

Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 2ª parte: tratamento de manutenção do transtorno depressivo maior e tratamento dos transtornos depressivos crônicos e das depressões subliminares

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. Review

MICHAEL BAUER¹, PETER C. WHYBROW¹, JULES ANGST², MARCIO VERSIANI³, HANS-JÜRGEN MÖLLER⁴, FORÇA-TAREFA DA WFSBP SOBRE DIRETRIZES DE TRATAMENTO PARA TRANSTORNOS DEPRESSIVOS UNIPOLARES⁵

¹ Universidade da Califórnia Los Angeles (UCLA), Instituto e Hospital Neuropsiquiátrico, Departamento de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Los Angeles, CA, EUA

² Universidade de Zurique, Departamento de Psiquiatria, Zurique, Suíça

³ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Departamento de Psiquiatria, Rio de Janeiro, Brasil

⁴ Universidade de Munique, Departamento de Psiquiatria, Munique, Alemanha

⁵ Força-Tarefa da WFSBP sobre Diretrizes de Tratamento para Transtornos Depressivos Unipolares

Peter C. Whybrow (Presidente, EUA), Jules Angst (Presidente Conjunto; Suíça), Marcio Versiani (Presidente Conjunto; Brasil), Michael Bauer (Secretário; EUA/Alemanha), Hans-Jürgen Möller (Ex-Presidente da WFSBP; Alemanha), Hervé Allain (França), Ian Anderson (Reino Unido), José L. Ayuso-Gutierrez (Espanha), David Baldwin (Reino Unido), Per Bech (Dinamarca), Otto Benkert (Alemanha), Michael Berk (Austrália), Istvan Bitter (Hungria), Marc L. Bourgeois (França), Graham Burrows (Austrália), Giovanni Cassano (Itália), Marcelo Cetkovich-Bakmans (Argentina), John C. Cookson (Reino Unido), Delcir da Costa (Brasil), Mihai D. Gheroghe (Romênia), Gerardo Heinze (México), Teruhiko Higuchi (Japão), Robert M. Hirschfeld (EUA), Cyril Höschl (República Tcheca), Edith Holsboer-Trachsler (Suíça), Siegfried Kasper (Áustria), Cornelius Katona (Reino Unido), Martin B. Keller (EUA), Parmanand Kulhara (Emirados Árabes Unidos), David J. Kupfer (EUA), Yves Lecrubier (França), Brian Leonard (Irlanda), Rasmus W. Licht (Dinamarca), Odd Lingjaerde (Noruega), Henrik Lublin (Dinamarca), Julien Mendlewicz (Bélgica), Philip Mitchell (Austrália), Eugene S. Paykel (Reino Unido), Stanislaw Puzynski (Polônia), A. John Rush (EUA), Janusz K. Rybakowski (Polônia), Isaac Schweitzer (Austrália), Jürgen Unützer (EUA), Per Verstergaard (Dinamarca), Eduard Vieta (Espanha), Kazuo Yamada (Japão)

Este manuscrito é uma tradução do trabalho publicado em 2005 realizada com a autorização dos respectivos autores.

Tradução: Dra. Vilma Ribeiro de Souza Varga

Revisão técnica: Dr. Orestes Forlenza

Resumo

Estas diretrizes práticas para o tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares foram desenvolvidas por uma Força-Tarefa internacional da Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (WFSBP). O objetivo ao desenvolver tais diretrizes foi rever sistematicamente todas as evidências existentes referentes ao tratamento de transtornos depressivos unipolares e produzir uma série de recomendações práticas com significado clínico e científico, baseadas nas evidências existentes. Têm como objetivo seu uso por todos os médicos que atendam e tratem pacientes com essas afecções. Os dados usados para o desenvolvimento das diretrizes foram extraídos primariamente de várias diretrizes e painéis nacionais de tratamento para transtornos depressivos, bem como de metanálises e revisões sobre a eficácia dos antidepressivos e outras intervenções de tratamento biológico identificadas por uma busca no banco de dados MEDLINE e Cochrane Library. A literatura identificada foi avaliada quanto à força das evidências sobre sua eficácia e, então, categorizada em quatro níveis de evidências (A a D). Esta primeira parte das diretrizes abrange definição, classificação, epidemiologia e evolução dos transtornos depressivos unipolares, bem como tratamento das fases aguda e de manutenção. As diretrizes se referem primariamente ao tratamento biológico

(incluindo antidepressivos, outros medicamentos psicofarmacológicos e hormonais, eletroconvulsoterapia, fototerapia, estratégias terapêuticas complementares e novas) de adultos jovens e também, embora em menor grau, de crianças, adolescentes e adultos idosos.

Bauer M, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(2):58-76

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior, transtornos depressivos crônicos, transtorno distímico, transtornos depressivos subliminares, tratamento de manutenção, diretrizes baseadas em evidências, farmacoterapia, antidepressivos, lítio, ECT.

Abstract

These practice guidelines for the biological treatment of unipolar depressive disorders were developed by an international Task Force of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). The goal for developing these guidelines was to systematically review all available evidence pertaining to the treatment of the complete spectrum of unipolar depressive disorders, and to produce a series of practice recommendations that are clinically and scientifically meaningful based on the available evidence. These guidelines are intended for use by all physicians seeing and treating patients with these conditions. The data used for developing these guidelines have been extracted primarily from various national treatment guidelines and panels for depressive disorders, as well as from meta-analyses and reviews on the efficacy of antidepressant medications and other biological treatment interventions identified by a search of the MEDLINE database and Cochrane Library. The identified literature was evaluated with respect to the strength of evidence for its efficacy and was then categorized into four levels of evidence (A-D). The first part of these WFSBP guidelines on unipolar depressive disorders covered the acute and continuation treatment of major depressive disorder (Bauer *et al.*, 2002). This second part of the guidelines covers the management of the maintenance-phase treatment of major depressive disorder, as well as the treatment of chronic and subthreshold depressive disorders (dysthymic disorder, double depression, minor depressive disorder and recurrent brief depression). These guidelines are primarily concerned with the biological treatment (including antidepressants, lithium, other psychopharmacological and hormonal medications, and electroconvulsive therapy) of young adults and also, albeit to a lesser extent, children, adolescents and older adults.

Bauer M, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(2):58-76

Keywords: Major depressive disorder, chronic depressive disorders, dysthymic disorder, subthreshold, depressive disorders, maintenance treatment, evidence-based guidelines, pharmacotherapy, antidepressants, lithium, ECT.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer aos seguintes indivíduos por seu apoio na preparação destas diretrizes: Dr. Jürgen Unützer, Los Angeles, por suas valiosas contribuições no preparo do primeiro esboço; Dr. Christoph Hiemke, Mainz, Alemanha, por comentários sobre aspectos farmacocinéticos do tratamento de manutenção; Jacqueline Klesing e Ilka Lachmair, Munique, e Trina Haselrig, Los Angeles, pela assistência geral e editorial.

Conteúdo

Sumário Executivo de Recomendações

1 Tratamento de longo prazo dos transtornos depressivos unipolares

- 1.1 Introdução
- 1.2 Objetivo e público-alvo das diretrizes da WFSBP

- 1.3 Métodos de pesquisa na literatura e de extração de dados
- 1.4 Classificação das recomendações baseada em evidências

2 Tratamento de fase de manutenção para o transtorno depressivo maior

- 2.1 Princípios gerais do tratamento de manutenção
 - 2.1.1 Objetivos e indicações
 - 2.1.2 Implementação do tratamento
- 2.2 Farmacoterapia no tratamento de manutenção
 - 2.2.1 Evidências de eficácia
 - 2.2.1.1 Antidepressivos
 - 2.2.1.2 Lítio
 - 2.2.1.3 Carbamazepina e outros estabilizadores do humor
 - 2.2.2 Eficácia comparativa
 - 2.2.3 Tolerabilidade e efeitos colaterais dos medicamentos de manutenção
 - 2.2.4 Tratamento da piora sintomática e da recorrência

2.2.5 Opções de tratamento de manutenção para depressão resistente à profilaxia

2.3 Duração e descontinuação do tratamento de manutenção

2.4 Mudança de depressão unipolar para transtorno bipolar

2.5 Eletroconvulsoterapia (ECT)

2.6 Psicoterapia

2.7 Tratamento na fase de manutenção do TDM em faixas etárias especiais

2.7.1 Crianças e adolescentes

2.7.2 Adultos idosos

3 Tratamento dos transtornos depressivos crônicos

3.1 Introdução

3.2 Transtorno Distímico

3.2.1 Farmacoterapia do transtorno distímico

3.3 “Depressão dupla” e outras depressões crônicas

4 “Depressão Menor”

5 Referências

Sumário Executivo de Recomendações

Recomendações Gerais

O curso de longo prazo do transtorno depressivo maior (TDM) unipolar caracteriza-se por taxas de recorrência elevadas e manifestações sintomáticas crônicas ou prolongadas. Os objetivos primários do tratamento de manutenção (profilático) são prevenir um novo episódio de depressão, uma recorrência, o suicídio e o desenvolvimento de cronicidade. É essencial pensar na evolução da doença do paciente e nos antecedentes de tratamento para a implementação do tratamento da fase de manutenção. Embora não possam ser oferecidas recomendações bem-definidas sobre quando a terapia profilática deve ser iniciada, está claramente indicada em situações associadas a alto risco de recorrência. Aos pacientes que tenham tido três ou mais episódios de depressão maior e aos indivíduos com taxa anterior de alta de recorrência (p.ex., dois episódios em cinco anos), indica-se terapia de manutenção por um prazo mais longo. A duração pode variar de três anos à vida toda, mas, em geral, quanto mais adverso o prognóstico, mais longa a terapia de manutenção. Indicadores de prognóstico adverso de recorrência incluem alto número de episódios anteriores, sintomas residuais na remissão, episódios prévios mais longos e cronicidade, episódios prévios mais graves, início cedo na vida, transtorno distímico ao mesmo tempo (“depressão dupla”), recidiva depois de retirada da medicação, episódio prévio no ano anterior, abuso de substâncias psicoativas ou transtornos ansiosos concomitantemente e antecedentes familiares de transtorno depressivo maior em parentes de primeiro grau.

Os elementos-chave para tratamento de longo prazo do TDM incluem: (1) orientação psicológica, (2)

farmacoterapia e (3) monitoração da adesão. Pode-se considerar a psicoterapia complementar direcionada para a depressão em pacientes individuais. Como o tratamento de manutenção exige adesão à medicação, são essenciais a orientação e uma aliança terapêutica estreita com os pacientes e suas famílias. Para preparar os pacientes e suas famílias para o tratamento de manutenção, eles devem ser informados sobre os seguintes tópicos: evolução típica da doença, opções de tratamento, efeitos da medicação e seus efeitos colaterais, uso de instrumentos (diários) de autoclassificação para rastrear o humor e sinais de aviso precoces de recidiva ou recorrência, perspectivas de longo prazo e o final projetado para o tratamento. Outros princípios do tratamento de manutenção incluem distinção entre flutuações (“blips”) sintomáticas espontâneas e recorrências “verdadeiras”. Diferentemente dos “blips”, que são autolimitados e não exigem intervenções específicas, as recorrências precisam ser tratadas agressivamente. Também é essencial verificar regularmente a adesão à medicação e detectar cedo os sintomas de escape da medicação.

Recomendações Específicas de Tratamento

Os medicamentos de primeira escolha para o tratamento de manutenção do TDM são o antidepressivo com o qual se atingiu a remissão nas fases aguda e de continuação ou o lítio. Muitos pacientes recebem antidepressivos durante as fases agudas e de continuação, e a melhor recomendação de tratamento para prevenir a recorrência da depressão é continuar o antidepressivo na mesma dose durante a fase de manutenção. Estudos randomizados e controlados com placebo (geralmente conduzidos por um ou dois anos durante tratamento de manutenção) indicam que os antidepressivos tricíclicos (ATCs), os inibidores irreversíveis da monoamina oxidase (IMAOs) e os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são eficazes em prevenir recorrência da depressão. Evidências recentes sugerem que os antidepressivos “mais modernos” têm eficácia de longo prazo superior e melhor tolerabilidade que os antidepressivos tradicionais (p.ex., ATCs). Outra medicação de primeira escolha para o tratamento de manutenção do TDM é o lítio. Com relação à terapia com lítio, geralmente se recomendam níveis séricos de lítio de 0,5 a 0,8 mmol/L, determinados 12 horas depois da última tomada. No entanto, o nível sérico “ótimo” do lítio pode variar um tanto de paciente para paciente, na faixa de 0,4 a 1,0 mmol/L, dependendo da eficácia individual e da tolerabilidade dos efeitos colaterais. Há evidências modestas de que a carbamazepina seja medicação alternativa no tratamento de manutenção do TDM. Outros estabilizadores do humor usados para transtornos afetivos bipolares (p.ex., valproato [divalproato de sódio], lamotrigina ou gabapentina)

não foram estudados em ensaios clínicos randomizados e controlados para o tratamento de manutenção do TDM. Eletroconvulsoterapia (ECT) periódica (de manutenção) foi recomendada a pacientes que responderam inteiramente à ECT durante as fases aguda e de continuação do tratamento e especialmente aos que não foram elegíveis para o tratamento com medicação de manutenção ou que não respondam a ele.

A duração do tratamento de manutenção após o tratamento agudo deve ser de seis a nove meses. A duração de tratamento exigida para a manutenção ainda não foi inteiramente determinada. No entanto, três anos de terapia costumam ser apropriados para os pacientes com recorrência, particularmente quando um episódio anterior ao presente episódio tiver ocorrido nos últimos cinco anos ou quando a remissão tiver sido difícil de atingir. Recomenda-se tratamento de manutenção por 5 a 10 anos ou por período indefinido para os pacientes com risco mais alto, particularmente quando duas ou três tentativas de retirada da medicação tiverem sido seguidas por mais um episódio dentro do prazo de um ano.

Embora a quantidade de dados de estudos controlados ainda seja limitada, os resultados indicam claramente a eficácia de vários antidepressivos (ATCs, ISRSs e outros antidepressivos “mais modernos”) para transtorno distímico. Embora a duração ótima da farmacoterapia para distímia ainda não tenha sido estudada num desenho controlado, recomenda-se um curso de tratamento com antidepressivo de pelo menos dois a três anos, como no TDM.

Embora os transtornos depressivos subliminares sejam altamente prevalentes na população em geral e nos serviços de atendimento primário, os dados de tratamento controlados envolvendo farmacoterapia são ainda mais escassos do que para o transtorno distímico. Em face dos dados limitados dos estudos controlados para transtornos depressivos subliminares, não podem ser dadas, neste ponto, recomendações para tratamento baseadas em evidências. No entanto, vale a pena tentar um ensaio clínico de tratamento com um dos antidepressivos bem tolerados em casos mais crônicos e sem remissão.

A retirada dos antidepressivos e do lítio depois de uso por um tempo mais longo (p.ex., mais que seis meses) sempre deve ser gradual, ocorrendo as reduções de doses ao longo de pelo menos três meses. A suspensão abrupta dos antidepressivos depois de uso por um prazo mais longo pode levar a síndromes de abstinência. A retirada rápida, embora não abrupta, pode levar à recidiva ou à recorrência de rebote. Quando os sintomas retornarem durante ou depois da retirada, deverá ser iniciado tratamento de manutenção com a dose completa.

1 Tratamento de longo prazo dos transtornos depressivos unipolares¹

1.1 Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM), em sua forma clássica, apresenta-se como transtorno recorrente (Angst, 1986; Judd, 1997; Kiloh *et al.*, 1988). As depressões maiores que não respondem a tratamento ou que têm remissão espontânea sofrerão recidivas ou recorrências subseqüentes. Dos pacientes que têm um episódio, 50% a 85% terão mais um episódio de depressão maior (Muller *et al.*, 1999; Andrews, 2001; American Psychiatric Association, 2000). A probabilidade de uma recorrência aumenta com o número de episódios depressivos anteriores e com a intensidade do episódio corrente (Angst, 1999). Os pacientes que tenham tido três episódios de depressão maior têm chance de 90% de ter mais um (NIMH Consensus Development Conference, 1985). Entre outros, os fatores de risco para recorrência do TDM são: antecedentes de múltiplos episódios de TDM, idade baixa ao início da doença, persistência de sintomas distímicos depois da recuperação de um episódio de TDM, presença de um diagnóstico psiquiátrico adicional fora da área dos transtornos do humor e presença de um distúrbio físico crônico (Kovacs *et al.*, 1997; American Psychiatric Association, 2000). Fatores que se associam a aumento da intensidade dos episódios depressivos subseqüentes incluem antecedentes ou episódio anterior complicado por tentativas de suicídio sérias, características psicóticas ou comprometimento funcional grave (American Psychiatric Association, 2000).

Nos últimos anos, tornou-se aparente que a evolução de longo prazo do TDM unipolar não se caracteriza apenas por taxas altas de recorrência, mas também é dominada por cronicidade sintomática prolongada (Judd, 1997; Judd *et al.*, 1998). A maioria dos pacientes com TDM retorna ao nível pré-mórbido de funcionamento entre os episódios de depressão maior. No entanto, em aproximadamente 30% dos pacientes com depressão grave ou hospitalizados, persistem sintomas residuais e comprometimento social ou profissional. Agora já se estabeleceu que cerca de um terço dos pacientes que sofrem de depressão maior grave terá evolução crônica marcada por, pelo menos, dois anos de doença (Keller *et al.*, 1986; Scott, 1988; Nierenberg, 2001; American Psychiatric Association, 2000; Judd e Akiskal, 2000). Estudos epidemiológicos e de seguimento clínico prospectivo também documentaram que a evolução típica do TDM unipolar envolve sintomas flutuantes, nos quais subtipos depressivos incluídos nos sistemas oficiais de diagnóstico não representam transtornos distintos, mas são estágios juntamente com um contínuo (espectro) dimensional de

¹ Enfatiza-se que o tratamento dos transtornos distímicos, das depressões subliminares e de outros transtornos depressivos crônicos não envolve apenas tratamento de longo prazo, mas também tratamento agudo. No entanto, por razões unicamente editoriais, as questões do tratamento agudo e de longo prazo são cobertas na 2ª Parte destas diretrizes.

gravidade sintomática (Angst *et al.*, 2000; Judd e Akiskal, 2000). O grupo de transtornos depressivos crônicos engloba quatro subtipos de doença depressiva:

- Transtorno depressivo maior recorrente sem recuperação completa interepisdódica (em remissão incompleta);
- Transtorno depressivo maior correntemente num episódio crônico (duração \geq dois anos) (transtorno depressivo maior crônico);
- Transtorno distímico;
- “Depressão dupla” (transtorno distímico e depressão maior concomitantes).

O grupo das “depressões menores” (transtornos depressivos não especificados de outra forma, NEOF) inclui afecções depressivas nas quais o número, a duração ou a qualidade dos sintomas é insuficiente para satisfazer os critérios do DSM para um diagnóstico de depressão maior (American Psychiatric Association, 1994a; Judd *et al.*, 1998; Akiskal e Cassano, 1997; Angst e Merikangas, 1997).

Os pacientes cujo início tenha sido precoce e os adultos idosos que sofrem de um episódio depressivo inicial depois da idade de 60 anos parecem ter maior risco para o desenvolvimento de cronicidade (Klerman e Weissman, 1989). Os indivíduos que sofrem de distímia exclusivamente ou de “depressão dupla” têm comprometimento de funções significativamente maior do que aqueles com apenas depressão maior, sintomas depressivos ou episódios passados de depressão maior (Wells *et al.*, 1992). Os sintomas residuais (subliminares) na evolução do TDM se associam a um alto risco de recidiva com episódio precoce e a uma evolução futura mais crônica para a doença. A recuperação assintomática do TDM se associa a demoras significativas para recidiva e recorrência dos episódios e a uma evolução mais benigna da doença (Judd e Akiskal, 2000; Judd *et al.*, 2000).

1.2 Objetivo e público-alvo das diretrizes da WFSBP

Estas diretrizes da WFSBP fornecem uma atualização dos conhecimentos contemporâneos de transtornos depressivos unipolares e recomendações baseadas em evidências para o seu tratamento. Foram desenvolvidas pelos autores e houve consenso com a Força-Tarefa da WFSBP sobre Transtornos Depressivos Unipolares, consistindo em 46 pesquisadores e médicos clínicos internacionais. O objetivo ao desenvolver essas diretrizes foi analisar sistematicamente todas as evidências existentes pertinentes ao tratamento de transtornos depressivos unipolares e produzir uma série de recomendações que tenham significado clínico e científico. Também houve intenção de reunir várias opiniões de especialistas respeitados cientificamente e representantes internacionais sobre o tratamento mais atualizado apropriado para esses transtornos. Houve alguns aspectos em que não foi possível chegar a um consenso

dentro da Força-Tarefa. Em tais casos, o Presidente e o Presidente Conjunto tiveram de tomar uma decisão final. As opiniões mais divergentes surgiram nas seguintes áreas: classificação dos antidepressivos, posicionamento e eficácia da erva-de-são-joão (p.ex., seria um antidepressivo?), uso e eficácia das benzodiazepinas como tratamento complementar para transtornos depressivos, uso dos neurolépticos para o tratamento dos transtornos depressivos não-psicóticos e posicionamento da psicoterapia nas diretrizes para o tratamento biológico dos transtornos depressivos.

Estas diretrizes têm como alvo o uso na prática clínica por *todos* os médicos que atendam e tratem pacientes com estas afecções. Devem ser consideradas como diretrizes somente porque a decisão final referente ao procedimento de tratamento em particular precisa ser tomada pelo médico assistente responsável à luz do quadro clínico apresentado pelo paciente e das opções de diagnóstico e de tratamento existentes.

Estas diretrizes referem-se primariamente ao tratamento biológico (somático) (p.ex., antidepressivos, outros medicamentos psicofarmacológicos e hormonais, eletroconvulsoterapia, fototerapia) de adultos jovens, mas também, embora em menor grau, de crianças adolescentes e adultos idosos. Elas não abordam transtornos depressivos que ocorram nos transtornos afetivos bipolares (que serão cobertos por diretrizes separadas da WFSBP). As intervenções com tratamento psicoterapêutico são cobertas apenas de modo sucinto, mas são fornecidas referências para mais leituras. Como a disponibilidade de medicamentos, tratamentos e procedimentos de diagnóstico varia consideravelmente entre os países, os autores incluíram várias opções de tratamento diferentes nas diretrizes.

1.3 Métodos de pesquisa na literatura e de extração de dados

Os dados usados para o desenvolvimento destas diretrizes foram extraídos das seguintes fontes: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Depression Guidelines Panel (AHCPR, 1993); AHCPR Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies (AHCPR, 1999); American Psychiatric Association (APA) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Revisão (American Psychiatric Association, 2000); British Association for Psychopharmacology Revised Guidelines for Treating Depressive Disorders (Anderson *et al.*, 2000); Canadian Psychiatric Association e Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT, Clinical Guidelines for the Treatment of depressive Disorders (CANMAT, 2000); Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder (Lam e Levitt, 1999); Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, DGPPN, Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie, Affektive Erkrankungen (DGPPN, 2000); American Academy of Child and Adolescent

Psychiatry, Practice Parameters for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Depressive Disorders (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1998); The Cochrane Library; metanálises sobre a eficácia dos antidepressivos, identificadas por uma busca no banco de dados de MEDLINE (até agosto de 2001); artigos de revisão pertinentes importantes, identificados por uma busca no banco de dados de MEDLINE e livros didáticos e a experiência clínica individual dos autores e membros da Força-Tarefa sobre Transtornos Depressivos Unipolares da WFSBP. Quanto aos dados originais citados, foram considerados somente artigos de pesquisa publicados em jornais com revisão paritária em inglês antes de agosto de 2001.

1.4 Classificação das recomendações baseada em evidências

As evidências encontradas em pesquisa na literatura e a extração dos dados foram resumidas e categorizadas para refletir sua suscetibilidade ao viés (Shekelle *et al.*, 1999). Cada recomendação de tratamento foi avaliada quanto à força das evidências para sua eficácia, segurança e executabilidade². No entanto, os custos diários do tratamento não foram considerados em razão da variabilidade dos custos da medicação no mundo todo. Foram usadas quatro categorias de evidências:

Nível A: Boas evidências baseadas em pesquisas apoiando a recomendação. Este nível é atingido se as evidências baseadas em pesquisa para eficácia forem dadas de pelo menos três estudos moderadamente grandes, positivos, randomizados controlados (duplo-cegos) (ERC). Ademais, pelo menos um destes três estudos precisa ter sido bem conduzido e controlado com placebo.

Nível B: Evidências razoáveis baseadas em pesquisas apoiando a recomendação. Isto inclui evidências de eficácia de pelo menos dois estudos moderadamente grandes randomizados e duplo-cegos (isto pode ser dois ou mais estudos comparadores ou um estudo controlado com controlador e um estudo controlado com placebo) e um ou mais estudos prospectivos, moderadamente grandes (tamanho da amostra ≥ 50 participantes), abertos e naturalistas.

Nível C: Evidências mínimas baseadas em pesquisas apoiando a recomendação. Este nível é atingido se um estudo randomizado duplo-cego com um tratamento comparador e um estudo prospectivo aberto/série de casos (com tamanho de amostra ≥ 10 participantes) tiverem mostrado eficácia, ou pelo menos dois estudos prospectivos abertos/séries de casos (com um tamanho de amostra ≥ 10 participantes) tiverem mostrado eficácia.

Nível D: Evidências baseadas em opiniões de especialistas (dos autores e membros da Força-Tarefa

da WFSBP sobre Depressão Unipolar) apoiando pelo menos um estudo prospectivo aberto/série de casos (tamanho da amostra ≥ 10 participantes).
Sem nível de evidências: Opinião de especialistas para procedimentos e princípios gerais de tratamento.

2 Tratamento de fase de manutenção para o transtorno depressivo maior

2.1 Princípios gerais do tratamento de manutenção

2.1.1 Objetivos e indicações

Os objetivos do tratamento de manutenção (profilático) de longo prazo consistem em prevenir um novo episódio de depressão (recorrência), suicídio e desenvolvimento de cronicidade. Recorrência é um episódio que aparece depois de se ter sido atingido um período completamente assintomático (remissão) por seis meses (recuperação) (Frank *et al.*, 1991; Kupfer, 1993). É essencial considerar a evolução da doença do paciente e o histórico de tratamento para a implementação da terapia na fase de manutenção. Embora não se dê uma recomendação definida sobre quando se deva iniciar a terapia profilática, ela é claramente indicada em situações associadas a um alto risco de recorrência (Brunello *et al.*, 1995; Angst, 1999; Dawson *et al.*, 1998; Paykel, 2001) (Tabela 1). Além desses fatores de risco, a preferência do paciente, a gravidade dos comprometimentos funcionais e os efeitos colaterais apresentados durante a fase de continuação também desempenham um papel ao se determinar a implementado ou não de um tratamento de manutenção (AHCP, 1993; American Psychiatric Association, 2000).

Tabela 1. Fatores associados a aumento do risco de recorrência no transtorno depressivo maior

Três ou mais episódios de depressão maior
Taxa alta de recorrência anterior (p.ex., dois episódios em cinco anos)
Episódio prévio no ano anterior
Sintomas subsindrômicos residuais na remissão
Transtorno distímico simultâneo ("depressão dupla")
Grande intensidade dos episódios (inclui potencial suicida e características psicóticas)
Episódios anteriores mais longos
Recidiva depois de retirada da medicação
Abuso de substância psicoativa coexistente
Transtornos ansiosos coexistentes
Antecedentes familiares de transtorno depressivo maior em parentes em primeiro grau
Início antes dos 30 anos

² Enfatiza-se que uma avaliação de eficácia graduada tem suas limitações. A força de uma recomendação reflete as evidências científicas nas quais se baseia, e não necessariamente sua importância. Os níveis de recomendação aplicam-se apenas ao tratamento, e não a outros aspectos.

2.1.2 Implementação do tratamento

Os elementos-chave do tratamento de longo prazo dos transtornos depressivos recorrentes incluem: (1) orientação psicológica, (2) farmacoterapia e (3) monitoração da adesão. A psicoterapia complementar visando a depressão pode ser incluída em alguns casos. Como o tratamento de manutenção exige adesão à medicação, são essenciais as orientações e uma estreita aliança terapêutica com os pacientes e suas famílias (Kupfer, 1993). As orientações não somente reduzem o atrito com o tratamento, mas também levam a um resultado melhor (Rush, 1999). Para preparar os pacientes e suas famílias para o tratamento de manutenção, eles devem ser informados sobre os seguintes tópicos: evolução típica da doença, opções de tratamento, efeitos e efeitos colaterais dos medicamentos, uso de instrumentos (diários) de autoclassificação para rastrear o humor e sinais de aviso precoces de recidiva ou recorrência, perspectivas de longo prazo e final projetado para o tratamento. Os pacientes também devem ser instruídos a informar seus médicos sobre todos os medicamentos que estejam tomando. Também é importante informar o paciente de que podem ser necessárias tentativas de vários tratamentos diferentes antes que se identifique o melhor tratamento para eles.

Outros princípios de tratamento de manutenção consistem em estabelecer distinção entre flutuações (“blips”) sintomáticas espontâneas e recorrências “verdadeiras”. Diferentemente dos “blips”, que são autolimitados e não exigem intervenções específicas, as recorrências precisam ser tratadas de forma agressiva. Também é importante verificar regularmente a adesão à medicação e detectar cedo os sintomas de escape da medicação (Rush, 1999).

Recentemente, um programa de prevenção de recidivas (intervenção com baixa intensidade, incluindo aumento das orientações para o paciente, consultas com um especialista em depressão, telefonemas, monitoração de sintomas) para pacientes depressivos em atendimento primário melhorou significativamente a adesão aos antidepressivos e o resultado em relação aos sintomas depressivos num ensaio clínico randomizado, controlado e com duração de 12 meses, em comparação ao atendimento primário habitual (Katon *et al.*, 2001).

A frequência das consultas pode variar de mensais e uma a cada três a seis meses em pacientes estáveis para (breve) avaliação psiquiátrica e monitoração da medicação (p.ex., avaliação dos efeitos colaterais, níveis sanguíneos da medicação). Em pacientes instáveis, são necessárias mais consultas. Se o paciente desenvolver uma patologia clínica enquanto em tratamento de manutenção, deverão ser consideradas possíveis interações medicamentosas. Os pacientes/famílias também devem ser instruídos a informar ao médico que faz o tratamento se houver recorrência de sinais de depressão e quando isso acontece.

2.2 Farmacoterapia no tratamento de manutenção

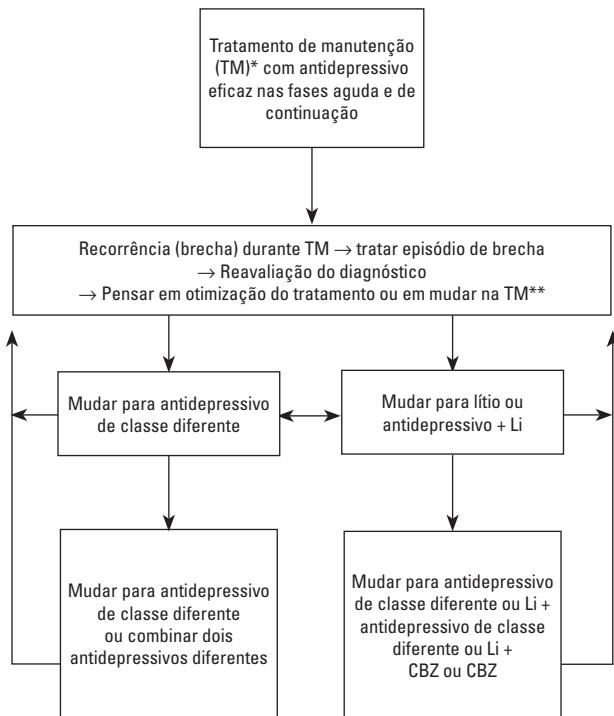
2.2.1 Evidências de eficácia

A farmacoterapia é a modalidade de tratamento mais estudada no tratamento de manutenção de longo prazo da depressão unipolar recorrente. Entre as opções terapêuticas existentes, os antidepressivos e o lítio foram mais estudados. A maior parte dos ensaios clínicos investigando tais medicamentos no tratamento de manutenção demonstrou eficácia para prevenção de recidivas (Nível A) (Solomon e Bauer, 1993; AHCPR, 1993, 1999; Davis *et al.*, 1999).

Os medicamentos de primeira escolha para tratamento de manutenção na depressão unipolar são o antidepressivo com o qual se chegou à remissão na fase aguda/de continuação ou o lítio (NIMH Consensus Development Conference, 1985; AHCPR, 1993; Prien e Kocsis, 1995; American Psychiatric Association, 200; Paykel, 2001). As prováveis razões pelas quais os antidepressivos podem ser preferidos ao lítio como profiláticos são que os pacientes geralmente são tratados com antidepressivos durante a fase aguda/de continuação e que os pacientes costumam preferir medicação que não exija monitoração regular por exames de sangue (Figura 1). A escolha final do agente profilático deve depender de como os pacientes respondem individualmente ao tratamento com antidepressivos e lítio e o toleram (Schou, 1997). A preferência do paciente e a experiência própria ou de seus familiares com o tratamento de manutenção também devem ser consideradas na escolha da medicação.

2.2.1.1 ANTIDEPRESSIVOS

Muitos pacientes recebem antidepressivos durante as fases aguda e de continuação, e a melhor recomendação de tratamento é continuar o antidepressivo que teve efeito durante as fases aguda e de continuação do tratamento na mesma dose durante a fase de manutenção (Nível B) (Frank *et al.*, 1993; Franchini *et al.*, 1998). Nestes dois últimos estudos, o grupo de pacientes que receberam somente metade da dose da fase aguda de imipramina (Frank *et al.*, 1993) ou de paroxetina (Franchini *et al.*, 1998), e não a dose completa, mostrou taxa de recorrência significativamente mais alta. Estudos randomizados e controlados com placebo (geralmente por um ou dois anos durante a fase de manutenção) dos antidepressivos no tratamento profilático da depressão indicam que os ATCs (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, maprotilina) (Nível A), os IMAOs (fenelzina) (Nível A) (Solomon e Bauer, 1993; Montgomery, 1994; AHCPR, 1993, 1999; American Psychiatric Association, 2000; Paykel, 2001) e os ISRSs (Nível A) (citalopram [Hochstrasser *et al.*, 2001], fluoxetina (Terra e Montgomery, 1998) e paroxetina (Montgomery e Dunbar, 1993]) são eficazes em prevenir recorrência de depressão.



Abreviações: CBZ = carbamazepina, TM = tratamento de manutenção, Li = lítio;
 *Eletroconvulsoterapia (ECT) de manutenção é uma opção para pacientes que respondam à ECT no tratamento de fase aguda ou que deixem de responder a dois ou mais tratamentos de manutenção com medicamentos.
 ** Também pode ser considerado um período a mais de psicoterapia.

Figura 1. Gráfico de fluxo – opções terapêuticas para tratamento de manutenção do transtorno depressivo maior.

2.2.1.2 Lítio

O uso do lítio como terapia de manutenção para depressão recorrente unipolar ficou bem estabelecido (Nível A) (Goodwin e Jamison, 1990; Schou, 1997; Dunner, 1998; Coppen, 2000; Paykel, 2001). Duas metanálises encontraram evidências de que o lítio é mais eficaz que placebo na prevenção de recorrência de doença depressiva unipolar (Souza e Goodwin, 1991; Burgess *et al.*, 2001), ao passo que os resultados foram estatisticamente significativos somente em um destes dois estudos (Souza e Goodwin, 1991). Ao longo da década passada, acumularam-se evidências de estudos retrospectivos e prospectivos de que a profilaxia com lítio por longo prazo possa reduzir o risco de suicídio e até normalizar a taxa de mortalidade alta (Nível C) (Coppen *et al.*, 1990; Müller-Oerlinghausen, 1992, 1994; Tondo *et al.*, 1997; Schou, 2000). Um estudo randomizado de 2,5 anos sobre tratamento de manutenção em pacientes com transtorno afetivo maior mostrou significativamente menos tentativas de suicídio e suicídios no grupo com lítio, em comparação ao grupo com carbamazepina (Thies-Flechtner *et al.*, 1996). Além disso, achados clínicos sugerem que a propriedade anti-suicida do lítio atue independentemente de seu efeito preventivo “clássico” nos episódios (Schou, 1997; Bocchetta *et al.*, 1998; Grof,

1998). No entanto, uma metanálise não encontrou evidências definitivas quanto ao efeito anti-suicida do lítio, já que houve um pequeno número de mortes e suicídios e houve ausência de comportamento suicida nos dados analisados (Burgess *et al.*, 2001).

Níveis séricos de lítio de 0,5 a 0,8 mmol/L (mEq/L) geralmente são recomendados para o tratamento de manutenção, sendo a coleta feita 12 horas depois da última administração de lítio (Schou, 1989). No entanto, o nível sérico “ótimo” de lítio pode variar um pouco de paciente para paciente, na faixa de 0,4 a 1,0 mmol/L, dependendo da eficácia individual e da tolerabilidade aos efeitos colaterais (Schou, 1989; Birch *et al.*, 1993). Os níveis séricos de lítio geralmente são atingidos com uma dose diária de 800 ou 900 mg (a dosagem varia, dependendo da apresentação dos comprimidos de lítio) a 1.200 ou 1.500 mg de carbonato de lítio (600 mg a 1.000 mg para os pacientes asiáticos) em pacientes com 60 anos de idade ou menos, ou 400/450 mg a 800/900 mg de carbonato de lítio em pacientes com mais idade (Birch *et al.*, 1993). É irrelevante para a eficácia se os comprimidos forem administrados uma ou duas vezes ao dia. Alguns pacientes acham que uma dose apenas ao dia facilite a adesão ao tratamento de longo prazo e reduza os efeitos colaterais. Em geral, formas de liberação prolongada são mais bem toleradas.

2.2.1.3 CARBAMAZEPINA E OUTROS ESTABILIZADORES DO HUMOR

Entre o grupo de medicamentos estabilizadores do humor usados para o tratamento de transtorno bipolar, o agente mais estudado em estudos abertos e comparadores, que não o lítio, é a carbamazepina (Nível C). A carbamazepina foi estudada em pequenos ensaios clínicos duplo-cegos que a compararam com lítio em depressão maior recorrente (para mais informações sobre os resultados dos estudos, v. Capítulo 2.2.2 adiante) (Placidi *et al.*, 1986; Simhandl, 1993). Os níveis séricos recomendados de 4 a 12 µg/mL (17 a 50 µmol/L), dosados 12 horas depois da última tomada do medicamento (e não antes de cinco dias depois da última mudança de dosagem, a menos que se suspeite de toxicidade), relacionam-se mais à atividade anticonvulsivante do que à eficácia estabilizadora do humor nos transtornos afetivos recorrentes. No entanto, os níveis séricos de carbamazepina podem servir como diretrizes para a adesão à medicação e efeitos adversos excessivos (Bezchlibnyk-Butler e Jeffries, 1996). As doses de manutenção são, em média, de cerca de 800 a 1.600 mg/dia, mas podem ser mais baixas na prática clínica de rotina. Como a carbamazepina pode induzir seu próprio metabolismo hepático (via isoenzimas do citocromo CYP450), as determinações de carbamazepina no soro devem ser realizadas a cada 2 semanas nos dois primeiros meses depois do tratamento inicial, a cada 2 meses nos 6 meses seguintes e a critério clínico daí em diante ou quando houver alteração maior da dosagem ou do esquema medicamentoso. A indução de CYP3A4

pela carbamazepina também acelerará as reações de fase I dos medicamentos usados além da carbamazepina se forem metabolizados por meio de CYP3A4 (Spina *et al.*, 1996). Se também for necessária adaptação de dose dos medicamentos concomitantes, poderá ser útil a monitoração das concentrações do medicamento no soro.

Outros estabilizadores do humor (p.ex., valproato [divalproato de sódio], lamotrigina ou gabapentina) não foram estudados em ensaios clínicos comparadores controlados com placebo ou duplo-cegos para tratamento de manutenção de depressão unipolar (Davis *et al.*, 1999).

2.2.2 Eficácia comparativa

Um número relativamente pequeno de estudos comparou diretamente medicamentos diferentes para o tratamento de manutenção na depressão unipolar recorrente (Solomon e Bauer, 1993). Metanálise de estudos, comparando lítio com outros antidepressivos, não mostraram vantagem conclusiva para o lítio na profilaxia da doença unipolar (Souza e Goodwin, 1991). Em um estudo de manutenção relativamente pequeno, randomizado, controlado com placebo e com duração de 2 anos, o lítio (nível sérico de 0,8 a 1,2 mmol/L) foi superior à imipramina (100 a 150 mg/dia); a combinação de lítio e imipramina não foi superior ao lítio exclusivamente (Kane *et al.*, 1982). Outro estudo maior randomizado, controlado com placebo e com duração de 2 anos relatou melhores efeitos de manutenção para a imipramina (a dosagem diária média no início da fase de manutenção foi de 137 mg, variando de 75 a 150 mg/dia) do que o lítio (o nível sérico médio do lítio no início da fase de manutenção foi de 0,66 mmol/L, variando de 0,43 a 1,05 mmol/L) (Prien *et al.*, 1984). No segundo estudo, a combinação de imipramina e lítio não foi mais vantajosa que a imipramina apenas para prevenir recorrências depressivas. No entanto, numa nova análise posterior dos dados, os mesmos autores concluíram que os resultados do segundo estudo poderiam ser responsáveis por explicações alternativas que são consequência do desenho do estudo (Greenhouse *et al.*, 1991). Um ensaio clínico randomizado, prospectivo, aberto e com duração de 2,5 anos, comparando lítio (nível médio de lítio no soro de 0,59 mmol/L) com amitriptilina (dosagem média de 98 mg/dia) verificou eficácia profilática significativamente melhor para o lítio (Greil *et al.*, 1996a).

Um estudo de manutenção randomizado de três anos num grupo de pacientes com transtorno afetivo maior mostrou igual eficácia para lítio e carbamazepina (Placidi *et al.*, 1986); para estes dois medicamentos, foram obtidos resultados semelhantes num estudo randomizado de 2 anos sobre depressão unipolar (Simhandl *et al.*, 1993). Embora sejam limitadas as evidências da eficácia profilática da carbamazepina na depressão unipolar, resultados indicam que a carbamazepina pode ser uma alternativa para os pacientes que não toleram o tratamen-

to de manutenção com o lítio ou antidepressivos ou não respondem a eles (Nível C) (Figura 1).

No maior e provavelmente mais influente estudo sobre o uso de antidepressivos no tratamento de manutenção, um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo e com duração de três anos, a análise da sobrevida mostrou que a imipramina em dose completa (dose média, na randomização, de 215 mg/dia) com ou sem terapia interpessoal (TIP; semanalmente por 12 semanas e depois uma vez a cada 2 semanas por 8 semanas, passando a ser mensal daí em diante) é o melhor tratamento de manutenção, seguida por TIP com ou sem placebo, e depois placebo (Frank *et al.*, 1990). Nesse estudo de depressão unipolar altamente recorrente, todos os pacientes inscritos no estudo de 3 anos tinham entrado em remissão com a combinação de imipramina e TIP, e todos tinham permanecido bem por quatro meses de terapia de continuação antes da randomização. Um estudo adicional subsequente controlado com placebo e com duração de dois anos dos pacientes que completaram o estudo de 3 anos (Frank *et al.*, 1990) mostrou que a imipramina (em dose média de 200 mg/dia) foi significativamente melhor que o placebo para prevenir a recorrência (Kupfer *et al.*, 1992).

Alguns estudos mais recentes sugerem que os antidepressivos “mais modernos” (v. 1ª Parte dessas diretrizes [Bauer *et al.*, 2002]) têm eficácia de longo prazo superior e melhor tolerabilidade, em comparação aos ATCs tradicionais (Nível B) (Montgomery, 1999). Um estudo randomizado, controlado com placebo e com duração de dois anos, comparando a eficácia da mirtazapina à da amitriptilina, verificou que o tempo até a recidiva foi significativamente mais longo no grupo com a mirtazapina (Montgomery *et al.*, 1998). De maneira semelhante, um estudo duplo-cego de um ano relatou melhora significativamente maior em algumas das medidas de resultados no grupo da venlafaxina, em comparação ao da imipramina (Shrivastava *et al.*, 1994).

2.2.3 Tolerabilidade e efeitos colaterais dos medicamentos de manutenção

Os efeitos colaterais de longo prazo e a tolerabilidade dos medicamentos são considerações-chave para maximizar a adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais devem ser mínimos. Até os efeitos colaterais leves a moderados, durante o tratamento de manutenção, podem levar à não-adesão, com consequente piora dos sintomas e aumento do risco de recorrência. Usar medicamentos com um perfil de efeitos colaterais mais favorável do que os ATCs pode facilitar a adesão dos pacientes à farmacoterapia, já que esses agentes são eficazes no tratamento de manutenção da depressão. Os antidepressivos “mais modernos” se associam a menos efeitos colaterais de longo prazo do que os tricíclicos e tetracíclicos mais antigos (veja detalhes sobre os efeitos colaterais dos antidepressivos na 1ª Parte destas diretrizes [Bauer

et al., 2002]; Peretti et al., 2000; AHCP, 1993, 1999; American Psychiatric Association, 2000).

Uma vantagem da terapia de manutenção com lítio é a longa experiência com este agente no mundo todo, tornando mais claros os riscos do tratamento de longo prazo. Estabeleceram-se Clínicas Especializadas em Lítio para o tratamento profilático de longo prazo de pacientes com transtornos afetivos há mais de 30 anos em muitos países e têm proporcionado avaliações longitudinais dos efeitos colaterais do tratamento com lítio (Schou, 1997).

Durante o uso de lítio por longo prazo, recomenda-se monitoração laboratorial regular do nível sérico de lítio (realizada uma a quatro vezes por ano e com maior frequência se isto for clinicamente necessário, como, por exemplo, nas primeiras etapas do tratamento, com pacientes mais idosos ou depois de se tornarem aparentes algumas alterações clínicas), a função da tireóide (p.ex., o nível de TSH) e a função renal (creatinina) (p.ex., uma a duas vezes ao ano) (Birch et al., 1993; American Psychiatric Association, 1994b; Schou, 1997; Kleiner et al., 1999). A finalidade de se dosarem os níveis séricos do lítio é garantir que altos níveis sejam detectados e reduzidos e assegurar que se tomem providências para impedir a recorrência em caso de níveis séricos de lítio anormalmente baixos. Também é importante orientar os pacientes e suas famílias sobre os sinais de aviso da toxicidade do lítio. Entre os efeitos colaterais comuns do tratamento com essa substância estão o desenvolvimento de hipotireoidismo e bócio, decorrentes da interferência do lítio com a síntese e liberação dos hormônios da tireóide (Lazarus, 1998). Relata-se que a prevalência do hipotireoidismo manifesto (“clínico”) fique entre 8% e 10% nos pacientes que tomam lítio, em comparação a uma prevalência de 0,5% a 1,8%, relatada na população geral (Kleiner et al., 1999). Há estimativas de taxas ainda mais altas para a prevalência de hipotireoidismo subclínico (em 23% dos pacientes em terapia com lítio, em comparação a taxas de até 10,4% na população geral) (Kleiner et al., 1999).

No passado, houve muitas preocupações quanto à possibilidade de a exposição de longo prazo ao lítio causar lesão renal irreversível. Recente revisão abrangente declarou que, na vasta maioria dos pacientes, a lesão tubular não se associa a alterações significativas da taxa de filtração glomerular (Gitlin, 1999). É rara a disfunção glomerular clinicamente importante decorrente de tratamento com lítio e não está relacionada à duração da terapia com o agente (Schou, 1997; Gitlin, 1999). Pequena porcentagem de pacientes tratados com lítio pode desenvolver concentrações crescentes de creatinina depois de 10 anos ou mais de tratamento. No entanto, nos pacientes tratados com lítio por 15 anos ou mais, a afecção da função glomerular e da tubular parece ser mais comum (Bendz et al., 1994).

Os efeitos colaterais do tratamento com lítio geralmente são dependentes da dose e podem ser prevenidos

ou aliviados por uma redução moderada da dosagem (American Psychiatric Association, 1994b). Os efeitos colaterais podem incluir: tremor das mãos (contraposto por um β -bloqueador), bócio e hipotireoidismo (administração adicional de L-tiroxina [L-T₄] para chegar ao eutireoidismo), redução da capacidade de concentração e poliúria e/ou polidipsia (aviso contra desidratação, possivelmente redução da dosagem), ganho de peso (dietas moderadas e exercícios), problemas gastrointestinais (p.ex., náuseas, dispepsia, diminuição da consistência das fezes; tratadas por administração do lítio com as refeições, mudança das preparações de lítio ou redução da dose) e, raramente, comprometimento da memória/lentidão mental (redução da dose) (Birch et al., 1993; American Psychiatric Association, 1994b). O efeito colateral de tratamento mais difícil é a poliúria, que pode persistir em raros casos. O controle inclui garantir que a dose do lítio esteja o mais baixa possível, mudar para outra formulação de lítio, mudar para uma dose diária ou mudar o horário do dia em que a medicação é tomada. Em casos graves de poliúria induzida pelo lítio, pode-se tentar o tratamento com amilorida, um diurético poupador de potássio, ou com um diurético tiazídico (Cave: risco de hipocalcemia induzida por tiazídicos) (Jefferson et al., 1987).

Os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina incluem sintomas neurológicos (p.ex., diplopia, visão embaçada, cansaço, ataxia; geralmente relacionados à dose, muitas vezes transitórios e reversíveis com redução da dose), erupções cutâneas, leucopenia e trombocitopenia leves (ambas geralmente reversíveis com redução da dose; podem ser espontaneamente revertidas com a continuação do tratamento; entretanto, é necessária a monitoração constante), pequenas elevações de enzimas hepáticas e hiponatremia (American Psychiatric Association, 1994b). Recomenda-se a monitoração dos valores laboratoriais (hemograma, enzimas hepáticas, eletrólitos) duas a quatro vezes por ano durante o tratamento de manutenção (Greil et al., 1996b). Raros efeitos colaterais idiossincráticos, mas potencialmente fatais, da carbamazepina (ocorrendo geralmente nos primeiros seis meses de tratamento) incluem agranulocitose, anemia aplástica, insuficiência hepática, dermatite esfoliativa (p.ex., síndrome de Stevens-Johnson) e pancreatite (American Psychiatric Association, 1994b). Como esses efeitos colaterais idiossincráticos fatais ocorrem muito rapidamente, são essenciais as orientações ao paciente sobre os sinais e sintomas de reações hepáticas, hematológicas ou dermatológicas e as instruções para que os sintomas sejam relatados durante o tratamento com a carbamazepina.

2.2.4 Tratamento da piora sintomática e da recorrência

Freqüentemente, ocorrem sintomas depressivos leves e breves (“blips”) durante o tratamento de manutenção. São autolimitados e, diferentemente das recorrências

(episódios de brechas da medicação), não exigem intervenções específicas ou mudança do plano de tratamento de manutenção. Podem ser úteis o controle psiquiátrico (p.ex., incluindo ajuste de dose e tranquilização) e tratamento adicional por curto prazo com uma benzodiazepina ou hipnótico para tratar insônia e/ou ansiedade ou um período complementar de psicoterapia para ajudar a abordar estressores psicossociais específicos ou eventos estressantes da vida (Rush, 1999).

Muitos pacientes têm um padrão tão previsível de sintomas, que estes aparecem durante a fase prodrômica de uma recorrência declarada. Quando um paciente sofre recorrência de um episódio depressivo, apesar do tratamento de manutenção em andamento (episódio de brecha), os médicos se deparam com um considerável desafio. A intervenção precoce pode abreviar a duração do episódio (Kupfer *et al.*, 1989). O “diagnóstico diferencial” de uma recorrência inclui avaliação de abuso oculto de substâncias psicoativas, doença física oculta (p.ex., disfunção da tireóide), falta de adesão à medicação e a possibilidade de eventos adversos da vida (Rush, 1999). Os pacientes que apresentam um novo episódio depressivo enquanto fazem uso de um estabilizador do humor ou um antidepressivo podem beneficiar-se da otimização do tratamento (p.ex., aumento do nível sérico até a extremidade superior do nível terapêutico, acréscimo de hormônio da tireóide se a função da tireóide estiver baixa [particularmente nos pacientes tratados com lítio], intervenções psicoterapêuticas e consultas adicionais). Se o paciente não melhorar com a otimização do tratamento, deverá ser iniciada outra rodada de tratamento de fase aguda adequado, seguida pelo tratamento de manutenção (veja 1ª Parte destas diretrizes [Bauer *et al.*, 2002]). O plano de tratamento para terapia de manutenção subsequente deve ser reavaliado, considerando-se uma mudança da escolha da medicação profilática (Figura 1).

2.2.5 Opções de tratamento de manutenção para depressão resistente à profilaxia

Há um reconhecimento cada vez maior de que o tratamento profilático possa ser inadequado numa proporção substancial de pacientes. O tratamento de manutenção dos pacientes com depressão recorrente que apresentam recorrência durante o tratamento profilático usando agentes padrão, como o lítio ou antidepressivos, é uma das questões mais desafiadoras no tratamento desses transtornos. No entanto, existem poucos dados de estudos formais para orientar os médicos no tratamento de manutenção de pacientes que sofram de recorrências durante o tratamento profilático padrão (Bauer e Helmchen, 2000). A Figura 1 apresenta um algoritmo que inclui algumas opções para o tratamento de manutenção de pacientes com TDM. Combinar um antidepressivo com lítio ou combinar lítio com carbamazepina ou combinar dois antidepressivos diferentes estão entre as possíveis

opções. O tratamento complementar com hormônio da tireóide (L-tiroxina) em doses suprafisiológicas também foi sugerido para o tratamento de manutenção dos pacientes com depressão resistente à profilaxia (Bauer *et al.*, 2001). No entanto, deve-se enfatizar que são limitadas as evidências de eficácia dessas combinações e da potencialização da tireóide (Nível D).

2.3 Duração e descontinuação do tratamento de manutenção

É difícil prever o momento ideal para descontinuar uma medicação em uso há longo tempo. As atuais evidências sugerem que o tratamento de manutenção deva ser continuado enquanto persistir o risco de recorrência (Brunello *et al.*, 1995). Costuma ser difícil avaliar esse risco no paciente individual, particularmente depois de um período longo (anos) de ausência de sintomas/recorrência. Parece que aumenta a probabilidade de recorrência com o número de episódios depressivos anteriores (Angst, 1999). No entanto, alguns autores argumentaram haver um risco semelhante de recorrência se a administração da medicação for descontinuada depois de meses ou anos de farmacoterapia (Thase, 1999). Há boas evidências, de um estudo controlado com duração de cinco anos, de que os pacientes que se beneficiam mais da profilaxia contínua são os que recebem medicação ativa em dose completa por pelo menos cinco anos (Nível C) (Kupfer *et al.*, 1992). Desse modo, para alguns pacientes, é preciso fazer tratamento de manutenção por períodos muito longos (p.ex., uma década) e, para outros, é necessário indefinidamente (Rush e Kupfer, 2001). A terapia de manutenção por três anos é apropriada quase como rotina para pacientes com recorrência, particularmente quando tiver ocorrido um episódio antecedendo o atual nos últimos cinco anos ou quando for difícil atingir a remissão. Recomenda-se a manutenção por cinco anos para os pacientes com maior risco, particularmente quando duas ou três tentativas de retirar a medicação tiverem sido seguidas por mais um episódio dentro de um ano.

Independentemente da razão para descontinuação depois de farmacoterapia por longo prazo, o paciente deve ser orientado sobre o risco de recorrência e seus primeiros sinais de aviso. Três fenômenos que podem ocorrer depois de descontinuar os antidepressivos usados por longo prazo precisam ser distinguidos: *recorrência* do episódio (retorno dos sintomas originais), *rebote* (retorno dos sintomas originais, mas com maior intensidade; ocorre tipicamente se o lítio ou os antidepressivos são retirados muito rapidamente) e *abstinência* (desenvolvimento de diferentes sintomas relacionados à parada do medicamento; tipicamente ocorre se os ATCs ou ISRSs forem suspensos abruptamente) (Paykel, 2001). Na prática clínica, os antidepressivos sempre devem ser retirados lentamente depois da terapia de manutenção. Recomenda-se um período de diminuição gradual de quatro a seis meses, nos pacientes tratados

por longo prazo, para permitir a detecção precoce de sintomas emergentes e para minimizar o risco de síndromes de descontinuação de medicação antidepressiva. Durante o período de descontinuação, o paciente deve ser monitorado mais de perto. Depois de completa a descontinuação, a monitoração deve continuar durante os 2 meses seguintes (p.ex, particularmente nos 6 meses seguintes, o que parece ser um período de alto risco para recorrência; Rush e Kupfer, 2001) para identificar aqueles em que seja provável uma recidiva. Se recorrer um episódio depressivo completo durante ou após a descontinuação, deverá ser readministrada prontamente uma dosagem terapêutica completa (AHCPR, 1993).

As síndromes de descontinuação dos antidepressivos receberam pouco estudo sistemático. Desse modo, a maioria das recomendações na literatura e nestas diretrizes fundamentam-se em dados anedotais ou em opinião de especialistas. Há concordância de que uma característica comum das síndromes de descontinuação dos antidepressivos seja o início dos sintomas em alguns dias após a suspensão do antidepressivo ou, menos comumente, em alguns dias após redução da dosagem (Haddad, 2001). Os sintomas de descontinuação têm maior probabilidade de ocorrência quando se suspende abruptamente a dosagem. Foram descritos com todas as classes de antidepressivos, incluindo ATCs (particularmente aqueles com potência anticolinérgica e serotoninérgica), IMAOs irreversíveis, ISRSs e venlafaxina (Lejoyeux e Ades, 1997; Edwards e Anderson, 1999). Dados de um ensaio randomizado e controlado (EAC) mostraram que os sintomas de descontinuação são mais comuns com um ISRS de ação mais curta, como a paroxetina, do que com um agente de ação mais longa, como a fluoxetina (Rosenbaum *et al.*, 1998). Os fenômenos de abstinência (p.ex., tonturas, distúrbios do equilíbrio e da sensibilidade, náuseas ou vômitos, cansaço, cefaléia, instabilidade marcha, irritabilidade, vertigem ou sensação de desmaio iminente e insônia) diferem do padrão daqueles da recorrência depressiva. A abstinência geralmente é leve, mas pode ser séria para os IMAOs irreversíveis. Tipicamente, esses sintomas desaparecem com a reinstituição do medicamento original (Haddad, 2001). Embora não haja apoio em dados controlados, as reações de descontinuação aparecem com menor frequência nos períodos de tratamento mais curtos (Anderson *et al.*, 2000).

2.4 Mudança de depressão unipolar para transtorno bipolar

Foi descrita uma mudança de diagnóstico ao longo do tempo, de depressão unipolar para transtorno bipolar, em aproximadamente 10% a 20% dos pacientes (Angst *et al.*, 1978; Akiskal *et al.*, 1995; Solomon *et al.*, 1997). Os antidepressivos, particularmente os ATCs, precipitam mania em alguns pacientes com aparente depressão unipolar (Altshuler *et al.*, 1995). Identificaram-se idade baixa na época de início do TDM, caráter agudo maior,

psicopatologia pleomórfica e taxas altas de abuso de substâncias psicoativas como preditores clínicos da mudança para a hipomania (Akiskal *et al.*, 1995). Se houver mudança para mania durante o tratamento em fase de manutenção, será essencial a retirada gradual, mas rápida, do antidepressivo e concomitante tratamento do episódio maniaco (para mais informações sobre o transtorno bipolar, veja *WFSBP Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder* [Grunze *et al.*, no prelo]).

2.5 Eletroconvulsoterapia (ECT)

Relatos de casos e séries de casos mencionam o uso bem-sucedido da ECT na fase de manutenção do tratamento (Nível D) (Nobler e Sackeim, 2000). Recomenda-se a ECT periódica (de manutenção) aos pacientes que tenham respondido inteiramente durante a fase aguda do tratamento e em especial para aqueles que não forem elegíveis para tratamento medicamentoso de manutenção ou que deixarem de responder a ele. Geralmente, recomenda-se um ou dois tratamentos com ECT por mês. Em razão da falta de estudos de resultados controlados e bem definidos, desconhecem-se os riscos de longo prazo dos estudos de ECT de manutenção.

2.6 Psicoterapia

Semelhantemente à 1ª Parte (Bauer *et al.*, 2002), estas diretrizes enfocam os tratamentos biológicos (somáticos). Portanto, os tratamentos psicoterapêuticos isolados ou combinados à farmacoterapia serão apenas mencionados brevemente e não serão fornecidos níveis de evidências. Em lugar disso, há referências para leitura complementar.

Embora a psicoterapia de manutenção como tratamento único para prevenir recorrência seja menos estudada e, neste ponto, não seja recomendada como tratamento de primeira escolha, a menos que o paciente não deseje ou não possa tomar medicação por alguma razão (p.ex., gravidez) (AHCPR, 1993), é uma opção de tratamento para alguns pacientes. Dados preliminares sugerem que a terapia cognitivo-comportamental (TCC) possa ser um tratamento eficaz para prevenir recorrência em pacientes com depressão maior recorrente (Teasdale *et al.*, 2000; Jarrett *et al.*, 2001), incluindo pacientes que tenham tido êxito quando tratados com antidepressivos (Fava *et al.*, 1998). Há certa indicação de que os pacientes com depressão residual se beneficiem da TCC para prevenir recorrência (Fava *et al.*, 1998; Paykel *et al.*, 1999). Outros também sugerem a psicoterapia interpessoal de manutenção (TIP-M) (Frank *et al.*, 2000).

A eficácia de medicação e psicoterapia combinadas não foi bem estudada na fase de manutenção. Alguns estudos não conseguiram verificar que a combinação seja superior a qualquer modalidade de tratamento isoladamente em pacientes com depressão leve a moderada (American

Psychiatric Association, 2000). Se a psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental ou terapia interpessoal, for combinada à medicação, o tratamento da fase de manutenção geralmente envolverá diminuição da frequência das sessões psicoterapêuticas, em comparação à fase aguda e de continuação (p.ex., uma vez por mês).

2.7 Tratamento na fase de manutenção do TDM em faixas etárias especiais

2.7.1 Crianças e adolescentes

A American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1998) enfatizou não haver dados publicados de EACs referentes ao tratamento de manutenção de crianças e adolescentes com TDM. Como as apresentações clínicas, seqüelas e evolução natural da depressão em jovens são semelhantes ao que se vê na depressão dos adultos, as diretrizes gerais de tratamento dos adultos também se aplicam ao tratamento de adolescentes (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1998).

2.7.2 Adultos Idosos

A eficácia e a segurança da nortriptilina na prevenção de recorrência de episódios depressivos maiores em pacientes com mais de 59 anos foram bem determinadas em pacientes com mais de 59 anos num estudo de manutenção controlado com placebo e com duração de três anos usando nortriptilina combinada a psicoterapia e monoterapia com nortriptilina (Reynolds *et al.*, 1999a). Outros estudos controlados também sustentaram a eficácia da nortriptilina em prevenir recorrência de episódios depressivos maiores em adultos idosos (Nível A) (Georgotas *et al.*, 1989; Reynolds *et al.*, 1999b). A nortriptilina foi bem tolerada em estudos de manutenção de longo prazo com adultos idosos. Exceto por um aumento consistente da frequência cardíaca e de boca seca, não foram detectados outros efeitos adversos, em comparação ao placebo (Marraccini *et al.*, 1999). Encontrou-se um efeito de manutenção robusto semelhante ao IMAO fenelzina num EAC com placebo em adultos idosos (Nível C) (Georgotas *et al.*, 1989).

Os ISRSs estão sendo estudados como alternativas à nortriptilina no tratamento de manutenção de depressão recorrente em idosos (Reynolds *et al.*, 2001). Num estudo aberto por 18 meses, a paroxetina demonstrou ser comparável à nortriptilina na prevenção de recorrências de depressão em adultos idosos (Nível C) (Bump *et al.*, 2001).

3 Tratamento dos transtornos depressivos crônicos

3.1 Introdução

O subtratamento e o comprometimento social são as características mais impressionantes dos transtornos

depressivos crônicos. Os pacientes com depressão crônica muitas vezes não são tratados ou são tratados de modo inadequado (Keller *et al.*, 1995a). Estima-se que as taxas de resposta para pacientes cronicamente depressivos sejam iguais ou discretamente inferiores (40% a 55%) às das populações não-crônicas (Howland, 1991) e foram relatadas taxas de respostas ao placebo relativamente baixas (Rush e Thase, 1997). Quando ocorre melhora sintomática com farmacoterapia em depressão crônica, associa-se à restauração funcional (Miller *et al.*, 1998). Isso indica que os pacientes com depressão crônica podem se beneficiar do tratamento com medicação. Também há evidências, a partir de um estudo controlado, de que os pacientes com depressão crônica que têm sintomas residuais podem melhorar com tratamento cognitivo-comportamental (Fava *et al.*, 1994). Outro estudo de pacientes com depressão crônica verificou que os pacientes em que se empregou uma combinação de TCC e nefazodona tinham mais probabilidade de apresentar resposta favorável que os pacientes com qualquer dos dois tratamentos isoladamente (Keller *et al.*, 2000).

3.2 Transtorno distímico

O DIC-10 define distímia amplamente como depressão crônica do humor que não preenche inteiramente os critérios para transtorno depressivo recorrente em termos de intensidade ou duração dos episódios individuais (WHO, 1991). De maneira semelhante, o DSM-IV dá ao transtorno distímico as características de uma síndrome depressiva leve crônica que está presente há dois anos ou mais (American Psychiatric Association, 1994a). Os indivíduos com distímia freqüentemente têm transtorno depressivo maior superposto (“depressão dupla”) (veja Capítulo 3.3). Os pacientes com “depressão dupla” têm menos probabilidade de conseguir a recuperação completa do que os pacientes com transtorno depressivo maior sem distímia (American Psychiatric Association, 2000). No entanto, os pacientes com “depressão dupla” tratados durante um episódio depressivo maior também se beneficiam em relação à sua distímia (Akiskal, 1994).

A distímia é um transtorno relativamente comum, com prevalência mediana em ponto de 2,1% entre os estudos no mundo todo (Wittchen, 2000). Estima-se que a prevalência durante a vida toda fique entre 3,1% (Weissman *et al.*, 1988) e 6,4% (Kessler *et al.*, 1994). Há evidências epidemiológicas de alta comorbidade (75%) com outros distúrbios psiquiátricos, principalmente depressão maior, transtornos ansiosos e abuso de substâncias psicoativas.

3.2.1 Farmacoterapia do transtorno distímico

Tradicionalmente, o transtorno distímico não foi o foco das intervenções farmacoterapêuticas, dada a

cronicidade e as supostas variáveis de personalidade não-biológicas associadas a ele (Howland, 1991). Psicoterapia e psicanálise, em geral, foram consideradas as opções de tratamento de primeira escolha, embora essas modalidades de tratamento não tivessem sido bem estudadas em desenhos controlados. No entanto, em decorrência de uma série de ensaios clínicos controlados com placebo sobre medicamentos, tal atitude vem mudando (Shergill e Katona, 2000).

Entre os antidepressivos que demonstram ser superiores ao placebo estavam a desipramina (Kocsis *et al.*, 1996; Miller *et al.*, 2001), fluoxetina (Hellerstein *et al.*, 1993), moclobemida (Versiani *et al.*, 1997), imipramina e sertralina (Thase *et al.*, 1996; Keller *et al.*, 1998b). Num estudo duplo-cego comparando fenelzina e imipramina, o IMAO foi mais eficaz (Vallejo *et al.*, 1987). Embora a quantidade de dados de estudos controlados ainda seja limitada, uma revisão abrangente confirmou a eficácia de vários antidepressivos no transtorno distímico (Nível A) (World Psychiatric Association Dysthymia Working Group, 1995). Recente metanálise de 15 ensaios clínicos controlados e randomizados que usaram vários medicamentos (principalmente antidepressivos, ATCs, ISRSs e IMAOs) *versus* placebo no tratamento da distímia mostraram que os medicamentos são mais eficazes que o placebo, não havendo diferença entre as classes de agentes e dentro delas (Lima e Moncrieff, 2001).

Embora não se tenha estudado a duração ideal da farmacoterapia na distímia num desenho controlado, recomenda-se um curso de tratamento com antidepressivo por pelo menos dois a três anos. Os pacientes tratados com ATCs tiveram mais probabilidade de relatar eventos adversos, em comparação aos tratados com placebo, nos ensaios clínicos controlados com placebo (Lima e Moncrieff, 2001). Os resultados de um estudo randomizado e duplo-cego de sertralina e imipramina indicaram que os pacientes que sofriam de depressão maior crônica (ou seja, depressão maior sem remissão há pelo menos dois anos ou distímia com depressão maior concomitante) podem obter boa resposta terapêutica com farmacoterapia aguda (Keller *et al.*, 1998a). Nesse estudo, ambos os antidepressivos foram iguais na eficácia global, mas a sertralina foi mais bem tolerada. Desse modo, a tolerabilidade superior e os melhores perfis de efeitos colaterais, em comparação aos antidepressivos “mais antigos”, como os ATCs, tornam os ISRSs e outros antidepressivos “mais modernos” os principais candidatos ao tratamento de distímia por longo prazo (Nível A).

As doses recomendadas para distímia são semelhantes às dadas para o tratamento agudo de um episódio depressivo maior. Não foi realizada pesquisa sistemática sobre as opções de tratamento para pacientes com distímia que não respondam a uma primeira tentativa terapêutica adequada. Sob tais circunstâncias, mudar para um antidepressivo de classe diferente parece ser uma opção apropriada.

A distímia geriátrica é uma afecção pouco estudada (Kocsis, 1998). Em um estudo controlado com placebo, a paroxetina mostrou eficácia moderada na redução dos sintomas depressivos na distímia geriátrica (Williams *et al.*, 2000).

3.3 “Depressão dupla” e outras depressões crônicas

Há estimativa de que os transtornos depressivos crônicos sejam responsáveis por 30% a 35% de todos os casos de depressão (Kessler *et al.*, 1994). Até 25% dos pacientes com depressão maior têm distímia coexistente, e mais de 50% dos pacientes com transtorno distímico desenvolverão um episódio depressivo maior em algum ponto depois do início de sua distímia (“depressão dupla”) (Keller e Shapiro, 1982; Keller *et al.*, 1995b). Nos pacientes com “depressão dupla” a evolução da doença é particularmente crônica e grave. Num estudo comparando pacientes não internados portadores de “depressão dupla” e pacientes não internados com depressão maior episódica, os pacientes com “depressão dupla” exibiram comprometimentos significativamente maiores, níveis mais baixos de apoio social, tensões mais crônicas e taxas mais altas de transtornos afetivos bipolar II e não-bipolar em parentes em primeiro grau (Klein *et al.*, 1988). Ademais, os pacientes com “depressão dupla” têm probabilidade bem menor de se recuperarem inteiramente.

Recentes ensaios clínicos randomizados e controlados demonstram que vários medicamentos (desipramina, Kocsis *et al.*, 1996; imipramina e sertralina, Keller *et al.*, 1998a; nefazodona, Keller *et al.*, 2000) são eficazes no tratamento de depressão crônica, inclusive na “depressão dupla” (Nível A). Os princípios básicos de tratamento para depressão crônica envolvem posologia do medicamento adequada na fase aguda por um período apropriado. Uma vez atingida a remissão completa, a farmacoterapia de continuação e de manutenção reduz o risco de recidiva e de recorrência (Kocsis *et al.*, 1996; Nierenberg, 2001; Trivedi e Kleiber, 2001). Há evidências de que os pacientes com depressão crônica se beneficiem particularmente de uma combinação de farmacoterapia e psicoterapia, como se vê na combinação de nefazodona e o sistema de psicoterapia de análise cognitivo-comportamental (CBASP) (Keller *et al.*, 2000).

4 “Depressão menor”

Durante a última década, houve um interesse cada vez maior por compreender a importância dos sintomas depressivos que não chegam ao limiar do transtorno depressivo maior (Angst e Ernst, 1993; Sherbourne *et al.*, 1994; Pini *et al.*, 1999; Angst *et al.*, 2000; Geiselmann e Bauer, 2000; Sadek e Bona, 2000). O termo “depressão menor” agora é definido, em geral, como um paciente que sofre de um conjunto de sintomas depressivos,

dos quais o número, a duração ou a qualidade sejam insuficientes para preencher os critérios do DSM para diagnóstico de depressão maior (Sadek e Bona, 2000). A depressão menor inclui os pacientes que preenchem os critérios para *transtorno depressivo menor (TDMen)*, *transtorno depressivo breve recorrente (TDBR)* (Angst e Hochstrasser, 1994) e *depressão sintomática subsindrômica (DSS)* (Judd et al., 1994). No DSM-IV, esses transtornos caem sob a categoria de transtornos depressivos não especificados de outra forma (NEOF). A característica essencial do TDMen é um ou mais períodos de sintomas depressivos que tenham duração idêntica à dos episódios depressivos maiores, mas que envolvam menos sintomas e menor comprometimento (DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994a). Os indivíduos cuja apresentação preencha os critérios para transtorno depressivo menor seriam diagnosticados como portadores de “transtorno de ajuste com humor depressivo” se os sintomas depressivos ocorressem em até três meses do início de um estressor psicológico (DSM-IV). No TDBR, o número e a intensidade de sintomas são idênticos aos dos episódios depressivos maiores e duram pelo menos dois dias, porém menos de duas semanas. Judd et al. (1994) definiram DSS como a presença simultânea de quaisquer dois ou mais sintomas de depressão, mas excluindo anedonia e humor depressivo, que estejam presentes na maior parte ou em todo o tempo e durem pelo menos duas semanas. Estes sintomas se associam a evidências de disfunção social, ocorrendo em indivíduos que não preenchem os critérios para diagnósticos de depressão menor, depressão maior e/ou distímia.

Deve-se enfatizar que os transtornos depressivos menores são altamente prevalentes na população geral e em serviços de atendimento primário, tendo, assim, um impacto substancial sobre o sistema de saúde mental (Sherbourne et al., 1994; Judd et al., 1994, 1996).

São esparsos os dados de tratamento controlados envolvendo farmacoterapia desses transtornos. A maior parte dos estudos publicados são relatos de casos, estudos abertos ou análises retrospectivas (Rapaport e Judd, 1998; Stamenkovic et al., 1998; Pini et al., 1999). Em um EAC de pacientes com *depressão breve recorrente*, a fluoxetina não foi superior ao placebo para prevenir recorrências (Montgomery et al., 1994). No entanto, em estudo aberto com fluoxetina, a frequência das recorrências foi significativamente mais baixa (Stamenkovic et al., 2001). Num EAC de *depressão menor*, a paroxetina mostrou taxas de respostas mais altas, em comparação à maprotilina, mas não foi incluída comparação com placebo (Szegedi et al., 1997). Num EAC em adultos idosos com *depressão menor*, a paroxetina melhorou, em grande parte e mais rapidamente, os sintomas depressivos do que placebo mais controle clínico (Williams et al., 2000).

Por causa dos dados limitados de estudos controlados para transtornos depressivos menores, não podem

ser dadas recomendações de tratamento baseadas em evidências nesse ponto. Podem ser úteis a monitoração próxima e a terapia de resolução de problemas para casos com início recente, e vale a pena tentar um dos antidepressivos bem tolerados em casos mais crônicos e sem remissão. Justificam-se os EACs de antidepressivos em populações bem definidas, o que também vale para o tratamento de transtorno de ajuste com humor depressivo (Jones et al., 1999).

Declaração de conflitos de interesse

A preparação destas diretrizes da WFSBP não recebeu recursos financeiros de nenhuma organização comercial.

Referências

- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1993) Depression Guidelines Panel. Depression in Primary Care: Clinical Practice Guideline No. 5. AHCPR pub. No. 93-0550. Rockville, MD.
- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research) (1999) Evidence Report on Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. San Antonio Evidence-Based Practice Center. Washington, DC, AHCPR, Evidence-Based Practice Centers. AHCPR pub. No. 99-E014.
- Akiskal HS (1994) Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl 4): 46-52.
- Akiskal HS, Cassano GB (1997) (eds) *Dysthymia and the Spectrum of Chronic Depressions*. Guilford Press, New York.
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F (1995) Switching from ‘unipolar’ to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52: 114-123.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L (1995) Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152: 1130-1138.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (1998) Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37 (Suppl): 63S-83S.
- American Psychiatric Association (1994a) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV). American Psychiatric Press, Washington, D.C.
- American Psychiatric Association (1994b) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151 (Suppl 12): 1-36.
- American Psychiatric Association (2000) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 157 (April 2000 Suppl): 1-45.
- Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF (2000) 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* 14: 3-20.
- Andrews G (2001) Should depression be managed as a chronic disease? *BMJ* 322: 419-421.
- Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19 (Suppl 2): 47-52.
- Angst J (1999) Major depression in 1998: are we providing optimal therapy? *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 6): 5-9.
- Angst J, Ernst C (1993) Current concepts of the classification of affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 211-215.
- Angst J, Hochstrasser B (1994) Recurrent brief depression: the Zurich Study. *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl): 3-9.
- Angst J, Merikangas K (1997) The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 45: 31-39.
- Angst J, Felder W, Frey R, Stassen HH (1978) The course of affective disorders. I. Change of diagnosis of monopolar, unipolar, and bipolar illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 226: 57-64.

- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR (2000) Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry* 41 (Suppl 1): 39-47.
- Bauer M, Helmchen H (2000) General principles of the treatment of depressive and manic disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 305-316.
- Bauer M, Priebe S, Berghöfer A, Bschor T, Kiesslinger U, Whybrow PC (2001) Subjective response to and tolerability of long-term supraphysiological doses of levothyroxine in refractory mood disorders. *J Affect Disord* 64: 35-42.
- Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders (2002) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatr* 3: 5-43.
- Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe AA, Sjodin I (1994) Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1250-1254.
- Bezhlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ (1996) *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Hogrefe & Huber Publishers, Seattle.
- Birch NJ, Grof P, Hullin RP, Kehoe RF, Schou M, Srinivasan DP (1993) Lithium prophylaxis: proposed guidelines for good clinical practice. *Lithium* 4: 225-230.
- Bocchetta A, Ardaur R, Burrai C, Chillotti C, Quesada G, Del Zompo M (1998) Suicidal behavior on and off lithium prophylaxis in a group of patients with prior suicide attempts. *J Clin Psychopharmacol* 18: 384-389.
- Brunello N, Burrows GD, Jönsson CPB, Judd LL, Kasper S, Keller MB, Kupfer DJ, Lecrubier Y, Mendlewicz J, Montgomery SA, Nemeroff CB, Preskorn S, Racagni G, Rush AJ (1995) Critical issues in the treatment of affective disorders. *Depression* 3: 187-198.
- Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, Dew MA, Reynolds CF 3rd (2001) Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. *Depress Anxiety* 13: 38-44.
- Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G (2001) Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3. Update Software, Oxford.
- CANMAT (Canadian Psychiatric Association and the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) (2000) *Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders*. *Can J Psychiatry* 46 (Suppl 1): 1S-90S.
- Coppen A (2000) Lithium in unipolar depression and the prevention of suicide. *J Clin Psychiatry* 61 (Suppl 9): 52-56.
- Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C (1990) Long-term lithium and mortality. *Lancet* 335: 1347.
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM (1999) Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 100: 406-417.
- Dawson R, Lavori PW, Coryell WH, Endicott J, Keller MB (1998) Maintenance strategies for unipolar depression: an observational study of levels of treatment and recurrence. *J Affect Disord* 49: 31-44.
- DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) (2000) *Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie* (Gaebel W, Falkai P, Redaktion) Band 5. *Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen*. Steinkopff, Darmstadt.
- Dunner DL (1998) Lithium carbonate: maintenance studies and consequences of withdrawal. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 6): 48-55.
- Edwards JG, Anderson I (1999) Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57: 507-533.
- Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Canestrari R, Morphy MA (1994) Cognitive behavioral treatment of residual symptoms in primary major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 151: 1295-1299.
- Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Conti S, Belluardo P (1998) Prevention of recurrent depression with cognitive behavioral therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 55: 816-820.
- Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R (1998) Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 59: 229-232.
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1990) Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1093-1099.
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 48: 851-855.
- Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1993) Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *J Affect Disord* 27: 139-145.
- Frank E, Thase ME, Spanier C, Cyranowski JM, Siegel L (2000) Psychotherapy of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 348-363.
- Geiselmann B, Bauer M (2000) Subthreshold depression in the elderly: qualitative or quantitative distinction? *Compr Psychiatr* 41 (Suppl 1): 32-38.
- Georgotas A, McCue RE, Cooper TB (1989) A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 46: 783-786.
- Gilaberte I, Montejó AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, Martin-Santos R, Santiso A, Noguera R, Casais L, Perez-Camo V, Arias M, Judge R, Fluoxetine Long-Term Study Group (2001) Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 21: 417-424.
- Gitlin M (1999) Lithium and the kidney. An updated review. *Drug Safety* 20: 231-243.
- Goodwin FK, Jamison KR (1990) *Manic-depressive illness*. Oxford University Press, New York.
- Greenhouse JB, Stangl D, Kupfer DJ, Prien RF (1991) Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 48: 313-318.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1996a) Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 40: 179-190.
- Greil W, Sassim N, Ströbel-Sassim (1996b) *Manic-Depressive Illness: Therapy with Carbamazepine*. Thieme, Stuttgart, New York.
- Grof P (1998) Has the effectiveness of lithium changed? Impact of the variety of lithium's effects. *Neuropsychopharmacol* 19: 183-188.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Möller HJ, WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders (In Press) *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of bipolar disorders, Part 1: Acute treatment of bipolar depression*. *World J Biol Psychiatry*.
- Haddad PM (2001) Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf* 24: 183-197.
- Hellerstein DJ, Yanowitch P, Rosenthal J, Samstag LW, Maurer M, Kasch K, Burrows L, Poster M, Cantillon M, Winston A (1993) A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in the treatment of dysthymia. *Am J Psychiatry* 150: 1169-1175.
- Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, Wade AG, Andersen M, Pedersen SF, Swart JC, Nil R (2001) Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 178: 304-310.
- Howland RH (1991) Pharmacotherapy of dysthymia: a review. *J Clin Psychopharmacol* 11: 83-92.
- Jarrett RB, Kraft D, Doyle J, Foster BM, Eaves GG, Silver PC (2001) Preventing recurrent depression using cognitive therapy with and without a continuation phase: a randomized clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 58: 381-388.
- Jefferson JW, Greist JH, Ackerman DL, Carroll JA (1987) *Lithium Encyclopedia for Clinical Practice (Second Edition)*. American Psychiatric Press Inc, Washington, D.C.
- Jones R, Yates WR, Williams S, Zhou M, Hardman L (1999) Outcome for adjustment disorder with depressed mood: comparison with other mood disorders. *J Affect Disord* 55: 55-61.
- Judd LL (1997) The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 54: 989-991.

- Judd LL, Akiskal HS (2000) Delineating the longitudinal structure of depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds. *Pharmacopsychiatry* 33: 3-7.
- Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, Brown JL (1994) Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder? *J Clin Psychiatry* 55 (Suppl): 18-28.
- Judd LL, Paulus MP, Wells KB, Rapaport MH (1996) Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Am J Psychiatry* 153: 1411-1417.
- Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55: 694-700.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB (2000) Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 157: 1501-1504.
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A (1982) Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1065-1069.
- Katon W, Rutter C, Ludman EJ, Von Korff M, Lin E, Simon G, Bush T, Walker E, Unutzer J (2001) A randomized trial of relapse prevention of depression in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 58: 241-247.
- Keller MB, Shapiro RW (1982) "Double depression": superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 139: 438-442.
- Keller MB, Lavori PW, Rice J, Coryell W, Hirschfeld RMA (1986) The persistent risk of chronicity in recurrent episodes of nonbipolar major depressive disorder: a prospective follow-up. *Am J Psychiatry* 143: 24-28.
- Keller MB, Klein DN, Hirschfeld RM, Kocsis JH, McCullough JP, Miller I, First MB, Holzer CP 3rd, Keitner GI, Marin DB, Shea T (1995a) Results of the DSM-IV mood disorders field trial. *Am J Psychiatry* 152: 843-849.
- Keller MB, Harrison W, Fawcett JA, Gelenberg A, Hirschfeld RM, Klein D, Kocsis JH, McCullough JP, Rush AJ, Schatzberg A, et al (1995b) Treatment of chronic depression with sertraline or imipramine: preliminary blinded response rates and high rates of undertreatment in the community. *Psychopharmacol Bull* 31: 205-212.
- Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Rush AJ, Thase ME, Kocsis JH, Markowitz JC, Fawcett JA, Koran LM, Klein DN, Russell JM, Kornstein SG, McCullough JP, Davis SM, Harrison WM (1998a) The treatment of chronic depression, part 2: a double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 59: 598-607.
- Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, Schatzberg A, Russell J, Hirschfeld R, Klein D, McCullough JP, Fawcett JA, Kornstein S, LaVange L, Harrison W (1998b) Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1665-1672.
- Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelenberg AJ, Markowitz JC, Nemeroff CB, Russel JM, Thase ME, Trivedi MH, Zajecka J, Blalock J, Borian FE, DeBattista C, Fawcett J, Hirschfeld RMA, Jody DN, Keitner G, Kocsis JH, Koran LM, Kornstein SG, Manber R, Miller I, Ninan PT, Rothbaum BA, Rush J, Schatzberg AF, Vivian D (2000) A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med* 342: 1462-1470.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51: 8-19.
- Kiloh LG, Andrews G, Neilson MD (1988) The long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 153: 752-757.
- Klerman GL, Weissman MM (1989) Increasing rates of depression. *JAMA* 261: 2229-2235.
- Klein DN, Taylor EB, Harding K, Dickstein S (1988) Double depression and episodic major depression: demographic, clinical, familial, personality, and socioenvironmental characteristics and short-term outcome. *Am J Psychiatry* 145: 1226-1231.
- Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM (1999) Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 60: 249-255.
- Kocsis JH (1998) Geriatric dysthymia. *J Clin Psychiatry* 59 (Suppl 10): 13-15.
- Kocsis JH, Friedman RA, Markowitz JC, Leon AC, Miller NL, Gniwesch L, Parides M (1996) Maintenance therapy for chronic depression. A controlled clinical trial of desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 53: 769-774.
- Kovacs M, Devlin B, Pollock M, Richards C, Mukerji P (1997) A controlled family history study of childhood-onset depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54: 613-623.
- Kupfer DJ (1993) Management of recurrent depression. *J Clin Psychiatry* 54 (Suppl 2): 29-33.
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM (1989) The advantage of early treatment intervention in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 46: 771-775.
- Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, McEachran AB, Grochocinski VJ (1992) Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49: 769-773.
- Lam RW, Levitt AJ (1999) (eds) Canadian Consensus Guidelines for the Treatment of Seasonal Affective Disorder. Clinical & Academic Publishing, Vancouver, BC, Canada.
- Lazarus JH (1998) The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 8: 909-913.
- Lejoyeux M, Ades J (1997) Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 7): 11-15.
- Lima MS, Moncrieff J (2001) Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Update Software, Oxford.
- Marraccini RL, Reynolds CF 3rd, Houck PR, Miller MD, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mazumdar S, Kupfer DJ (1999) A double-blind, placebo-controlled assessment of nortriptyline's side-effects during 3-year maintenance treatment in elderly patients with recurrent major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 14: 1014-1018.
- Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush AJ, Markowitz JC, Schlager DS, Kornstein SG, Davis SM, Harrison WM, Keller MB (1998) The treatment of chronic depression, part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry* 59: 608-619.
- Miller NL, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Dauber S, Markowitz JC (2001) Maintenance desipramine for dysthymia: a placebocontrolled study. *J Affect Disord* 64: 231-237.
- Montgomery SA (1994) Long-term treatment of depression. *Br J Psychiatry* 165 (Suppl 26): 31-36.
- Montgomery SA (1999) New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 14): 10-15.
- Montgomery SA, Dunbar G (1993) Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8: 189-195.
- Montgomery DB, Roberts A, Green M, Bullock T, Baldwin D, Montgomery SA (1994) Lack of efficacy of fluoxetine in recurrent brief depression and suicidal attempts. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 211-215.
- Montgomery SA, Reimitt PE, Zivkov M (1998) Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 63-73.
- Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD (1999) Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156: 1000-1006.
- Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl C, Thau K, Volk J, Wolf R, Wolf T (1992) The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr Scand* 86: 218-222.
- Müller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B, Schou M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R (1994) Mortality during initial and during later lithium treatment: A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients (IGSLI). *Acta Psychiatr Scand* 90: 295-297.
- Nierenberg AA (2001) Long-term management of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 6): 17-21.

- NIMH Consensus Development Conference (1985) Consensus Development Conference Statement. Mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences. *Am J Psychiatry* 142: 469-476.
- Nobler MS, Sackeim HA (2000) Electroconvulsive therapy. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 425-434.
- Paykel ES (2001) Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull* 57: 145-159.
- Paykel ES, Scott J, Teasdale JD, Johnson AL, Garland A, Moore R, Jenaway A, Cornwall PL, Hayhurst H, Abbott R, Pope M (1999) Prevention of relapse in residual depression by cognitive therapy. A controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 56: 829-835.
- Peretti S, Judge R, Hindmarch I (2000) Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 403 (Suppl 2000): 17-25.
- Pini S, Perkonig A, Tansella M, Wittchen HU, Psich D (1999) Prevalence and 12-month outcome of threshold and subthreshold mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 56: 37-48.
- Placidi GF, Lenzi A, Lazzarini F, Cassano GB, Akiskal HS (1986) The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 47: 490-494.
- Prien RF, Kocsis JH (1995) Long-term treatment of mood disorders. In: Floyd EB, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. Raven, New York, pp 1067-1079.
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE (1984) Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 41: 1096-1104.
- Rapaport MH, Judd LL (1998) Minor depressive disorder and subsyndromal depressive symptoms: functional impairment and response to treatment. *J Affect Disord* 48: 227-232.
- Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Katz IR, Lebowitz BD (2001) Chronic depression in the elderly: approaches for prevention. *Drugs Aging* 18: 507-514.
- Reynolds CF 3rd, Frank E, Perel JM, Imber SD, Cornes C, Miller MD, Mazumdar S, Houck PR, Dew MA, Stack JA, Pollock BG, Kupfer DJ (1999a) Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years. *JAMA* 281: 39-45.
- Reynolds CF 3rd, Perel JM, Frank E, Cornes C, Miller MD, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Pollock BG, Dew MA, Kupfer DJ (1999b) Three-year outcomes of maintenance nortriptyline treatment in late-life depression: a study of two fixed plasma levels. *Am J Psychiatry* 156: 1177-1181.
- Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 44: 77-87.
- Rush AJ (1999) Strategies and tactics in the management of maintenance treatment for depressed patients. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 14): 21-26.
- Rush AJ, Kupfer DJ (2001) Strategies and tactics in the treatment of depression. In: Gabbard GO (ed) *Treatment of Psychiatric Disorders*. Third Edition. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, pp 1417-1439.
- Rush AJ, Thase ME (1997) Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 58 (Suppl 13): 14-22.
- Sadek N, Bona J (2000) Subsyndromal symptomatic depression: a new concept. *Depress Anxiety* 12: 30-39.
- Sherbourne CD, Wells KB, Hays RD, Rogers W, Burnam MA, Judd LL (1994) Subthreshold depression and depressive disorder: clinical characteristics of general medical and mental health specialty outpatients. *Am J Psychiatry* 151: 1777-1784.
- Schou M (1989) Lithium prophylaxis: myths and realities. *Am J Psychiatry* 146: 573-576.
- Schou M (1997) Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54: 9-13.
- Schou M (2000) Suicidal behavior and prophylactic lithium treatment of major mood disorders: a review of reviews. *Suicide Life Threat Behav* 30: 289-293.
- Scott J (1988) Chronic depression. *Br J Psychiatry* 153: 287-297.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J (1999) Developing guidelines. *BMJ* 318: 593-596.
- Shergill SS, Katona CLE (2000) Pharmacotherapy of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (eds) *Contemporary Psychiatry*. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 317-336.
- Shrivastava RK, Cohn C, Crowder J, Davidson J, Dunner D, Feighner J, Kiev A, Patrick R (1994) Long-term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14: 322-329.
- Simhandl C, Denk E, Thau K (1993) The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord* 28: 221-231.
- Solomon DA, Bauer MS (1993) Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 16: 515-540.
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J (1997) Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1001-1006.
- Souza FGM, Goodwin GM (1991) Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 158: 666-675.
- Spina E, Pisani F, Perucca E (1996) Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 31: 198-214.
- Stamenkovic M, Pezawas L, de Zwaan M, Aschauer HN, Kasper S (1998) Mirtazapine in recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 39-40.
- Stamenkovic M, Blasbichler T, Riederer F, Pezawas L, Brandstatter N, Aschauer HN, Kasper S (2001) Fluoxetine treatment in patients with recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 16: 221-226.
- Szegedi A, Wetzel H, Angersbach D, Philipp M, Benkert O (1997) Response to treatment in minor and major depression: results of a double-blind comparative study with paroxetine and maprotiline. *J Affect Disord* 45: 167-178.
- Teasdale JD, Segal ZV, Williams JM, Ridgeway VA, Soulsby JM, Lau MA (2000) Prevention of relapse / recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. *J Consult Clin Psychol* 68: 615-623.
- Terra JL, Montgomery SA (1998) Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebocontrolled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13: 55-62.
- Thase ME (1999) Long-term nature of depression. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 14): 3-9.
- Thase ME, Fava M, Halbreich U, Kocsis JH, Koran L, Davidson J, Rosenbaum J, Harrison W (1996) A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 53: 777-784.
- Thies-Flechtner K, Muller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W (1996) Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 29: 103-107.
- Tondo L, Jamison KR, Baldessarini RJ (1997) Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci* 836: 339-351.
- Trivedi MH, Kleiber BA (2001) Algorithm for the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 62 (Suppl 6): 22-29.
- Vallejo J, Gasto C, Catalan R, Salamero M (1987) Double-blind study of imipramine versus phenelzine in melancholias and dysthymic disorders. *Br J Psychiatry* 151: 639-642.
- Versiani M, Amrein R, Stabl M (1997) Moclobemide and imipramine in chronic depression (dysthymia): an international double-blind, placebo-controlled trial. International Collaborative Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 12: 183-193.
- Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML, Florio L (1988) The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry* 145: 815-819.
- Wells KB, Burnam MA, Rogers W, Hays R, Camp P (1992) The course of depression in adult outpatients. Results from the Medical Outcomes Study. *Arch Gen Psychiatry* 49: 788-794.
- Williams JW Jr, Barrett J, Oxman T, Frank E, Katon W, Sullivan M, Cornell J, Sengupta A (2000) Treatment of dysthymia and minor depression

- in primary care: A randomized controlled trial in older adults. JAMA 284: 1519-1526.
- Wittchen HU (2000) Epidemiology of affective disorders. In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius (eds) Contemporary Psychiatry. Vol. 3. Springer, Heidelberg, pp 231-241.
- WHO (World Health Organization) (1991) Tenth revision of the international classification of diseases, Chapter V (F): Mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva.
- World Psychiatric Association Dysthymia Working Group (1995) Dysthymia in clinical practice. Br J Psychiatry 166: 174-183.