

Estudos latino-americanos sobre melancolia: um transtorno do humor melhor definido para o CID-11

Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for the ICD-11

Mario F. Juruena,¹ Helena M. Calil,² Marcelo P. Fleck,³ Jose A. Del Porto⁴

¹ Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

² Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

³ Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

⁴ Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Objetivo: A depressão melancólica é um diagnóstico psiquiátrico de história de vida, geralmente com episódios recorrentes. Melancolia é uma síndrome com longa duração e características específicas de psicopatologia, insuficientemente diferenciada de depressão maior por um especificador no DSM-IV e parcialmente descrito nos critérios da Classificação Internacional de Doenças-10ª Edição. Dentro da classificação atual, é frequentemente vista em pacientes gravemente doentes com depressão e transtorno bipolar. No entanto, a melancolia possui uma homogeneidade psicopatológica e biológica distinta na experiência clínica e nos marcadores de testes laboratoriais, e é diferencialmente sensível às intervenções terapêuticas específicas. O objetivo deste estudo é revisar a literatura de artigos publicados por autores latino-americanos sobre a melancolia. **Método:** Realizou-se busca de artigos latino-americanos de informações relevantes para a revisão da Classificação Internacional de Doenças-10ª Edição de transtornos mentais e comportamentais em pacientes com depressão melancólica. Foi avaliada a qualidade do design de todos os estudos e realizada uma revisão abrangente sobre o assunto, com o objetivo de considerar a contribuição latino-americana para inclusão da melancolia como uma entidade distinta na futura Classificação Internacional de Doenças-11ª Edição. **Resultados e Conclusão:** Os estudos latino-americanos fundamentam o diagnóstico da melancolia com uma psicopatologia e psiconeuroendocrinologia própria que fundamentam ser reconhecida como um transtorno de humor identificável e merecedor de uma atenção específica nos sistemas de classificação, como um transtorno de humor distinto, identificável e especificamente tratável.

Descritores: América Latina; Transtorno depressivo; Diagnóstico; Classificação Internacional de Doenças; Estudos de avaliação

Introdução

A melancolia é o único transtorno cujo nome original sobreviveu da classificação de doenças de Hipócrates baseada nos quatro humores. A teoria humoral compreendia as doenças

Abstract

Objective: Melancholic depression is a lifetime diagnosis, typically with recurrent episodes. Melancholia, a syndrome with a long history and distinctive psychopathological features, is differentiated from major depression by the DSM-IV specifiers and partly described in the International Classification of Diseases – 10th edition. Within the present classification, it is frequently seen in severely ill patients with major depression and bipolar disorder. Nevertheless, it has a distinctive psychopathology and biological homogeneity in clinical experience and laboratory test markers, and it is differentially responsive to specific treatment interventions according to international studies. The objective of this study is to review the literature published by Latin American authors about Melancholia. **Method:** We conducted a systematic search to identify scientific literature published by Latin American authors gathering information relevant to the revision of the classification of mental and behavioral disorders in patients with melancholic depression of the International Classification of Diseases – 10th edition. The review was specifically focused on literature from Brazil and Latin America in order to examine the specific Latin American contribution for the study of melancholia as a distinct entity. **Results and Conclusion:** Melancholia can be identified as a separate mood disorder with unique psychopathology and psychoneuroendocrinology, worthy of separate attention in the classification systems. We therefore suggest that melancholia be positioned as a distinct, identifiable mood disorder that requires specific treatment.

Descriptors: Latin America; Depressive disorder; Diagnosis; International Classification of Diseases; Evaluation studies

como perturbações no equilíbrio dos humores. Hipócrates acreditava que a melancolia era causada por um humor chamado “bile negra” e que seu tratamento consistiria de sangrias^{1,2}. De

Correspondência

Mario F. Juruena
Saúde Mental, Universidade de São Paulo
Rua T. Catão Roxo, 2650
14051-140 Ribeirão Preto, SP, Brazil
Tel.: (+55 16) 3602-4614 Fax: (+55 16) 3630-7961
E-mail: juruena@fmrp.usp.br

uma perspectiva histórica, grandes mudanças têm ocorrido nos sistemas de classificação diagnóstica, partindo-se de abordagens descritivo-fenomenológicas, como a de Kraepelin, para abordagens interpretativas, como a de Freud³. Com o passar do tempo, novas classificações foram propostas, as depressões endógenas foram incluídas entre os transtornos de humor e a síndrome depressiva foi dividida entre transtornos endógenos ou reativos e ciclotímicos¹. Recentemente, a depressão maior foi subdividida em vários subgrupos – categóricos (psicótica, melancólica, catatônica), etiológicos (pós-parto, sazonal) e dimensionais ou ponderados (envolvendo gravidade, cronicidade e persistência)^{2,4-6}.

Os resultados dos esforços de classificação das décadas de 80 e 90 apoiaram a distinção entre transtorno unipolar (depressão) e bipolar (maníaco-depressivo), refletida nas edições recentes do Manual Diagnóstico e Estatístico para Transtornos Mentais (DSM, na sigla em inglês)⁴ e da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)⁵. Embora o conceito de melancolia – uma síndrome grave e de base biológica – possa ser rastreado até a antiguidade, a validade diagnóstica deste construto continua incerta. Particularmente, tem-se discutido bastante se depressão melancólica e não-melancólica constituem dois transtornos separados ou refletem diferenças de uma única síndrome^{6,7}. Na seção que trata dos transtornos afetivos e de humor da CID-10 (F30-39), os autores afirmam que a “relação entre etiologia, sintomas, processos bioquímicos subjacentes, resposta ao tratamento, e desfecho dos transtornos de humor [afetivos] não é ainda suficientemente bem entendida para permitir sua classificação de maneira a obter aprovação universal”⁵, e continuam, explicando que “os principais critérios através dos quais os transtornos afetivos são classificados foram escolhidos por razões práticas, de modo a permitir que transtornos clínicos comuns sejam facilmente identificáveis. Episódios únicos foram diferenciados de transtorno bipolar e de múltiplos episódios porque uma proporção substancial de pacientes têm apenas um episódio da doença, e a gravidade recebe destaque devido às suas implicações para o tratamento e para a provisão de diferentes níveis de serviços de saúde. Reconhece-se que os sintomas aqui chamados ‘somáticos’ também poderiam ser designados como ‘melancólicos’, ‘vitais’, ‘biológicos’ ou ‘endogenomórficos’, e que o status científico desta síndrome ainda é algo questionável. Espera-se que a inclusão desta síndrome leve à avaliação clínica abrangente da utilidade de sua identificação em separado. A classificação foi organizada de modo que esta síndrome somática seja registrada por aqueles que assim o desejarem, mas também ignorada sem prejuízo de qualquer outra informação”⁵.

Havia a expectativa de que o DSM-III e a CID-10 trouxessem avanços no campo da nosologia, uma vez que consistiam de procedimentos e sistemas definidos baseados em comportamentos manifestos. Desde então, a entidade central dos transtornos de humor tornou-se um transtorno depressivo maior com modificadores para diferenças relativas aos seus subtipos (por exemplo, psicótico ou atípico) e para circunstâncias com suposto significado clínico (depressão sazonal ou pós-parto, por exemplo)^{7,8}. A descrição anterior de transtorno depressivo maior no DSM-III (mantida no DSM-IV e no DSM-IV-TR) definia claramente as características melancólicas da depressão, embora os critérios do

DSM-IV desafiem o reconhecimento de uma subcategoria detalhada de pacientes graves descritos através de um quadro específico de sintomas não desencadeados por estresse, passíveis de tratamento biológico e relacionados a uma maior incidência de disfunções orgânicas (por exemplo, não supressão no teste de supressão por dexametasona e menor latência de sono *rapid eye movement* – REM)^{9,10}. No DSM, alguns dos especificadores podem parecer categóricos (como a melancolia, por exemplo), mas isso se torna menos óbvio quando as cartas de decisão (*decision charts*) são examinadas. Por exemplo, um paciente depressivo com anedonia, insônia, disfunção psicomotora e alterações de peso preenche tanto os critérios para depressão maior e para o subtipo melancólico. Isso é irracional se considerarmos que o “especificador” deve descrever um subtipo de depressão.

No que tange à especificação da depressão melancólica, os critérios do DSM-IV se parecem mais com os do DSM-III do que com os do DSM-III-R. Lafer e colaboradores argumentaram que os critérios do DSM-IV para melancolia representam uma volta à definição mais antiga – e talvez mais restritiva – do DSM-III¹¹. Os sintomas principais para o diagnóstico de depressão maior no DSM-IV são os mesmos, exceto pela inclusão de anedonia persistente *ou* humor não-reativo, ao passo que o DSM-III requer ambos. Os critérios para melancolia do DSM-IV diferem daqueles do DSM-III-R com respeito à exclusão do item “ausência de transtorno de personalidade pré-mórbido significativo e de resposta anterior ao tratamento e episódio prévio seguido de recuperação completa,” e à inclusão dos itens “culpa excessiva” e “qualidade distinta do humor” (Tabela 1).

Vários autores sugerem, ainda, que o conceito de melancolia deveria ser retomado. Ruiz-Doblado, em uma interessante revisão não-sistemática intitulada *Sacrificing validity for feasibility in psychopathology: Seeing through a dark glass* [Sacrificando a validade pela viabilidade em psicopatologia: Vendo através de uma lente opaca], argumenta que a melancolia é um dos poucos transtornos que permaneceram válidos ao longo de mais de dois milênios no vocabulário psiquiátrico¹². Desde Hipócrates, o termo designa perturbações melancólicas do humor de intensidade singular, sintomas delirantes e sintomas vegetativos (perda de apetite, peso, libido e alteração dos ritmos circadianos)¹².

Rush e Weissenburger afirmaram que “a depressão melancólica é um tipo de depressão que não é precipitada por estresse; possui etiologia biológica; cursa com ausência de resposta a eventos ambientais; responde a terapias somáticas, mas não psicoterapia; é observada em pacientes sem patologias da personalidade; e caracteriza-se por um padrão especial de sintomas”⁹. Os sintomas de retardo psicomotor, insônia tardia, piora pela manhã, perda de peso, agitação psicomotora e culpa são incluídos na maioria dos sistemas diagnósticos⁹.

O grupo australiano de Parker e et al. contribuiu para o aumento da validade do diagnóstico de depressão maior através de vários estudos realizados durante as últimas duas décadas¹³. As características essenciais da melancolia, de acordo com estes autores, incluem retardo psicomotor e qualidade diferenciada do afeto. O grupo defende o resgate do antigo conceito de melancolia em classificações futuras e lamenta o atraso em fazê-lo¹⁴.

Parker e Brotchie, em um artigo especial para um suplemento da Revista Brasileira de Psiquiatria, afirmaram que as características

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para episódio depressivo maior com melancolia de acordo com o DSM-III-R e o DSM-IV

DSM-III-R	DSM-IV
Pelo menos 5 dos seguintes:	Número 1 ou 2 e pelo menos 3 dos itens 3-8:
1. Perda de prazer em todas ou quase todas as atividades	1. Perda de prazer em todas ou quase todas as atividades
2. Ausência de reação a estímulos geralmente prazerosos	2. Ausência de reação a estímulos geralmente prazerosos
3. Depressão geralmente pior pela manhã	3. Depressão geralmente pior pela manhã
4. Despertar cedo	4. Despertar cedo
5. Agitação ou retardo psicomotor acentuado	5. Agitação ou retardo psicomotor acentuado
6. Anorexia ou perda de peso significativa	6. Anorexia ou perda de peso significativa
7. Ausência de transtorno de personalidade significativo antes do primeiro episódio depressivo maior	7. Culpa excessiva ou inapropriada
8. Um ou mais episódios depressivos maiores seguidos de recuperação completa ou quase completa	8. Qualidade distinta de humor deprimido
9. Boa resposta prévia a tratamento antidepressivo somático específico e adequado	

Adaptado de Lafer et al.¹¹

mais comumente encontradas na melancolia são gravidade, retardo psicomotor, ausência de fator precipitante, humor não-reativo, idade maior, ausência de imaturidade ou histeria, personalidade adequada, ausência de hipocondria, qualidade distinta do humor, variações diurnas no humor, características delirantes/paranóides e culpa¹⁵. Os aspectos associados com menos consistência ao fator endógeno nos vários estudos disponíveis são insônia tardia, agitação psicomotora, variações diurnas do humor, perda de peso e sintomas ou personalidade obsessivos.

A estrutura do DSM-IV é principalmente dimensional e a depressão maior é diferenciada dos transtornos depressivos, sobretudo através da gravidade (por exemplo, duração e número de sintomas distinguem transtorno depressivo maior e distímia), cronicidade e relapso. Qualquer tentativa de se descrever a melancolia como entidade distinta está fadada ao fracasso se forem utilizados os critérios diagnósticos do DSM-IV e, assim, a validação da melancolia como um subtipo significativo de depressão é desencorajada¹³⁻¹⁵.

Um corpo crescente de dados apóia a visão de que os transtornos depressivos incluem um grupo de quadros que podem ser diferentes com respeito à atividade do eixo hipotálamo--pituitária-adrenal (HPA), funções imunes e resposta ao tratamento. Além da melancolia, uma gama de transtornos pode ser relacionada ao aumento de ativação no eixo HPA¹⁶. Juruena et al. sugeriram a hipótese de que uma “disfunção de estresse contínuo sistêmico, caracterizada por hiper ou hipoatividade do eixo HPA, exerce um papel em várias condições psicopatológicas”, inclusive

depressão melancólica e depressão refratária ao tratamento^{10,16}. As características clínicas e bioquímicas da depressão, especialmente no subtipo melancólico, lembram bastante aquelas que ocorrem durante o estresse agudo, acompanhadas de ativação do sistema nervoso simpático e do eixo HPA^{2,16,17}.

Nos últimos anos, um movimento importante propôs a reinstauração da definição de melancolia, o estabelecimento de um critério de duração e a inclusão de um critério secundário combinando achados laboratoriais de não-supressão do cortisol, níveis noturnos de cortisol elevados e redução na latência para o sono REM ou outras anormalidades características do sono^{6-11,13-15,18} (ver Tabela 2).

Este estudo teve por objetivo revisar evidências provenientes do Brasil e da América Latina com relevância para a revisão da classificação de transtornos mentais e comportamentais em pacientes com depressão melancólica da CID-10. O propósito desta revisão é focar especificamente a literatura latino-americana e considerar a contribuição particular desta região para a inclusão da melancolia como uma entidade distinta na CID-11.

Método

Duas buscas foram realizadas na literatura. Na primeira, a expressão [“*Melancholy*” OR “*Melancholia*”] foi utilizada nos seguintes bancos de dados eletrônicos: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE; Journals@Ovid Full Text; Books@Ovid; BIOS Previews; ISI Web of Knowledge; ISI Proceedings; EMBASE Classic+EMBASE;

Tabela 2 – Critérios diagnósticos propostos para melancolia (todos devem estar presentes)

A. Episódio de doença com funcionamento reduzido caracterizado por sensação persistente de apreensão e tristeza com comprometimento de atividades cotidianas e persistência por pelo menos duas semanas.
B. Perturbações psicomotoras como agitação e retardo (incluindo estupor e catatonia) ou ambos.
C. Sinais vegetativos (pelo menos dois).
D. Pelo menos um dos seguintes:
- Resultado anormal no teste de supressão com dexametasona ou no teste de hormônio liberador de corticotrofina suprimido por dexametasona (DEX/CRH);
- Altos níveis noturnos de cortisol.
- Latência diminuída para sono REM ou outras perturbações do sono.

Adaptado de Shorter⁶ e Taylor & Fink^{7,18}

MEDLINE; PsycINFO; SCOPUS; SciELO; Psych Articles; IBECs; LILACS; BIREME; e no Índice Psiquiátrico Brasileiro.

Na segunda busca, a mesma expressão foi utilizada em cada um dos bancos de dados em combinação com os nomes de 12 países e com *Latin America* (“*Argentina* OR *Bolivia* OR *Brazil* OR *Chile* OR *Colombia* OR *Costa Rica* OR *Cuba* OR *Mexico* OR *Paraguay* OR *Peru* OR *Uruguay* OR *Venezuela* OR *Latin America*”). A Figura 1 ilustra com detalhes os procedimentos de busca.

Resultados

As buscas através da expressão [“*Melancholy*” OR “*Melancholia*”] combinada ao nome dos 12 países e ao termo *Latin America* forneceram um total de 177 artigos. Os resultados foram refinados através da análise dos resumos dos artigos encontrados. Referências repetidas, dados em duplicidade e artigos com abordagem psicanalítica foram excluídos, bem como artigos escritos em outras línguas que não inglês, espanhol ou português. Os dados de 127 artigos foram extraídos de forma sistemática e transpostos para uma tabela de revisão. Após filtragem com os critérios de exclusão (detalhados na Figura 1), 45 artigos foram selecionados, 12 dos quais foram excluídos devido à repetição entre bancos de dados, e um total de 33 artigos foi incluído nesta revisão. Os artigos selecionados foram então classificados em diferentes categorias para a análise: História, Classificação e Diagnóstico, Neurobiologia e Comorbidades.

1. História

Vidal foi o primeiro a descrever um caso de melancolia, na região do Rio da Prata¹⁹. O caso de Cabrera foi o primeiro caso de melancolia relatado na América Latina. O autor argumenta que a melancolia não poderia ter surgido antes da Renascença: foi necessário que os europeus alcançassem um ponto de ampla distinção pessoal para que se sentissem responsáveis por suas ações através da culpa, que evoluiu para a melancolia¹⁹.

Elferink, em uma revisão não-sistemática, estudou a ocorrência de transtornos mentais entre os incas do Peru antigo²⁰. A ausência de documentos escritos sobre contatos pré-colombianos e a relativa falta de conhecimento médico dos cronistas da época criam dificuldades para a identificação precisa dos tipos de transtornos mentais que existiam entre os incas. A melancolia afetava não somente as pessoas comuns, mas também a família do imperador inca. Os incas consideravam todas as doenças como resultantes de relações perturbadas com forças sobrenaturais e tratavam os transtornos mentais com uma mistura de atos mágicos/religiosos e plantas medicinais. A predominância da melancolia entre os incas separa-os das culturas espanhola e asteca, onde nenhum transtorno mental específico prevalecia²⁰. Silva fez uma revisão sobre o termo melancolia e analisou as dificuldades na definição do transtorno no início da Idade Moderna. O autor estudou as relações da melancolia com a tristeza e, principalmente, com a ocorrência de delírium e fantasias de acordo com a ligação da medicina da alma dos séculos XVI e XVII^{21,22}.

Spanenberg e Juruena, em uma revisão não-sistemática sobre aspectos históricos e nosológicos, relataram que na “escola hipocrática grega, a distímia era considerada parte do conceito de melancolia”²³. Assim, indivíduos letárgicos, ansiosos e inseguros

estariam predispostos ao temperamento melancólico. A revisão menciona que Galeno de Pérgamo (128-201 AC) descreveu a melancolia como uma condição crônica e recorrente, a qual poderia ser uma doença primária do cérebro ou secundária a outras doenças. Sorano de Éfeso descreveu pacientes melancólicos com sintomas de trauma e como sendo paranoídes e deprimidos. Durante a Renascença, Robert Burton publicou o clássico *The Anatomy of Melancholy* [A Anatomia da Melancolia], em 1621. Neste trabalho, Burton listou a idade avançada, o temperamento e a hereditariedade entre as causas da melancolia, além de defini-la como uma causa secundária de doenças do corpo. No século XVIII, William Cullen (1710-1790), sob a influência do Iluminismo, associou a melancolia a uma instabilidade primária do cérebro e sugeriu “contenções” como o melhor remédio contra a agitação. O termo “depressão” surgiu nos dicionários médicos em 1860, recebendo ampla aceitação e restringindo cada vez mais o termo “melancolia”. Esquirol (1772-1840) sugeriu que a palavra “melancolia” deveria ser deixada para os poetas e Berrius afirmava que o termo “depressão” havia suplantado o mais antigo “melancolia” devido à queda fisiológica e metafórica observada nas funções implicadas²³.

2. Classificação e diagnóstico

Del Porto, em uma revisão não-sistemática, investigou as características da melancolia²⁴. O termo “melancolia” tem sido utilizado nas classificações atuais, como o DSM-IV, para designar um subtipo de depressão antes conhecido como “endógeno”, “vital”, “somático” ou “endogenomórfico”. Considerada por muitos como o protótipo ou síndrome nuclear da depressão, a melancolia – ao contrário de outras formas do transtorno – parece ser parte de um grupo mais homogêneo de condições que respondem melhor a tratamentos biológicos e nas quais fatores genéticos seriam os principais determinantes. A revisão deu ênfase aos estudos de Parker et al., os quais chamam atenção para a importância de alterações psicomotoras na melancolia, que constituiriam o elemento principal do transtorno. O conceito de melancolia no DSM-IV foi revisado com relação ao DSM-III-R de modo a tornar-se mais preciso e permitir melhores definições dos subgrupos estudados²⁴. No luto normal, as pessoas em geral ainda mantêm determinados interesses e respondem positivamente ao ambiente quando estimulados de forma adequada. A inibição psicomotora, característica dos estados melancólicos, não é observada no luto. Em uma revisão da literatura sobre estados depressivos, o ítem “retardo psicomotor” foi o denominador comum entre nove sistemas de classificação como um elemento distintivo da melancolia²⁴. As formas mais graves de depressão psicótica foram descritas por Kraepelin e receberam o nome de “melancolia fantástica”. Esta condição envolveria delírios e alucinações intensos, alternância entre estados de ativação e violento estupor acompanhados de leve turvamento da consciência. A imobilidade motora pode apresentar-se como estupor (chamado “estupor melancólico”) ou catalepsia (flexibilidade cêrea). É importante destacar que o estupor melancólico real é muito raramente observado hoje em dia²⁴.

Em uma revisão não-sistemática com o título *Sacrificing validity for feasibility in psychopathology: Seeing through a dark glass*

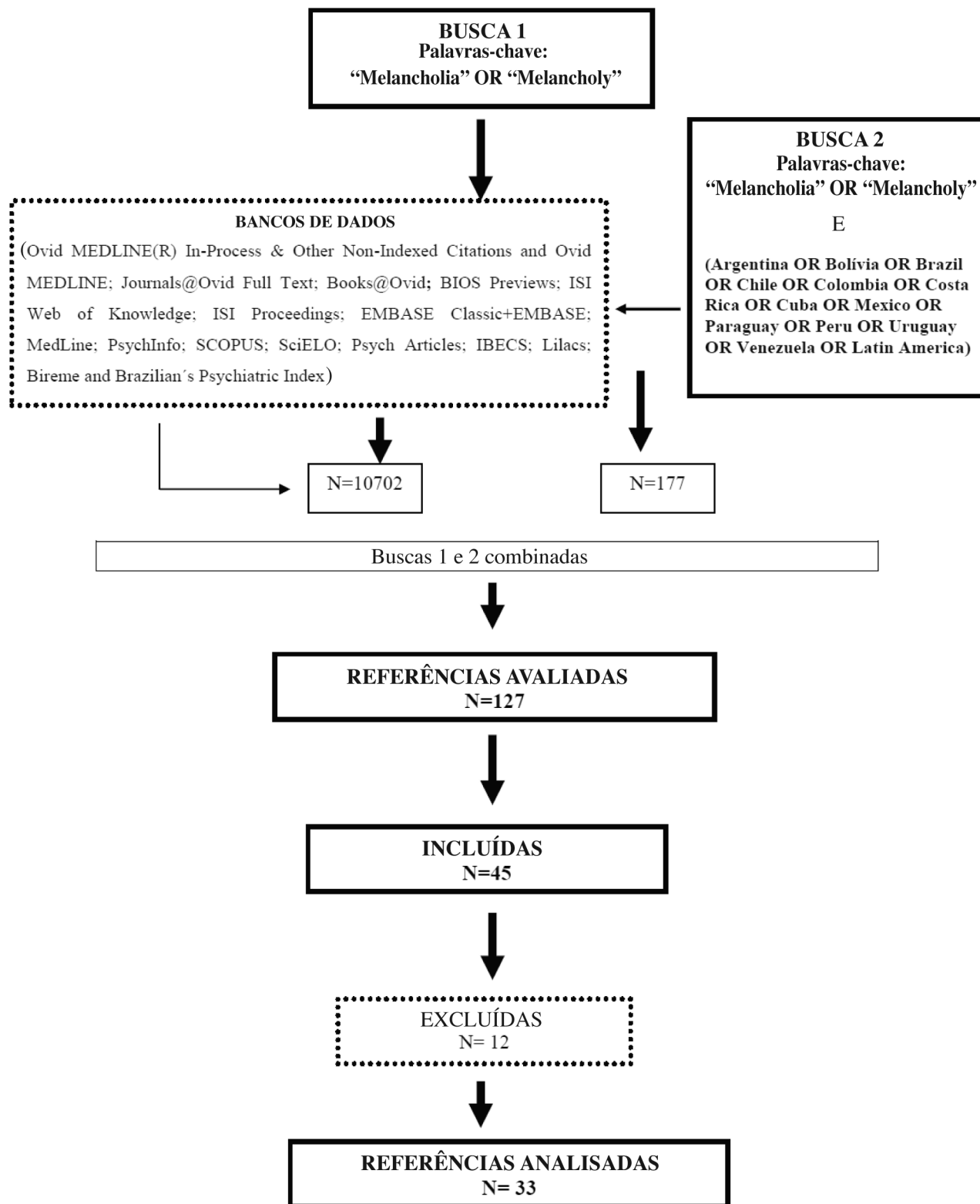


Figura 1 – Fluxograma mostrando a metodologia utilizada para a busca e seleção de artigos.

[Sacrificando a validade pela viabilidade em psicopatologia: Vendo através de uma lente opaca]¹², Ruiz-Doblado debateu o tema da validade nosológica como um exemplo de perda de precisão diagnóstica entre a melancolia e a depressão maior.

Pinzon Sanchez, em um grande estudo epidemiológico conduzido na década de 1970 na Colômbia, relatou uma alta incidência de estados depressivos em uma clínica psiquiátrica daquele país²⁵. O número total de pacientes envolvidos foi de 48.101, acompanhados por um período de dois anos e meio, e os dados foram apresentados em termos de sexo, idade, estado civil, frequência de consultas e serviços recebidos. Os transtornos depressivos responderam por 75,3% de todos os casos e os seguintes problemas foram encontrados: neurose depressiva (43,2%), melancolia involuntária (13,8%), neurose hipocondríaca (11,9%) e distímia cerebral (6,4%). Não foi possível determinar as razões subjacentes à alta incidência de transtornos depressivos nesta área geográfica²⁵.

Dratcu et al., em um estudo caso-controle²⁶, enfatizaram a importância de investigações transculturais em psiquiatria e revelaram a necessidade de instrumentos padronizados para diagnosticar e avaliar a depressão. Os autores descreveram a primeira aplicação da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS, na sigla em inglês) em pacientes brasileiros, comparando os resultados àqueles obtidos através da Escala de Depressão de Hamilton, da Escala Análoga Visual de Humor (auto-administrada) e da avaliação clínica global por psiquiatras brasileiros independentes. Foram verificadas correlações entre a MADRS e os outros três instrumentos de avaliação, indicando que este é um instrumento útil e operacional para a avaliação de pacientes deprimidos. Além disso, todos os pacientes, exceto um, preencheram os Critérios Diagnósticos de Pesquisa (CDP) para o subtipo endógeno de transtorno depressivo maior. Na realidade, uma análise cuidadosa e a aplicação prática destes critérios diagnósticos levaram à observação de uma sobreposição entre o diagnóstico de transtorno depressivo maior e seu subtipo endógeno. Naquele estudo, publicado no *British Journal of Psychiatry* em 1987²⁶, os autores afirmaram que os critérios do DSM-III e os CDP são ainda temas de discussão e controvérsia e não devem ser utilizados como padrões-ouro para o diagnóstico. Os autores sugeriram que é possível que os psiquiatras clínicos tenham dado ênfase às características endógenas no diagnóstico de depressão, aproximando-se da descrição clássica de melancolia²⁶.

Calil, em uma revisão não-sistemática, examinou o conceito latino-americano de depressão e apresentou uma proposta brasileira²⁷. A autora argumentou que os diagnósticos de depressão aumentaram substancialmente durante as últimas décadas, o que comprometeria sua validade. Na verdade, embora o humor deprimido seja considerado uma característica central da depressão, o transtorno envolve ainda alterações cognitivas, comportamentais e somáticas. Um modelo conceitual de depressão baseado em uma abordagem diagnóstica bi-dimensional foi proposto por Sonenreich et al.²⁸. De acordo com este modelo, a depressão refere-se à lentificação das funções psicomotoras (movimento, pensamento, discurso, percepção) e ao estreitamento do campo interno da experiência. A lentificação biológica, vital, é experimentada como um “peso”, refletindo, assim, estados

normais ou patológicos. O campo interno da experiência diz respeito à atividade psíquica global ou à síntese do processamento de informações fornecidas pelo corpo e pelo ambiente e dos significados atribuídos às suas relações. Este modelo concebe o afeto como uma qualidade da experiência, e não como uma função psicológica, permitindo diversas abordagens em pesquisa. O relacionamento entre as dimensões do campo interno da experiência e a velocidade das funções psicomotoras resulta na separação entre depressão, ansiedade (um afeto típico para alguns investigadores) e mania. Alguns estudos buscaram validar este modelo conceitual^{127,28}.

Banzato, em uma revisão não-sistemática, investigou temas sobre classificação em psiquiatria: o movimento em direção à CID-11 e ao DSM-V²⁹. A análise de estudos taxométricos reforça a utilização de modelos categóricos para explicar alguns transtornos (como melancolia e transtornos alimentares) e de modelos dimensionais para outros (tais como depressão, ansiedade generalizada e transtorno de estresse pós-traumático), apoiando, portanto, uma visão pluralista das classificações psiquiátricas. Além disso, como um taxon não requer uma causa biológica, o autor recomenda que o tema “categórico versus dimensional” e o problema da causalidade sejam tratados de forma separada²⁹.

Lafer et al., utilizando a metodologia caso-controle, estudaram 176 pacientes consecutivos com depressão unipolar, dos quais 40 (22,7%) preenchiam os critérios diagnósticos do DSM-III-R e 29 (16,5%) preenchiam os critérios do DSM-IV para o especificador de melancolia¹¹. Pacientes com melancolia de acordo com o DSM-IV tiveram maiores escores médios em dimensões de gravidade clínica comparados àqueles que preencheram os critérios do DSM-III-R. Os dados sugerem que os critérios diagnósticos para melancolia constantes do DSM-IV são mais restritivos e definem uma população com depressão mais grave do que os critérios do DSM-III-R.

Gentil et al., em um estudo caso-controle, compararam a eficácia e tolerabilidade de antidepressivos em pacientes ambulatoriais com depressão maior com e sem melancolia³⁰ através de uma abordagem multicêntrica, randomizada e duplo-cega para grupos paralelos realizada durante oito semanas. Os pacientes com depressão maior de acordo com o DSM-IV, escore mínimo de 20 na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D, na sigla em inglês) de 21 ítems e com sintomas depressivos por pelo menos um mês foram incluídos. As variáveis primárias de eficácia foram os escores finais na HAM-D, MADRS, e na escala de Impressão Clínica Global (ICG). No total, 116 pacientes foram distribuídos aleatoriamente e 115 foram avaliados. Análises adicionais foram realizadas para subgrupos de pacientes, conforme descrito a seguir: pacientes com e sem longa duração do episódio atual (definida como maior ou igual à mediana: 20 semanas); com e sem longa duração de transtorno depressivo desde o primeiro episódio, conforme determinado através da SADS-L (igual ou maior que a mediana: sete anos); e com ou sem melancolia (de acordo com os critérios do DSM-IV). Os escores pré-tratamento na HAM-D, MADRS, SCL-90 e de gravidade do transtorno de acordo com a ICG foram significativamente maiores no subgrupo com melancolia ($p < 0,05$)³⁰.

A Associação Médica Brasileira, através de uma revisão sistemática,

propôs diretrizes para o tratamento da depressão, descrevendo taxas de prevalência, dados demográficos, incapacitação, diagnósticos e subdiagnósticos, eficácia de tratamento farmacológico e psicoterápico e custos e efeitos colaterais de diferentes classes de medicações disponíveis no Brasil^{31,32}.

Utilizando uma abordagem transcultural, Fleck et al. aplicaram a HAM-D em 130 pacientes internados com depressão na França e no Brasil³³. Os itens foram submetidos a uma análise fatorial, a qual revelou três fatores na França e quatro no Brasil. O primeiro fator incluía os sintomas principais de depressão (características melancólicas) em ambas as amostras. Diferenças qualitativas e quantitativas entre as amostras brasileira e francesa foram observadas com relação ao fator ansiedade. Itens relacionados à insônia apareceram como outro fator nos dois grupos. A análise de componentes principais para os pacientes com depressão nos dois países apresentou uma estrutura similar. As diferenças observadas diziam respeito ao modo de distribuição dos itens relacionados à ansiedade³³.

Caldieraro, em uma dissertação de mestrado, comparou a prevalência de sintomas psicóticos na depressão melancólica e não-melancólica em 181 pacientes com transtorno depressivo maior unipolar³⁴. Os diagnósticos de melancolia foram feitos através dos critérios do DSM-IV-TR e do sistema CORE para medida de perturbação psicomotora. Os pacientes melancólicos diferiram dos não-melancólicos com respeito à gravidade de sintomas, ideação suicida, comorbidades do eixo I, estilos de personalidade e medidas de cuidados parentais. Os resultados indicaram uma porcentagem muito mais alta de pacientes com diagnóstico de melancolia do que as medidas do CORE. A prevalência de psicose foi significativamente maior em pacientes melancólicos. Foi observada uma graduação na intensidade dos sintomas depressivos entre pacientes melancólicos e não-melancólicos, a qual não sofreu influência de estados psicóticos³⁴.

Busnello et al., em um estudo transversal, avaliaram a *Version for Primary Care* [Versão para Atenção Primária] da CID-10 (CID-10 PC), preparada pela Divisão de Saúde Mental da Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁵. Médicos generalistas da comunidade (MGC) foram treinados no uso desta versão e realizaram um ensaio de campo idealizado pela OMS. A confiabilidade dos diagnósticos em saúde mental atribuídos por nove pares de MGC a 460 pacientes durante a primeira consulta, avaliada através do Kappa de Cohen, foi de 0,79 (IC 95%: 0,69-0,88), mas os índices para depressão (F31) e para transtorno misto ansioso e depressivo (F41.2) foram mais baixos: 0,66 (IC 95%: 0,57-0,75) e 0,42 (IC 95%: 0,38-0,56)³⁵.

3. Neurobiologia

Em um estudo pioneiro com o nome de *A Dualistic Approach to Some Biochemical Problems in Endogenous Depressions* [Abordagem Dualista de Alguns Problemas Bioquímicos nas Depressões Endógenas], Bueno e Himwich descreveram a depressão vital como uma síndrome que incluía melancolia, falta de interesse, retardo psicomotor, vitalidade diminuída e ideação suicida misturada a idéias delirantes de culpa e desamparo que poderiam resultar de alterações nos metabólitos indólicos, os quais estão aumentados na depressão inibida e diminuídos no tipo agitado¹.

Esta abordagem dualista deve fornecer uma explicação para os dados conflitantes relativos ao metabolismo de monoaminas nas depressões endógenas encontrados em laboratório e na prática clínica. As ações clínicas dos diferentes tipos de terapia empregados no manejo das depressões endógenas, como inibidores de MAO, derivados de iminodibenzil e eletroconvulsoterapia também podem encontrar explicação nesta concepção dualista¹.

Estudos iniciais realizados na década de 1980 propuseram o uso do teste de supressão com dexametasona (TSD) como ferramenta auxiliar no diagnóstico do subtipo melancólico de depressão e apontaram para a alta especificidade do TSD na melancolia^{10,36}. Nos anos 90, no entanto, vários estudos observaram que a sensibilidade do TSD para o diagnóstico do subtipo melancólico de depressão maior conforme definido pelo DSM-III era baixa (35-45%), embora sua especificidade fosse alta (70-89%)^{10,16}.

Em um estudo prospectivo, Dratcu e Calil aplicaram o TSD em 40 pacientes deprimidos, 40 voluntários saudáveis e 40 pacientes com outros transtornos psiquiátricos, além de utilizarem três escalas diferentes para avaliação da depressão (MADRS, HAM-D e Escala Analógica Visual de Humor)³⁷. Os autores demonstraram diferenças entre pacientes supressores e não-supressores relacionadas à gravidade e resposta ao tratamento e concluíram que variações no eixo HPA parecem ser estado-dependentes, com tendência de melhorar com a remissão da síndrome depressiva³⁷.

Jurueña et al. descreveram um feedback negativo no eixo HPA resultando em altas concentrações de cortisol, como observado na melancolia³⁸. Consoante com a presença de resistência do receptor glicocorticóide (RG) na depressão maior, os autores relataram que, apesar de terem maiores concentrações plasmáticas de cortisol em relação aos controles, os pacientes com depressão melancólica não apresentaram aumento nos níveis plasmáticos de sialiltransferases. As sialiltransferases são uma família de enzimas que participam da cadeia metabólica dos oligossacarídeos e são estimuladas por glicocorticóides via RG^{16,39}.

Mello e colaboradores, em uma revisão não-sistemática, relataram que a depressão (melancolia) está ligada à hipercortisolemia em muitos pacientes, mas que nem todos apresentam esta disfunção do eixo HPA⁴⁰. Os autores concluíram, além disso, que o “teste de supressão com dexametasona não é o teste mais preciso para mensurar a função do eixo [HPA], e seu uso nos primeiros estudos publicados provavelmente comprometeu os resultados”⁴⁰. Jurueña et al. argumentaram que a “hipercortisolemia ocorre frequentemente em pacientes com depressão grave, melancólica, dos tipos psicótico e não-psicótico; está ligada à presença de polimorfismo na região promotora do gene transportador de serotonina, histórico de abuso ou negligência durante a infância ou outras experiências significativamente perturbadoras, como a perda de um dos pais, e ao temperamento, que levam a alterações na resposta ao estresse”⁴¹. Os autores concluíram que “alterações no eixo [HPA] dependem de fatores como gravidade e tipo da depressão, genótipo, histórico de exposição ao estresse, temperamento e, provavelmente, resiliência”. Acredita-se que todos estes fatores reunidos formam um endofenótipo com maior propensão para a depressão⁴¹.

Em um estudo caso-controle, Contreras e colaboradores avaliaram 40 pacientes internados (19 psicóticos e 21 não-psicóticos) em

episódio de depressão maior com melancolia de acordo com os critérios do DSM-III-R⁴². O TSD e os testes de resposta do hormônio estimulante da tireóide ao hormônio liberador de tireotrofina (TSH e TRF, nas siglas em inglês) e de resposta do hormônio de crescimento ao fator liberador do hormônio de crescimento (GH e GRF, nas siglas em inglês) foram realizados em todos os 40 pacientes. Os dados relativos à instabilidade do eixo HPA demonstraram alterações em aproximadamente 80% dos 40 pacientes com melancolia e que tais alterações poderiam estar relacionadas à presença de sintomas psicóticos. Cerca de 20% da amostra total (15,8% com depressão psicótica e 23,9% com depressão não-psicótica) estavam livres de perturbações nos eixos hormonais. Na amostra com pacientes melancólicos, 80% tinham problemas em pelo menos um dos eixos hormonais, 40% em dois eixos e 5% em todos os três eixos avaliados⁴².

Juruena e Cleare, em uma revisão não-sistemática da literatura que se seguiu à publicação do DSM-IV e da CID-10, concluíram que os resultados disponíveis “dão forte apoio à validade da depressão com características atípicas como entidade distinta da melancolia e da depressão sem características atípicas ou melancólicas”⁴³. Os autores argumentaram que pacientes “com depressão melancólica tendem a se

sentir pior pela manhã, enquanto aqueles com depressão atípica sentem-se piores no início da noite. Enquanto o debate sobre os melhores critérios clínicos para depressão atípica continua, os dados existentes sugerem que a patofisiologia neuroendócrina é diferente ou mesmo oposta àquela observada em pacientes com depressão melancólica”⁴³ (ver detalhes na Tabela 3). Sabe-se que a atividade exagerada do eixo HPA e a hiper-função noradrenérgica estão relacionadas à depressão melancólica, com altos níveis plasmáticos de cortisol e evidências de um forte impulso sobre o fator liberador de corticotrofina (CRF, na sigla em inglês)⁴⁴. Além do eixo HPA, diferentes alterações no sistema serotoninérgico também podem exercer um papel importante na melancolia. Os autores argumentaram que “o subtipo melancólico com atividade noradrenérgica e do eixo HPA exacerbadas pode estar associado à redução da função do auto-receptor 5-HT1A e, portanto, à ativação potencializada do eixo HPA, bem como à uma resposta imune de fase aguda. Esta última contribuiria para a estimulação do eixo HPA e reduziria a inibição por feedback negativo dos receptores de corticosteróides. A hipercortisolemia resultante poderia prejudicar ainda mais as funções do receptor 5-HT1A criando um círculo vicioso, o qual não pode ser efetivamente quebrado pela maioria dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS)”^{40,43}. Tem

Tabela 3 – Diferenças clínicas entre melancolia e depressão atípica

	Melancolia	Depressão atípica
Sintomas		
Nível de ativação	Hiperativação	Hipoativação, apatia
Ansiedade	Ansiedade presente	Geralmente sem ansiedade
Reatividade	Não-reatividade relativa ao ambiente	Reatividade ao ambiente
Memória emocional	Predominância de memórias emocionais dolorosas	Relativamente sem contato com o passado
Cognição	Concentração diminuída, perseveração	Perda de foco
Comportamento	Mudança para comportamentos relativamente bem ensaiados	Desmotivação, inatividade
Forte ligação com Bipolar II	Não	Sim
Neurovegetativos		
Sono	Sono total reduzido; má qualidade	Sono total aumentado; má qualidade
Apetite	Alimentação reduzida, perda de peso	Alimentação aumentada, ganho de peso
Nível de energia	Nível variável de energia expressa	Letargia e fadiga acentuadas
Libido	Diminuída	Diminuída
Variação diurna	Pior pela manhã	Pior ao entardecer/início da noite
Neuroendócrinos		
Eixo HPA	Ativação central	Hipoatividade mediada centralmente
Liberação de cortisol	Alta	Baixa
CRF	Alto	Baixo
Teste de supressão com dexametasona	Baixa supressão	Alta supressão
Resposta à prednisona	-	Sim
Autonômicos		
Atividade simpática	Aumentada	Diminuída
Composição corporal		
Índice de Massa Corporal (IMC)	Normal	Alto
Massa corporal magra	Diminuída (sarcopenia)	Normal
Gordura corporal total	Normal ou aumentada	Aumentada
Função imune	Imunosupressão relativa	Relativo aumento
Sequelas médicas		
Doença cardíaca	Doença cardíaca isquêmica prematura	Doença cardíaca isquêmica prematura
Osteoporose	Osteoporose prematura	Ossos normais
Infecções/inflamações	Suscetibilidade aumentada para infecções	Suscetibilidade aumentada para inflamações
Neurodegeneração	Hipocampo/córtex pré-frontal medial	?

Adaptado de Juruena & Cleare⁴⁴

sido sugerido que, enquanto a depressão maior típica (melancólica) caracteriza-se por ativação excessiva dos sistemas fisiológicos de estresse, do sistema noradrenérgico no locus coeruleus e do eixo HPA, alterações opostas estariam presentes na depressão atípica⁴³. Este transtorno neuroendócrino quase completamente oposto, com atividade HPA e secreção de CRF reduzidas, mediado por um aumento do feedback negativo pelo cortisol e pela função hiponadrenérgica, foi descrito pela primeira vez há mais de 15 anos na depressão atípica e diversos estudos desde então têm fornecido subsídios para a evidência de hipofunção do eixo HPA neste subgrupo de pacientes deprimidos. Enquanto aqueles com depressão melancólica deixam de suprimir a liberação de cortisol após a dexametasona, pacientes com depressão atípica apresentam aumento na supressão do cortisol⁴³.

4. Comorbidades

Soares e colaboradores abordaram a evolução histórica do conceito de melancolia em relação ao climatério em um trabalho de revisão, examinando imprecisões diagnósticas, heterogeneidade, psicopatologia clínica e repercussões sobre a terapêutica proposta⁴⁴. Neste trabalho, os autores discutiram a etiologia e as correlações com condições clínicas na peri-menopausa, além de modelos para uma melhor compreensão do fenômeno.

Em um estudo transversal, o grupo de De Medeiros investigou 354 mulheres na menopausa⁴⁵. Os autores avaliaram sintomas ginecológicos e mentais e transtornos concomitantes. Sintomas como rubor, ansiedade, perda de memória e pouca energia foram relatados por aproximadamente 60% da amostra. Choro, depressão, melancolia e sonolência foram recorrentes. Os sintomas de menopausa, psico-sexuais e vasomotores foram os mais predominantes. Os rubores foram associados à ansiedade, perda de memória, choro, depressão e melancolia⁴⁵.

De Lorenzi e Saciloto, em um estudo transversal sobre fatores relacionados à frequência de atividade sexual em 206 mulheres no período pós-menopausa, observou que os sintomas de menopausa associados à atividade sexual eram “rubores ($p = 0,05$), irritabilidade ($p = 0,04$), melancolia/tristeza ($p = 0,04$), artralgia/mialgia ($p < 0,01$), e fraqueza/cansaço ($p < 0,01$)”⁴⁶. Os autores concluíram que seus achados “concordam com a hipótese de que a sexualidade de mulheres no climatério não é influenciada apenas por fatores relacionados ao hipostrogenismo, mas também por aspectos psicossociais e culturais associados ao próprio processo de envelhecimento”⁴⁶.

Conclusão

Com base nesta revisão da literatura, pode-se concluir que a confiabilidade inter-avaliadores e teste-reteste e a consistência interna das várias categorias diagnósticas da CID e do DSM são bastante altas. Clínicos e pesquisadores ao redor do mundo podem, portanto, comunicar-se de maneira mais apropriada e eficiente, utilizando ferramentas de avaliação comuns e nomenclaturas semelhantes. No entanto, ao passo que a confiabilidade não compromete substancialmente a validade de categorias diagnósticas como a esquizofrenia e o transtorno obsessivo-compulsivo, vários autores não têm a mesma postura com relação a outros construtos novos como depressão maior, distímia, e transtornos de ansiedade e personalidade. Esta

observação fala em favor do resgate de conceitos fenomenológicos tradicionais ou clássicos, como a melancolia, capazes de fornecer critérios diagnósticos operacionais que possam manter o alto nível de concordância alcançado entre os clínicos sem sacrificar a validade das categorias. A ausência de correlações entre dados clínicos e biológicos continua a ser, de acordo com vários autores, um dos grandes problemas não resolvidos da psiquiatria atual, e poderia ser solucionada através do resgate do valor da análise psicopatológica tradicional baseada na avaliação clínica fundamental e detalhada, que deveria estar na base da pesquisa etiológica e das decisões de tratamento.

Para que seja diagnosticado com transtorno depressivo maior, o paciente deve relatar humor deprimido ou perda de interesse em atividades prazerosas por um período de duas semanas, junto com outros itens de uma lista com nove sintomas (três ou mais sintomas caso os dois primeiros estejam presentes). Um conceito amplo certamente não contribui para o teste de hipóteses sobre a etiologia da depressão e a resposta aos tratamentos biológicos, e tampouco serve para auxiliar na decisão de medicar ou não os pacientes que preenchem estes critérios.

O conceito de melancolia é muito mais preciso e, portanto, possui maior valor preditivo na avaliação da resposta terapêutica aos antidepressivos, por exemplo. Os autores concluem que a melancolia é um diagnóstico para a vida toda, caracteristicamente com episódios recorrentes. Na classificação atual, a melancolia é geralmente vista em pacientes graves com transtorno depressivo maior e transtorno afetivo bipolar. De acordo com nosso entendimento, estas manifestações referem-se à definição de melancolia como um “especificador” do DSM, o qual não fornece uma descrição clara dos sintomas que definem a melancolia como um subtipo de sintomas de depressão maior.

Juruena et al. argumentaram que “o problema principal do diagnóstico é o fato de que os sistemas elaborados de classificação existentes hoje são totalmente baseados em descrições subjetivas de sintomas”⁴⁷. Esta fenomenologia detalhada inclui a descrição de múltiplos subtipos clínicos; no entanto, não existem características biológicas que façam a distinção entre estes subtipos”⁴⁷. Os autores acreditam que “uma abordagem de pesquisa que descreva achados neurobiológicos confiáveis baseados em síndromes psicopatológicas será mais sólida em comparação com um sistema não-etiológico de classificação. Abordagens integradas para a compreensão de temas complexos de saúde podem transcender as barreiras das disciplinas e do conhecimento e fornecer oportunidades para observar os fenômenos de perspectivas diversas. Um futuro sistema de critérios diagnósticos no qual a etiologia e a fisiopatologia sejam essências para a tomada de decisões diagnósticas aproximaria a psiquiatria de outras especialidades da medicina”⁴⁷.

Conclui-se que a relação entre a melancolia e as síndromes depressivas é uma boa ilustração de um tema que pode ser esclarecido dentro de uma perspectiva abrangente. Os artigos latino-americanos descrevem características clínicas da melancolia que foram validadas através de testes fisiológicos e avaliação da resposta ao tratamento e oferecem um paradigma histórico, mais sistemático e operacionalmente confiável para a classificação de transtornos psiquiátricos do que as listas de sintomas atuais da CID-10 e do DSM-IV.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Mario F. Juruena	FMRP-USP	FAEPA* CNPq** FAPESP** FAPESP***	Novartis	Pfizer AstraZeneca	-	WHO	-
Helena M. Calil	UNIFESP	AFIP**	Eli-Lilly* Boehringer-Ingelheim* AstraZeneca* Abbot* Torrent* Lundbeck* GSK*	-	-	FAPESP CNPq CAPES CLANP	-
Marcelo P. Fleck	UFRGS	CNPq*** FIPE-HCPA***	CNPq*	-	-	-	-
Jose A. Del Porto	UNIFESP	FAPESP	Instituto Lundbeck	AstraZeneca Pfizer SEM Novartis Abbott	-	-	-

* Modesto

** Significativa

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

Nota: FMRP-USP = Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul; FAEPA = Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; AFIP = Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa; FIPE-HCPA = Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; CLANP = Colégio Latinoamericano de Neuro-Psicofarmacologia.

Mais informações, consultar as Instruções aos Autores.

Referências

- Bueno JR, Himwich HE. A dualistic approach to some biochemical problems in endogenous depressions. *Psychosomatics*. 1967;8(2):82-94.
- Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature Rev Neurosci*. 2001;2(5):343-51.
- Katz MM, Secunda SK, Hirschfeld RM, Koslow SH. NIMH clinical research branch collaborative program on the psychobiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36:765-71.
- American Psychiatric Association - APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
- World Health Organization - WHO. *The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnosis guidelines*. In: International classification of diseases, 10th rev. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
- Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;115(433):5-13.
- Taylor MA, Fink M. *Melancholia: the diagnosis, pathophysiology and treatment of depressive illness*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006.
- Piccoloto N, Wainer R, Benvegnú L, Juruena M. "Outcome and prognosis in depression: Comparative among mood disorders". *Rev Psiquiatr Clín*. 2000;27(2):93-103.
- Rush JA, Weissenburger MA. Melancholic symptoms features and DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 1994;151:489-98.
- Juruena MF. *The neurobiology of treatment resistant depression: role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and glucocorticoid and mineralocorticoid receptor function* [thesis]. University of London, KCL-Institute of Psychiatry; 2007.
- Lafer B, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Fava M. Outpatients with DSM-III-R versus DSM-IV melancholic depression. *Compr Psychiatry*. 1996;37(1):37-9.
- Ruiz-Doblado S. Sacrificing validity for feasibility in psychopathology: Seeing through a dark glass. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2010;48(3):232-44.
- Parker G, Hadzi-Pavlovic D, editors. *Melancholia: a disorder of movement and mood*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1996.
- Parker G, Fink M, Shorter E, Taylor MA, Akiskal H, Berrios G, Bolwig T, Brown WA, Carroll B, Healy D, Klein DF, Koukopoulos A, Michels R, Paris J, Rubin RT, Spitzer R, Swartz C. Issues for DSM-5: Whither Melancholia? The case for its classification as a distinct mood disorder. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):745-7.
- Parker G, Brotchie H. Major depression invites major concerns. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(Suppl 1):S3-6.
- Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. *Rev Bras Psiquiatr*. 2004;26(3):189-201.
- Gold PW, Licinio J, Wong ML, Chrousos GP. Corticotropin releasing hormone in the pathophysiology of melancholic and atypical depression and in the mechanism of action of antidepressant drugs. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;771:716-29.
- Taylor MA and Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Dis*. 2008;105(1-3):1-14.
- Vidal G. El primer caso de melancolia en el Rio de la Plata. *Acta Psiquiatr Psicol Am Lat*. 1993;39(1):75-8.
- Elferink, Jan G. R. Mental disorder among the Incas in ancient Peru. *Hist Psychiatry*. 1999;10(39, Pt 3):303-18.
- Silva, Paulo José Carvalho da. The unsubmitiveness to the pathos enjoyment or how to disarm the melancholic's resistance. *Rev Latinoam Psicopatol Fundam*. 2010;13(1):116-27.
- Silva, Paulo José Carvalho da. A cold, dry dream: considerations on melancholia. *Rev Latinoam Psicopatol Fundam*. 2008;11(2):286-97.
- Spanemberg L, Juruena MF. Dysthymia: historical and nosological characteristics and its relationship with major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2004;26:300-11.
- Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr*. 1999;21(Supl 1):S6-10.
- Pinzon Sanchez, M. The prevalence of depressive states in the psychiatric consultations of the I.C.S.S. *Sectional Office Manizales Rev Colombiana Psiquiatr*. 1977;6(1):43-6.
- Dratcu L, Da Costa Ribeiro L, Calil HM. Depression assessment in Brazil- the first application of the montgomery-asberg depression rating scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150:797-800.

27. Calil HM. Latin American Concept of Depression – A Brazilian Proposal. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7(Suppl 1):S77.
28. Sonenreich C, Estevão G, Altenfelder Silva Filho LM. *Psiquiatria: Propostas, notas, comentários.* São Paulo: Lemos Editorial; 1999. 199p.
29. Banzato CE. Classification in psychiatry: the move towards ICD-11 and DSM-V. *Curr Opin Psychiatry.* 2004;17:497-501.
30. Gentil V, Kerr-Correa F, Moreno R, D'Arrigo Busnello E, De Campos JA, Juruena MF, Lafer B, Moreno DH, Rosa LCR, Tiosso A, Benedictis E. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol.* 2000;14(1):61-66.
31. Fleck MP, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25(2):114-22.
32. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF, Hetem LA. Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (complete version). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(Suppl 1):S7-17.
33. Fleck MP, Chaves ML, Poirier-Littré MF, Bourdel MC, Loo H, Guelfi JD. Depression in France and Brazil: factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Scale in inpatients. *J Nerv Ment Dis.* 2004;192(2):103-10.
34. Caldieraro MA. *Avaliação de um novo modelo para classificação dos transtornos depressivos* [dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
35. Busnello ED, Tannous L, Gigante L, Ballester D, Hidalgo MP, Silva V, Juruena M, Dalmolin A, Baldisserotto G. "Diagnostic reliability of mental disorders of the International Classification of Diseases - primary care". *Rev Saude Publica.* 1999;33(5):487-94.
36. Carroll BJ, Martin FI, Davies B. Pituitary-adrenal function in depression. *Lancet.* 1968;(1):1373-4.
37. Dratcu L, Calil HM. The dexamethasone suppression test: Its relationship to diagnoses, severity of depression and response to treatment. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989;13:99-117.
38. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. Prednisolone suppression test in depression: prospective study of the role of HPA axis dysfunction in treatment resistance. *Br J Psychiatry.* 2009;194(4):342-9.
39. Juruena MF, Cleare AJ, Bauer ME, Pariante CM. Molecular mechanism of GR sensitivity and relevance for affective disorders. *Acta Neuropsychiatrica.* 2003;15:354-67.
40. Mello AF, Juruena MF, Pariante CM, Tyrka Audrey R, Price Lawrence H, Carpenter Linda L, Del Porto JA. Depression and stress: is there an endophenotype?. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 1):S13-8.
41. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos A, Cleare AJ. The development and application of the prednisolone suppression test in psychiatry: a novel tool for assessing glucocorticoid and mineralocorticoid receptor function. *Mind Brain J Psychiatry.* 2010;1(1):115-22.
42. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G. Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Dis.* 2007;100(1-3):65-73.
43. Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 1):S19-26.
44. Soares CN, Almeida AMM, Silva MG. Depression and menopause: a century after "climacteric melancholia". *Rev Psiquiatr Clin.* 2005;22(2):45-50.
45. de Medeiros SF, de Medeiros MM, de Oliveira VN. Climacteric complaints among very low-income women from a tropical region of Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2006;124(4):214-8.
46. De Lorenzi DR, Saciloto B. Factors related to frequency of sexual activity of postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):256-60.
47. Juruena MF, Marques AH, Mello AF, Mello MF. Paradigm for understanding and treating psychiatric illness. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 1):S1-2.