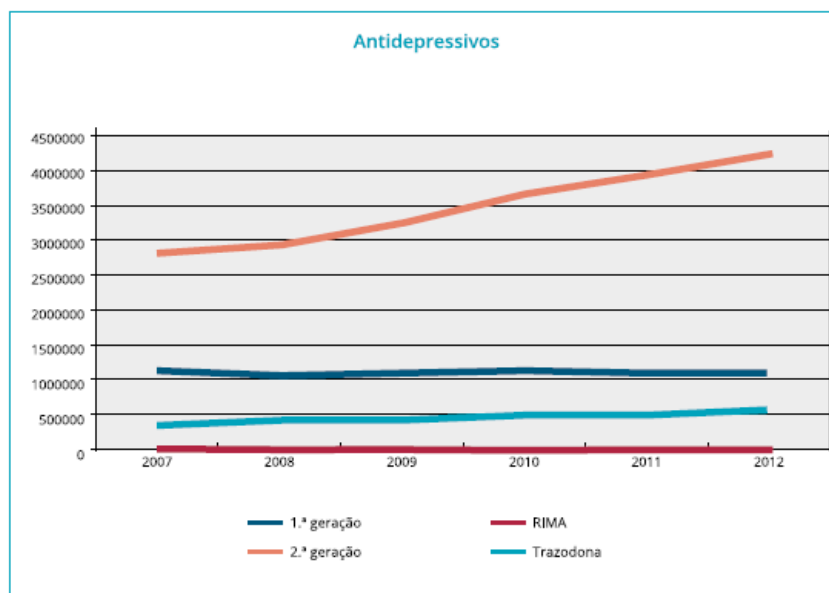


Figura 4 Evolução das vendas por prescrição no SNS de psicofármacos – Antidepressivos – (número de embalagens) por DCI, em Portugal Continental (2007 a 2012). Retirado de Programa Nacional para a Saúde Mental, 2013.

Quando considerados os fármacos antidepressivos individualmente (Tabela 5), ressalta-se o aumento consistente da utilização dos ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina), dos IRSN (duloxetina e velafaxina), da agomelatina, do bupopriom (Programa Nacional para a Saúde Mental, 2014).

Para concluir uma pequena análise económica. Os encargos do Serviço Nacional de Saúde com este tipo de medicamentos têm diminuído desde de 2010 contrariando a tendência de subida nos 10 anos anteriores. Esta diminuição está muito provavelmente associada ao fim do regime especial de comparticipação (com o Estado a participar a maior percentagem) neste ano e com novos regimes de comparticipação. Contrariamente, apesar de individualmente a maioria dos medicamentos ter sofrido uma diminuição do seu preço de venda ao público, a menor comparticipação do estado e o aumento na prescrição leva a que agora os doentes respondam por uma parcela maior do gasto global com antidepressivos em Portugal (Infarmed, 2013).

Tabela 5 Dose Diária Definida (DDD) consumida associada a medicamentos antidepressores¹, por Denominação Comum Internacional (DCI), Portugal Continental (2009-2013)

| DCI | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Agomelatina | 0 | 167.678 | 2.647.540 | 4.119.304 | 4.367.342 |
| Amineptina, cloridrato | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Amitriptilina | 4.353.344 | 4.685.601 | 4.784.319 | 4.901.981 | 4.443.876 |
| Amitriptilina + Perfenazina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bupropiom | 2.079.636 | 2.833.566 | 3.064.397 | 3.266.603 | 3.723.416 |
| Citalopram | 1.301.325 | 2.695.409 | 6.699.922 | 9.749.212 | 8.955.312 |
| Clomipramina | 3.071.593 | 3.087.660 | 3.134.893 | 3.197.167 | 3.456.009 |
| Dosulepina | 2.283.430 | 2.176.575 | 2.051.980 | 1.921.320 | 1.925.300 |
| Doxepina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duloxetina | 5.201.270 | 6.033.311 | 6.238.022 | 6.168.554 | 6.579.339 |
| Escitalopram | 36.997.954 | 41.210.246 | 37.648.716 | 36.300.186 | 48.947.448 |
| Etooperidona | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Fluoxetina | 41.310.848 | 44.967.958 | 45.331.494 | 46.799.136 | 50.983.572 |
| Fluvoxamina | 4.714.955 | 4.975.865 | 5.153.210 | 5.282.440 | 5.633.015 |
| Hiperiçã | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Imipramina | 258.519 | 262.119 | 262.247 | 265.089 | 270.773 |
| Lofepramina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Maprotilina | 1.415.852 | 1.306.984 | 1.198.686 | 1.139.082 | 1.130.801 |
| Mianserina | 1.768.905 | 1.745.110 | 1.621.875 | 1.594.425 | 1.607.900 |
| Milnaciprano | 543.624 | 472.052 | 442.439 | 409.322 | 395.959 |
| Mirtazapina | 10.151.694 | 11.572.241 | 12.168.979 | 13.341.853 | 15.800.331 |
| Moclobemida | 651.210 | 628.375 | 583.000 | 557.300 | 620.405 |
| Nortriptilina | 219.363 | 219.817 | 227.867 | 235.833 | 288.433 |
| Paroxetina | 23.420.825 | 24.439.730 | 24.217.569 | 25.071.932 | 26.717.015 |
| Pirlindol | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Reboxetina | 220.910 | 217.505 | 187.320 | 180.110 | 184.010 |
| Sertralina | 43.865.270 | 50.022.296 | 52.680.550 | 58.855.570 | 67.239.936 |
| Tianeptina | 1.607.005 | 1.530.975 | 1.392.085 | 1.291.560 | 1.247.860 |
| Trazodona | 11.737.697 | 13.002.760 | 13.926.407 | 15.172.543 | 17.342.040 |
| Trimipramina | 482.615 | 470.410 | 460.028 | 467.390 | 495.290 |
| Venlafaxina | 17.515.313 | 19.904.059 | 21.458.288 | 23.139.248 | 26.463.664 |
| Viloxazina | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 215.173.155 | 238.628.301 | 247.581.831 | 263.427.159 | 298.819.043 |

Retirado de Programa Nacional para a Saúde Mental , 2014.

III. Conclusão

As síndromes depressivas têm uma elevada prevalência a nível mundial, sendo esta particularmente alta em Portugal.

Por se associar a défices no funcionamento social e pessoal do indivíduo e a outras comorbilidades (e.g. problemas cardiovasculares) a depressão está ligada à diminuição da qualidade de vida. Para além do nível pessoal, o impacto da depressão a nível social também é marcado pelo impacto financeiro considerável, particularmente em tempos de crise.

Houve algumas mudanças na classificação das perturbações depressivas, com particular destaque para a sua apresentação actual num capítulo distinto das perturbações bipolares no DSM-V. Contudo, os critérios diagnósticos foram em geral mantidos.

Quanto ao tratamento da depressão, a sua base assenta numa combinação de psicoterapia e terapia farmacológica. Relativamente a esta última tem-se assistido, apesar de alguma estagnação em anos anteriores, ao despontar de novas opções terapêuticas. Estas têm demonstrado especial interesse em perturbações depressivas com características atípicas, tendo aumentado a sua utilização nestes casos.

A utilização de fármacos antidepressivos tem crescido em Portugal nos últimos anos. O país apresenta uma alta taxa de utilização destes fármacos quando comparado com outros países europeus. Do ponto de vista percentual as classes mais utilizadas continuam a ser os ISRS e os IRSN. A questão da utilização excessiva destes medicamentos tem sido levantada nos últimos tempos. Uma sensibilização dos prescritores e do público em geral é fundamental para combater esta realidade.

Em conclusão, a realização deste trabalho permitiu-me rever conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, actualizando-os e somando informações relevantes quanto a fisiopatologia da depressão e quanto às mudanças dos critérios de diagnóstico e opções terapêuticas disponíveis.

Referências bibliográficas

- Abbott (2013). *Resumo das características do medicamento (Dumyrox)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2871&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Actavis (2013). *Resumo das características do medicamento (Citalopram Actavis)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45137&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Abramson, L.Y., Seligman, M.E., Teasdale, J.D. (1989). Hoplessness in humans: critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*; 87:49-74
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, American Psychiatric Association. P155-188.
- Andretta, I. & Oliveira, M. (2011). *Manual prático de terapia cognitivo-comportamental*. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Angelini (2014). *Resumo das características do medicamento (Triticum)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8734&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Associação Americana de Ansiedade e Depressão (2014). *Facts & Statistics*. Disponível em <http://www.adaa.org/about-adaa/press-room/facts-statistics>
- Baptista, M. & Gomes, J. (2011). Escala Baptista de Depressão (Versão Adulto) - EBADEP-A: evidências de validade de construto e de critério. *Psico-USF* 16(2), 151-161.
- Beck, AT. (1972). *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia. University of Philadelphia.
- Berk, M. et al. (2013). Lifestyle management of unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (443):38-54.
- Cordioli, A. (2010). *Psicofármacos nos transtornos mentais*. Porto Alegre: Artmed.
- Correia, DT. (2013). *Manual de Psicopatologia*. Lisboa, Lidel.
- Davidson, R., Kabat-Zinn, J., Schumacher, J., Rosenkranz, M., Muller, D., Santorelli, S. F. et al. (2003). Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. *Psychosomatic Medicine*, 65, 564-570
- Drevets, W., Price, J. & Furey, M. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 213, 93-118.
- DSM-IV-TR (2006). *DSM-IV-TR: manual de diagnóstico e estatística das perturbações mentais*. Lisboa: Climepsi Editores.
- Evans, D.L., et al. (2005). Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biological Psychiatry*, 1;58(3):175-89.
- Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Nova de Lisboa (2013). *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental. 1.º Relatório*, Lisboa.
- Fernandes, E., Ramos, S., Estanislau, C. & Venancio, E. (2012). Efeitos comportamentais e imunológicos da fluoxetina em ratos submetidos ao nado forçado. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 28(4), 409-415.
- Fleck, M., Laferb, B., Sougeyc, E., Del Portod, J., Brasile, M & Juruena, M (2009). Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 31, 7-17.
- Glaxo Smith Kline – Produtos Farmacêuticos (2013). *Resumo das características do medicamento (Wellbutrin)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41508&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Glaxo Smith Kline² (2013). *Resumo das características do medicamento (Seroxat)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29581&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Gorwood, P. (2010) Recurrent depression: episodes neurotoxicity and recurrences prevention. *Encephale*, 36 Suppl 5:S136-9.
- H. Lundbeck (2013). *Resumo das características do medicamento (Ciprallex)*. [Em linha]. Disponível em https://www.lundbeck.com/upload/pt/files/pdf/RCMs/Ciprallex%20FCT_09%202013.pdf [Consultado em 15/04/2015]
- Hofmann, S., Sawyer, A., Witt, A. & Oh, D. (2010). The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 78(2), 169-183. doi: 10.1037/a0018555
- Infarmed. (2013). *Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000–2012)*. Infarmed.
- Keller, M.B. et al. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives General Psychiatry*;49(10):809-16.
- Kendler, K.S., Thornton, L.M. e Gardner, C.O. (2001). Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158(4):582-6.
- Krishnam, V. & Nestler, E. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 16(455), 894-902.
- Lane, C. (2013). *Mood Disorders*. Disponível em <http://www.psyweb.com/mdisord/jsp/moodd.jsp>
- Lampe, L., Coulston, C.M., Berk, L (2013). Psychological management of unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (443):24-37
- Lilly. (2013). *Resumo das características do medicamento (Cymbalta)*. [Em linha]. Disponível em <http://www.euroclinx.com.pt/images/product/bula-cymbalta.pdf> [Consultado em 15/04/2015]
- Lilly² (2013). *Resumo das características do medicamento (Prozac)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7224&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Linde, K., Berner, M.M., Kriston, L. (2008). St John's wort for major depression. *Cochrane Database System*, Rev 4: CD000448
- Malhi G.S., et al. (2013). Pharmacological management of unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (443):6-23
- Martins, M. & Jesus, S. (2007). Factores de resiliência e bem-estar: Compreender e actuar para resistir. In M. M. M. Siqueira, S. N. Jesus, & V. B. Oliveira (Orgs.), *Psicologia da Saúde, Teoria e pesquisa* (pp. 85-113). São Bernardo do Campo, SP: Universidade Metodista de São Paulo & Universidade do Algarve.

- MedlinePlus (2014). *Mood Disorders*. Disponível em <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/mooddisorders.html>
- Merck Sharp & Dohme (2013). *Resumo das características do medicamento (Tolvon)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8540&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Merck Sharp & Dohme (2014). *Resumo das características do medicamento (Remeron)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32875&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- National Collaborating Centre for Mental Health. (2010). *Depression. The treatment and management of depression in adults (update edition)*. Londres. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- Neo-Farmacêutica (2008). *Resumo das características do medicamento (Alacre)*. [Em linha]. Disponível em <http://www.eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=8336346823304301004> [Consultado em 15/04/2015]
- Organização Mundial de Saúde. (2008). *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde*. Disponível em <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/cid10.htm>
- Pfizer. (2013). *Resumo das características do medicamento (Edronax)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2931&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Pfizer (2014). *Resumo das características do medicamento (Eflexor)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2937&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Pfizer² (2014). *Resumo das características do medicamento (Zoloft)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9484&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Piccinelli, M., Wilkinson, G. (1994). Outcome of depression in psychiatric settings. *The British Journal Psychiatry*, 164(3):297-304.
- Powell, V., Abreu, N., Oliveira, I. & Sudak, D. (2008). Terapia cognitivo-comportamental da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 30, 73-80.
- Programa Nacional para a Saúde Mental e Direção de Serviços de Informação e Análise (2013) *Portugal – Saúde Mental em números – 2013*. Lisboa, Direção Geral de Saúde.
- Programa Nacional para a Saúde Mental e Direção de Serviços de Informação e Análise. (2014). *Portugal – Saúde Mental em números – 2014*. Lisboa, Direção Geral de Saúde.
- Roche (2008). *Resumo das características do medicamento (Aurorix)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=724&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Rodrigues, V. & Horta, R. (2011). Modelo Cognitivo-comportamental da depressão. In I. Andretta & M. Oliveira (orgs.) *Manual prático de terapia cognitivo-comportamental* (235-248). São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Sampaio, D., Figueira, M.L., Afonso, P. (2014). *Manual de Psiquiatria Clínica*. Lisboa, Lidel. P59-77; 402-405.
- Schmidt, H.D., Duman, R.S. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioral Pharmacology*;18(5-6):391-418.
- Schutter, D. J. L. G., van Honk, J. (2005). A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(2), 91–97.
- Sem, S., Duman, R., Sanacora, G. (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):527-32.
- Semple, D.; Smyth, R. (2013). *Oxford Handbook of Psychiatry*. Oxford, Oxford University Press. p231-300.
- Servier (2013). *Resumo das características do medicamento (Valdoxan)*. [Em linha]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf [Consultado em 15/04/2015]
- Sigma-Tau (2014). *Resumo das características do medicamento (Anafranil)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=406&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Stafford, L., Berk, M., Jackson, H.J. (2013). Tobacco smoking predicts depression and poorer quality of life in heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24;13:35.
- Stanners, M., Barton, C., Shabik, S. & Winefield, H. (2014). Depression diagnosis and treatment amongst multimorbid patients: a thematic analysis. *BMC Family Practice* 15, 124. doi:10.1186/1471-2296-15-124
- Tellegen, A. (1985). Structures of mood and personality and their relevance to assessing anxiety, with an emphasis on self-report. In A. H. Tuma & J. D. Maser (Eds.), *Anxiety and the Anxiety disorders*, (pp. 681-706), Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Uhr, M., Tontsch, A., Namendorf, C., Ripke, S., Lucae, S., Ising, M., et al. (2008). Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron*. 57(2):203-9.
- Vanvossen, A. (2012). *Modulação do comportamento de ratos submetidos ao teste do nado forçado pelo receptor vanilóide de potencial transitório tipo 1 do hipocampo*. Tese de Mestrado em Farmacologia. Universidade Federal de Santa Catarina: Centro de Ciências Biológicas.
- Watson, D., Clark, L., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063-1070.
- Weissmann, M., et al. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Journal of American Medical Association*, 276:293-99.
- Williams, L. J., & Anderson, S. E. (1994). An alternative approach to method effects by using latent-variable models: Applications in organizational behavior research. *Journal of Applied Psychology*, 79, 323-331.
- Wynn (2010). *Resumo das características do medicamento (ADT)*. [Em linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=137&tipo_doc=rcm [Consultado em 15/04/2015]
- Xavier, M. et al. (2013). Implementing the World Mental Health Survey Initiative in Portugal – rationale, design and fieldwork procedures. *International Journal of Mental Health Systems*.7:19.

ANEXO I

Critérios para o diagnóstico de depressão major
e perturbação depressiva persistente segundo o
DSM-V

Perturbação Depressiva Major

Critérios de Diagnóstico:

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma mudança em relação ao nível prévio de funcionamento. Pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

Nota: não incluir sintomas que são claramente atribuíveis a outra condição médica.

1. Humor deprimido a maior parte do dia, quase todos os dias, reportados subjectivamente pelo próprio (e.g., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou observados por outros (e.g., parece choroso). **Nota:** em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável.

2. Interesse ou prazer marcadamente diminuído em todas, ou quase todas, as actividades a maior parte do dia, quase todos os dias (reportado subjectivamente pelo doente ou observado).

3. Perda de peso significativa quando não está a fazer dieta ou ganho de peso (e.g., uma mudança no peso corporal de mais de 5% num mês), ou diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias. **Nota:** em crianças, considerar o fracasso em atingir o ganho de peso esperado.

4. Insónia ou hipersónia quase todos os dias.

5. Agitação ou lentificação psicomotora quase todos os dias (observado por outros; não incluir sentimentos meramente subjectivos de agitação ou sentir-se mais lento).

6. Fadiga ou diminuição da energia quase todos os dias.

7. Sentimentos de auto-desvalorização ou culpa excessiva ou inapropriada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não apenas auto-reprovação ou culpa por estar doente).

8. Diminuição da capacidade de pensar e de concentração, ou indecisão, quase todos os dias (quer reportado subjectivamente pelo próprio quer observado por outros).

9. Pensamentos recorrentes sobre a morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa suicida ou plano específico para cometer suicídio.

B. Os sintomas causam sofrimento ou perturbação nos contextos social, ocupacional ou outras áreas importantes.

C. O episódio não é atribuído aos efeitos fisiológicos de uma substância ou outra condição médica.

Nota: Os critérios A-C constituem um episódio depressivo *major*. Episódios depressivos major são comuns na perturbação bipolar I, mas não são necessários para o seu diagnóstico.

Nota: As respostas a uma perda significativa (por exemplo, luto, ruína financeira, perdas de um desastre natural, uma doença médica séria ou invalidez) podem incluir sentimentos de intensa tristeza, ruminação sobre a perda, insónia, falta de apetite e perda de peso observado no Critério A, o que se pode assemelhar a um episódio depressivo. Embora esses sintomas possam ser compreensíveis ou considerados apropriados para a perda, a presença de um episódio depressivo *major* para além de uma resposta normal a uma perda significativa deve também ser cuidadosamente considerado. Esta decisão

requer inevitavelmente o exercício de julgamento clínico baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de angústia no contexto de perda.

Perturbação Depressiva Persistente (Distímia)

Critérios de Diagnósticos::

Este diagnóstico representa a consolidação da perturbação depressiva *major* crónica e da perturbação distímica.

A. Humor deprimido a maior parte do dia, durante mais dias do que não, indicado por relato subjectivo ou observados por outros, durante pelo menos 2 anos. **Nota:** em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável e a duração pode ser inferior a 1 ano.

B. Presença, enquanto deprimido, de dois (ou mais dos seguintes):

1. Falta de apetite ou comer demais
2. Insónia ou hipersónia
3. Baixa energia ou fadiga
4. Baixa auto-estima
5. Falta de concentração ou dificuldade em tomar decisões
6. Sentimentos de desesperança

C. Durante o período de 2 anos (1 ano para crianças ou adolescentes) da perturbação, o indivíduo nunca ficou sem os sintomas dos Critérios A e B por mais de 2 meses seguidos.

D. Os critérios para uma perturbação depressiva *major* podem estar continuamente presentes durante 2 anos.

E. Nunca ocorreu um episódio maníaco ou um episódio hipomaníaco, e nunca se atingiram os critérios de perturbação ciclotímica.

F. A perturbação não é melhor explicada por uma perturbação esquizoaffectiva persistente, esquizofrenia, perturbação delirante ou outro espectro da esquizofrenia especificada ou não especificada ou outra perturbação psicótica.

G. Os sintomas não são atribuíveis aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, droga de abuso, medicamento) ou de outra condição médica (por exemplo, hipotireoidismo).

H. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento do funcionamento social, ocupacional, ou de outras áreas importantes de funcionamento.

Nota: Como os critérios para um episódio depressivo *major* incluem quatro sintomas que estão ausentes da lista de sintomas de perturbação depressiva persistente (distímia), um muito limitado número de indivíduos terão sintomas depressivos que persistem durante mais de 2 anos, mas não cumprem os critérios de perturbação depressiva persistente. Se os critérios para um episódio depressivo *major* forem cumpridos em algum momento durante o episódio actual de doença, deve-se fazer o diagnóstico de perturbação depressiva *major*. De outro modo, o diagnóstico de outra perturbação depressiva especificada ou não especificada é justificado.