

# Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral)

## Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version)

**Marcelo P. Fleck<sup>1,2</sup>, Marcelo T. Berlim<sup>3,4</sup>, Beny Lafer<sup>5,6</sup>, Everton Botelho Sougey<sup>7,8</sup>,  
José Alberto Del Porto<sup>9</sup>, Marco Antônio Brasil<sup>10,11</sup>, Mário Francisco Juruena<sup>12,13</sup>,  
Luis Alberto Hetem<sup>14</sup>**

### Resumo

**Objetivo:** A depressão é uma condição freqüente, em geral recorrente e de curso crônico, associada com níveis altos de incapacitação funcional. A Associação Médica Brasileira, por meio do projeto "Diretrizes", buscou desenvolver guias para diagnóstico e tratamento das doenças mais comuns. O objetivo deste trabalho é o de atualizar as Diretrizes desenvolvidas em 2003, incorporando novas evidências e recomendações. **Método:** A metodologia utilizada foi a proposta pela Associação Médica Brasileira para o projeto Diretrizes. Assim, o trabalho foi baseado em diretrizes desenvolvidas em outros países aliadas a artigos de revisão sistemáticos, ensaios clínicos randomizados e, na ausência destes, estudos observacionais e recomendações de grupo de experts. A atualização foi realizada a partir de novas diretrizes internacionais publicadas a partir de 2003. **Resultados:** São apresentados dados referentes a prevalência, demografia, incapacitação, diagnóstico e subdiagnóstico de depressão. Em relação ao tratamento, são mostrados dados sobre a eficácia do tratamento medicamentoso e psicoterápico das depressões, além do perfil de custos e de efeitos colaterais das diferentes classes de medicamentos disponíveis no Brasil, além do planejamento das diferentes fases do tratamento. **Conclusão:** As diretrizes têm como objetivo servir de orientação para a tomada de decisões clínicas baseada nas evidências científicas da literatura disponível.

**Descritores:** Depressão; Revisão; Diagnóstico; Resultado de tratamento; Sociologia médica

### Abstract

**Objective:** Depression is a frequent, recurrent and chronic condition with high levels of functional disability. Brazilian Medical Association Guidelines project proposed guidelines for diagnosis and treatment of the most common medical disorders. The objective of this paper is to present a revision of the Guidelines Published in 2003 incorporating new evidences and recommendations. **Method:** This review was based on guidelines developed in other countries and systematic reviews, randomized clinical trials and when absent, observational studies and recommendations from experts. Brazilian Medical Association proposed this methodology for the whole project. The revision was developed from new international guidelines published since 2003. **Results:** The following aspects are presented: prevalence, demographics, disability, diagnostics and sub-diagnosis, efficacy of pharmacological and psychotherapeutic treatment, costs and side-effects of different classes of available drugs in Brazil. Strategies for different phases of treatment are also discussed. **Conclusion:** Guidelines are an important tool for clinical decisions and a reference for orientation based on levels of evidence in the literature.

**Descriptors:** Depression; Review; Diagnosis; Treatment outcome; Sociology, medical

<sup>1</sup> Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

<sup>2</sup> Programa de Transtornos de Humor (PROTHUM), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Psiquiatria, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

<sup>4</sup> Douglas Mental Health University Institute, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup> Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

<sup>6</sup> Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), São Paulo (SP), Brasil

<sup>7</sup> Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brasil

<sup>8</sup> Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa dos Transtornos Afetivos, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife (PE), Brasil

<sup>9</sup> Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo (SP), Brasil

<sup>10</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

<sup>11</sup> Ex-Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria

<sup>12</sup> Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Divisão de Psiquiatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>13</sup> Seção de Neurobiologia dos Transtornos do Humor, Instituto de Psiquiatria, King's College London, London, UK

<sup>14</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil

### Correspondência

Marcelo P. Fleck  
Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 4º andar  
90430-090 Porto Alegre, RS, Brasil  
Fone: (+55 51) 3316-8413 Fax: (+55 51) 3330-8965  
E-mail: mfleck.voy@terra.com.br

## Introdução

A depressão é uma condição relativamente comum<sup>1</sup>, de curso crônico<sup>2</sup> e recorrente<sup>3-5</sup>. Está frequentemente associada com incapacitação funcional<sup>6</sup> e comprometimento da saúde física<sup>7-9</sup>. Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar<sup>10,11</sup>, além de uma maior utilização de serviços de saúde<sup>12</sup>.

No entanto, a depressão segue sendo subdiagnosticada e subtratada. Entre 30 e 60% dos casos de depressão não são detectados pelo médico clínico em cuidados primários<sup>13,14</sup>. Muitas vezes, os pacientes deprimidos também não recebem tratamentos suficientemente adequados e específicos<sup>15</sup>. A morbi-mortalidade associada à depressão pode ser, em boa parte, prevenida (em torno de 70%) com o tratamento correto<sup>16</sup>.

No ano de 2001, a Associação Médica Brasileira (AMB) desenvolveu o *Projeto Diretrizes*, cujo objetivo foi o de estabelecer condutas no reconhecimento e tratamento de uma variedade de condições médicas comuns, entre elas a depressão. Em 2003, a *Revista Brasileira de Psiquiatria* (RBP) publicou uma versão mais detalhada dessas diretrizes<sup>17</sup>. Recentemente, por iniciativa da AMB, estas condutas foram revisadas e a RBP solicitou aos autores que publicassem novamente uma versão mais detalhada dessa revisão sobre depressão.

Assim, o objetivo principal deste artigo foi o de revisar e atualizar a Diretriz para Depressão publicada em 2003, com ênfase no diagnóstico e tratamento da depressão unipolar. Os objetivos originais das diretrizes seguem os mesmos, quais sejam: 1) fornecer subsídios para incrementar a capacidade de diagnóstico de novos casos de depressão; 2) oferecer uma abordagem racional para o tratamento de depressão, definindo quais casos tratar, como tratar e quando encaminhar ao psiquiatra/especialista; 3) conscientizar os profissionais da importância do seu papel na redução do impacto da morbi-mortalidade e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com depressão.

## Método

A diretriz original de 2003 foi baseada em quatro documentos desenvolvidos por instituições ou grupos de notório saber: Associação Inglesa de Psicofarmacologia<sup>18</sup>, Associação Americana de Psiquiatria<sup>19</sup>, Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (*Depression Guideline Panel*)<sup>20,21</sup> e o Comitê de Prevenção e Tratamento de Depressão da Associação Mundial de Psiquiatria<sup>22</sup>. O critério de seleção destes documentos foi o de terem utilizado prioritariamente artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados e, na ausência desses, estudos observacionais e recomendações de grupo de experts. A maioria dos dados utilizados nesses estudos foi de pacientes deprimidos que procuraram serviços psiquiátricos, devido ao pequeno número (embora crescente) de estudos a partir de pacientes em serviços de cuidados primários.

Para esta revisão foi feita uma busca no Pubmed com a palavra-chave "*unipolar depression*". A busca foi limitada pelo tipo de artigo (*practice guidelines*), língua (inglesa) e ano (a partir de 2002). Com esta busca, foram encontradas 23 publicações. Os resumos das 23 publicações foram examinados, sendo selecionadas cinco que preenchiam os critérios de diretrizes para diagnóstico e tratamento de depressão unipolar em adultos<sup>23-27</sup>.

Os principais elementos complementares e inovadores desses documentos foram acrescentados à Diretriz publicada em 2003.

## Parte 1 - Depressão: prevalência e diagnóstico

### A depressão é um problema freqüente

Estudos de prevalência em diferentes países ocidentais mostram que a depressão é um transtorno freqüente. A prevalência anual na população em geral varia de 3 a 11%<sup>28-30</sup>. Uma metanálise de 23 estudos de prevalência e incidência de depressão, utilizando o pool de amostras, encontrou a prevalência de 4,1% em um ano e 6,7% em toda a vida<sup>1</sup>. Estes dados contrastam com o principal estudo norte-americano sobre o tema, que encontrou respectivamente 6,6% (um ano) e 16,2% (toda a vida)<sup>3</sup>.

Estudos desenvolvidos com amostras clínicas (de pacientes) mostram prevalência superior. Em pacientes de cuidados primários em saúde, Ustun e Sartorius<sup>31</sup>, em estudo internacional realizado em 14 países, mostraram a mediana de prevalência acima de 10%. Em

populações específicas, como a de pacientes com infarto recente, é de 33%<sup>32</sup>, chegando a 47% nos pacientes com câncer<sup>33</sup>. Em pacientes internados por qualquer doença física a prevalência de depressão varia entre 22% e 33%<sup>22</sup>.

### A depressão é mais freqüente em mulheres

A prevalência de depressão é duas a três vezes mais freqüente em mulheres do que em homens, mesmo considerando estudos realizados em diferentes países, comunidades ou pacientes que procuram serviços psiquiátricos<sup>34</sup>.

### A depressão é um transtorno crônico e recorrente

Aproximadamente 80% dos indivíduos que receberam tratamento para um episódio depressivo terão um segundo episódio ao longo de suas vidas, sendo quatro a mediana de episódios ao longo da vida<sup>18</sup>. A duração média de um episódio é entre 16 e 20 semanas e 12% dos pacientes têm um curso crônico sem remissão de sintomas<sup>35,36</sup>.

### A depressão é um transtorno incapacitante

A depressão foi estimada como a quarta causa específica nos anos 90 de incapacitação através de uma escala global para comparação de várias doenças. A previsão para o ano 2020 é a de que será a segunda causa em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento<sup>37</sup>. Quando comparada com as principais condições médicas crônicas, a depressão só tem equivalência em incapacitação às doenças isquêmicas cardíacas graves<sup>6</sup>, causando mais prejuízo no status de saúde do que angina, artrite, asma e diabetes<sup>38</sup>.

### A depressão é pouco diagnosticada pelo médico não-psiquiatra

Em serviços de cuidados primários e outros serviços médicos gerais, 30 a 50% dos casos de depressão não são diagnosticados<sup>13,14,39</sup>.

Os motivos para o subdiagnóstico advêm de fatores relacionados aos pacientes e aos médicos. Os pacientes podem ter preconceito em relação ao diagnóstico de depressão e descrença em relação ao tratamento. Os fatores relacionados aos médicos incluem falta de treinamento, falta de tempo, descrença em relação à efetividade do tratamento, reconhecimento apenas dos sintomas físicos da depressão e identificação dos sintomas de depressão como uma reação "compreensível"<sup>40,41</sup>.

Treinamento de médicos não psiquiatras para diagnóstico de depressão, bem como utilização de instrumentos de rastreamento para depressão não tem demonstrado um impacto substancial nem duradouro sobre o adequado manejo dos casos de depressão<sup>42,43</sup>. A detecção da depressão pelo médico não-psiquiatra não parece estar associada à indicação adequada de tratamento<sup>44</sup>.

### Existem perguntas simples que ajudam a melhorar a detecção de depressão pelo médico

Os modernos sistemas classificatórios em psiquiatria operacionalizaram o diagnóstico de depressão, facilitando seu reconhecimento e a comunicação científica entre profissionais (Tabela 1).

Na Tabela 2, são apresentadas algumas perguntas que podem melhorar a detecção dos casos de depressão pelo médico não-psiquiatra.

### Além do diagnóstico de episódio depressivo, existem outras apresentações de depressão com sintomas menos intensos, porém com grau de incapacitação similar, que são muito freqüentes nos serviços de atenção primária

A *distímia* é um transtorno depressivo crônico com menor intensidade de sintomas, presente por pelo menos dois anos com períodos ocasionais e curtos de bem-estar. Além do humor depressivo, devem estar presentes até três dos seguintes sintomas: redução de energia, insônia, diminuição da auto-confiança, dificuldade de concentração, choro, diminuição do interesse sexual e em outras atividades prazerosas, sentimento de desesperança e desamparo, inabilidade de lidar com responsabilidades do dia-a-dia, pessimismo em relação ao futuro, retraimento social e diminuição do discurso<sup>45</sup>. Evidências de estudos naturalísticos mostram que o comprometimento do funcionamento social e ocupacional da distímia é maior do que o dos

**Tabela 1- Critério diagnóstico de episódio depressivo segundo a CID-10<sup>45</sup>**

Sintomas fundamentais
1. Humor deprimido
2. Perda de interesse
3. Fadigabilidade
Sintomas acessórios
1. Concentração e atenção reduzidas
2. Auto-estima e auto-confiança reduzidas
3. Idéias de culpa e inutilidade
4. Visões desoladas e pessimistas do futuro
5. Sono perturbado
6. Apetite diminuído

\* *Episódio leve: 2 fundamentais + 2 sintomas acessórios*  
*Episódio moderado: 2 fundamentais + 3 a 4 sintomas acessórios*  
*Episódio grave: 3 sintomas fundamentais + > 4 acessórios*

episódios depressivos<sup>6,48-51</sup>, sugerindo que a extensão do comprometimento social e ocupacional seja mais relacionado com o tempo de permanência de sintomas do que com sua intensidade.

O transtorno misto de ansiedade e depressão inclui pacientes com sintomas de ansiedade e depressão sem que nenhum dos dois conjuntos de sintomas considerados separadamente seja suficientemente intenso que justifique um diagnóstico. Neste transtorno, alguns sintomas autonômicos (tremor, palpitação, boca seca, dor de estômago) podem estar presentes, mesmo que de forma intermitente<sup>45</sup>. Sua prevalência é 4,1% em serviços de cuidados primários deste transtorno<sup>52,53</sup>.

Recentemente, uma particular atenção tem sido dada aos pacientes deprimidos leves que não preenchem critérios diagnósticos (depressão subsindrômica), mas que possuem alto risco de apresentarem futuros episódios depressivos<sup>22</sup>.

#### Antes de iniciar um tratamento antidepressivo é importante afastar o diagnóstico de transtorno bipolar

Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes depressivos unipolares têm o seu diagnóstico modificado para transtorno de humor bipolar ao longo do tempo<sup>54,55</sup>. É de grande relevância clínica o conhecimento de que antidepressivos podem precipitar mania em pacientes com aparente depressão unipolar<sup>56</sup>.

#### Parte 2: Tratamento

##### 1. Considerações gerais

Os antidepressivos são efetivos no tratamento agudo das depressões moderadas e graves, porém não diferentes de placebo em depressões leves

Existe uma evidência contundente na literatura de que os antidepressivos são eficazes no tratamento da depressão aguda de moderada a grave, quer melhorando os sintomas (resposta), quer eliminando-os (remissão completa)<sup>18</sup>.

O índice de resposta em amostras com intenção de tratamento (*intention-to-treat*) variam entre 50 a 65%, contra 25 a 30% mostrados por placebo em estudos clínicos randomizados<sup>21,57,58</sup>. Uma revisão sistemática de tratamento antidepressivo em transtorno depressivo associado com doença física mostrou taxas de resposta semelhantes<sup>57,59</sup>. Outra revisão de estudos de metanálise de pacientes deprimidos tratados em cuidados primários mostrou taxas de 50 a 60% de resposta, resultados semelhantes aos obtidos em amostras de pacientes psiquiátricos<sup>57</sup>.

Os antidepressivos não mostraram vantagens em relação ao placebo em depressões leves, pois uma boa resposta é observada em ambos<sup>60-62</sup>.

Em pacientes com depressão psicótica, a associação de antidepressivos com antipsicóticos é mais efetiva do que antidepressivos isoladamente

Existe uma literatura consistente mostrando que antidepressivos ou antipsicóticos usados de forma isolada têm pior resultado do

**Tabela 2 - Perguntas para rastreamento de depressão<sup>18</sup>**

Teste de duas questões <sup>46</sup>
1. Durante o último mês você se sentiu incomodado por estar para baixo, deprimido ou sem esperança?
2. Durante o último mês você se sentiu incomodado por ter pouco interesse ou prazer para fazer as coisas?
<i>Sim para as duas questões: Sensibilidade = 96%. Especificidade = 57%</i>
Escala de Goldberg para detecção de depressão <sup>47</sup>
<b>Você vem tendo pouca energia?</b>
1. Você vem tendo perda de interesses?
2. Você vem tendo perda de confiança em você mesmo?
3. Você tem sentido sem esperança?
<i>(Se sim para qualquer uma, continue...)</i>
4. Você vem tendo dificuldade para se concentrar?
5. Você vem tendo perda de peso (devido a pouco apetite)?
6. Você tem acordado cedo?
7. Você vem se sentindo mais devagar?
8. Você tende a se sentir pior de manhã?
<i>Sim para três ou mais: Sensibilidade = 85%. Especificidade = 90%</i>

que quando usados em combinação<sup>63,64</sup>. Tanto antipsicóticos típicos como atípicos são efetivos, não havendo dados controlados que comparem "novos" versus "antigos" antipsicóticos<sup>25</sup>.

**A remissão completa de sintomas deve ser a meta de qualquer tratamento antidepressivo**

Existe uma consistente evidência na literatura de que a permanência de sintomas residuais de depressão estão associados a pior qualidade de vida, pior funcionalidade, maior risco de suicídio, maior risco de recaída e aumento de consumo de serviços de saúde<sup>65,66</sup>.

**Os antidepressivos são efetivos no tratamento agudo da distímia**

Uma meta-análise de 15 ensaios clínicos randomizados para tratamento de distímia mostrou que 55% dos pacientes respondem a antidepressivos, comparado com 30% com placebo<sup>67</sup>.

**Tratamentos psicológicos específicos para episódio depressivo são efetivos com maiores evidências para depressões leves a moderadas**

Evidências recentes estabelecidas por estudos de revisão e metanálises mostraram eficácia no tratamento agudo das depressões para as seguintes formas de tratamentos psicológicos: psicoterapia cognitivo-comportamental<sup>68</sup>, psicoterapia comportamental<sup>69</sup>, psicoterapia interpessoal<sup>70</sup> e psicoterapia de resolução de problemas<sup>71</sup>. Outras psicoterapias também mostraram eficácia, embora sustentada por um menor número de estudos: psicoterapia breve psicodinâmica<sup>72</sup>, terapia de casal<sup>73</sup> e aconselhamento<sup>74</sup>.

As evidências sugerem 1) uma eficácia semelhante para antidepressivos, psicoterapia cognitivo-comportamental, comportamental e interpessoal ou tratamentos combinados em depressões leves a moderadas; 2) uma maior eficácia de tratamentos combinados (antidepressivos + psicoterapia) em depressões moderadas a graves; e 3) uma ausência de evidência para depressões muito graves<sup>24</sup>.

**Os diferentes antidepressivos têm eficácia semelhante para a maioria dos pacientes deprimidos, variando em relação ao perfil de efeitos colaterais e potencial de interação com outros medicamentos**

Revisões sistemáticas e estudos de metanálise sugerem que os antidepressivos comumente disponíveis têm eficácia comparável para a maioria dos pacientes vistos em cuidados primários ou em ambulatório<sup>75-77</sup>.

As metanálises sobre efeitos colaterais no uso agudo de antidepressivos têm se concentrado na comparação entre os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) e os tricíclicos. O uso de ISRS está associado com menor índice de abandono de tratamento comparado com os tricíclicos, mas a diferença absoluta é de apenas 3

a 5%<sup>18,78</sup>. Esta diferença, no entanto, pode aumentar com a duração do tratamento<sup>18</sup> e pode ser maior na prática clínica diária<sup>79</sup>.

### Os antidepressivos ISRS têm mais chance do que os tricíclicos de serem prescritos em doses recomendadas por tempo recomendado

Existe uma evidência consistente de que os antidepressivos tricíclicos são prescritos em doses inferiores e por um tempo mais curto que o recomendado<sup>80-84</sup>. No entanto, não há evidência direta que pacientes que receberam ISRS tenham um melhor resultado do que os que receberam tricíclico<sup>85</sup>.

### Novos antidepressivos são mais caros que as drogas mais antigas, mas é controverso se o custo geral do tratamento seria maior. Não há dados brasileiros sobre custos

O preço do medicamento é um dos aspectos do custo do tratamento. Fatores como número de consultas, exames solicitados, faltas ao trabalho, recaídas e dias de hospitalização são alguns outros dados a serem considerados. Alguns estudos têm mostrado que o custo geral do tratamento com ISRS e tricíclicos se aproxima<sup>86</sup>. No entanto, a maioria dos estudos de farmacoeconomia tem problemas de delineamento e/ou conflito de interesses, e sua validade externa é limitada, já que se referem a custos e rotinas específicas de alguns centros ou países<sup>18</sup>. Não há dados brasileiros referentes a este tema.

### A prescrição de antidepressivos está associada com diminuição do risco de suicídio

Estudos epidemiológicos das últimas décadas revelam uma redução da frequência de suicídio com a prescrição de antidepressivos. Alguns dados sugerem que o tratamento com ISRS poderia aumentar o risco de suicídio em alguns pacientes<sup>87</sup>. O risco estaria aumentado no início do tratamento<sup>88</sup>. Comparativamente, o risco de suicídio é mais alto antes do tratamento antidepressivo iniciar (mês anterior), muito menor na primeira semana de tratamento, diminuindo ainda mais nas semanas seguintes<sup>89</sup>.

## 2. Considerações práticas

### Consultas com frequência semanal no início do tratamento estão associadas a maior adesão e melhores resultados em curto prazo

Estudos naturalísticos que compararam as rotinas usuais dos serviços com entrevistas semanais nas primeiras quatro a seis semanas mostraram melhor desfecho e maior adesão dos pacientes que seguiram o regime semanal<sup>57,90</sup>.

A necessidade da monitorização de resposta, efeitos colaterais, adesão a tratamento e risco de suicídio também reforçam a frequência semanal como a recomendável na fase inicial do tratamento<sup>18</sup>.

### A resposta ao tratamento agudo com antidepressivo é observada entre duas e quatro semanas após o início do uso; contudo o início da resposta costuma ocorrer na primeira semana

A resposta clinicamente significativa ao antidepressivo não é imediata e costuma ocorrer entre a segunda e a quarta semana de uso<sup>18</sup>. No entanto, o início de ação parece já ocorrer na primeira semana. Uma metanálise de 46 estudos mostrou que 35% da melhora medida em escalas de avaliação ocorrem na primeira semana<sup>91</sup>. Melhora nas primeiras duas semanas de tratamento estão associadas com maior chance de resposta<sup>92,93</sup>. Ausência de resposta em quatro semanas diminui a chance de haver resposta posterior com o mesmo tratamento, embora alguns pacientes possam vir a responder em seis semanas<sup>94,95</sup>.

Quando um paciente não responde ao tratamento a recomendação é revisar os fatores relacionados à não resposta:

1) diagnóstico correto, avaliando a possibilidade de doença médica ou psiquiátrica concorrente<sup>18</sup>;

2) adesão a tratamento. A adesão ao tratamento antidepressivo é relativamente baixa, variando de 40 a 90% em diferentes estudos, com a média de 65%<sup>96</sup>;

3) longa duração da doença<sup>97-100</sup>;

4) dificuldades sociais crônicas e eventos de vida persistentes<sup>14,101,102</sup>;

5) episódio grave ou com sintomas psicóticos<sup>5,103-108</sup>;

6) distímia e transtorno de personalidade grave<sup>109-114</sup>.

**As estratégias utilizadas quando um paciente não responde ao tratamento com medicamento antidepressivo consiste em 1) aumento de dose; 2) potencialização com lítio ou tri-iodotironina (T3); 3) associação de antidepressivos; 4) troca de antidepressivo; 5) eletroconvulsoterapia (ECT); e 6) associação com psicoterapia**

Existem evidências limitadas sobre qual estratégia seria a melhor alternativa quando da não resposta a um tratamento inicial proposto<sup>115</sup>. Um estudo randomizado mostrou que o aumento de fluoxetina até 60mg em pacientes que não responderam a 20mg por oito semanas foi mais efetivo que a potencialização com lítio ou desipramina<sup>116</sup>.

Aumento de dose, quando não há resposta, parece ser um passo lógico, considerando que existe uma grande variedade individual na concentração plasmática de antidepressivos e que existe uma incerteza sobre o que seria uma dose adequada para um dado indivíduo<sup>18</sup>.

Não há estudos randomizados comparando a continuação de um tratamento original em relação à troca por um antidepressivo diferente. Os estudos controlados têm problemas metodológicos como tipos particulares de pacientes e amostras pequenas<sup>18</sup>. Estudos abertos mostram que aproximadamente entre 20 e 60% dos pacientes respondem à troca de antidepressivos<sup>21</sup> ou à troca entre ISRS<sup>117</sup>.

Uma metanálise de quatro ensaios clínicos randomizados demonstrou que a potencialização dos antidepressivos com carbonato de lítio em pacientes deprimidos resistentes mostrou que aproximadamente 40% responderam comparados com 10% com placebo<sup>118</sup>.

Uma metanálise também com quatro ensaios clínicos randomizados avaliando o efeito da potencialização com tri-iodotironina mostrou um moderado tamanho de efeito (0,6) em relação à melhora da sintomatologia depressiva quando comparado ao placebo, mas uma diferença não significativa em relação ao índice de resposta (8%)<sup>119</sup>.

Em relação à ECT, estudos abertos mostram índices de resposta de 50% em paciente deprimidos resistentes<sup>120</sup>.

Existem algumas evidências de que a associação de medicação antidepressiva com psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC) ou psicoterapia interpessoal possa melhorar o desfecho de pacientes resistentes que procuram serviços psiquiátricos<sup>121,122</sup>. Após uma resposta insatisfatória ao antidepressivo (ISRS), pacientes alocados para receber diferentes estratégias antidepressivas tiveram desfechos semelhantes aos que receberam TCC, sendo que a TCC foi melhor tolerada que a troca por medicação antidepressiva<sup>123</sup>. A potencialização do efeito antidepressivo com TCC teve início de efeito mais tardio que os antidepressivos<sup>123</sup>.

### A chance de que um próximo tratamento antidepressivo funcione decresce a cada nova tentativa que falha

O número de tentativas com medicação antidepressiva prévia é um fator preditor importante para insucesso de tratamento. Os estudos de "próximo passo" (*next step studies*) são, em geral, problemáticos por serem com "n" pequenos, não replicados e com populações muito heterogêneas, o que tornam difíceis as generalizações<sup>24</sup>. Uma exceção recente é o projeto STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives for the Relief of Depression*), que envolveu em torno de 4.000 pacientes seguidos ao longo de quatro etapas para avaliar o desempenho de sucessivas tentativas com esquemas antidepressivos diversos<sup>124</sup>. Um dos principais achados do projeto STAR\*D foi justamente o de que a resposta a tratamento decaiu de 49% para 19% e a remissão de 37% para 13% ao longo dos

quatro estágios do estudo<sup>125</sup>. Outros trabalhos recentes corroboram a importância da ausência de resposta a um antidepressivo como bom preditor de resposta insatisfatória a tratamentos subsequentes<sup>36</sup>.

#### **A ECT é um tratamento agudo para depressões, sendo mais eficaz que medicações antidepressivas**

A maioria dos estudos com ECT envolve pacientes graves e resistentes a tratamento. Metanálises mostram que a ECT tem eficácia superior a medicamentos antidepressivos<sup>126-128</sup>. Há evidência de que, quando ECT é usada como 4º passo num estudo seqüencial de tratamentos antidepressivos, 82% obtiveram resposta clinicamente significativa<sup>129</sup>.

#### **A estimulação magnética transcraniana e a estimulação do nervo vago (ENV) são novas opções para o tratamento da depressão; contudo, as evidências que sustentam seu uso são ainda preliminares**

A estimulação magnética transcraniana consiste na estimulação, através de um campo magnético, do córtex cerebral. Metanálises encontraram efeitos clínicos significativos<sup>130,131</sup>. No entanto, os estudos envolvem pequenas amostras, com metodologia heterogênea, na grande maioria estudos exclusivamente da fase aguda, com poucos estudos envolvendo seguimento em médio e longo prazos.

A ENV como tratamento antidepressivo está baseada nas suas peculiaridades anatômicas, já que se projeta para áreas do cérebro relevantes para a geração e controle das emoções<sup>132</sup>. A ENV não se mostrou mais eficiente que grupo controle com tratamento simulado<sup>133</sup>, embora outros estudos com doses diferentes tenham mostrado eficácia<sup>134</sup>. Apesar de a ENV ser aprovada pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) como tratamento coadjuvante para depressões resistentes, até o momento é questionável se a ENV exerce efeito superior ao placebo ou outros tratamentos e mais estudos controlados são urgentemente necessários<sup>135</sup>.

#### **O planejamento de um tratamento antidepressivo envolve a fase aguda, de continuação e de manutenção, cada uma com objetivos específicos**

O modelo predominante na literatura para o planejamento do tratamento antidepressivo envolve a fase aguda, de continuação e de manutenção<sup>136</sup>.

**1) Fase aguda.** A fase aguda inclui dois a três primeiros meses e tem como objetivo a diminuição dos sintomas depressivos (**resposta**) ou idealmente ao esbatimento completo com o retorno do nível de funcionamento pré-mórbido (**remissão**).

**2) Fase de continuação.** Corresponde aos quatro a seis meses que seguem ao tratamento agudo e tem como objetivo manter a melhoria obtida, evitando as **recadas** dentro de um mesmo episódio depressivo. Ao final da fase de continuação, o paciente que permanece com a melhora inicial é considerado **recuperado** do episódio *index*.

**3) Fase de manutenção.** O objetivo da fase de manutenção é o de evitar que novos episódios ocorram (**recorrência**). A fase de manutenção, portanto, é recomendada naqueles pacientes com probabilidade de recorrência.

#### **Um terço dos pacientes com episódio depressivo com remissão inicial cai no primeiro ano**

Os índices de recaída diminuem com o tempo. São estimados em 20 a 24% nos primeiros dois meses, 28 a 44% aos quatro meses, 27 a 50% aos seis meses e 37 a 54% a 12 meses<sup>137</sup>. Resultados semelhantes foram descritos para pacientes deprimidos em ambulatórios de medicina geral com 37% de recaída em um ano<sup>138</sup>.

#### **O tratamento antidepressivo de continuação por seis meses reduz em 50% o risco de recaída**

Uma metanálise de estudos com pacientes em episódio depressivo tratados com antidepressivo por dois a seis meses, além

da remissão, mostra um risco relativo de 0,5 quando comparado com placebo<sup>139</sup>.

O benefício de um tratamento por mais de seis meses depois da remissão foi demonstrado apenas para grupos com história de episódios depressivos recorrentes<sup>18</sup>.

#### **Existem fatores que parecem estar associados a um maior risco de recaídas/recorrências**

Os seguintes fatores parecem estar associados a um maior risco de recaída/recorrência: 1) número de episódios prévios<sup>140</sup>; 2) sintomas residuais<sup>141</sup>; 3) gravidade de sintomas depressivos<sup>142</sup>; 4) duração mais longa do episódio<sup>143,144</sup>; 5) psicose<sup>145</sup>; 6) nível de resistência a tratamento<sup>125</sup>; 7) sexo feminino<sup>144,146</sup>; 8) estresse social/pouco ajustamento social<sup>141,147</sup>; e 8) eventos de vida<sup>148</sup>.

#### **A dose efetiva do tratamento de continuação é a mesma do tratamento agudo**

Não há estudos controlados que definam qual a melhor dose para um tratamento de continuação. Estudos naturalísticos mostram um benefício de continuar com a mesma dose do tratamento agudo quando comparado com reduzir a dose<sup>149</sup>.

#### **O tratamento de manutenção reduz a taxa de recorrência em pacientes com três ou mais episódios nos últimos cinco anos**

Estudos controlados envolvendo pacientes com episódios depressivos recorrentes (tipicamente três nos últimos cinco anos) demonstraram que a manutenção de um medicamento antidepressivo previne a recorrência nos próximos um a cinco anos<sup>78</sup>. O seguimento de pacientes com episódios depressivos recorrentes prévios mostrou que apenas 20% dos pacientes que receberam antidepressivo contra 80% com placebo apresentaram recorrência<sup>150</sup>.

Um estudo naturalístico de cinco anos mostrou um benefício do uso sustentado de antidepressivo além de 28 semanas para pacientes que tinham cinco ou mais episódios prévios, mas não para pacientes com menos episódios<sup>149</sup>.

#### **A dose efetiva do tratamento de manutenção é a mesma do tratamento agudo**

Dois estudos controlados mostraram uma taxa mais alta de recorrência em pacientes cujo tratamento de manutenção foi realizado com a metade da dose do tratamento agudo nos dois a três anos seguintes<sup>150,151</sup>, sugerindo que a dose efetiva na fase aguda deva ser mantida no longo prazo para evitar recorrências.

#### **Lítio parece ser uma alternativa aos antidepressivos no tratamento de manutenção do episódio depressivo, com redução do risco de suicídio**

Duas metanálises mostraram superioridade do lítio quando comparado ao placebo no tratamento de manutenção de episódio depressivos<sup>152,153</sup>, sendo que em uma delas esta diferença não foi estatisticamente significativa<sup>153</sup>. Nenhuma diferença de medicamentos antidepressivos na prevenção de recaídas e recorrências nos pacientes com depressão unipolar foi observada em um período de cinco meses a três anos<sup>152,154</sup>.

Uma metanálise mostrou que lítio teve uma redução de 85% no índice de suicídio comparado com um grupo de pacientes que usava antidepressivos<sup>155</sup>.

#### **A suspensão abrupta de medicações antidepressivas está associada ao aparecimento de sintomas de descontinuação**

Estudos controlados com ISRS e venlafaxina e estudos abertos e relatos de caso com tricíclicos e inibidores da monoamina oxidase (IMAO) mostram que a suspensão abrupta do tratamento antidepressivo pode levar a sintomas de descontinuação que ocorrem entre os primeiros dias até três semanas<sup>156-159</sup>. Os antidepressivos têm pouco potencial para abuso<sup>160</sup> e não há evidências de que as reações de descontinuação façam parte de uma síndrome de adição a antidepressivos<sup>161</sup>.

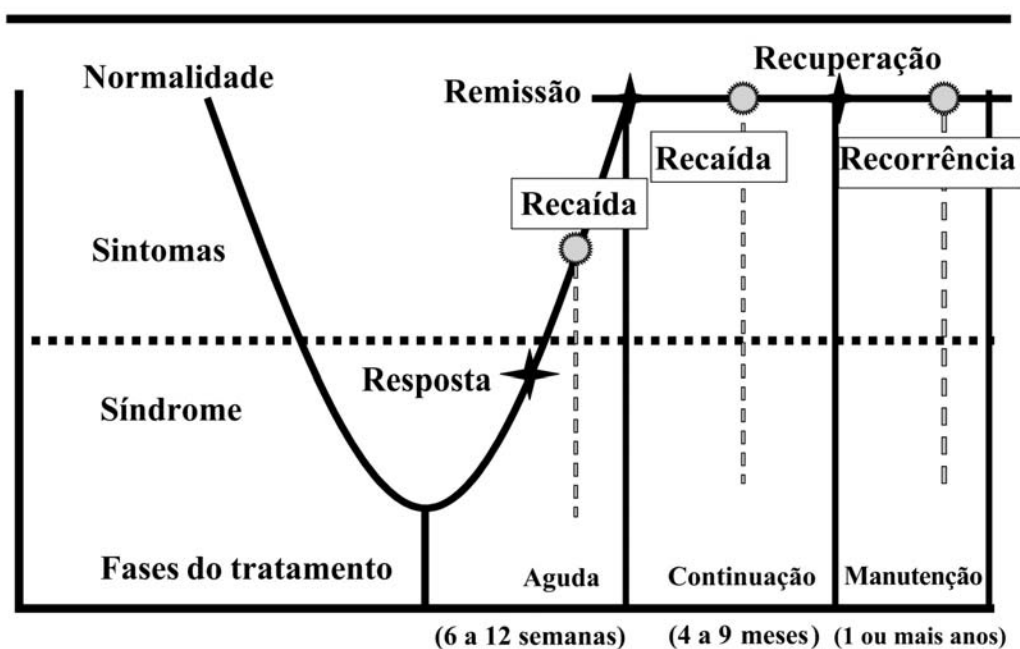


Figura 1 - Fases do tratamento do episódio depressivo  
(Baseado em Kupfer 1991)

Tabela 3 - Perfil de efeitos colaterais dos medicamentos antidepressivos disponíveis no Brasil<sup>24,25</sup>

	Anticolinérgico *	Sedação	Insônia	Hipotensão postural	Náusea	Disfunção sexual	Ganho de peso	Específicos
<b>Tricíclicos</b>								
Amitriptilina	++	++	-	++	-	+	++	
Clomipramina	++	++	+	++	+	++	+	
Imipramina	++	+	+	++	-	+	+	
Nortriptilina	+	+	+	+	-	+	-	
<b>ISRS</b>								
Citalopram	-	-	+	-	++	++	-	
Escitalopram								
Sertralina								
Fluoxetina	-	-	+	-	++	++	-	
Fluvoxamina								
Paroxetina								
<b>ISRNAs</b>								
Venlafaxina	-	-	+	-	++	++	-	hipertensão
Desvenlafaxina	-	-	-	-	-	+	-	hipertensão
Duloxetina	-	-	+	-	++	++	-	-
<b>Outros IR</b>								
Maprotilina	++	++	-	-	-	+	++	convulsões
Reboxetina	+	-	-	-	-	+	-	
<b>Antagonistas de receptor</b>								
Trazodone	-	++	-	++	-	-	+	priapismo
Mianserina	+	++	-	-	-	-	-	discrecia sangüinea
Mirtazapina	-	++	-	-	-	-	++	
<b>IMAO</b>								
Tranilcipromina	+	+	++	++	+	++	++	crise hipertensiva
Moclobemida	-	-	+	-	+	-	-	
<b>Agonistas Dopamina</b>								
Bupropion	-	-	++	-	+	-	-	
<b>ERS</b>								
Tianeptina	+	+	-	-	+	-	-	
<b>Outros</b>								
Agomelatina	-	-	-	-	-	-	-	-

++, relativamente comum ou forte; + pode ocorrer ou moderadamente forte; -, ausente ou raro/fraco; ?, desconhecido/informação insuficiente

\* Sintomas anticolinérgicos incluem boca seca, suor, visão borrada, constipação e retenção urinária.

ISRS = inibidor seletivo de recaptção da serotonina; IR = inibidor de recaptção; ERS = estimulador de recaptção da serotonina

## APÊNDICE RECOMENDAÇÕES<sup>18</sup>

### I- ENCAMINHAMENTO/CONSULTORIA AO PSQUIATRA PELO MÉDICO NÃO ESPECIALISTA

O encaminhamento ao psiquiatra está indicado nas seguintes situações:

- 1) risco de suicídio;
- 2) sintomas psicóticos;
- 3) história de transtorno afetivo bipolar.

O encaminhamento ou consultoria com psiquiatra é apropriado nas seguintes situações:

- 1) médico sente-se incapaz de lidar com o caso;
- 2) duas ou mais tentativas de tratamento antidepressivo mal-sucedidas ou com resposta parcial.

### II- INDICAÇÕES DE TRATAMENTO ANTIDEPRESSIVO

#### Episódio depressivo moderado a grave e distímia

Os medicamentos antidepressivos são a primeira linha de tratamento independente da presença de fatores ambientais.

#### Episódios depressivos leves (primeiro episódio)

- 1) Antidepressivos não estão indicados;
- 2) educação, suporte e simples solução de problemas são recomendados;
- 3) monitoração para a persistência ou para o desenvolvimento de episódio depressivo moderado a grave.

#### Episódios depressivos leves persistentes

Teste terapêutico com medicamento antidepressivo.

#### Episódio depressivo leve em paciente com história prévia de episódio depressivo moderado a grave

Considerar tratamento com antidepressivo.

#### Episódios depressivos leves a moderados

Psicoterapias específicas para depressão (cognitiva e interpessoal) são alternativas efetivas aos medicamentos, dependendo da disponibilidade de profissionais e preferência do paciente.

### III- ESCOLHA DO MEDICAMENTO ANTIDEPRESSIVO

- 1) Individualize o tratamento considerando os aspectos específicos do paciente;
- 2) na ausência de fatores especiais, escolha antidepressivos bem tolerados, seguros quando tomados em excesso e mais prováveis de serem tomados nas doses prescritas. Há mais evidências em relação a estes critérios para os ISRS. No entanto, mirtazapina, reboxetina e venlafaxina são também seguros e bem tolerados;
- 3) para episódios depressivos graves em pacientes hospitalizados, considerar o uso dos tricíclicos ou venlafaxina preferencialmente;
- 4) leve em conta também os seguintes fatores: a) resposta prévia a uma droga particular; b) tolerabilidade e efeitos adversos em relação a uma droga prévia; c) perfil de efeitos colaterais (p.ex. ganho de peso, sedação, alterações na sexualidade); d) baixa letalidade se risco de suicídio atual ou passado; e) doença física concomitante que pode dificultar o uso de um antidepressivo específico; f) uso de medicamentos concomitantes que possa interagir com o medicamento antidepressivo; g) doença psiquiátrica concomitante que possa responder a um antidepressivo específico (p.ex. transtorno obsessivo-compulsivo e ISRS); h) preferência do paciente; i) custo.

### IV- O MANEJO DA SITUAÇÃO AGUDA

- 1) Reconsultas a cada uma ou duas semanas no início do tratamento. Contatos telefônicos e consultas por profissionais de saúde treinados não médicos podem substituir adequadamente algumas consultas médicas;
- 2) em cada revisão, avaliar resposta, adesão ao tratamento, efeitos colaterais e risco de suicídio;

3) educar o paciente a respeito da natureza do transtorno depressivo, dos efeitos colaterais e dos benefícios da medicação;

4) limitar a dose de antidepressivo fornecida em função do risco de suicídio;

5) ao prescrever um tricíclico ou outro antidepressivo que precise de aumento progressivo de dose, aumente a dose a cada três a sete dias para permitir ajuste dos efeitos colaterais.

### V- MANEJO DA AUSÊNCIA DE RESPOSTA AO TRATAMENTO PROPOSTO INICIALMENTE

1) Trate um episódio depressivo por pelo menos quatro semanas antes de considerar modificação da estratégia.

2) Se **ausência de resposta** em quatro semanas:

- a) verificar dose e adesão ao tratamento;
- b) revisar diagnóstico, incluindo possibilidade da presença de comorbidade psiquiátrica ou de doença física, que deve então receber tratamento;
- c) considerar presença de fatores sociais que devem ser abordados caso presentes.

3) Se **resposta parcial** em quatro semanas:

- a) continuar o tratamento por mais duas semanas.

4) Se **ausência de resposta** em quatro semanas (após verificação do item 2) ou **resposta parcial** após seis semanas:

- a) aumentar a dose;
- b) substituir por outra classe de antidepressivos;
- c) considerar a troca para IMAO em pacientes com sintomas atípicos (ganho de peso, hipersonia, hipersensibilidade a críticas, humor reativo a eventos externos).

5) **Ausência de resposta** a um segundo antidepressivo:

- a) adicionar um agente potencializador;
- b) adicionar psicoterapia;
- c) eletroconvulsoterapia.

OBS: A utilização de agentes potencializadores, prescrição de IMAO e eletroconvulsoterapia devem ser feitos com consultoria psiquiátrica ou por serviço psiquiátrico.

### VI- O TRATAMENTO DE CONTINUAÇÃO

- 1) Continue o tratamento antidepressivo por pelo menos seis meses após a remissão dos sintomas do episódio depressivo;
- 2) nos pacientes que persistem com sintomas residuais, mantenha o tratamento por tempo mais prolongado;
- 3) mantenha a mesma dose utilizada na fase aguda;
- 4) caso haja uma recaída durante a fase de continuação, use os mesmos princípios de não resposta a tratamento.

### VII- O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

- 1) O tratamento de manutenção está indicado nas seguintes situações:
  - a) três ou mais episódios depressivos nos últimos cinco anos;
  - b) mais que cinco episódios ao todo ao longo da vida;
  - c) risco persistente de recaída.
- 2) mantenha a mesma dose utilizada na fase aguda;
- 3) o tratamento de manutenção deve ser feito por pelo menos cinco anos e, provavelmente, indefinidamente;
- 4) a recorrência de um episódio depressivo deve ser tratada utilizando os mesmos princípios de não resposta ao tratamento.

### VIII- PRECAUÇÕES A SEREM TOMADAS QUANDO DA RETIRADA DE UM ANTIDEPRESSIVO

- 1) Para retirar um antidepressivo, baixe gradualmente a dose durante, pelo menos, quatro semanas;
- 2) em pacientes em tratamento de manutenção de longa duração, baixe gradualmente a dose ao longo de seis meses;
- 3) se a reação de descontinuação ocorrer, explique e tranquilize o paciente. No caso de reação de descontinuação mais intensa, o antidepressivo deve ser reintroduzido e retirado mais lentamente.

## Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa <sup>1</sup>	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada <sup>2</sup>	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro <sup>3</sup>
Marcelo P. Fleck	UFRGS HCPA	CNPq*** FAPESP/HCPA*** Sixth Framework Programm: Comunidade Européia*	Bolsa de Produtividade CNPq*	-	-	Consultor temporário da Organização Mundial da Saúde	-
Marcelo T. Berlim	McGill	-	-	-	-	RBP	-
Bery Lafer	USP**	FAPESP*** CNPq***	APA/AstraZeneca Young Minds in Psychiatry International Awards***	Astra-Zeneca*	-	-	-
Everton Botelho Sougey	UFPE	-	-	-	-	-	-
José Alberto Del Porto	UNIFESP	FAPESP	-	AstraZeneca, Lilly, Abbott, Servier Solvay Wyeth	-	-	-
Marco Antônio Brasil	HUCFF/UFRJ	-	-	-	-	ABP	-
Mário Francisco Juruena	FMRP-USP	FAPESP***	National Institute for Health Research	Lilly*	-	UNESCO	-
Luis Alberto Hetem	FMRP-USP	-	-	-	-	-	-

\* Modesto

\*\* Significativa

\*\*\* Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul; HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre; USP = Universidade de São Paulo; UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; UFPE = Universidade Federal de Pernambuco; FMRP-USP = Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; HUCFF/UFRJ = Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FIPE/HCPA = Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre; RBP = Revista Brasileira de Psiquiatria; ABP = Associação Brasileira de Psiquiatria; UNESCO = United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Para mais informações, ver Instruções aos autores.

## Referências

1. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004;49(2):124-38.
2. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1000-6.
3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
4. Posternak MA, Solomon DA, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Endicott J, Keller MB. The naturalistic course of unipolar major depression in the absence of somatic therapy. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194(5):324-9.
5. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(10):809-16.
6. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*. 1989;262(7):914-9.
7. Penninx BW, Geerlings SW, Deeg DJ, van Eijk JT, van Tilburg W, Beekman AT. Minor and major depression and the risk of death in older persons. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(10):889-95.
8. Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*. 1999;61(1):6-17.
9. Evans DL, Charney DS, Lewis L, Golden RN, Gorman JM, Krishnan KR, Nemeroff CB, Bremner JD, Carney RM, Coyne JC, Delong MR, Frasure-Smith N, Glassman AH, Gold PW, Grant I, Gwyther L, Ironson G, Johnson RL, Kanner AM, Katon WJ, Kaufmann PG, Keefe FJ, Ketter T, Laughren TP, Leserman J, Lyketsos CG, McDonald WM, McEwen BS, Miller AH, Musselman D, O'Connor C, Petitto JM, Pollock BG, Robinson RG, Roose SP, Rowland J, Sheline Y, Sheps DS, Simon G, Spiegel D, Stunkard A, Sunderland T, Tibbits P Jr, Valvo WJ. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):175-89.
10. Ormel J, Von Korff M, Van den Brink W, Katon W, Brilman E, Oldehinkel T. Depression, anxiety, and social disability show synchrony of change in primary care patients. *Am J Public Health*. 1993;83(3):385-90.
11. Lloyd KR, Jenkins R, Mann A. Long-term outcome of patients with neurotic illness in general practice. *BMJ*. 1996;313(7048):26-8.
12. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community. *JAMA*. 1992;267(11):1478-83.
13. Rost K, Zhang M, Fortney J, Smith J, Coyne J, Smith GR Jr. Persistently poor outcomes of undetected major depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20(1):12-20.
14. Ronalds C, Creed F, Stone K, Webb S, Tomenson B. Outcome of anxiety and depressive disorders in primary care. *Br J Psychiatry*. 1997;171:427-33.
15. McQuaid JR, Stein MB, Laffaye C, McCahill ME. Depression in a primary care clinic: the prevalence and impact of an unrecognized disorder. *J Affect Disord*. 1999;55(1):1-10.
16. Docherty JP. Barriers to the diagnosis of depression in primary care. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 1:5-10.
17. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Associação Médica Brasileira. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(2):114-22.
18. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2000;14(1):3-20.
19. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2000;1-45.
20. Depression Guideline Panel. *Depression in primary care in clinical practice guideline number 5*. Vol. 1. US Department of Health and Human Services: Rockville; 1993.
21. Depression Guideline Panel. *Depression in primary care, in clinical practice guideline number 5*. Vol. 2. US Department of Health and Human Services: Rockville; 1993.
22. World Psychiatric Association. *Educational program on depressive disorders. Overview and fundamental aspects*. World Psychiatric Association: New York; 1997.
23. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):725-33.
24. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L,



- Lewis G, Matthews K, McAllister-Williams RH, Peveler RC, Scott J, Tylee A. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2008;22(4):343-96.
25. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8(2):67-104.
  26. Ellis P, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Depression. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004;38(6):389-407.
  27. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry*. 2002;3(2):69-86.
  28. Regier DA, Narrow WE, Rae DS, Manderscheid RW, Locke BZ, Goodwin FK. The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(2):85-94.
  29. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(1):8-19.
  30. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, Meltzer H. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain--initial findings from the household survey. *Psychol Med*. 1997;27(4):775-89.
  31. Ustun TB, Sartorius N. *Mental illness in primary care: an international study*. New York: John Wiley & Sons; 1995.
  32. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, Zucker HD. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1989;149(8):1785-9.
  33. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med*. 1984;46(3):199-212.
  34. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lépine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA*. 1996;276(4):293-9.
  35. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(11):989-91.
  36. Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Serretti A, Zohar J, Mendlewicz J; Group for the Study of Resistant Depression. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1062-70.
  37. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.
  38. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851-8.
  39. Freeling P, Rao BM, Paykel ES, Sireling LI, Burton RH. Unrecognised depression in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6485):1880-3.
  40. Tylee A, Freeling P, Kerry S, Burns T. How does the content of consultations affect the recognition by general practitioners of major depression in women? *Br J Gen Pract*. 1995;45(400):575-8.
  41. Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 7:4-11;
  42. Rutz W, von Knorring L, Walinder J. Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;85(1):83-8.
  43. Lin EH, Simon GE, Katzelnick DJ, Pearson SD. Does physician education on depression management improve treatment in primary care? *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):614-9.
  44. Simon GE, Fleck M, Lucas R, Bushnell DM; LIDO Group. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1626-34.
  45. World Health Organization. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e doretrizes diagnósticas*. World Health Organization: Geneva; 1993.
  46. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med*. 1997;12(7):439-45.
  47. Goldberg D, Bridges K, Duncan-Jones P, Grayson D. Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ*. 1988;297(6653):897-9.
  48. Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ. Social functioning in chronic depression: effect of 6 weeks of antidepressant treatment. *Psychiatry Res*. 1998;25:213-22.
  49. Cassano GB, Perugi G, Musetti L, Akiskal HS. The nature of depression presenting concomitantly with panic disorder. *Compr Psychiatry*. 1989;30(6):473-82.
  50. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy FV 3rd, Hahn SR, Brody D, Johnson JG. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA*. 1994;272(22):1749-56.
  51. Leader JB, Klein DN. Social adjustment in dysthymia, double depression and episodic major depression. *J Affect Disord*. 1996;37(2-3):91-101.
  52. Barrett JE, Barrett JA, Oxman TE, Gerber PD. The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(12):1100-6.
  53. Weisberg RB, Maki KM, Culpepper L, Keller MB. Is anyone really M.A.D.?: the occurrence and course of mixed anxiety-depressive disorder in a sample of primary care patients. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(4):223-30.
  54. Angst J, Felder W, Frey R, Stassen HH. The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1978;226(1):57-64.
  55. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(11):1001-6.
  56. Parker G, Parker K. Which antidepressants flick the switch? *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37(4):464-8.
  57. Schulberg HC, Katon W, Simon GE, Rush AJ. Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(12):1121-7.
  58. Schulberg HC, Katon WJ, Simon GE, Rush AJ. Best clinical practice: guidelines for managing major depression in primary medical care. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 7:19-28.
  59. Gill D, Hatcher S. A systematic review of the treatment of depression with antidepressant drugs in patients who also have a physical illness. *J Psychosom Res*. 1999;47(2):131-43.
  60. Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, Sedgwick P. Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 1988;14(1):83-95.
  61. Katon W, Robinson P, Von Korff M, Lin E, Bush T, Ludman E, Simon G, Walker E. A multifaceted intervention to improve treatment of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(10):924-32.
  62. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
  63. Spiker DG, Weiss JC, Dealy RS, Griffin SJ, Hanin I, Neil JF, Perel JM, Rossi AJ, Soloff PH. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*. 1985;142(4):430-6.
  64. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M, Briggs SD, Tollefson GD. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1289-97.
  65. McIntyre RS, O'Donovan C. The human cost of not achieving full remission in depression. *Can J Psychiatry*. 2004;49(3 Suppl 1):10S-16S.
  66. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(2):93-100.
  67. De Lima MS, Hotopf M. Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. *Drug Saf*. 2003;26(1):55-64.
  68. Haby MM, Donnelly M, Corry J, Vos T. Cognitive behavioural therapy for depression, panic disorder and generalized anxiety disorder: a

- meta-regression of factors that may predict outcome. *Aust N Z J Psychiatry*. 2006;40(1):9-19.
69. Ekers D, Richards D, Gilbody S. A meta-analysis of randomized trials of behavioural treatment of depression. *Psychol Med*. 2008;38(5):611-23.
  70. de Mello MF, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(2):75-82.
  71. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2007;22(1):9-15.
  72. Leichsenring F, Rabung S, Leibing E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(12):1208-16.
  73. Barbato A, D'Avanzo B. Marital therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD004188.
  74. Bower P, Rowland N, Hardy R. The clinical effectiveness of counselling in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2003;33(2):203-15.
  75. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, Mason J. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ*. 1993;306(6879):683-7.
  76. Anderson I. *Lessons to be learnt from meta-analyses of newer versus older antidepressants*. *Adv Psych Treatment*. 1997;3:58-63.
  77. Geddes JR, Freemantle N, Mason J, Eccles MP, Boynton J. SSRIs versus other antidepressants for depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001851.
  78. Montgomery SA. Long-term treatment of depression. *Br J Psychiatry Suppl*. 1994;(26):31-6.
  79. Martin RM, Hilton SR, Kerry SM, Richards NM. General practitioners' perceptions of the tolerability of antidepressant drugs: a comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *BMJ*. 1997;314(7081): 646-51.
  80. Rosholm JU, Gram LF, Isacson G, Hallas J, Bergman U. Changes in the pattern of antidepressant use upon the introduction of the new antidepressants: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(3):205-9.
  81. Donoghue J. Sub-optimal use of tricyclic antidepressants in primary care. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98(6):429-31.
  82. Dunn RL, Donoghue JM, Ozminkowski RJ, Stephenson D, Hylan TR. Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: comparison with treatment guidelines. *J Psychopharmacol*. 1999;13(2):136-43.
  83. Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. Treatment received by depressed patients in Japan and its determinants: naturalistic observation from a multi-center collaborative follow-up study. *J Affect Disord*. 2000;60(3):173-9.
  84. Isacson G, Boëthius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord*. 1999;53(1):15-22.
  85. Simon GE, Heiligenstein J, Revicki D, VonKorff M, Katon WJ, Ludman E, Grothaus L, Wagner E. Long-term outcomes of initial antidepressant drug choice in a "real world" randomized trial. *Arch Fam Med*. 1999;8(4):319-25.
  86. Frank L, Revicki DA, Sorensen SV, Shih YC. The economics of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a critical review. *CNS Drugs*. 2001;15(1):59-83.
  87. Moller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(8):476-96.
  88. Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*. 2004;292(3):338-43.
  89. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):41-7.
  90. Katon W, Von Korff M, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T, Robinson P, Russo J. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA*. 1995;273(13):1026-31.
  91. Posternak MA, Zimmerman M. Therapeutic effect of follow-up assessments on antidepressant and placebo response rates in antidepressant efficacy trials: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2007;190:287-92.
  92. Katz MM, Koslow SH, Maas JW, Frazer A, Bowden CL, Casper R, Croughan J, Kocsis J, Redmond E Jr. The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychol Med*. 1987;17(2):297-309.
  93. Koran LM, Hamilton SH, Hertzman M, Meyers BS, Halaris AE, Tollefson GD, Downs JM, Folks DG, Jeste DV, Lazarus LW. Predicting response to fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(6):421-7.
  94. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, McGrath PJ. Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41(3):238-45.
  95. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welickson K, Taylor BP, Nunes E, Deliyannides D, Agosti V, Donovan SJ, Petkova E, Klein DF. Chronological milestones to guide drug change. When should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):785-92.
  96. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998;49(2): 196-201.
  97. Bielski RJ, Friedel RO. Prediction of tricyclic antidepressant response: a critical review. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(12):1479-89.
  98. Conti L, Dell'Osso L. Clinical predictors of response to fluvoxamine, imipramine, and placebo. *New Trends Exp Clin Psychiatry*. 1989;5:221-29.
  99. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, Pilkonis PA, Collins JF, Elkin I, Watkins JT, Imber SD, Leber WR, Moyer J. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*. 1991;148(8):997-1008.
  100. Mynors-Wallis L, Gath D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. *Psychol Med*. 1997;27(3):731-6.
  101. Lloyd C, Zisook S, Click M Jr, Jaffe KE. Life events and response to antidepressants. *J Human Stress*. 1981;7(1):2-15.
  102. Vallejo J, Gasto C, Catalan R, Bulbena A, Menchon JM. Predictors of antidepressant treatment outcome in melancholia: psychosocial, clinical and biological indicators. *J Affect Disord*. 1991;21(3):151-62.
  103. Kocsis JH, Croughan JL, Katz MM, Butler TP, Secunda S, Bowden CL, Davis JM. Response to treatment with antidepressants of patients with severe or moderate nonpsychotic depression and of patients with psychotic depression. *Am J Psychiatry*. 1990;147(5):621-4.
  104. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI. Does melancholia predict response in major depression? *J Affect Disord*. 1990;18(3):157-65.
  105. Duggan CF, Lee AS, Murray RM. Do different subtypes of hospitalized depressives have different long-term outcomes? *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(4):308-12.
  106. Rush AJ, Weissenburger JE. Melancholic symptom features and DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 1994; 151(4):489-98.
  107. Rothschild AJ. Management of psychotic, treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):237-52.
  108. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry*. 1997;42(7):568-76.
  109. Black DW, Bell S, Hulbert J, Nasrallah A. The importance of Axis II in patients with major depression. A controlled study. *J Affect Disord*. 1988;14(2):115-22.
  110. Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, Collins JF, Elkin I, Sotsky SM, Docherty JP. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry*. 1990;147(6):711-8.
  111. Sato T, Sakado K, Sato S. Is there any specific personality disorder or personality disorder cluster that worsens the short-term treatment outcome of major depression? *Acta Psychiatr Scand*. 1993;88(5): 342-9.
  112. Surtees PG, Wainwright NW. Fragile states of mind: neuroticism, vulnerability and the long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry*. 1996;169(3):338-47.
  113. Ezquiaga E, Garcia A, Bravo F, Pallarés T. Factors associated with outcome in major depression: a 6-month prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1998;33(11):552-7.
  114. Gormley N, O'Leary D, Costello F. First admissions for depression: is the 'no-treatment interval' a critical predictor of time to remission? *J Affect Disord*. 1999;54(1-2):49-54.
  115. Fleck MP, Horwath E. Pharmacologic management of difficult-to-treat depression in clinical practice. *Psychiatr Serv*. 2005;56(8):1005-11.
  116. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1372-4.
  117. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR\*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*.

- 2006;354(12):1231-42.
118. Austin MP, Souza FG, Goodwin GM. Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients. A quantitative analysis. *Br J Psychiatry*. 1991;159:510-4.
  119. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD., Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(9):842-8.
  120. Nobler MS, Sackeim HA Refractory depression and electroconvulsive therapy. In: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam J, Editors. *Refractory depression: current strategies and future directions*. Chichester: John Wiley & Sons; 1994. p.69-81.
  121. Thase ME, Psychotherapy of refractory depressions. *Depress Anxiety*. 1997;5(4):190-201.
  122. Guthrie E, Moorey J, Margison F, Barker H, Palmer S, McGrath G, Tomenson B, Creed F. Cost-effectiveness of brief psychodynamic-interpersonal therapy in high utilizers of psychiatric services. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(6):519-26.
  123. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF, Fava M, Nierenberg AA, McGrath PJ, Warden D, Niederehe G, Hollon SD, Rush AJ. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(5):739-52.
  124. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR\*D Investigators Group. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-42.
  125. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
  126. UER GROUP. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.
  127. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J Ect*. 2004;20(1):13-20.
  128. Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression. *J Ect*. 2003;19(3):139-47.
  129. Birkenhager TK, van den Broek WW, Moleman P, Bruijn JA. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(8):1266-71.
  130. Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(12):1870-6.
  131. Martin JL, Barbanj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2003;182:480-91.
  132. George MS, Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB. Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6(1):73-83.
  133. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):347-54.
  134. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):364-73.
  135. Sartorius N, Baghai TC, Baldwin DS, Barrett B, Brand U, Fleischhacker W, Goodwin G, Grunze H, Knapp M, Leonard BE, Lieberman J, Nakane Y, Pinder RM, Schatzberg AF, Svestka J, Baumann P, Ghalib K, Markowitz JC, Padberg F, Fink M, Furukawa T, Fountoulakis KN, Jensen P, Kanba S, Riecher-Rössler A. Antidepressant medications and other treatments of depressive disorders: a CINP Task Force report based on a review of evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10 Suppl 1: S1-207.
  136. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52 Suppl:28-34.
  137. Belsher G, Costello CG. Relapse after recovery from unipolar depression: a critical review. *Psychol Bull*. 1988;104(1):84-96.
  138. Lin EH, Katon WJ, VonKorff M, Russo JE, Simon GE, Bush TM, Rutter CM, Walker EA, Ludman E. Relapse of depression in primary care. Rate and clinical predictors. *Arch Fam Med*. 1998;7(5):443-9.
  139. Loonen AJ, Peer PG, Zwanikken GJ Continuation and maintenance therapy with antidepressive agents. Meta-analysis of research. *Pharm Weekbl Sci*. 1991;13(4):167-75.
  140. Kessing LV, Andersen PK. Predictive effects of previous episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2005;7(6):413-20.
  141. Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, Takahashi K. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol Med*. 2003;33(5):839-45.
  142. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med*. 1995;25(6):1161-70.
  143. Dotoli D, Spagnolo C, Bongiorno F, Zanardi R, Serretti A, Smeraldi E, Franchini L. Relapse during a 6-month continuation treatment with fluvoxamine in an Italian population: the role of clinical, psychosocial and genetic variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):442-8.
  144. McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, Chen Y, Alpert JE, Nierenberg AA, Fava M, Cheng J, Petkova E. Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(9):1542-8.
  145. Kessing LV. Subtypes of depressive episodes according to ICD-10: prediction of risk of relapse and suicide. *Psychopathology*. 2003;36(6):285-91.
  146. Kessing LV. Recurrence in affective disorder. II. Effect of age and gender. *Br J Psychiatry*. 1998;172:29-34.
  147. Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:16-23.
  148. Paykel ES, Tanner J. Life events, depressive relapse and maintenance treatment. *Psychol Med*. 1976;6(3):481-5.
  149. Dawson R, Lavori PW, Coryell WH, Endicott J, Keller MB. Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence. *J Affect Disord*. 1998;49(1):31-44.
  150. Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord*. 1993;27(3):139-45.
  151. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(5):229-32.
  152. Souza FG, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1991;158:666-75.
  153. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD003013.
  154. Cipriani A, Smith K, Burgess S, Carney S, Goodwin G, Geddes J. Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003492.
  155. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(3):380-3.
  156. Dilsaver SC, Greden JF, Snider RM. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and pathophysiology. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987;2(1):1-19.
  157. Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 7:11-6.
  158. Haddad P. The SSRI discontinuation syndrome. *J Psychopharmacol*. 1998;12(3):305-13.
  159. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry*. 1998;44(2):77-87.
  160. Pagliaro LA, Pagliaro AM. Abuse potential of antidepressants: does it exist? *CNS Drugs*. 1995;4:247-52.
  161. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19-36.